



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI MEME KANSERİ OLGULARDA PET-CT ve MR
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN AKSİLLER LENF NODU
CERRAHİSİ YÖNTEMİNE KATKISI**

Dr. MEHMET TARIK BARAN

UZMANLIK TEZİ

Rize-2020



**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI MEME KANSERİ OLGULARDA PET-CT ve MR
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN AKSİLLER LENF NODU
CERRAHİSİ YÖNTEMİNE KATKISI**

Dr. MEHMET TARIK BARAN

UZMANLIK TEZİ

**Danışman: PROF. DR. AHMET PERGEL
Yrd. Danışman: DOÇ.DR. GÖKHAN DEMİRAL**

Rize–2020

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MEMENİN ANATOMİSİ.....	4
2.1.1. Memenin arteriyel kanlanması.....	5
2.1.2. Memenin venöz dolaşımı.....	6
2.1.3. Memenin innervasyonu.....	7
2.2. MEMENİN FİZYOLOJİSİ.....	9
2.3. MEMENİN LENFATİK SİSTEMİ VE AKSİLLA.....	10
2.3.1. Yüzeyel lenf dolaşımı.....	10
2.3.2. Derin lenf dolaşımı.....	11
2.3.3. Aksiller lenf dolaşımı.....	11
2.3.4. İnternal mamarial lenf nodları.....	13
2.3.5. Diğer lenf yolları.....	13
2.4. MEME KANSERİ.....	14
2.4.1. Etyoloji ve Epidemiyoloji.....	14
2.4.2. Patoloji.....	21

2.4.3. Meme Kanserinde Klinik.....	24
2.4.4. Meme Kanserinde Yayılım.....	28
2.4.5. Meme Kanseri Tanısında Kullanılan invaziv Girişimler.....	30
2.4.6. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler.....	31
2.4.7. Meme Kanserinde Evreleme Yöntemi.....	33
2.4.8. Meme Kanserinde Tedavi Yöntemleri.....	38
2.5. MEME KANSERİ TANISINDA KULLANILAN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	40
2.6. MEME KANSERİNDE TANISAL OLARAK KULLANILAN NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	43
2.7. MEME KANSERİ TANI VE EVRELEMESİNDE KULLANILAN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE MR GÖRÜNTÜLEME.....	46
2.8. MEME KANSERİNDE KULLANILAN CERRAHİ YÖNTEMLER.....	49
2.8.1. Aksillaya cerrahi yaklaşım ve sentinel lenf nodu örnekleme.....	52
2.9 AKSİLLAYA YAKLAŞIM VE CERRAHİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR...55	
2.9.1. Meme kanserinde aksilla yönelik yapılan işlemler.....	55
2.9.2. Meme kanseri ve aksiller cerrahi sonrası komplikasyonlar.....	56
2.9.3. Meme kanseri cerrahisi sonrası lenfödem.....	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1. Hasta seçimi.....	58
3.2. PET CT çekim protokolü ve görüntüleme tekniği kriterleri.....	59
3.3. MR görüntüleme tekniği.....	60
3.4. İstatistiksel analiz.....	61

4. BULGULAR.....	62
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	72
7. KAYNAKLAR.....	73
TEŞEKKÜR.....	82

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Dünya Geneli 2018 yılı içerisindeki tüm yaş ve cinsiyetlerdeki yeni kanser vakası sayısı ve kanser sebebiyle ölüm sayıları ve meme kanserinin bunun içindeki istatistiksel payı.....	1
Şekil 2: Normal meme dokusu. Meme ucu ile göğüs kafesi arasındaki mikroskopik anatomik yapılar. Pektoralis major kası fasyası, süt bezleri, ciltaltı yapılar ve Cooper ligamanı mikroskopik çizimi	5
Şekil 3: Memenin fibröz septumunun lateral kesit görünümünün şematik gösterimi.....	6
Şekil 4: Memeyi besleyen damarlar. Lateral torasik damarların yüzeysel ve derin dalları (A), İkinci ve üçüncü perforan internal mamaryal damarlar (B,C), dördüncü perforan intercostal damarlar(D).....	7
Şekil 5: Meme innervasyonunun şematik gösterimi. LKD: Lateral kütanöz dal AKD: Anetrior kütanöz dal	8
Şekil 6: Hormonal etki altında meme süt bezlerinin ve meme kanallarının gelişimi ve fizyolojisi. Genelleştirilmiş memeli embriyosundaki süt hatları. Gösterilen hatlar	

boyunca meme bezleri oluşur. a) Yenidoğan b) Ergen c) Yetişkin d) Emziren yetişkin e) Emzirme sonrası	10
Şekil 7: Aksilladaki lenf nodu gruplarının şematik	12
Şekil 8: 2018 yılında Türkiye'deki yeni kanser vaka istatistikleri.....	15
Şekil 9: 2018 Türkiye erkek cinsiyet yeni kanser vaka istatistikleri	16
Şekil 10: 2018 Türkiye kadın cinsiyet yeni kanser vaka istatistikleri	17
Şekil 11: 2018 Türkiye tüm cinsiyetlerde yeni tanı kanser vaka istatistikleri.....	17
Şekil 12: a) Fibrokistik değişiklik bileşenleri b) Sklerozan adenozis c) Apokrin metaplazi d) Normal tipte epitelyal hiperplazi. Hematoksilen ve eozin ile boyanmış. Büyütme oranları x200 (a) ; x400 (b,d)	22
Şekil 13: Meme kanserinin esas yayılma bölgeleri	29
Şekil 14: Meme Kanseri Tümör Nod Metastazı (TNM) Sınıflaması (2017) kullanılan evreleme sistemi.....	34
Şekil 15: Meme Kanserinde total mastektomi, meme başı koruyucu cerrahi, deri koruyucu cerrahide sık kullanılan insizyonlar ve cerrahi teknikleri. A) Deri koruyucu(DKM) B) Meme başı koruyucu (MBKM) mastektomi şekilleri gösterilmiştir.....	51
Şekil 16: Meme kanserinde meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu örnekleme A) Malign tümörleri çıkarmak için yapılan kesiler doğrudan tümörün üzerine veya areola çevresine yapılır. Parsiyel mastektomi tamamlandıktan sonra, kozmetik deformiteyi önlemek için parankimal defekt kapatılır. B) Sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiller disseksiyon için aksillanın tüylü deri başlangıç çizgisinin altından enine bir kesi kullanılır. Gama probu için ayrı bir kesi yapılabilir. Sentinel boyanıp işaretlendikten sonra eksize edilir.....	54

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Meme kanseri için risk faktörleri	17
Tablo 2: Primer meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması.....	23
Tablo 3: Cerrahi açıdan önemli meme hastalıkları.....	24
Tablo 4: Meme hastalığı belirti ve bulguları. Bir uzman doktora acil ve acil olmayan başvurular için İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü tarafından yapılmış yönerge.....	27
Tablo 5: Başlıca meme lezyonlarının yaşa göre insidansı.....	28
Tablo 6: Meme kanserinin klinikopatolojik subklasifikasyonu.....	32
Tablo 7: Meme kanseri için Nottingham Prognostik İndeksi (NPI)	32
Tablo 8: AJCC(American Joint Committee on Cancer) Amerikan Kanser Ortak Komitesi tarafından oluşturulan kanser evreleme rehberi 2010'dan derlenmiştir.	35
Tablo 9: AJCC(American Joint Committee on Cancer) Amerikan Kanser Ortak Komitesi 2017 evreleme sistemi	36
Tablo 10: BI-RADS(Breast imaging reporting and data system) Meme görüntüleme raporlama ve veri sistemi sınıflaması American college of radiology (ACR) tarafından 2019 da güncellenmiş hali.....	42
Tablo 11: SLNB ve ALND yapılan hastaların sınıflanması (n:113).....	63
Tablo 12: 18F FDG PET-CT'nin sensitivite, spesifite, doğruluk, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer verilmiştir(n: 113).....	64
Tablo 13: MR'ın sensitivite, spesifite, doğruluk, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer verilmiştir(n: 102).....	65
Tablo 14: MR tek başına,18F FDG PET-CT tek başına, MR ve 18F FDG PET-CT'nin birlikte sensitivite, spesifite, doğruluk, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer verilmiştir. (n: 102).....	66
Tablo 15: 18F FDG PET-CT ve patoloji sonucu çapraz tablolama (n: 102).....	66

KISALTMALAR

US: Ultrasonografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR: Manyetik Rezonans

BT: Bilgisayarlı Tomografi

HER2: Human epidermal growth factor reseptor 2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2: Cerb-2

ADC: Apparent Diffusion Coefficient = Görünür Difüzyon Katsayısı

PET-CT: Pozitron Emision Tomography- Computerized Tomography: Bilgisayarlı Tomografili Pozitron Emisyon Tomografisi

ALND: Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu

SLND: Sentinel Lenf Nodu Disseksiyonu

LKD: Lateral kütanöz dal

AKD: Anetrior kütanöz dal

HRT: Hormon replasman tedavisinin

mm: Milimetre

mm²: Milimetrekare

sn: Saniye

PACS: Picture Archiving and Communication System

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

WHO: Dünya Sağlık örgütü

FDG: Florodeoksiglukoz

ER: Estrogen Receptor : Östrojen Reseptörü

PR: Progesterone Receptor : Progesteron Reseptörü

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

BIRADS: Breast Imaging and Reporting Data System

DNA: Deoksi Nucleic Acid : Deoksi Nükleik Asit

NPI: Nottingham Prognostic Index : Nottingham Prognostik İndeksi

AJCC: American Joint Committee on Cancer : Amerikan Kanser Ortak Komitesi

DCIS: Ductal Carcinoma in Situ : Duktal Karsinoma in Situ

IHC: Immunohistochemistry : İmmünohistokimyasal

LCIS: Lobuler Carcinoma in Situ : Lobüler Karsinoma in Situ

RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction : Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

NCCN: National Comprehensive Cancer Network : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

RM: Radikal mastektomi

GRM: Genişletilmiş radikal mastektomi

MRM: Modifiye radikal mastektomi

MKC: Meme koruyucu cerrahi

AMA: American Medical Association

ACR: American college of radiology : Amerikan Radyoloji Koleji

Tc-99m: Teknesyum 99

MDP: Metilendifosfonat

Ga67: Galyum 67

Tl201: Talyum 201

SUVmax: Lezyonun içindeki maksimum aktivite yoğunluğunun kilo başına enjekte edilen FDG dozuna oranıdır

FES: F-18 fluoroestradiol

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

ART: Adjuvan Radyoterapi

n: vaka sayısı

GA: Güven Aralığı



ÖZET

Amaç: Meme kanseri tanı ve evrelemesinde kullanılan olan Bilgisayarlı Tomografi destekli Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-CT) görüntüleme ile Manyetik Rezonans (MR) görüntülemenin sentinel lenf nodu biyopsisine (SLNB) katkısı ve cerrahi planlama üzerine etkileri.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi) Ocak 2014 - Mart 2019 tarihleri arasında klinik muayene, görüntüleme ve biyopsi ile meme kanseri tanısı konmuş ve evrelemesi yapılmış, lokal ileri meme kanserli olgularda; 3 Tesla Manyetik Rezonans görüntüleme ile FDG işaretli PET-CT çekilmiş hastalar seçildi. Daha önce neoadjuvan tedavi almamış, yeni tanı alan, SLNB veya ALND yapılmış, uzak metastazı olmayan hasta grubu çalışmaya dahil edildi. Toplamda taranan yaklaşık 400 hastadan neoadjuvan tedavi almış olanlar, bilateral meme kanseri olan hastalar bu çalışmanın dışında bırakıldı. Bu grup hastalara modifiye radikal mastektomi ya da meme koruyucu cerrahi uygulandı. Aksillaya yönelik olarak tek başına SLNB ya da aksiller disseksiyon veya her ikisi birden yapıldı. PET-CT ve MR görüntülemenin tek başına veya birlikte kullanımının aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesindeki tanı değerinin SLNB veya ALND ile karşılaştırması hedeflendi. Hastaların tüm radyolojik tetkikleri retrospektif olarak nükleer tıp uzmanı ve radyolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Hastaların MR ve PET-CT görüntüleri ameliyat sonrası verilerin istatistiksel analizi SPSS (versiyon 20.0) programı aracılığıyla lojistik regresyon ve kappa analizleri kullanılarak yapıldı. ROC analizi ile kesme değeri belirlendi. İstatistiksel anlamlı fark için p değeri 0.05'ten küçük olarak kabul edildi.

Bulgular: Taranan 400 hasta içerisinden toplam 113 hasta çalışmaya dahil edildi; Ortalama yaşları $55,6 \pm 13,36$ (min-max:24-89) olarak bulundu. Hastaların 97'si

luminal, 6 tanesi HER-2 pozitif, 10 tane triple negatif idi. Hastalardan 56 tanesi sol meme 57'si sağ meme yerleşimli kanserdi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 79 tanesine ALND yapıldı. Bu hastalardan aksillası klinik ve radyolojik pozitif olan 53 tanesine doğrudan aksiller disseksiyon uygulandı. Klinik ve radyolojik negatif olan 60 hastaya SLNB yapıldı. Bu hastalardan 26 hastaya işlem sonucunda aksiller disseksiyon eklendi. Bu hastalardan 9 tanesine frozen işlemi neticesi metastatik gelmesi 3 tanesine şüpheli olması, 11 tanesine ise hiç boyanmaması sebebiyle, 3 tanesine işlem sırasında aksillada palpabl şüpheli lenf nodlarının saptanması üzerine ALND eklendi. Aksilla patoloji sonucu 58 hastada pozitif 55 tanesinde negatif çıkmış. Pozitif olanların 49'u luminal (%84,5), 5 tane HER-2 pozitif, 4 tane triple negatifti. Aksilla negatif olanların 48'i luminal, 1 adet HER-2 pozitif, 6 triple negatif mevcuttu. Hastaların tamamında PET-CT mevcuttu. Patoloji sonucu aksilla pozitif olan 58 hastanın 47 (%81) tanesini metastatik olarak doğru değerlendirdi. Diğer 11 (%19) hastada ise yanlış negatif sonuç verdi. Aksilla negatif 55 hastanın 4'ünde (%7,3) PET-CT yanlış pozitif sonuç verdi. Hastaların 51'inde (%92,7) PET-CT patoloji ile uyumlu negatif olarak bulundu. PET-CT'nin yanlış negatif sonuç verdiği 11 hastada lenf nodu kısa çapının ortalama değeri 5,1 mm (standart deviasyon (sd) : 0,9 mm) olarak bulundu. PET-CT'nin aksiller lenf nodunu saptamada sensitivitesi %84,06 bulundu. PET-CT ile patoloji arasında aksiller lenf nodunu saptamadaki uyum analizinde kappa değeri 0,735 ($p<0,001$) bulundu. Hastaların 102 tanesinde MR görüntüleme mevcuttu. ALND yapılan hastaların 11 tanesinde eski raporları olmasına karşın MR görüntülerine sistemden ulaşamadı. Patolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı tanısı almış 52 hastanın 30 (%57,7) tanesinde patoloji ile aynı pozitifliği yakalamış. MR görüntülemenin aksilla lenf nodu metastazını kaçırdığı yani patolojinin pozitif MR görüntülemenin negatif değerlendirdiği 22 hastada lenf nodu kısa çap ortaması 9,69 median 8 mm (interquartile range (IR): 4 mm) olarak bulundu. Aksilla lenf nodu metastazı olmayan 50 hastanın 48 (%96) tanesini doğru saptadı. İki hastada (%4) MR yanlış pozitif sonuç verdi.

Sonuç: 18F FDG PET-CT ve MR aksillaya yaklaşımda cerrahi seçim için iyi bir seçenek olmakla birlikte, çalışmamız aksilla klinik negatif hastalarda ALND kararını vermede SLNB'nin yerini alamayacağını düşündürmektedir. Özellikle PET-CT ve MR'ın birlikte kullanıldığında, aksillanın cerrahi yönetimindeki katkısı gelecekte yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalar ile daha da netleşecektir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, Meme Cerrahisi, Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), PET-CT, MR

ABSTRACT

Objective: The study aims to discriminate malignant or benign axillary lymph nodes that caused by breast cancer by using breast MR, PET-CT and sentinel lymph node biopsy. By using MR and PET-CT imaging we try to avoid of having axillary dissection. We try to see how imaging methods contribute to our surgery management.

Material and Method: Among the cases that were diagnosed and staged with clinical examination, imaging, and biopsy at the hospital (Recep Tayyip Erdoğan University Education and Research Hospital) between the years of January 2014 and March 2019, locally advanced cases that are; Patients with FDG labeled PET-CT with 3 Tesla Magnetic Resonance imaging were selected. The group of patients who had not previously received neoadjuvant therapy, had new diagnosed, had SLNB or ALND, axillary region pathologies and had no distant metastasis were evaluated retrospectively. Of the 400 patients scanned in total, exception of; that treated neoadjuvant, those who have bilateral breast cancer. We can summary classify surgery to the breast was; modified radical mastectomy,

breast-sparing surgery. For the axillary surgery we classify; just sentinel lymph node sampling with or without axillary lymph node dissection. It was aimed to compare the diagnostic value of the evaluation of axillary lymph nodes by using PET-CT and MR imaging alone or in combination with SLNB or ALND. All radiological examinations of the patients were evaluated retrospectively blindly by the nuclear medicine specialist and radiologist. Analysis of data analysis SPSS (version 20.0) program logistics analysis and kappa analysis were done. The cut-off value was determined by ROC analysis. For statistically significant difference, p value was accepted as less than 0.05.

Results: A total from 400 of 113 patients were scanned; average age was 55.6 ± 13.36 (min-max: 24-89). Of 113 patients, 97 were luminal, 6 were HER-2 positive, and 10 triple negative. 56 had lesions on the left and 57 on the right breast. The number of patients who underwent axillary dissection was 79. Of these patients, 53 patients with axillary clinical and radiological positive were directly axillary dissection. SLNB was performed in 60 patients who were clinically and radiologically negative. Of these patients, axillary dissection was added to 26 patients at the end of the procedure. ALND was added to 9 of these patients due to frozen metastatic results due to the frozen procedure, 3 suspects, and 11 of them were not stained at all, and 3 palpable lymph nodes in the axilla were detected during the procedure. The result of axilla pathology was positive in 58 patients and negative in 55 of them. Of the positive, 49 were luminal (84.5%), 5 were HER-2 positive and 4 were triple negative. 48 of the axilla negative ones were luminal, 1 HER-2 positive, 6 triple negative. All 113 patients had PET-CT. It was correctly caught 47 (81%) of 58 patients with axilla positive, and gave false negative results in 11 (19%) patients. PET-CT gave false positive results in 4 (7.3%) of 55 patients with axilla negative. PET-CT was found to be negative in 51 patients (92.7%) compatible with pathology. The average value of lymph node short diameter was 5.1 (standard derivation (sd): 0.9 cm) in 11 patients with PET-CT with false negative results. The sensitivity of PET-CT in detecting axillary

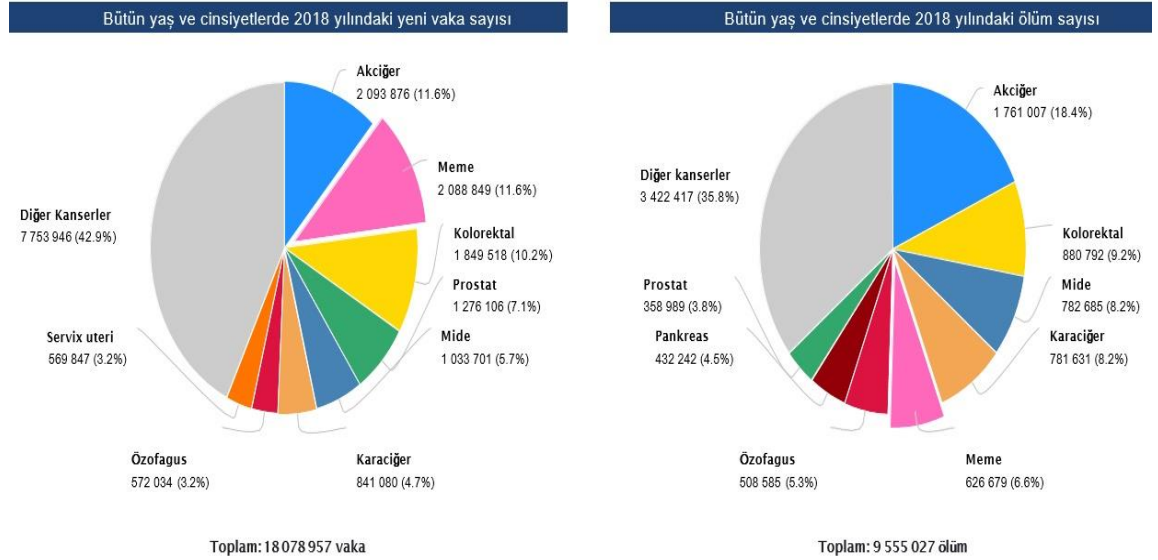
lymph node was 84.06%. In the compliance analysis in detecting axillary lymph node between PET-CT and pathology, the kappa value was found to be 0.735 ($p < 0.001$). 102 of 113 patients had MR imaging. Pathologically diagnosed axillary lymph node metastasis, 30 of the 52 patients (57.7%) had the same positivity as pathology. In 22 patients whose MR imaging missed the axilla lymph node metastasis, in which the pathology was considered negative for positive MR imaging, the mean lymph node short-diameter mean was 9.69 median 8 mm (interquartile range (IR): 4 mm). 48 of the 50 patients without axilla lymph node metastasis (96%) correctly informed. MR was positive in 2 patients (4%).

Conclusion: Although ^{18}F FDG PET-CT and MR are a good option for surgical selection in the approach to axilla, our study suggests that they cannot replace SLNB in making ALND decisions in axilla clinical negative patients. Especially when PET-CT and MR are used together, the contribution of axillary surgical management will become clearer with the studies with wider participation in the future.

Keywords: Breast cancer, Breast surgery, Sentinel lymph node biopsy (SLNB), PET-CT, MR

1.GİRİŞ

Meme kanseri, dünyada akciğer kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci malignitedir ve her yıl iki milyondan fazla yeni vaka görülmektedir. ¹(Şekil 1) Aynı zamanda meme kanseri dünyada kadınlarda kanser sebebiyle ölümlerin en başta gelen sebebidir. ² Amerika Birleşik Devletlerinde ise meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir fakat kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada gelen kanser çeşididir. Meme kanseri tanısı konduktan sonra evreleme ve hastalığın yönetimi, hastalığın seyri konusunda çok önemlidir. Teşhis, klinik belirtiler, ayırıcı tanı ve evreleme hastalığın seyrinde çok önemli rol oynar. Meme kanseri risk faktörleri, meme kanseri şüphesi olan vakaların tanısız değerlendirilmesi, in situ ve invaziv meme kanseri tedavi yaklaşımları ve adjuvan tedavi kararları verilirken prognostik ve prediktif faktörlerin kullanımı gibi konular birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir.



Şekil 1: Dünya Geneli 2018 yılı içerisindeki tüm yaş ve cinsiyetlerdeki yeni kanser vakası sayısı ve kanser sebebiyle ölüm sayıları ve meme kanserinin bunun içindeki istatistiksel payı. ¹

Meme kanserinin yönetimi ve prognozunda belirli faktörler önemli rol oynar. Bunlardan en önemlileri tümörün büyüklüğü ve derecesi, hormonal (endokrin) reseptör durumu, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) durumu, aksiller lenf nodu tutulumu ve metastazdır. Opere edilebilir meme kanseri olgularında 25 yıllık takipte ilk 5 yıl içindeki ölüm riski 4 faktör ile bağımlı olarak bulunmuş. Bunlar tümör boyutu, histolojik grade, ilgili aksiller lenf nodu sayısı ve yaş olarak belirlenmiş. Çalışmada 10-15 yıllık izlemden sonra ise sadece tanı yaşı ölüm riskine etkili faktör olarak değerlendirilmiş.³ Node negatif meme kanserinde tümör boyutu 1 cm den küçük ise 10 yıllık hastaliksız sağkalım %90 civarındadır.² Günümüzde teknolojinin sağladığı kolaylıklar ve yeni bilimsel çalışmalar ile prognostik faktörler ve hasta yönetiminde immünohistokimyasal parametrelerin ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin de yardımı ile uygun tedavi yaklaşımları sürekli güncellenmektedir. Aksillanın durumu tedavi yönteminin belirlenmesi ve cerrahi tekniğin seçiminde çok önemlidir.

Evreleme ve hastalığın derecesinin belirlenmesinde aksiller yayılım ve uzak metastaz çok önemlidir. Evreleme, tanı, yeniden evrelemede ve tedavi protokolü oluşturmada radyoloji çok önemli bir yere sahiptir. Teşhis kısmında daha çok meme ultrasonografisi, mammografi kullanılırken evreleme ve yeniden evrelemede PET-CT (Pozitron Emisyon Tomografisi) ve MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) öne çıkabilmektedir. Diğer radyolojik yöntemler ve girişimsel işlemlerde tanıyı doğrulamada yardımcı faktörlerdir. Her ne kadar aksiller değerlendirme konusunda radyolojik yöntemler öne çıksa da kesin tanı genellikle cerrahi eksizyon ile olabilmektedir.

Cerrahi tedavide primer kitleye yönelik ve aksillaya yönelik girişimler yapılır. Aksillaya yönelik cerrahide Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu (ALND) ve Sentinel Lenf Nodu Disseksiyonu (SLND) yapılır. ALND de aksiller düzeylerdeki çok sayıda nodu alınırken, SLND de isosulfan blue ile boyanmış birkaç adet lenf nodu hatta bazen bir tek lenf nodu bile yeterli olabiliyor. Aksillar girişimlerin

hastalığın yönetimi ve seyrinde çok önemli bir yere sahiptir. Meme kanseri tanı ve tedavi yöntemleri geliştikçe sağkalım süresi de artmaktadır. Sağkalım süresi uzadıkça uzun vadede ortaya çıkan komplikasyonlar hayat kalitesini ciddi anlamda bozar. Bunda aksiller yönetimin çok önemli bir yeri vardır. Meme kanserinde uzun vadede en önemli komplikasyonlardan biri de lenfödemdir. Birçok çalışma ile lenfödeme neden olan faktörler belirlenmeye çalışıldı. Tsai ve arkadaşları bunun sebeplerini ve sonuçlarının kısa bir metaanaliz ile belirledi. Bunun sonucunda meme kanserinde kolda lenfödeme gelişimine sebep olan birkaç risk faktörü belirlendi. Bunlar; aksiller disseksiyonu da içine alan mastektomi, radyoterapi alınması ve pozitif lenf düğümlerinin varlığı olarak belirlendi. Cerrahlar arasında en çok kabul göreni ise aksiller lenf nodu disseksiyonudur. ⁴ Bu çalışmada öneri olarak uzun vadede sentinel lenf nodu örneklenmesi (SLND) ile aksillar kurajın (ALND) lenfödeme oluşmasına etkisinin karşılaştırılması önerilmiştir. Nitekim sonraki çalışmalarda bu konuya değinilmiş ve komplikasyonların yönetiminde aşama kaydedilmiştir. Bu öneriyi dikkate alan Takamaru ve arkadaşları sadece node negatif sentinel lenf nodu örnekleme (SLND) ile sentinel negatif olan aksilla negatif lenf nodu disseksiyonu (ALND) olan hastalar arasında cerrahi sonrası morbidite düzeylerini karşılaştırdı. Bu çalışmanın sonucunda 3 yıllık takip süresi boyunca cerrahi sonrası morbidite sonuçlarına göre ALND tedavi yaklaşımına kıyasla SLND nin üstünlüğünü göstermiştir. ⁵ Böylece aksiller yönetimin sadece nüks ve sağkalım üzerine değil aynı zamanda cerrahi sonrası morbidite üzerine de ciddi etkilerinin olduğu kanısını ortaya çıkarmıştır.

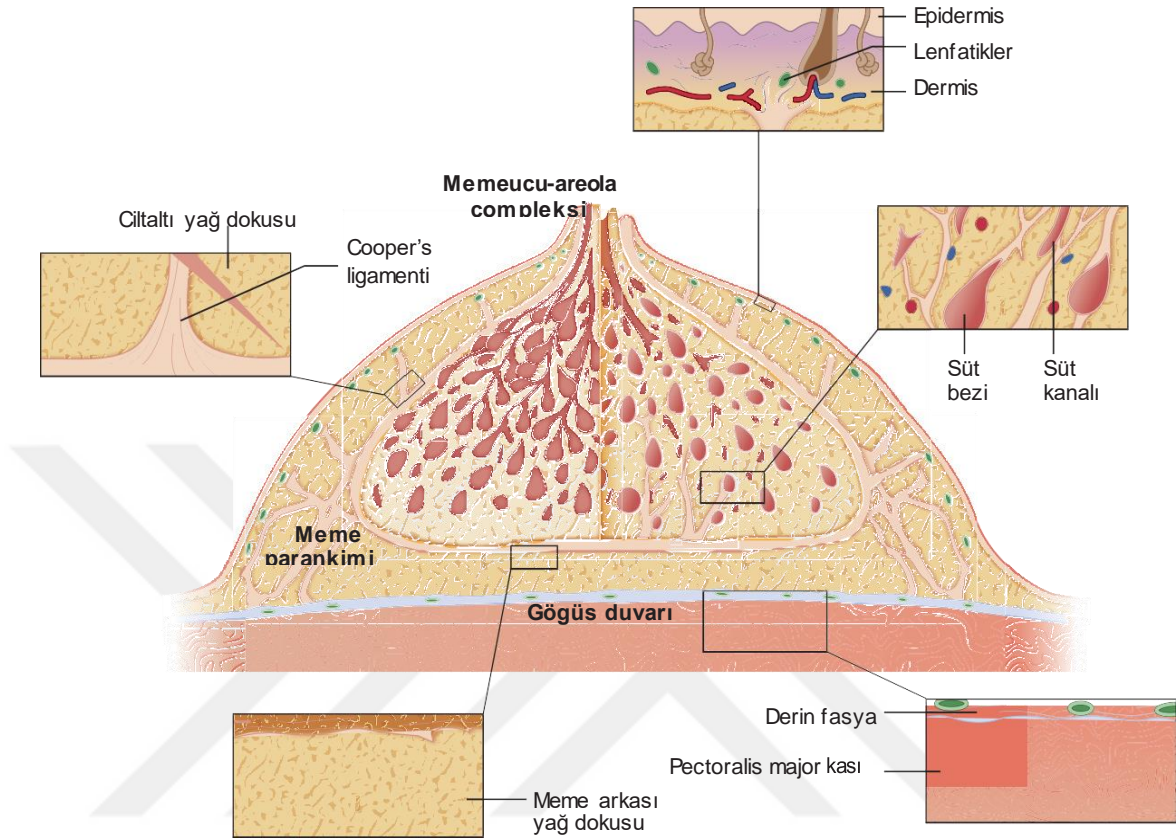
Bizim bu çalışmadaki amacımız aksillaya yönelik tanı ve evrelemede kullanılan radyolojik modalitelerin analizlerini yaparak meme kanseri olan hastalarda lokal ileri evrelemede yardımcı bir yöntem olan sentinel lenf nodu disseksiyonu (SLND) ile kıyaslamasının yapılması böylece aksiller lenf nodlarının benign yada malign ayrımını yapabilmek, böylelikle morbid komplikasyon riskini azaltmak amaçlı non-invazif bir yöntemle hastaların yönetimine katkıda

bulunmaktadır. Aksiller yayılımı şüpheli erken evre neoadjuvan tedavi almamış hastalarda cerrahi prosedürün tercihi, komplikasyon riskini direkt belirleyen bir durumdur. Bu sebeple radyoloji ışığında cerrahi prosedür'ün seçimi hastayı cerrahi komplikasyonlardan korumuş olacaktır. Bu anlamda radyolojinin direkt veya dolaylı aksiller girişim ve yönetimine katkıları çok büyük olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin anatomisi

Memenin anatomisini ve altındaki göğüs kafesi ile komşu olduğu anatomik bölgelerle (en önemlilerinden biri olan aksillar bölge) olan ilişkisini anlamak, benign ve malign meme hastalıklarının başarılı bir şekilde yönetilmesi ve tedavisi için önemlidir. Ameliyatlarda meme ve aksilla gibi anatomik yapılara yapılacak girişimler kimi zaman ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Bu sebeple meme ve komşuluğundaki anatomik yapılarla ilgili detaylı bir anatomik bilgi cerrahi sonrası morbidite, komplikasyon, nüks gibi istenmeyen durumları en aza indirir. Memeyi mikroskobik olarak; göğüs duvarı üzerinde yer alan cilt, yağ, fasiyal tabakalar, 15-20 adet lob, meme başında sonlanan duktus, Cooper bağları, fibroglandüler doku, lenfatikler ve nörovasküler yapılar oluşturur. Cooper ligamanı genellikle cilde uzanarak tutunur, küçük skirröz karsinomlar bu ligamanı tutarak ciltte çekilmeler yapabilir. Memenin glandüler yapısı duktal sistemin dallanması ile oluşur. Duktal sistemin dallanmasının en üst kısmında subareolar kanallar genişler ve laktiferöz sinüsleri oluşturur, bunlar da meme başında orifis ile dışarı açılır. Meme başında squamöz epitele dönüşür. Bu durum memenin Paget hastalığının anlaşılması açısından önemlidir. Ayrıca bu yapılar dışında meme kanalları, laminin, kollajen ve proteoglikan içeren memenin bazal membranı mevcuttur. İn situ karsinomun invaziv meme karsinomundan ayrımı bazal membrandan yapılır. Patolojik değerlendirmede bu tabakadaki proliferasyon farkına ve oranlarına bakılarak lezyonun ayrımı yapılır. (Şekil 2)

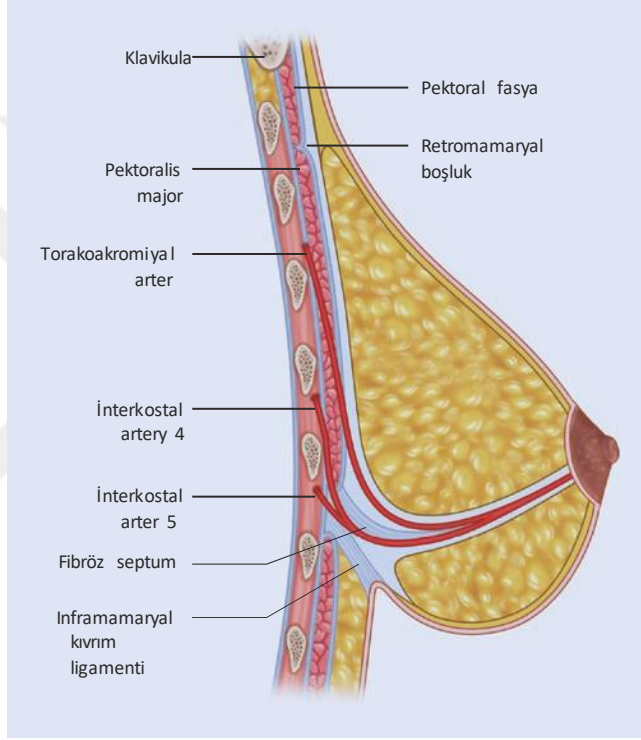


Şekil 2: Normal meme dokusu. Meme ucu ile göğüs kafesi arasındaki mikroskopik anatomik yapılar. Pektoralis majör kası fasyası, süt bezleri, ciltaltı yapılar ve Cooper ligamanı mikroskopik çizimi.⁶

2.1.1. Memenin arteryel kanlanması

Birçok textbokta memenin kanlanmasında görev yapan ana vasküler yapılar internal torasik arter, lateral torasik arter ve posterior intertorasik arter olarak tanımlanmıştır. Memenin kanlanmasını bilmek cerrahi komplikasyonları azaltacağı gibi aynı zamanda kalan flebin nekroze olmasını ve sonrasında protez uygulanması sırasında kasın atrofiye olmasını da önler. Detaylı olarak en çok arteria subclavianın dalı olan internal torasik arterin ön interkostal ve perforan dallarının medial mamarial bölümden kanlanır. İkinci en sık arteria aksillarisin dalları olan arteria torasica lateralis ve torakoakromialisten de beslenir. Üçüncü

beslenmede en etkili diğer arter ise aorta torasikadalları olan 2. , 3. , 4. İnterkostal aralıklarına giden posterior interkostal dallardan sağlanır. (Şekil 2 ve Şekil 3) Van Deventer ve arkadaşları kadavralarda vasküler yapılara latex injekte ederek meme ucu ve areolanın beslenmesinde en önemli vasküler yapının internal torasik arterler olduğunu ortaya çıkarmışlardır. ⁷



Şekil 3: Memenin fibröz septumunun lateral kesit görünümünün şematik gösterimi.⁸

2.1.2. Memenin venöz dolaşımı

Memenin venöz drenajının olduğu yer esas olarak vena aksillaristir, fakat az bir miktarda vena torasika internaya olur. Detaylı açıklayacak olursak üç ana ven grubu venöz drenajda rol oynar. İlki internal torasik venin perforan dalları, ikincisi aksiller ven ile bağlantılı dallar, üçüncü ise 3. , 4. , 5. posterior interkostal venlerin perforan dallarıdır. Birinci ve üçüncü grup venler brakiosefalik vene açılırlar ikinci gruptakiler ise subklavien vene açılırlar. Venöz yolları izleyerek

ilerleyen metastatik emboliler kalbe oradan da akciğerlerin kapiller yatağında kalırlar. Meme kansinimleri da benzer yolu izleyerek akciğerlere ve vertebral ven pleksusuna (Batson pleksusu) metastaz yaparlar. ⁹ (Şekil 4)

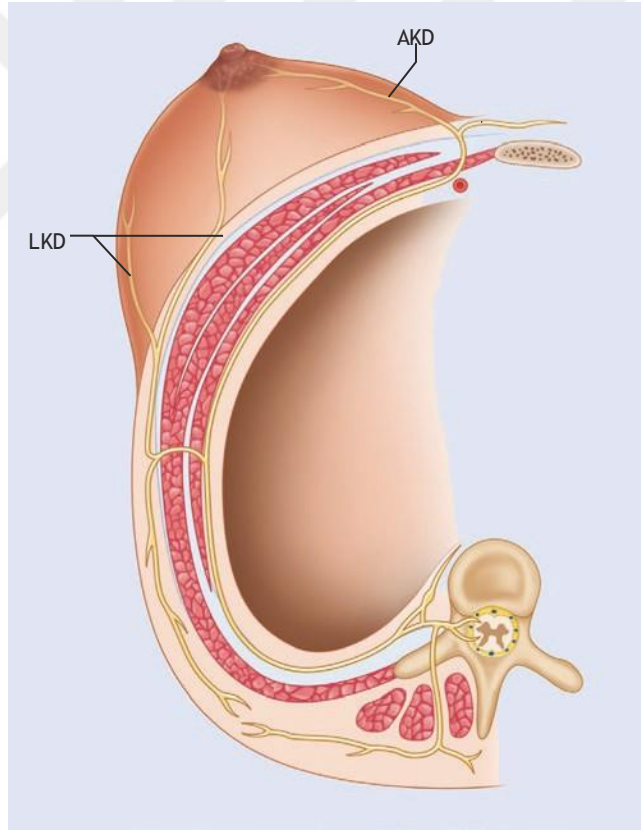


Şekil 4: Memeyi besleyen damarlar. Lateral torasik damarların yüzeysel ve derin dalları (A), ikinci ve üçüncü perforan internal mamaryal damarlar (B, C), dördüncü perforan interkostal damar (D)⁸

2.1.3. Memenin innervasyonu

Memenin sinirleri, 4'ten 6'ya kadar olan interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dallarından kaynaklanır. İnterkostal sinirlerin dalları deriye ulaşmak için musculus pectoralis majör'ü saran derin fasyayı ve bu kas üzerinde subkutanöz olarak olarak uzanan memeyi geçerler. İnterkostal sinirlerin dalları meme derisinden duyu liflerini, memenin kan damarlarına, meme derisine ve meme başındaki düz kaslara da sempatik lifleri taşırlar. Ayrıca memenin innervasyonu kısmında aksilla ile birlikte değerlendirmek gerekir çünkü cerrahide

memenin yanı sıra aksiller girişimler de gerekebilir. Aksilladaki majör sinirleri kesmemek için onların anatomik seyirlerini iyi bilmek gerekir. Serratus anterior kasını innerve eden torasikus longus siniri veya Bell'in eksternal respiratuar siniri aksillanın medialinde göğüs duvarına komşu olarak seyreder. Bu sinir omzun adduksiyonu ve kolun ekstensiyonu sırasında skapulanın göğüs duvarına fiksasyonunu sağlar. Kesilmesi durumunda kanat skapula deformitesine neden olabilir. Bu nedenle torasikus longus siniri ameliyat sırasında korunur. Dikkat edilmesi gereken diğer sinir torakodorsal sinirdir. Bu sinir aksillanın lateralinde seyreder ve latissimus dorsi kasına gider. (Şekil 5)

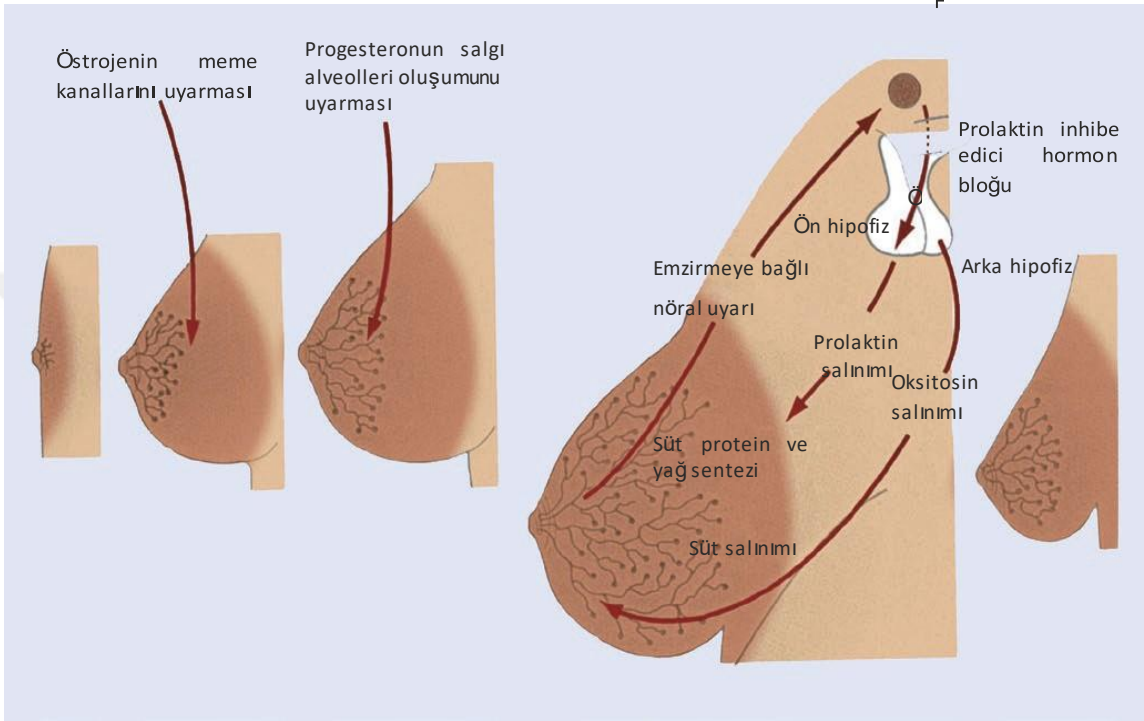


Şekil 5: Meme innervasyonunun şematik gösterimi. LKD: Lateral kütanöz dal AKD: Anterior kütanöz dal ⁸

2.2. MEMENİN FİZYOLOJİSİ

Meme gelişimini anlamak benign ve malign tüm meme lezyonlarını anlamakta çok önemlidir. Meme kanserinin de içinde olduğu birçok önemli patolojiyi anlamlandırmakta, meme gelişimi ve fizyolojisi çok büyük öneme sahiptir. Meme fizyolojisi esasen laktasyon fizyolojisi ile neredeyse aynı anlamdadır. Pubertede hormonlara bağlı olarak meme içinde yağ depolanmasında artış, yeni duktusların gelişimi ve uzaması, ilk lobüllerin oluşumu gerçekleşir. (Şekil 5) Bu süreçte birçok hormonun etkisi olur ama başlıca östrojen, progesteron, adrenal hormonlar, hipofiz bezi hormonları, insülin ve tiroid hormonlarının meme gelişimi ve meme büyümesi üzerine etkileri olur. Meme glandının boyutları kişiden kişiye çeşitlilik gösterebilir. İnsan memesi embriyolojik yaşamın yaklaşık beşinci haftasında genetik ve hormonal etki altında ektodermden gelişir. Kadınlarda hormonlar tarafından regüle edilen meme gelişimi, siklus sırasında yapısal değişikliklere bağlı boyut değiştirebilir. Laktasyon döneminde olmayan ortalama boyutlardaki bir meme 150-225 gr ağırlığındadır. Laktasyon döneminde ağırlığı 500 gr'ı geçebilir. Gebelikte yine hormonal etkilerle meme stroması küçülür ve lobüler yapılar hiperplazik değişiklik ile gelişip şekillenir. Östrojen ve progesteronun dışında prolaktin de özellikle bu gelişimden ön planda sorumludur. Doğumdan sonra diğer hormonların çoğu düşerken aksine prolaktin yükselmeye devam eder. Emzirme ile oksitosin salınımı da artar böylece süt oluşumu ve salınımı da uyarılmış olur. Meme dokusu fizyolojik değişimlerini hem hormonal hem dış uyarıların etkisi ile sürdürür. Emzirme bittiğinde prolaktin ve oksitosin düşer ve meme tekrar östrojen ve progesteronun siklik salınımlarının etkisi altına girer. Menapozda bu hormonların salınımı düşer ve replasman tedavisi ihtiyacı doğabilir. Bu süreçte meme dokusu replasman ile verilen hormonların etkisinde proliferasyon ve değişimi yapar. Hormon replasman tedavisinin (HRT) etkisiyle lobüller kaybolmaz duktal epitel ise hiperplaziye uğrar ve kistler oluşabilir. HRT etkisiyle kistik lezyonlar ve premalign lezyonlar

tetiklenebilir. Radyolojik değerlendirmede yanlıya düşmemek için önceden HRT alınıp alınmadığının bilinmesi gerekir. (Şekil 6)



Şekil 6: Hormonal etki altında meme süt bezlerinin ve meme kanallarının gelişimi ve fizyolojisi. Genelleştirilmiş memeli embriyosundaki süt hatları. Gösterilen hatlar boyunca meme bezleri oluşur. a) Yenidoğan b) Ergen c) Yetişkin d) Emziren yetişkin e) Emzirme sonrası ⁸

2.3. MEMENİN LENFATİK SİSTEMİ VE AKSİLLA

2.3.1. Memenin yüzeyel lenf dolaşımı

Meme, pektoral kas ve gevşek boşluklu doku üzerine yaslanır ve meme arkası boşluk, lenfatik kanallar ve küçük vasküler yapıları ihtiva eder. Memenin lenfatik drenajı, birbirine bağlı dört adet lenfatik pleksus tarafından sağlanır. Yüzeysel lenfatik ağ cildin katmanlarında yer alır; kutanöz pleksus dermisin lenflerini ve subkütan pleksus ise subkütan lenfleri boşaltır. Derin ağ fasyal pleksustan (Pektoral fasyada bulunur) ve glandüler pleksustan(Bezi boşaltır)

oluşur. Lenfatik damarların yoğunluğu, subkütan tabakadaki areolanın hemen altında daha fazladır (Sappey'in subareolar pleksusu) .¹⁰ Memenin lenf drenajı bir yandan Sappey'in pleksusundan olurken diğer taraftan glandüler dokudan gelen efferentler tarafından sağlanır.

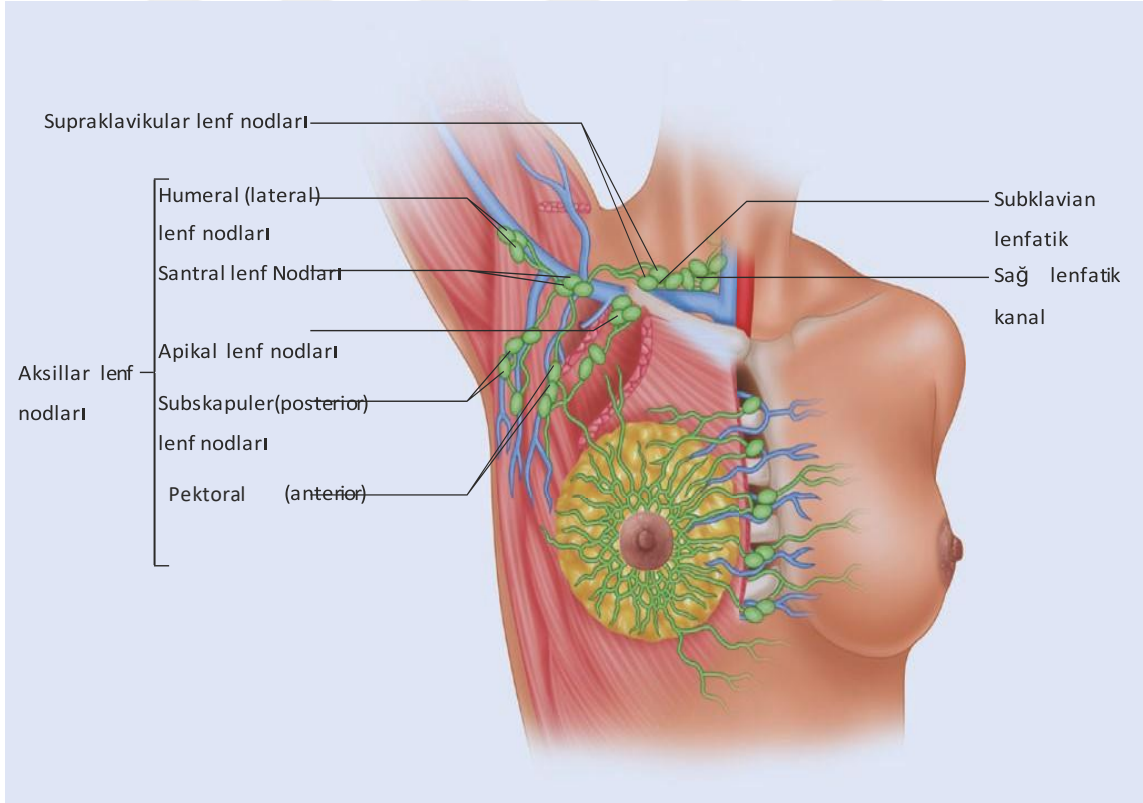
2.3.2. Memenin derin lenf dolaşımı

Medial efferent lenf yolları esas olarak derin pleksuslardan kaynaklanır ve lenfleri internal mamaryal artere eşlik eden lenf düğümlerine doğru boşaltır. Ayrıca bu lenf kanalları karşı memenin lenf damarları ile subkutan anastomozlar yaparlar. Bu da özellikle aksiller tedavi almış veya operasyon geçirmiş hastalarda meme kanserlerinin kontrlateral aksiller lenf nodu metastazı olasılığını akla getirmektedir. ¹¹ Pektoralis major ve minor kasları arasındaki pektoral kasları (transpektoral veya Grossman yolağı olarak da bilinir) delen fasyal pleksusun efferent damarları, doğrudan apikal lenf düğümlerine (Özellikle memenin kraniyal kısmından) veya indirekt olarak torakoakromiyal damarlar boyunca seyreden lenf nodlarına giderler. Bazen de memenin lenf drenajı karın duvarından subdiyafragmatik pleksusa doğru (Gerota'nın parammaryal yolu) olabilir. ⁸

2.3.3. Aksiller lenf dolaşımı

Ana drenaj yolu, meme drenajının %75'inden sorumlu lateral efferentler tarafından aksillaya doğru olur.¹² Bu lenfatiklerin bir kısmının devamlılığı aksillaya olur. Aksilla göğüs kafesi ve kol arasında dört duvarı olan boşluk benzeri bir yapıdır. Bu yapının ön duvarını pektoralis major, pektoralis minör ve subklavian kaslar oluşturur, arka duvarı ise subskapular kas, teres major ve latissimus dorsi kasları oluşturur. Medial kenarı göğüs duvarının lateral kenarı oluştururken, lateral kısmını kolun medial yapıları oluşturur.

Aksiller disseksiyon genişliğini bir standarda oturtmak amaçlı, aksiller lenf nodlarının tamamı için 3 düzey (level) lenf bölgesi belirlenmiştir. Düzey 1 pektoralis minör kasının lateralinde kalan eksternal mamaryan, skapular, aksiller ven ve santral aksillar grubun oluşturduğu lenf nodlarıdır. Düzey 2 lenf nodları, pektoralis minör kasının altında kalan santral aksiller lenf nodlarıdır. Düzey 3 lenf nodları, pektoralis minör kasının medialindeki subklaviküler lenf nodlarıdır .¹³ Düzey 3 lenf nodlarına ulaşmak için genellikle pektoralis minör kasını kesmek veya çıkarmak gerekebilir. Pektoralis minor kası lenf düzeyini belirlemede esas sınır sayılmıştır. Aksillanın üst sınırını kostoklaviküler ligaman (Halsted ligamanı) oluşturur. Halsted ligamanının önemi aksiller venin toraksa girip subklavian veni oluşturduğu olmasıdır. Pektoralis majör ve minör kasları arasındaki interpektoral lenf nodları bu lenf grubunu tanımlayanın adı ile Rotter nodları olarak bilinir.



Şekil 7: Aksilladaki lenf nodu gruplarının şematik gösterimi

Aksillar lenf nodları kendi içlerinde anatomik olarak humoral, santral, apikal, subskapuler, pektoral olarak yerleşimlerine göre adlandırılırlar. Aksillanın anatomik yapıları yukarıdaki diagramda, tamamında gruplar halinde bitişik şekilde adlandırılmış 5 farklı bölge resmedilmiş. Eskiden kullanılan radikal mastektomi yönteminde uygulanan tüm aksillanın disseksiyonunda tüm bu bölgelerdeki lenf nodları eksize edilir. Her ne kadar aksilladaki subklavikuler nodlar supraklavikuler nodlar olarak boyunda devam etsede, pektoralis major and minor kasları arasındaki nodlar bu diagramda interpektoral nodlar olarak adlandırılırlar(Rotter's lenf nodları olarak da bilinirler). Sentinel lenf nodu fonksiyonel olarak aksiller zincirdeki ilk lenf nodlarıdır ve genellikle anatomik olarak external mammaryal grup içinde bulunurlar. Torasikus longus, torakodorsal ve medial pektoral sinirler ile yakın komşulukları vardır. Pektoral nörovasküler dal boyunca seyreden bu major sinirler aksiller cerrahi sırasında dikkatle korunmalıdır (Şekil 7)

2.3.4. İnternal mamarial lenf nodları

Diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodlarından kaynaklanırlar. Genellikle retrosternal bölgede kostlarla sternumun birleşme yerinin distalinde internal arter ve venin komşuluğunda yerleşirler. Burdan çıkan lenf damarları süperiorda bronkmediastinal trunkusa dökülür. Burdan da İki dala ayrılıp duktus torasikus ve jugulosubklavian bölgeye açılır. İlar lenf nodları

2.3.5. Memenin diğer lenf dolaşımı

Memenin lenf drenajının bozulduğu veya tıkanıklık durumlarında meme alternatif anastomoz yollarını kullanarak drenajı yapar. Bunlar genellikle fizyolojik durumlar dışında olduğu için alternatif yollar olarak görülebilir. Rektus kası ile olan

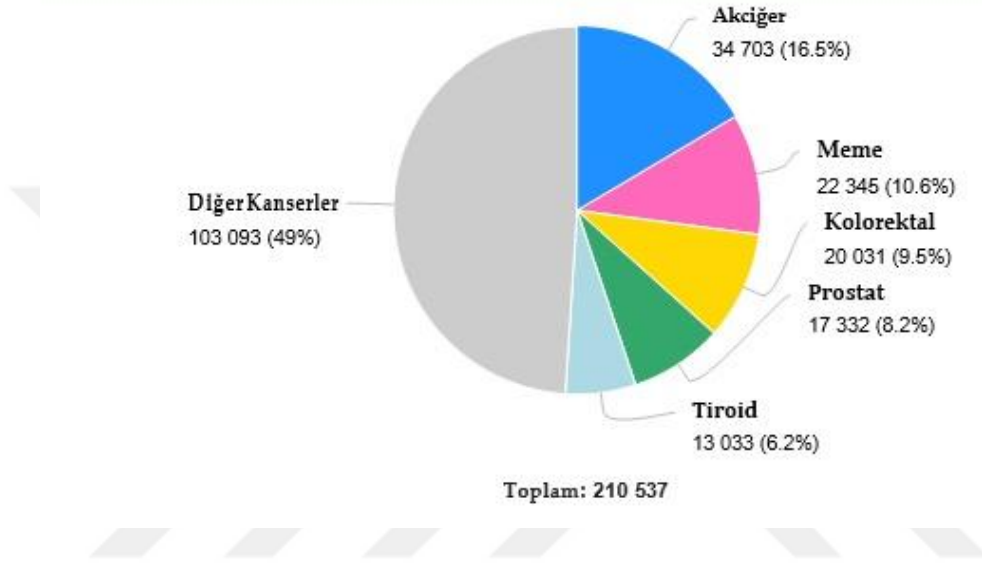
ilişkisi sebebiyle göbeğe, ligamentum rotundum aracılığı ile karaciğere, linea alba ile periton ve karın boşluğuna ve daha önce bahsedildiği gibi kontralateral memedeki lenf bezlerine anastomozlara bağlı alternatif dolaşım olabilir.

2.4. MEME KANSERİ

2.4.1. Etyoloji ve Epidemiyoloji

Giriş kısmında epidemiyoloji kısmında anlatıldığı gibi; Meme kanseri, dünyada akciğer kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci malignitedir ve her yıl iki milyondan fazla yeni vaka görülmektedir. ¹ Aynı zamanda meme kanseri dünyada kadınlarda kanser sebebiyle ölümlerin en başta gelen sebebidir. ² Amerika Birleşik Devletlerinde ise meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir fakat kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada gelen kanser çeşididir. (Şekil 1) Türkiye için ise kanser merkezlerinden toplanmış toplam kanser hastalarının verileri ile elde edilen istatistiksel bilgilere göre 2018 yılı için toplam nüfus 81.916.866, yeni görülen kanser vakası sayısı 210.537, kanser sebebiyle ölüm sayısı 116.710, 5 yıllık vaka prevalansı 470.851 olarak belirlenmiş. Meme kanseri vaka sayısı 22.345 olup toplam kanser vakalarının %10'luk kısmını oluşturup ikinci en sık kanser olarak görülmektedir. (Şekil 8) ¹

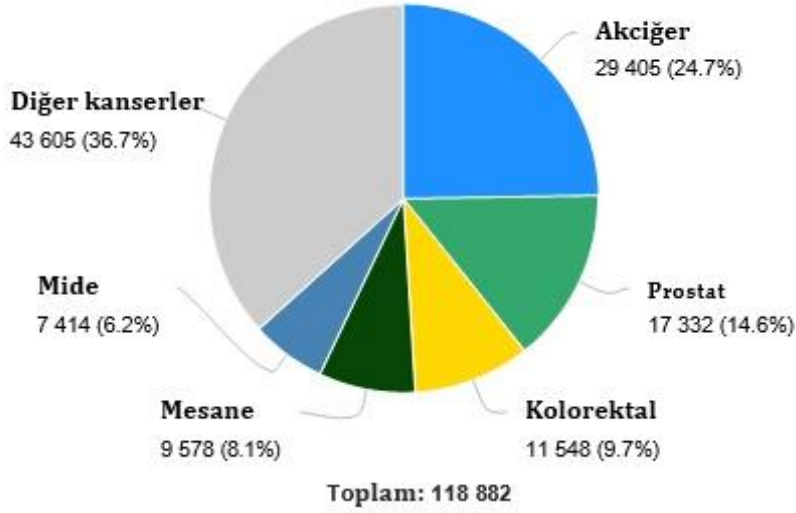
Her iki cinsiyet ve bütün yaş gruplarında 2018 yılı yeni olgu sayıları



Şekil 8: 2018 yılında Türkiye'deki yeni kanser vaka istatistikleri ¹

Toplam 9 adet kanser merkezinden toparlanan verilerin 2018 nüfusuna uygulanan en son yerel oranların ağırlıklı/basit ortalamaları kullanılarak geniş bir istatistiki bilgi elde edilmiş. Türkiye'ye özgü veri kaynağı olarak Dünya Sağlık örgütü (WHO) verileri kullanılmış. Bu verilerin cinsiyete , yaşa , kanser çeşidine ve dünya ortalamalarına göre ayrılmış grafikleri aşağıdaki gibidir. Bu veriler Türkiye bölgesi için geçerlidir.¹ (Şekil 9-10-11)

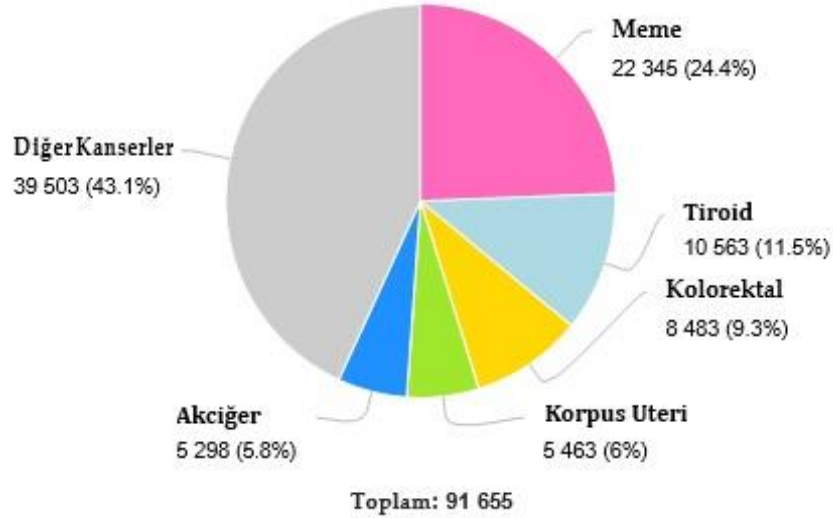
Erkek cinsiyet ve bütün yaş gruplarında 2018 yılı yeni olgu sayıları



Şekil 9: 2018 Türkiye erkek cinsiyet kanser vaka istatistikleri ¹

Erkek cinsiyette ülkemizde 2018 yılında en çok görülen kanserler sırasıyla akciğer, prostat ve kolorektal kanser iken, kadın cinsiyet için bu sıralama ilk üçte sırasıyla meme, tiroid ve kolorektal kanser olarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık örgütü (WHO) verileri kullanılmış. Her iki cinsiyete birden bakılınca bu sıralama akciğer, meme, kolorektal olarak değişmektedir. 75 yaşından önce kanser sebebiyle ölüm riski erkekler için %17,6 iken kadınlar için %8,3 olarak bulunmuş.¹ (Şekil 9-10-11)

Kadın cinsiyet ve bütün yaş gruplarında 2018 yılı yeni olgu sayıları



Şekil 10: 2018 Türkiye kadın cinsiyet yeni kanser vaka istatistikleri

İstatistik Özeti 2018

	Erkek	Kadın	Heriki Cinsiyet
Nüfus	40 371 479	41 545 387	81 916 866
Yeni kanser vakası sayısı	118 882	91 655	210 537
Dünya yaşa göre standart insidans oranı	284.2	182.3	225.1
75 Yaşından önce kanser gelişme riski (%)	28.6	17.9	22.8
Kanserden ölüm sayısı	74 542	42 168	116 710
Dünya yaşa göre standart mortalite oranı	177.4	78.2	121.5
75 Yaşından önce kanser sebebiyle ölüm riski (%)	18.6	8.3	13.1
5 yıllık vaka prevalansı	231 591	239 260	470 851
Melanom dışı cilt kanseri hariç en sık görülen 5 kanser (Vaka sayısına göre sıralanmış)	Akciğer Prostat Kolorektal Mesane Mide	Meme Tiroid Kolorektal Korpus Uteri Akciğer	Akciğer Meme Kolorektal Prostat Tiroid

Şekil 11: 2018 Türkiye tüm cinsiyetlerde yeni tanı kanser vaka istatistikleri¹

Meme kanserinde etyoloji net olarak bilinmemekle beraber genetik , hormonlar , çevresel faktörler , sosyoekonomik düzey , psikolojik etkenlerin risk teşkil ettiği düşünülmektedir. Meme kanserinde risk faktörleri çok fazladır. Özet olarak sınıflayacak olursak değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak ayırabiliriz. Histolojik bazı tiplerin de risk teşkil ettiğini bilmek gerekir. Bunları bir tabloda özetleyecek olursak.

Değiştirilemez Risk Faktörleri
İleri yaş
Kadın cinsiyet
Menstruel etken
Erken yaşta menarş (12 yaşından önce adet görme)
Geç yaşta menapoz (55 yaşından sonra menapoz)
Nulliparite
Ailede meme kanseri öyküsü
Genetik yatkınlık (<i>BRCA1</i> ve <i>BRCA2</i> mutasyon taşıyıcıları)
Kişisel meme kanseri öyküsü
İrk, etnik köken (beyaz ırk kadınlarının diğer ırklara göre artmış meme kanseri riski mevcut)
Radyasyona maruz kalma öyküsü
Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Üreme ile ilgili faktörler
İlk canlı doğum yaşı (30 yaşından sonra zamanında doğum)
Doğum sayısı
Yetersiz emzirme
Obezite
Alkol kullanma
Sigara içmek
Hormon replaman tedavisi almak
Azalmış fiziksel aktivite
Gece çalışmak (gece nöbetleri)
Histolojik Risk Faktörleri
Proliferatif meme hastalığı Atipik duktal hiperplazi
Atipik lobuler hiperplazi
Lobuler karsinoma in situ

Tablo 1: Meme kanseri için risk faktörleri⁶

Kadınlar erkeklere göre 100 kat daha fazla meme kanseri olma riskine sahiptir.

Cinsiyetten sonra ikinci sırada ileri yaş vardır. Yaş ilerledikçe meme kanserine yakalanma riski de artar.

Bir diğer risk faktörü genetik mutasyonlardır. Bunlardan başlıcaları BRCA1 ve BRCA2 genleridir. Bunların dışında tanımlanmış ve BRCA1 ve BRCA2 kadar riski arttırmayan fakat meme kanseri riskini arttıran diğer genler ATM(Ataksia telenjektasia sebebi), TP53(Li-Fraumeni sendromuna yol açan gen), CHEK2, PTEN(Cowden sendromuna yol açan gen), CDH1(Herediter diffüz gastrik kansere yol açan gen), STK11(Peutz-Jeghers ile ilişkili gen), PALB2 genleridir. Bu sebeple bu mutasyonların yol açtığı sendromların olması da dolaylı olarak meme kanseri riskini arttırır.

Önceden meme kanserine yakalanmış olanlar 2 ila 5 kat meme kanserine yakalanma riskleri fazladır.

Tablo 1'deki histolojik risk faktörlerinden herhangi birinin patolojik tespiti meme kanserine yakalanma riskini 5 kattan fazla arttırır.¹⁴

Daha önce herhangi bir sebepten radyasyon tedavisi almış birinin artmış meme kanseri riski vardır.¹⁵

Aile öyküsü , benign meme hastalığının olması , hormonal etkiye bağlı reproduktif faktörler ¹⁶ meme kanseri için risk faktörleri arasındadır. Erken menarş ve geç menopozunda meme kanseri risk faktörü olduğu geniş çaplı vaka sayısı fazla çalışmalarla kanıtlanmıştır.¹⁶

Hormon replasman tedavisi (HRT) ve oral kontraseptiflerde yine meme kanseri gelişiminde hormonal dengeyi değiştirdikleri için risk faktörü arasındırlar.

Egzersiz yapmak ve fiziksel aktivitenin fazla olması meme kanseri riskini azaltır. Tersini yani fiziksel aktivitenin az olması meme kanseri riskini arttıran etkenlerdendir. ¹⁷

Beslenmenin de meme kanseri üzerinde çok ciddi etkileri olur. Yağlı besinleri tüketmenin meme kanseri riskini arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bunun bir sonucu olarak obezitenin de meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir.^{18 19} Alkol alımı da meme kanseri riskini arttırır.^{20 16}

Alkol alımının riski arttırdığına dair kanıtlar çok iken sigara ile ilgili net bir risk profili oluşturulamamış. Allen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da alkolün riski arttırdığı kanıtlanmış fakat sigara ile ilgili net bir sonuç elde edilememiş. ²⁰ Fakat alkol kullanmadan sadece sigara içmenin meme kanseri üzerine etki etmediğini ortaya koymuşlar. Alkol ile birlikte sigara içimi bu riske etkili olabileceği savunulmuştur.

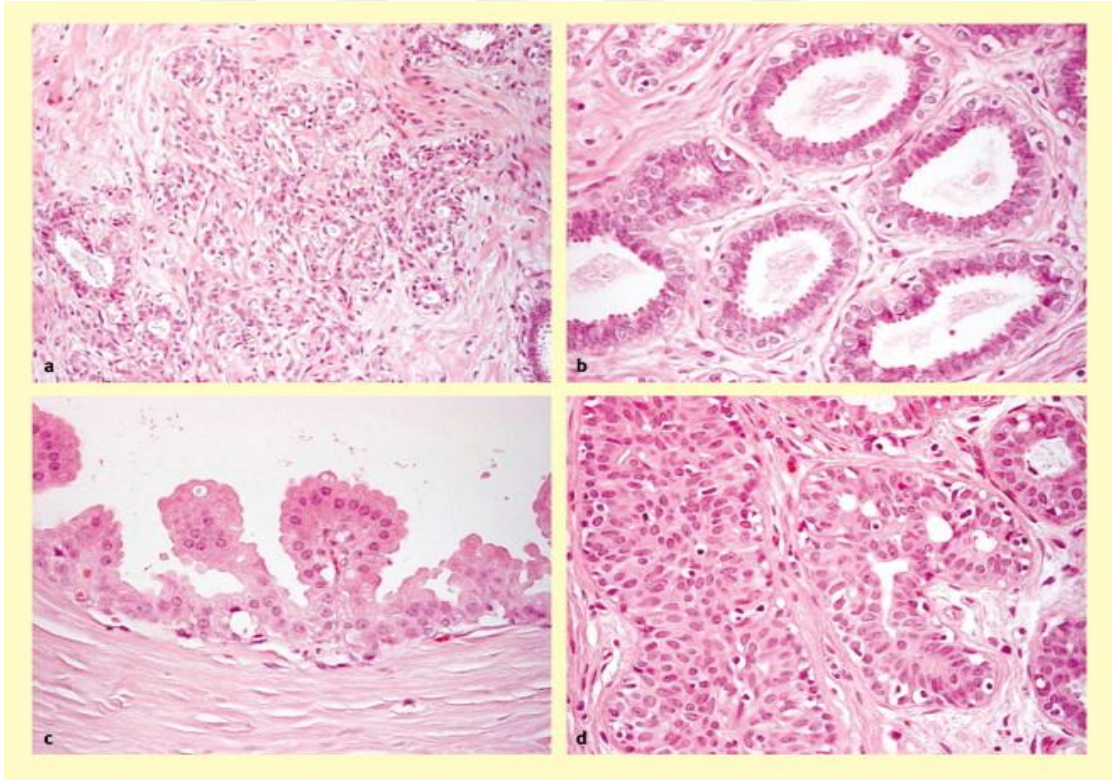
Ayrıca bunların dışında uzun boylu olmak, yoğun meme dokusuna sahip olmak, beyaz ırktan olmak, doğum yapmamış olmak, emzirmemek, doğum kontrol yöntemlerini kullanmak, meme protezi kullanmak (sadece lenfomayla ilişkili meme kanseri riskine etkili) olarak meme kanseri riskini arttıran faktörler arasında sayılmıştır. Net olmamakla birlikte riski faktörü şüpheli olan vitaminler, kimyasal maddeler, gece nöbet tutmak ve sigara riski net olarak kanıtlanmamış fakat risk faktörleri arasında sayılan sebeplerdendir.

2.4.2. Patoloji

Meme tümörlerinin doku örneklerinin histopatolojik ve mikroskopik analizi, meme kanseri tanısı koymanın birincil yöntemidir. Benign ve malign olarak ayrılan bu lezyonların kendilerine has davranış paternleri vardır. Klinik açıdan malign lezyonların doğru ayrımının yapılması daha önemlidir. Yine premalign lezyonlar ile benign lezyonlarında ayrımı yapmak için patoloji çok önemli yol göstericidir. Meme tümörlerinin en son yapılan dördüncü Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre meme kanserlerinin çoğunluğu (%70- 80) basit tipte invaziv karsinom olarak sınıflandırılmış yani klasik adıyla invaziv meme karsinomudur. Bu klasik invaziv karsinom çeşidi dışında klasik olmayan özel alt tipler de mevcuttur. Bunlardan bazıları epitelyal-miyoepitelyal tümörler , fibroepitelyal tümörler , mezenkimal tümörler ve lenfomalardır. Bunların dışında tanımlanan çok nadir birkaç tariflenmiş alt tipler de mevcuttur.²¹

İkinci en sık görülen histolojik subtip ise invaziv lobüler karsinomdur. Kendine has genotipine karşılık gelen özel bir davranış paterni vardır. Bu spesifik patern bir hücresel yapışma ve bağlanma molekülü olan E-kaderin için mutasyon ve gen kaybı ile oluşmuştur.²² Bu sebeple lobüler karsinomlar meme içinde daha yaygın bir yayılma paternine sahip olma eğilimine sahiptir. Bu durumda radyolojik ve klinik olarak karakterize edilmelerini zorlaştırır (tümör boyutu hem klinik hem de görüntüleme de çok net tarif edilmez). Mamografide gizli olarak görünüp tam tariflenemeyebilirler bu sebeple özellikle de meme koruyucu yöntemlerin kullanılmasının düşünüldüğü vakalarda MR görüntüleme daha sağlıklı bilgi verebilir. bu davranış paterni sebebiyle yine multifokaliteleri diğer subtiplere göre daha sıktır.²³ Boyut ve yer ayrımını yapmada preoperatif olarak MR çekilmesi daha uygundur.²⁴ Lobüler kanser diğer alt tiplerine göre grade 2 olmaya , östrjen reseptörü (ER) pozitif , HER-2 negatif olma , normalin dışında metastatik patern göstererek viseral organlara (mide , mesane ,bağırsak gibi) yayılma eğilimindedir.²⁵

Histopatolojik sınıflamada benign ve malign olarak ayırabileceğimiz lezyonlar bulunur fakat benign lezyonlar arasında maligniteye dönme olasılıkları diğerlerine göre yüksek olan premalign lezyonlarda mevcuttur. Bunlar temelde non neoplastik lezyonlar olarak bilinir. (Şekil 12) . Benign ve premalign karakterdeki bu lezyonların çevre doku değişiklikleri net olarak görülebilmektedir. Primer meme kanseri lezyonları sınıflanırken non invaziv ,invaziv ve mix tipler olarak 3 ana gruba sınıflanır bunlar kendi içlerinde birçok alt tiplere ayrılabilirler. (Tablo 2) Histopatolojik olarak tanının konması ve sınıflanması; görüntüleme ile tanısı net konamamış şüpheli lezyonlara yaklaşımı dolayısıyla tanı , prognoz , tedavi yaklaşımı ,komplikasyon yönetimi , ameliyat sonrası tedaviler veya ameliyat öncesi yaklaşım protokolü ile ilgili ayrıntılı bilgi verir.



Şekil 12: a) Fibrokistik değişiklik bileşenleri b) Sklerozan adenozis c) Apokrin metaplazi d) Normal tipte epitelyal hiperplazi. Hematoksilen, eozin ile boyanmış. Büyütme oranları x200 (a);x400 (b,d)²⁶

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da kullanılan ve meme kanseri yönetiminde bize büyük katkıları da olan primer meme kanserinde vaka yönetimine büyük katkıları olan meme sınıflaması tablosu aşağıda verilmiştir.²¹ (Tablo 2)

PRİMER MEME KANSERİ PATOLOJİK SINIFLAMASI

Noninvaziv Epitelyal Kanserler
Lobuler karsinoma in situ
Duktal karsinoma in situ veya intraduktal karsinom
<ul style="list-style-type: none">Papiller, kribriform, solid ve komedo alttıpler
Invaziv Epitelyal Kanserler (Toplam Yüzdeleri)
Invaziv lobuler karsinom (10%)
Invaziv duktal karsinom
<ul style="list-style-type: none">Invaziv duktal karsinom, başka yerde sınıflanmamış (50%-70%)Tubuler karsinom (2%-3%)Müsinöz veya koloidal karsinom (2%-3%)Meduller karsinom (5%)Invaziv kribriform karsinom (1%-3%)Invaziv papiller karsinom (1%-2%)Adenoid kistik karsinom (1%)Metaplastik karsinom (1%)
Mix Konnektif ve Epitelyal Tümörler
Filloides tümörü,
Benign ve Malign Karsinosarkom
Anjiyosarkom
Adenokarsinom

Tablo 2: Primer meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması⁶

Bu tablonun dışında kalan özet olarak bahsedebileceğimiz deri ve yumuşak doku tümörleri , hematopoetik ve lenfoid doku tümörleri , sınıflandırılmamış meme displazisi ve fibrokistik hastalıklar , tümöre benzeyen lezyonlar ve alttıpleri olan duktal ektaziler , inflamatuvar psödötümörler , hamartomlar , lipomlar , enfeksiyonlar , fibroadenomlar ve jinekomastiler diğer önemli lezyonlar arasındadır. Bu lezyonlardan cerrahi açıdan önemli olanları ana başlıklarıyla verilmiştir. (Tablo 3)

Cerrahi açıdan önemli meme hastalıkları

Malign Neoplazmlar

- Duktal adenokarsinom
- Lobüler adenokarsinom
- Sarkoma
- Diğer dokulardan metastazlar

Benign Tümör Benzeri Lezyonlar

- Fibroadenom
- Intraduktal papillom
- Lipom

Meme Dokusunun Düzensiz Fizyolojik Yanıtlarına Bağlı Lezyonlar (Normal Gelişme ve İnvolyasyon Anormallikleri (Abnormalities of Normal Development and Involution, ANDI))

- Fibroadenozis (fibrokistik hastalık, benign meme displazileri ve kronik mastit olarak da bilinir)

Memedeki Duktal Ektaziler

- Biriken duktal sekresyonlar sebebiyle oluşan kronik periduktal inflammatuar reaksiyon

Enfeksiyonlar

- Sellulit ve meme abseleri
- Memedeki duktal ektazi içindeki subareolar abseler

Tablo 3: Cerrahi açıdan önemli meme hastalıkları

2.4.3. Meme Kanserinde Klinik

Meme kanserinin en sık görülen klinik belirti ve bulgularından biri memede kitledir. Meme kanserleri genellikle ağrısız , düzensiz sınırlı ,sert kitleler olarak kendini gösterir. Çok nadir olarak düzgün yüzeyli , yumuşak ve ağırlı olur. Meme kanserinde kitlelerin %33'ünü hasta kendi tespit eder. Bu sebeple kendi kendine meme muayenesi çok önemli bir yere sahiptir.

Bir diğer bulgu memede şişliktir. Memenin bir kısmını veya tamamını tutan kitle olmaksızın asimetrik görünüm ile kendini gösterir. İnvaziv lobüler karsinomun klinik prezentasyonu genellikle bu şekilde olur.

Meme cildinde çekinti yine kanserin cooper ligamanının tutularak cilde kadar uzanan bu ligamanın cildi içeri doğru çekmesinden kaynaklanır. Bu çekinti gamze veya dimpling olarak da anılır.

Areola arkasındaki bölümü tutan veya meme başına doğru diğen süt kanallarının tutulumuna bağlı olarak süt kanallarının meme başını çekmesine bağlı olarak meme başı retraksiyonu görülebilir. Meme başı içe çöker veya iç tarafa doğru döner. Areola nadir olsa da fizyolojik olarak içe çökmüş olabilir. Bu sebeple bu klinik bulgunun detaylı incelenmesi gerekir.

Meme başından akıntı. Meme ucundan kanlı akıntı gelmesi yine eme kanserinin habercilerinden olabilir. Bunun meme kanserine bağlı olup olmadığını teyit etmek için meme başından sürüntü alınıp doğrulama yapılabilir.

Bir başka meme kanseri habercisi de meme cildinde eritem , kızarıklık veya ülserdir. Bu klinik bulgu da enfeksiyona bağlı olabileceği gibi aynı zamanda meme kanserinin cilde invazyonu sebebiyle de oluşmuş olabilir.

Memenin Paget hastalığında da yine ciltte özellikle meme başı ve areola ile çevresinde egzema , kaşıntı , sulanma gibi belirtiler olabilir. Genellikle egzemadan ayırt edilemeyebilir. Biyopsi ile doğrulama gerektirir. Bunu da detaylı inceleme ve radyolojinin yardımı ile ayırt etmek gerekir.

İnflamatuvar meme hastalıklarında ya da lokal ileri diğer meme kanserlerinde cilt ödemlenir ter bezleri cildi çekiştirir ve bu sebeple portakal kabuğuna benzer bir görünüm oluşur. Buna fransızca portakal kabuğu görünümü anlamına gelen peau d'orange da denir. Genellikle lenfatik ağ tutulur buna bağlı meme cildi de ödemlenir ter bezleri de uzayamadığı için meme cildini çeker ve bu görünüm oluşur.





İlerlemiş bir meme kanserinde de lenfatik yayılım çok önemlidir. Genellikle ilk lenfatik yolla aksillaya yayılım olur. Buna bağlı olarak aksilada lenf adenopatiler kitle olarak palpe edilebilir.

Klinik olarak tanı konulurken anamnez ve muayene çok kritik öneme sahiptir. Her lezyon farklı bir klinik ile karşımıza çıkabilir. Aile öyküsünün , genetik yatkınlığın bilinmesi meme lezyonlarının daha kolay verifiye edilmesini sağlar. Klinikopatolojik olarak doğrulanmış ve sınıflanmış bir lezyona yaklaşım tedavi yöntemi belirlemek çok daha kolay olacaktır. Muayene sadece tanıda değil evrelemeye de yardımcı bir klavuzdur. Evreleme yapılacağı zaman lokal veya ileri bir meme kanseri olgusu klinik yardımı ile daha kolay ve komplikasyonu en az bir şekilde başarılı yönetilebilir.

İnspeksiyon ile oturarak ve uzanarak memenin simetrisi asimetrisi cilt değişiklikleri gözlenir. Aksilla muayenesi de çok önemlidir. Aksiller çukurda lenfadenopatiler palpe edilmeye çalışılır. Supraklaviküler ve parasternal alanlar da palpe edilerek lenf nodlarının yeri , şekli , kıvamı ,fikse olup olmadığı ve yüzeyi tespit edilmeye çalışılır.

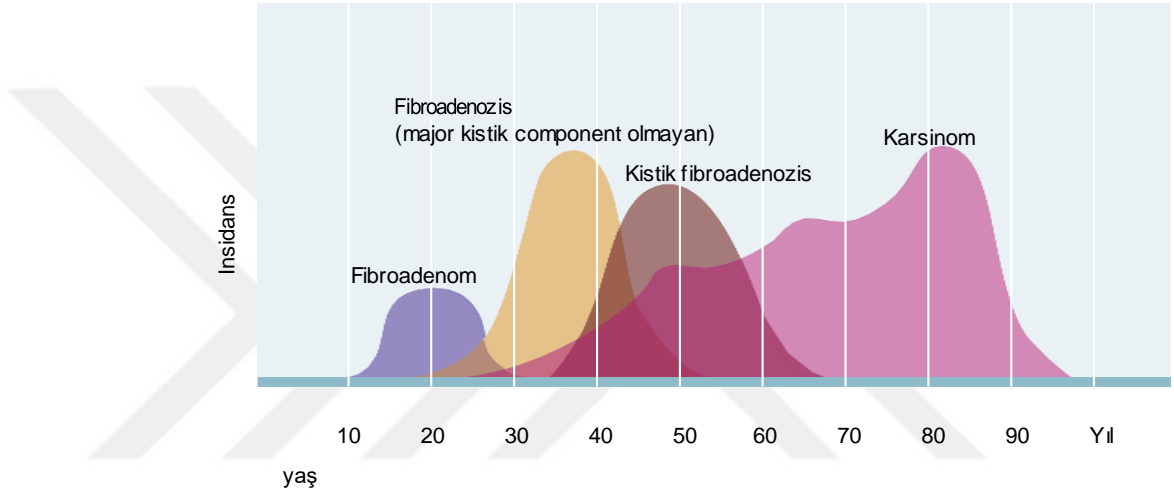
Memenin palpasyonunda meme göğüs duvarına doğru bastırılarak muayene edilmeye çalışılır. Dıştan içe veya sirküler bir şekilde meme dokusu palpe edilip kitle var ise şekli , kıvamı , hareket edip etmediği , yüzeyinin düzgün olup olmadığı ,ağrılı olup olmadığı gibi özelliklere bakılır.

Meme hastalığında klinik belirti ve bulgular göz önüne alınarak sağlık merkezlerinin bazılarında oluşturulan yönergeler bulunur. Bunlardan belirtileri yapılması gerekenleri , acil olan ve olmayan durumları özetleyen ,her belirti ve bulgunun klinik muhtemel anlamlarını listeyen İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü meme kanseri için iyi bir klavuz olmuştur. Kliniği ve yapılması gerekenleri başarılı bir yönergeyle özetlemiştir.²⁷ (Tablo 4)

	SEMPATOM VE BELİRTİLER	KLİNİK ANLAMI
	1. Ağrı	
	Adet döngüsüne göre değişim	Premenstrual sendrom veya fibroadenozis gibi fizyolojik sebepler akla gelir. Her iki durumda tedaviye cevap verir.
	Adet döngüsünden bağımsız	Tanısal değil ancak karsinom, fibroadenozis ve enfeksiyon ortaya çıkabilir.
	2. Memede kitle ve yumru	
	Sert kitle	Serbest, mobil, düzgün yüzeyli yumrular daha çok fibroadenom veya fibroadenotik kistlerdir. Kötü ve düzensiz sınırlar ile yüzeyel veya derin yapılara sıkı ve gergin bağ olan kitleler daha çok karsinoma düşündürür ama bazen noninfektif inflamasyon veya yağ nekrozu da buna sebep olur
	Eğer yaş \geq 30 yaş ise hemen hastaneye başvuru	
	Sert, net tanımlanamayan yumru veya kitle	Özellikle dış hatların normal meme dokusundan ayırt edilmesi zorsa veya meme topaklıysa fibroadenozis akla gelir. Malignite riski düşük ama kılavuzun karşıt önerilerini de dikkate almak gerekir
	Acilen başvurulması gereken durumlar: \geq 30 yaş ve kitle \pm ağrı \geq 30 yaş ve kitle \pm aksillar lenf nodu	
	Acil olmayan ama başvurulması gereken durum: <30 yaş ile birlikte kitle \pm ağrı	
	Yumuşak kitle	Genellikle lipom ve bazen de gevşek kist.
	3. Memedeki cilt değişiklikleri	
	Ciltteki değişiklikler kanser lehine ise acilen başvuru	
	Deride çekinti ve çökme	Bazen masum bir bulgu olabilir ama yüksek olasılıkla karsinomu gösterir
	Görülebilir yumru	Kist, Karsinom veya filloides tümör. Kistler endişe verici bir hızla ortaya çıkabilir.
	Portakal kabuğu görünümü (Peau d'orange)	Kitle karsinom için neredeyse patognomik bir bulgudur. Tümörün cilt lenfatiklerini invazyonuna bağlı cilt ödemi oluşur. Bununla birlikte enfektif lezyon da gösteren bir bulgudur.
	Kızanklık	Eğer cilt sıcakca genellikle enfeksiyonu gösterir. Bazende duktal ektazilerin bir özelliği olarak görülür. İnflamatuar karsinomlar açısından dikkatli olunmalı.
Ulser	Genellikle yavaş büyüyen ve yaşlılarda ihmal edilen karsinomların işaretçisidir.	
	4. Meme ucu bozuklukları	
	Yeni oluşan ters dönme veya şekil değişikliği	Karsinom veya duktal ektazi gibi altta fibrozise sebep olan lezyonları gösterir ama maligniteyi de gösterebilir.
	Eğer \geq50 yaş ve tek meme ucu etkilenmişse acilen başvuru	
	'Egzema' (meme ucu, areola veya herikisinde olan raş)	Eğer tek taraflı ve kalıcı ise bu meme kanserinin bir presentasyonu olan meme ucunun Paget hastalığının klasik bir belirtisidir.
	Eğer \geq50 yaş ve tek meme ucu etkilenmişse acilen başvuru	
	<i>Meme başından akıntı</i>	
	Süt renği	Gebelik veya hiperprolaktinemi
	Berrak	Fizyolojik
Yeşil	Perimenapozal, duktal ektazi, fibroadenotik kist	
Kan bulaşı şeklinde	Muhtemel karsinom veya intraduktal papillom	
Eğer \geq50 yaş ve semptomlar tek meme ucunu etkilemişse başvuru	Benign meme hastalıklarının belirtisi olabilir.	

Tablo 4: Meme hastalığı belirti ve bulguları . Bir uzman doktora acil ve acil olmayan başvurular için İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü tarafından yapılmış yönerge.²⁷

Tablo 5'te de görüldüğü gibi yaş bize lezyonun malign veya benign olabileceğini gösteren bir sınır olabiliyor. Belli yaş aralıklarında belirli meme lezyonları daha sık görülür. Başlıca meme lezyonların yaşa göre insidansını gösteren tablo aşağıda özetlenmiştir.(Tablo 5)

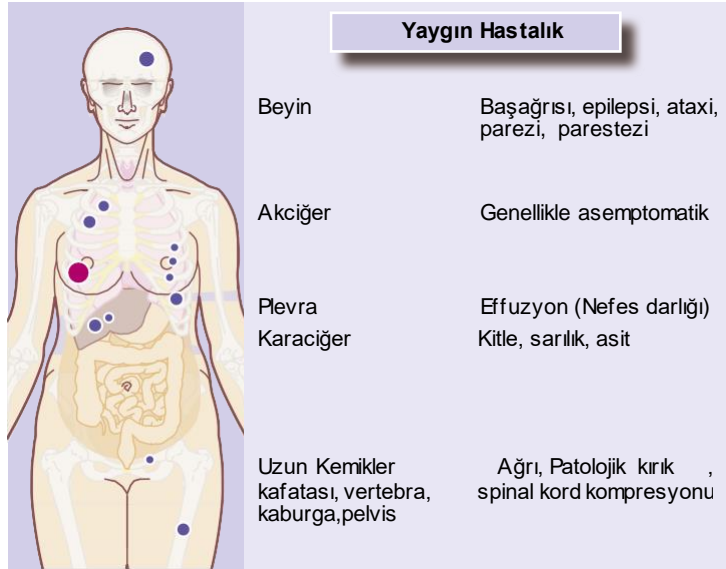
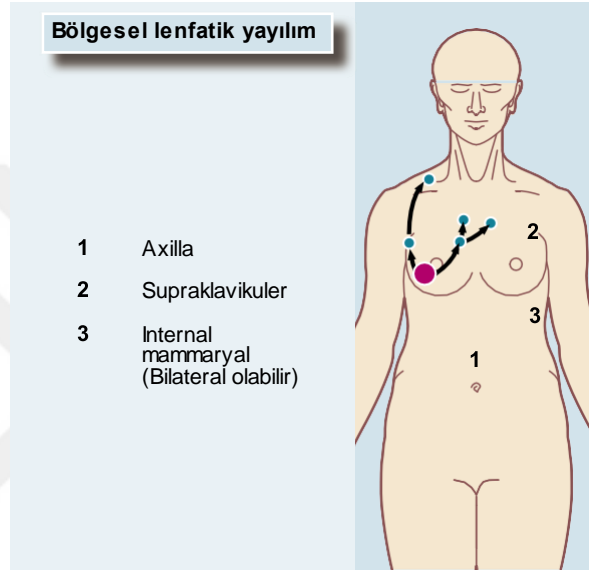


Tablo 5: Başlıca meme lezyonlarının yaşa göre insidansı

2.4.4. Meme Kanserinde Yayılım

Meme kanseri genellikle lokal , lenfatik ve hematojen yolla yayılır. Lokal olarak meme içine , meme cildine , pektoral kaslara ve toraks duvarına yayılabilir. Lenfatik yolla aksiller , internal mamaryal ve supraklaviküler yayılım gösterebilirler. Çok nadir olarak kollateral yollar ile karşı aksillaya veya diğer lenfatik yollar kısmında anlattığımız gibi diğer organlara yayılabilir. Hematojen yolla ise başta iskelet sistemi , akciğer , karaciğer , beyin , plevra , overler , böbreküstü ve hipofiz bezlerine metastaz yaparlar.²⁷ (Şekil 13)

Lokal ileri meme kanserinde lokal tedaviden sonra kür oranı %30 u aşmaktadır. Meme kanserinin çeşidine immünohistokimyasal özelliğine ve davranış paternine göre tedaviye yanıtı değişir. Hastanın metastazının erken evrede tespiti kür oranını artırır . Meme kanserinin çeşidi tedavi yanıtını etkiler.



Şekil 13: Meme kanserinin esas yayılma bölgeleri.²⁷

2.4.5. Meme Kanseri Tanısında Kullanılan İnvaziv İşlemler.

Memede tanısal veya tedavi amaçlı yapılan bazı girişimsel işlemler yapılır. Tanısal işlemler özetlenecek olursa ; iğne veya tel ile işaretleme , ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) , kalın iğne kor biyopsi ve vakum biyopsi sayılabilir.

Hem tanısal hem tedavi amaçlı yapılan işlemleri özetlersek ; kist aspirasyonu ve abse drenajı , neoadjuvan kemoterapi uygulanması öncesi lezyona marker yerleştirilmesi sayılabilir. Ultrasonografi (US) , mamografi ve MR görüntüleme girişimsel işlemler rehberlik etmede kullanılabilir. Rehber yöntemin seçimi , lezyonun görünürlüğü , ulaşılabilirliği , yöntemin etkinliği , hasta pozisyonlanmasındaki kolaylık ve uygulayıcının tecrübesine bağlı seçilmelidir.

Semptomatik kistler , komplike kist solid lezyon ayırımı yapılamayan lezyonlar , abse kuşkusunda tanısal ve tedavi amaçlı drenaj , komplike kist ve solid kitlelerde BRADS 4 BRADS 5 lezyonlar , kuşkulu kalsifikasyon alanları , yüksek risk ve takibi güç BRADS 3 lezyonlar , cerrahi öncesi ve neoadjuvan tedavi öncesi lezyon işaretleme , kuşkulu aksiller lenf bezlerinde girişimsel işlemler yapılırken daha çok Ultrasonografi (US) ön planda tercih edilir.

Stereotaktik girişimsel işlemlerin bazı endikasyonları ; mamografide BRADS4 BRADS 5 lezyonlar , takibi güç veya yüksek riskli lezyonlardan BRADS 3 olanlar , lezyon işaretleme gibi durumlardır.²⁸

Bunların haricinde insizyonel biyopsi(lezyondan bir parça almak) ve eksizyonel biyopsi(parçanın tamamını almak) gibi tanısal amaçlı girişimler yapılır.

2.4.6. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Meme kanserinde prognostik faktörleri izole etmek için birçok büyük çalışma yapılmıştır. Giriş kısmında bahsedilen çalışmada bu prognostik faktörlerin bir kısmına değinilmiştir. Tekrar özetleyecek olursak; Meme kanserinin yönetimi ve prognozunda belirli faktörler önemli rol oynar. Bunlardan en önemlileri tümörün büyüklüğü ve derecesi, endokrin (hormonal) reseptör durumu, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) durumu, aksiller lenf nodu tutulumu ve metastazdır. Opere edilebilir meme kanseri olgularında 25 yıllık takipte ilk 5 yıl içindeki ölüm riski 4 faktör ile bağımlı olarak bulunmuş. Bunlar tümör boyutu, histolojik grade, ilgili aksiller lenf nodu sayısı ve yaş olarak belirlenmiş. 10-15 yıllık izlemden sonra ise sadece tanı yaşı ölüm riskine etkili faktör olarak değerlendirilmiş. ³ Node negatif meme kanserinde tümör boyutu 1 cm den küçük ise 10 yıllık hastaliksız sağkalım %90 civarındadır. ²

Prognostik faktörlerin tamamına göz atacak olursak bunlar; tümör boyutu²⁹ , histolojik aksiller tutulum, histolojik derece³⁰ , yaş³¹ , hormon ve hormon reseptör durumu³² , DNA tümör içeriği, tümör hücrelerinin proliferatif kinetiği, tümör proteinleri, onkogenler ve baskılayıcı genler, genomik profillemeye³³ gibi birbirine bağlı ve bağımsız olarak tek başına prognoz üzerine etkileri vardır. Bu değişkenleri biraraya getirerek yapılan sınıflandırmalar ile prognostik etkiler daha iyi anlaşılabilir. Klinikopatolojik sınıflamalar da hormon reseptörlerini içermesi sebebiyle prognoz üzerine dolaylı yoldan etkilidir.(Tablo 6) Patolojik immunohistokimyasal boyalar ile oluşturulan bu sınıflamada hastanın neoadjuvan tedaviye nasıl yanıt verebileceği , kemoterapi , hormonoterapi , monoklonal antikor tedavisi , cerrahi gibi seçilecek yöntemi ve bunun sonuçlarının başarısını öngörmeye çok iyi bir klavuz olabilir. Bu sınıflama ve indekslemelerden önemli olanları klinikopatolojik sınıflama ve nothingham prognostik indeksi tabloları Tablo 6 ve Tablo 7'de verilmiştir.

Meme Kanserinin Klinikopatolojik Subklasifikasyonu	
Kanser Subtipleri	Patolojik Özellikleri
Luminal A-like	ER+, HER2-, Ki67 _{düşük} , PR _{yüksek}
Luminal B-like (HER2-negatif)	ER+, HER2-, Ki67 _{yüksek} , PR _{düşük}
Luminal B-like (HER2-positif)	ER+, HER2+
HER2 aşırı sunumu(overexpressyonu)	ER-, HER2+, PR-
Basal-like	ER-, PR-, HER2-

ER, Östrogen reseptörü; HER2, insan epiderm reseptörü (human epidermal receptor); PR, progesteron

Tablo 6: Meme kanserinin klinikopatolojik subklasifikasyonu²⁷

Meme kanseri için Nottingham Prognostik İndeksi (NPI)		
Nottingham Prognostik Grup	NPI Skoru	Kanser spesifik 10 yıllık sağkalım
Mükemmel	≤2.4	96%
İyi	>2.4 ve ≤3.4	93%
Orta	>3.4 ve <5.4	78%
Zayıf	>5.4	44%

Tablo 7: Meme kanseri için Nottingham Prognostik İndeksi (NPI)²⁷

Prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisini ise Nottingham prognostik endeksi ile değerlendirebiliriz.(Tablo 7)²⁷ Endeksin hesaplama yöntemi şöyledir ;

NPI hesaplama yöntemi : $0.2 \times \text{tümör uzun çapı cm olarak} + \text{histolojik grade (1-3)} + \text{lenf nodu durumu (nod negatif skor 1 , 1 ile 3 pozitif nod skor 2 , 3 nod ve üstü pozitif nod sayısı skor 3)}$

Yukarıdaki formüle göre hesap yapıp 10 yıllık tahmini sağkalım yüzdesi hesaplanabilir. Bu da prognoz üzerinde en etkili olan faktörlerin tümör çapı ,grade ve lenf nodu durumu olduğunu gösterir.

2.4.7. Meme Kanserinde Evreleme Yöntemi

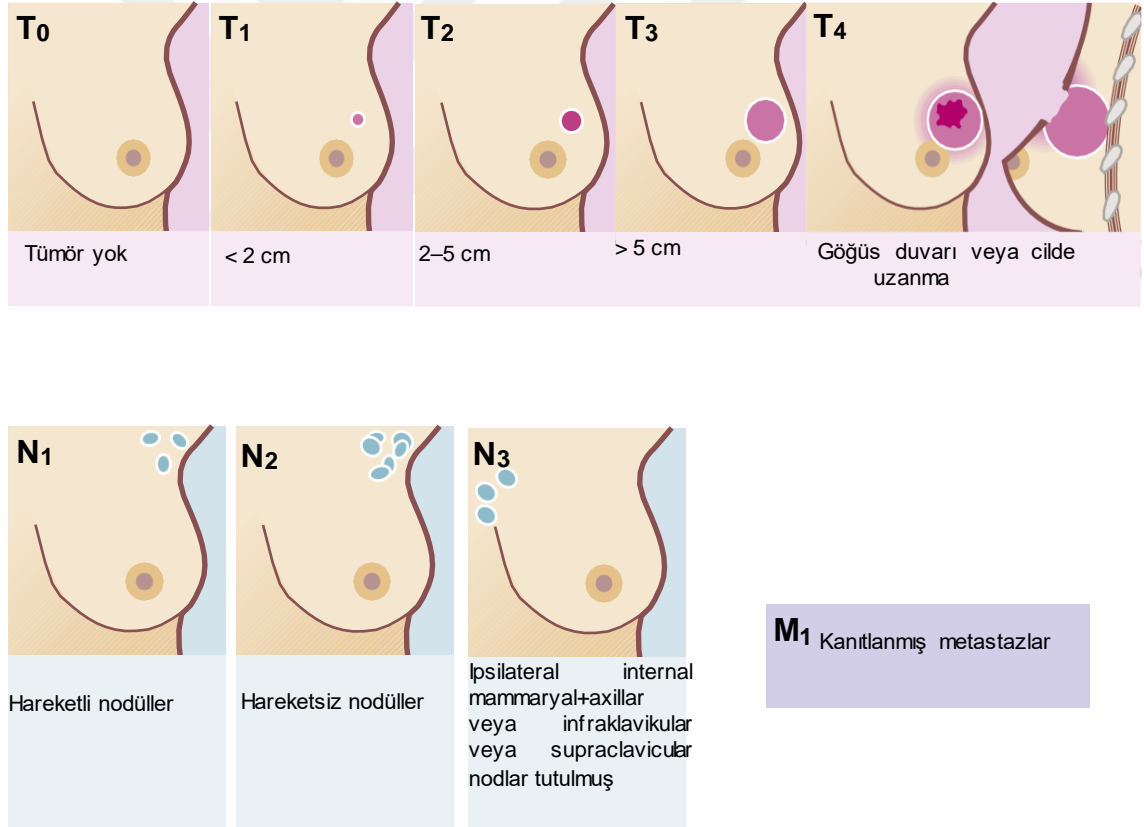
Meme kanserinde çeşit evreleme en sık kullanılır ; klinik evreleme ve patolojik evreleme. Klinik evrelemede meme ve aksilla da dahil fizik muayene ve görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan evrelemedir. Patolojik evreleme ise klinik evrelemeye ek olarak çıkarılan meme dokusunun veya aksillar lenf nodlarının patolojik incelenmesi ile yapılan evrelemedir. Bu bağlamda yapılan TNM evrelemede T tümörün çapını, N bölgesel lenf nodu sayısını, M uzak metastazı temsil eder.

Daha önce meme kanserinde prognostik özelliklerden bahsedilmişti. Evrelemede de meme kanseri prognozuna özellikle etkili olan aksiller lenf nodu tutulumu sayısı ve metastatik hastalık özellikle önemli yer tutar.³

TNM evrelemede boyut ve invazyona bağlı T durumları lenf nodu mobilizasyonu yeri ve sayısına bağlı N durumları ve uzak organ metastazına göre M durumları belirlenmiştir. Bunlar Şekil 12 de 2017 güncel TNM sınıflaması gözönünde bulundurularak özet olarak²⁷ Tablo 8 de ise 2010 da belirlenmiş ayrıntılı sınıflama özellikleri ile gösterilmiştir.(Şekil 14) (Tablo 8).

Meme kanserinde Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC (American Joint Committee on Cancer)) tarafından oluşturulan evreleme sistemi esas alınır.

Aşağıdaki Şekil 14'te TNM sınıflamasındaki sırasıyla TNM evreleme durumunun anatomik ilişkisinin şekil üzerinde detaylandırılmış şekli mevcuttur. Devamındaki tabloda ise bu TNM durumlarının evreleme sistemindeki yeri anlamı daha detaylandırılmış ve patolojik sınıflama içerisinde evrenmesi için oluşturulmuş tablo mevcuttur. (Tablo 8) tümörün yeri, anatomik yapıları ve bölgeler ile ilişkisi, lenf nodu sayısı, yeri ve pateni ayrı ayrı Tablo 8'de değerlendirilip Tablo 9 da AJCC tarafından oluşturulmuş evreleme sisteminde evrelesi yapılır. Evrelemeye göre verilecek tedavi veya meme kanserine yaklaşım algoritması oluşturulur.



Şekil 14: Meme Kanseri Tümör Nod Metastazı (TNM) Sınıflaması (2017) kullanılan evreleme sistemi. ²⁷

Meme Kanseri için TNM Sınıflaması (Patolojik Evreleme)

Primary Tumor (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	DCIS
Tis (LCIS)	LCIS
Tis (Paget)	Memenin Paget hastalığı, meme parankiminin altında yatan invaziv karsinom veya in situ karsinom (DCIS ve/veya LCIS) ilişkili değil.
T1	Tumor en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tumor en büyük çapı ≤ 1 mm
T1a	Tumor en büyük çapı >1 mm ama ≤ 5
T1b	Tumor en büyük çapı >5 mm ama ≤ 10 mm
T1c	Tumor en büyük çapı >10 mm ama ≤ 20 mm
T2	Tumor en büyük çapı >20 mm ama ≤ 50 mm
T3	Tumor en büyük çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarına ve/veya cilde doğrudan uzanan herhangi bir boyutta tumor
T4a	Göğüs duvarına uzanan fakat pektoral kası invaze etmemiş
T4b	Ulserasyon ve/veya ipsilateral satelit noduller ve/veya cilt ödemi
T4c	Hem T4a hem T4b birlikte
T4d	Inflamatuar karsinom

Bölgesel Lenf Nodları (N)

pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0(i-)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif IHC
pN0(i+)	0.2 mm küçük malign hücreler içeren bölgesel lenf nodları
pN0 (mol-)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (IHC)
pN0 (mol+)	Positif moleküler bulgular (RT-PCR), ama histolojik veya IHC olarak metastaz tespit edilmeyen
pN1	Mikrometastazlar; veya 1-3 axillar noduna metastaz ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile metastaz tespit edilen internal mammaryal nodları Ama klinik olarak tespit edilmemiş
pN1mi	Micrometastazlar (>0.2 mm ve/veya >200 hücre ama >2.0 mm olmayan)
pN1a	1-3 axillar nodda metastaz; en az bir metastaz >2.0 mm
pN1b	İnternal mammaryal nodlarında asentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş (klinik olarak tespit edilmemiş) mikrometastaz veya makrometastaz içeren metastaz
pN1c	1-3 axillar nodda metastaz ve internal mammaryal nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş (klinik olarak tespit edilmemiş) mikrometastaz veya makrometastaz içeren metastaz
pN2	4-9 axillar nodda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak saptanan internal mammaryal lenf nodları
pN2a	4-9 axillar nodda metastaz (en az bir tümör artığı >2.0 mm)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak saptanan internal mammaryal lenf nodları
pN3	≥ 10 axiller nod metastazı ;veya infraclavicular'de (level III axiller nodlar) veya klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarından bir veya daha fazla pozitif level I, II axiller nodlar; veya >3 axiller lenf nodu ve internal mammaryal nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş (klinik olarak tespit edilmemiş) mikrometastaz veya makrometastaz içeren metastaz; veya ipsilateral supraclavicular lenf nodları

Uzak Metastaz (M)

M0	Klinik ve radyolojik olarak kanıtlanmamış uzak metastazlar
cM0(i+)	Klinik ve radyolojik olarak kanıtlanmamış uzak metastazlar, ama kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer 0.2 mm daha küçük diğer bölgesel olmayan nodal dokuda moleküler veya mikroskopik olarak tümör hücreleri tespit edilen semptomu olmayan veya metastaz bulgusu olmayan hastalar.
M1	Klasik klinik ve radyografik yollarla belirlenen ve /veya histolojik olarak 0.2 mm den daha büyük olduğu kanıtlanmış uzak saptanabilir metastaz

Tablo 8: AJCC(American Joint Committee on Cancer) Amerikan Kanser Ortak Komitesi tarafından oluşturulan kanser evreleme rehberi 2010'dan derlenmiştir.³⁴ DCIS Duktal karsinoma in situ (ductal carcinoma insitu); IHC immünohistokimyasal (immunohistochemistry); LCIS Lobuler karsinoma in situ (lobular carcinoma insitu); RT-PCR ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (reverse transcriptase polymerase chain reaction)

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer) (AJCC) TNM durumuna bağlı evreleme sistemi (8'inci Basım 2017)

T Durumu	N Durumu	M Durumu	AJCC Evrelemesi
Tis (in situ)	N ₀	M ₀	Evre 0
T ₁	N ₀	M ₀	Evre IA
T ₀	N _{1(mi)}	M ₀	Evre 1B
T ₁	N _{1(mi)}	M ₀	Evre 1B
T ₀	N ₁	M ₀	Evre IIA
T ₁	N ₁	M ₀	Evre IIA
T ₂	N ₀	M ₀	Evre IIA
T ₂	N ₁	M ₀	Evre IIB
T ₃	N ₀	M ₀	Evre IIB
T ₁	N ₂	M ₀	Evre IIIA
T ₂	N ₂	M ₀	Evre IIIA
T ₃	N ₁	M ₀	Evre IIIA
T ₃	N ₂	M ₀	Evre IIIA
T ₄	N ₀	M ₀	Evre IIIB
T ₄	N ₁	M ₀	Evre IIIB
T ₄	N ₂	M ₀	Evre IIIB
Bütün T	N ₃	M ₀	Evre IIIC
Bütün T	Bütün N	M ₁	Evre IV

TNM, Tümör Nodu Metastaz.

Tablo 9: AJCC(American Joint Committee on Cancer) Amerikan Kanser 2017 evreleme sistemi

Yukarıdaki tabloda tanımlanan TNM sistemi ögeleri hastaları dört önemli evre veya kateegoriye ayırmak için kullanılır. Bu evreleme kullanılarak hastaya neoadjuvan tedavi verilir verilmemesi cerrahi için hangi seçimin uygun olabileceği cerrahi sonrası önerilebilecek tedavilerin nasıl olacağı öngörülme çalışılır. Hatta yapılan çalışmalar her evre için 5 yıllık sağkalım oranları belirlenmiştir.(Tablo 9)

Evrelemeye göre 5 yılda gözlenen göreceli sağkalım oranları Evre 1 yaklaşık %99 , Evre 2 için yaklaşık % 88 , Evre 3 için yaklaşık %55 , Evre 4 için yaklaşık %15 olarak belirlenmiştir.

Daha önce prognoz kısmında belirttiğimiz ve bu klasik evreleme(AJCC) dışında , Nottingham Prognostik İndeksi ve PREDICT skoru tedavi kararları ve prognostik faktörler için yaygın kullanılan diğer evreleme yöntemidir.²⁷ (Tablo 7)

Meme kanserinde evrelendirme için NCCN (National Comprehensive Cancer Network) yani ulusal kapsamlı kanser ağı tarafından belirlenen tarama ve tetkik yöntemleri belirlenmiştir. Bunları sıralayacak olursak ; Hikaye , Fizik muayene , bilateral mammografi gereğinde meme USG(ultrasonografi) , patolojik değerlendirme ve immunohistokimyasal değerlendirme(ER(östrojen reseptörü) , PR (progesteron reseptörü) ,HER-2 (cerb-B2)) , tam kan ve biyokimya testleri , gerekli olan durumlarda MR (manyetik rezonans) görüntüleme , evre IIIA (T3,N1,M0) veya semptom ve bulgulara göre vucut taraması için kemik sintigrafisi ve abdominopelvik USG veya BT(Bilgisayarlı tomografi) veya MR görüntüleme veya Akciğer grafisi veya opsiyonel olarak PET-CT (Pozitron emisyon tomografisi - bilgisayarlı tomografi) , fertilizasyon açısından konsültasyon ve gerekirse genetik danışmanlık istenmesi gereken tetkikler arasındadır. Bu tetkikler içinde son yıllarda immünhistokimyasal parametreler (Özellikle triple negatif meme kanserleri) , aksillar yönetimde etkili olan tetkikler ve metastatik kanserde CDK4/6 inhibitörleri gibi yeni tedavi modalitelerinin değerlendirilmesi amaçlı yapılan taramalar ön plana çıkmaktadır.³⁵ NCCN klavuz 2019 güncellemesinde

olan triple negatif meme kanserinde immünoterapotik kullanımının etkinliğinin değerlendirilmesi immunohistokimyası farklı bir noktaya taşımıştır.

2.4.8. Meme Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Meme kanserinde evreleme, verilecek tedavinin belirlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde çok önemli bir klavuzdur. Erken evre meme kanseri ; evre I ,evre IIA ,evre IIB (T2,N1) olan lezyonlar için kullanılır. Lokal ileri meme kanseri ; evre IIB (T3,N0) , evre III lezyonlar için kullanılır. Evre IV olanlar ise metastatik meme kanseri olarak adlandırılır.

Meme kanserinde lokal ve sistemik tedaviler kullanılır. Lokal tedaviler cerrahi ve radyoterapi ,sistemik tedaviler kemoterapi , hormonoterapi ve hedefe yönelik tedaviler olarak ayrılabilir. Erken evre için ilk tedavi seçeneği cerrahi iken lokal ileri ve metastatik meme kanseri için sistemik tedaviler ilk tedavi seçeneği olabilmektedir. Lobüler karsinoma in situ son evreleme klavuzlarından benign lezyon olarak değerlendirilerek çıkarılmıştır ve genellikle tedavisiz takip edilirler.Histolojik varyantlarından pleomorfik lobuler karsinoma in situ klasik olana göre daha yüksek karsinoma dönme olasılığına sahiptir.Çok nadir olarak tamoksifen tedavisi verilir.³⁶ Duktal karsinoma in sitularda yaygın ise mastektomi , sınırlı ise lumpektomi veya radyoterapi (nüks oranı daha yüksek) uygulanabilir. Ele gelmeyen lezyonlar için tel ile işaretleme sonrası eksizyon genellikle tercih edilir. Adjuvan olarak da tamoksifen ile devam edilir.

Meme kanserinde uygulanan cerrahileri kısaca sıralayacak olursak ; Radikal mastektomi (RM) (Günümüzde pek kullanılmamaktadır. Meme dokusunun tamamı düzey 1,2,3 lenf nodları ile birlikte çıkarılır.) , Genişletilmiş radikal mastektomi (GRM) (Günümüzde pek tercih edilmemektedir.Halsted mastektomide mastektomi yapılır yara kapatılmaz) , Modifiye radikal mastektomi (MRM) (Tüm meme pektoral fasya ile tamamen çıkarılır birlikte düzey 1ve 2 lenf

nodu disseksiyonu yapılır), Meme koruyucu cerrahi (MKC) (Kadranektomi (Lezyonun olduğu kadran memenin dörttebiri çıkarılır) , lumpektomi (kanser çevresindeki doku ile çıkarılır en az 2 mm cerrahi sınır bırakılır)) , geniş lokal eksizyon) ve aksillaya sentinel lenf nodu biyopsisi(SLNB) veya aksillar lenf nodu disseksiyonu(ALND) yapılır

Erken evre meme kanserinde genellikle aksillanın ve memedeki lezyonunun durumuna göre ; aksilla radyolojik veya klinik pozitif ise aksillaya aksiller lenf nodu disseksiyonu(ALND), aksilla negatif (N0) veya şüpheli(Neoadjuvan almamış T1 T2) ise sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılır; sentinel negatif ise aksillar disseksiyon yapılmaz sentinel pozitif ise aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılır, memedeki lezyon tek odaksa meme koruyucu cerrahi (MKC) , multifokal multisentrik geniş büyük invaziv ise mastektomi ön planda tercih edilir. Aksilla ve meme ayrı ayrı değerlendirilip tercih edilecek cerrahi kombine yapılır. MKC yapılan hastaya Radyoterapi verilir. Radyoterapi verilecek bölgeler aksillanın durumuna göre belirlenir. Mastektomi uygulanan hastalarda aksillada lenf nodu negatif ise tümör çapı 5 cm altında ise ve cerrahi sınır 1 mm büyük ise radyoterapi verilmeyebilir.

Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi lenf nodu pozitif ise veya nod negatif ve tümör 1 cm den büyük ise veya nod negatif tümör çapı 0.5 cm den büyük kötü prognostik özellikler (damar ve lenfatik invazyonu , yüksek grade , HER-2/neu fazlalığı , hormon reseptörleri(ER,PR) negatifliği) varsa verilir.

Lokal ileri meme kanserinde evre IIIA'da MRM sonra adjuvan kemoterapi sonrası radyoterapi verilir. Seçilmiş uygun olabilecek hastalara ise neoadjuvan kemoterapi verilip lezyon küçültüldükten sonra MKC tercih edilebilir. Evre IIIB olanda ise önce neoadjuvan kemoterapi ile lenf nodu ve lezyon geriler sonrasında MRM ardından adjuvan kemoterapi ve sonrasında radyoterapi tercih edilir. Adjuvan sistemik tedavinin içeriği hormon reseptörlerine , HER-2 durumuna

immünohistokimyasal ve klinikopatolojik sınıflamaya (Tablo 6) göre sınıflanıp hasta durumu da gözönüne alınarak verilir.

Metastatik meme kanserinde ise ; ilk planda sistemik tedaviler tercih edilir hormon reseptörü pozitiflerde hormonoterapi negatiflerde sistemik kemoterapi ,kemik metastazlarında bifosfonatlar , uzak metastazlarda metastaza spesifik tedaviler tercih edilir. Memede açık yaraya neden olan cilt tutulumu olan hastalarda cerrahi tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

Neoadjuvan sistemik tedavi tercih edilen hastalarda cevap alan ve operable olan hastalarda mastektomi veya lupektomi ile birlikte aksiller değerlendirme gerekir sonrasında adjuvan kemoradyoterapi yapılır. Sistemik tedaviye yanıtız kalanlarda ek sistemik adjuvan tedavi devamı önerilir. Yanıt alınırsa cerrahi sonrasında adjuvan kemoradyoterapi verilir , yanıt alınamazsa hastaya göre bireysel tedaviler uygulanır.³⁷

2.5. MEME KANSERİ TANISINDA KULLANILAN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Meme kanseri tanısında kullanılan birçok radyolojik görüntüleme yöntemi vardır. Yeni tanı alacak olan bir meme kanseri için ilk planda kullanılabilecek tarama yöntemleri kısaca meme ultrasonografisi , mammografi , meme manyetik rezonans (MR) ve galaktografidir. Günümüzde yapılan meme kanseri taramalarında ise meme ultrasonografisi ve mammografi esas alınır. Bunlarda görülecek şüpheli lezyon , palpabl kitle olmadan meme başı akıntılarında ultrason ve mamografi sonrası şüpheli benign lezyonlarda ve ileri görüntüleme gereken durumlarda veya LCIS gibi lezyonların ayırımı amaçlı meme MR ve galaktografi tercih edilebilir.³⁸ Her ne kadar tanı için ilk planda bu görüntüleme yöntemleri tercih edilse de insidental olarak diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri ile de tespit edilen meme kanseri lezyonları da vardır. National Comprehensive Cancer

Network (NCCN) yani ulusal kapsamlı kanser ağı tarafından belirlenen meme kanserinde görüntüleme yöntemleri ve tanı diyagramında ön planda mammografi ve ultrasonografi ile tanıya gidilmesi ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile doğrulanması önerilmiştir. Fakat klinik olarak tanı ayırımını yapmak kolay olmayacağı için MR görüntüleme şüpheli lezyonlar , palpabl olmayan kitlelerde meme başı akıntısı varlığında ve lobüler karsinomlar gibi net sınırlı olmayan lezyonlar için neredeyse rutin hale gelmiştir.MR tarama amaçlı olması dışında benign malign lezyon ayırımını yapmada hassas bir görüntüleme yöntemi olarak çok değerlidir. Bunun dışında aksiller biyopsi sonucu malign gelmiş bir aksiller lenf nodunun meme kaynaklı olup olmadığı meme MR ile teyit edilebilir. ³⁷

Meme kanseri sıklığı giderek arttığı için günümüzde tarama programları ön plana çıkmıştır. Tüm tarama programlarında mamografi kullanılmaktadır. Meme taramasının amacı, asemptomatik kadınlarda erken teşhis ile meme kanserinden ölüm oranını ve hastalığın ileri evreleriyle ilişkili morbiditeyi azaltmaktır. Başka bir deyişle, meme taramasının amacı, kanserleri palpabl olmadan önce tanımlamaktır. İngiltere'de 2014-2015'te (7301 kadın) tarama ile teşhis edilen tüm invaziv meme kanserlerinin% 40'ından biraz fazlası 15 mm veya daha küçüktü ve bunların çoğu palpabl değildi.³⁹

Mammografi x ışını ile filmin çekilmesidir. Tarama amaçlı mammografide oblik ve kraniokaudal iki yönlü görüntü alınarak çekilir. NCCN 2020 de geçen 2019 diagramına göre palpabl kitlesi olan 30 yaş üstü riski yüksek olan hastalara mammografi çekilebileceği görülmektedir. Pratikte ise meme kanseri riski yüksek (aile anamnezi pozitif veya göğüs bölgesine veya toraksa radyoterapi almış vs.) hastalarda 35 yaş üstü hastalarda mammografi ile tarama yapılabilir.³⁷ American Medical Association (AMA) ise riskli kadınlarda bile 40 yaş üstü mammografi önermektedir. Diagnostik mammografi normal mammografiye ek olarak lateral ve spot kompresyon grafisi eklenerek çekilir. Tanı koyması dışında tanıya yardımcı tel lokalizasyonlu iğne biyopsili mammografi ile doğru yerden biyopsi alınması

sağlanabilir. Mammografide malignite kriterleri arasında; asimetrik dansite ,spiküler uzantılar, biraraya toplanmış mikrokalsifikasyonlar, pleomorfik mikrokalsifikasyonlar, meme doku kalınlaşması ve yoğunluğu sayılabilir. Elde edilen bulgular ultrasonografi ile birlikte veya tek başına sınıflandırılır. Bunun için BI-RADS (Breast imaging reporting and data system) sınıflaması kullanılır. (Tablo 10) BI-RADS sadece mammografi için kullanılmaz ,mammografi dışında meme ultrasonografisi, meme MR raporlarını standardize etmek amaçlı ve radyolog olmayan diğer klinisyenlerin bu sınıflamayı kullanarak lezyonun niteliğini daha iyi anlamalarını sağlayan bir raporlama sistemidir. Yedi kategorisi vardır, 4'üncü kategori kendi içinde 3'e ayrılır. Sırasıyla benign lezyonlardan malign lezyonlara kadar sıralanmış klinik için de yol gösterici bir raporlama sistemidir.

BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) SINIFLAMASI	
KATEGORI	TANIM
0	Yetersiz tetkik – karar vermek için ilave tetkik gerekiyor(kompresyon ,magnifikasyon başka açılardan mammografi,ultrason,eski mammograflerin incelenmesi)
1	Negatif—Memeler simetrik kitle yok şüpheli kalsifikasyon yok.
2	Benign bulgular—kasifiye fibradenomlar , benign vasküler, yapısal veya sekretuar (duktal ektazide) kalsifikasyonlar ,yağ kistleri ,lipomlar,fibradenolipom,hamartom ,galaktosel,basit meme kistleri
3	Muhtemel benign bulgular (<2 malign)—kısa aralıklarla kontrol önerilir.
4	Malignite şüphesi (%2-%95 malign)—biyopsi önerilir.
4a	Malignite şüphesi düşük(%2-%10 malign)
4b	Malignite için ara şüphe(%10-%50 malign)
4c	Malignite şüphesi orta (%50-%95 malign)
5	Malignite şüphesi kuvvetli (>95% malign)— gerekli işlemler yapılmalı
6	Bilinen malign—biyopsiyle kanıtlanmış

Tablo 10: BI-RADS(Breast imaging reporting and data system) Meme görüntüleme raporlama ve veri sistemi sınıflaması American college of radiology (ACR) tarafından 2019 da güncellenmiş hali.⁴⁰

Kategori bir ve ikide yıllık takip önerilir. Kategori 3 de ise 6 aylık kısa süreli takip uygundur. Kategori 4-5 de doku tanısı ve ileri tetkik gerekir. Kategori 6 kanıtlanmış olduğu için evreleme amaçlı vücut taramasının yapılması uygundur. Genç bayanlarda palpabl benign lezyonlarda biyopsiden ziyade kısa süreli takip ile tarama yapılmasının daha uygun olduğu bazı çalışmalar ile kanıtlanmıştır.⁴¹ Bu sınıflama bize sadece lezyonu karakterize etmek için fikir vermekle kalmayıp aynı zamanda bu sınıflama içinde kalan hastaları takip ederken izlememiz gereken yolları ve ne kadar sıklıkla takip aralıklarını belirlememiz konusunda da iyi bir kılavuzluk yapar. Mammografi esas olmasına rağmen bu sınıflamayı ultrason ve meme MR gibi diğer tetkikler ile kullanılması önerilir.

2.6. MEME KANSERİ TANI VE EVRELEMESİNDE KULLANILAN NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Meme kanseri taramasında mammografi kullanımı yaygındır ancak yanlış negatiflik oranı da yüksektir. Ultrason ve MR gibi tamamlayıcı radyolojik modaliteleri kullanarak benign malign lezyon ayrımı daha iyi yapılabilir. Mammografinin yanlış negatiflik oranı yaklaşık %17 ile %30 arasında değişir. Duyarlılık yaş başta olmak üzere ırk, hormon replasman tedavisi ve meme yoğunluğuna bağlı olarak değişkenlik gösterir.⁴² Ancak çoğu zaman hem tanı hem evreleme amaçlı daha duyarlı yöntemlere gereksinim duyulur. Bunun için Nükleer Tıp tarafından yapılan görüntüleme yöntemleri daha duyarlı ve özgül olduğu için tercih edilir. (Teknesyum 99m)Tc-99m MIBI gibi spesifik maddeleri kullanarak memeye yönelik ilk görüntüleme yöntemlerini geliştirmişlerdir. Meme kanseri tanısına yönelik birçok meme sintigrafi yöntemleri denenmiştir bunları özetleyecek olursak; Teknesyum 99m (Tc-99m) perteknetat MDP (Metilendifosfonat) sintigrafisi, Galyum 67 (Ga67) sitrat meme sintigrafisi, Talyum 201 (Tl201) klorid meme sintigrafisi, somatostatin reseptör sintigrafisi ve bahsettiğimiz Tc-99m MIBI meme sintigrafileri kullanılmıştır. Sonrasında SPECT sintimammografi ile %92,8

duyarlılık, %100 özgüllük ve %95,1 doğrulukta sonuçlar ortaya koymuştur. Bu bağlamda güncel olarak kullandığımız Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) son zamanlarda tek başına ve diğer yöntemlerle birlikte kullanımına eşit veya daha üstün doğruluğa sahip bir yöntem olarak kullanılmaktadır.⁴³

PET pozitif yüklü parçacıklar olan pozitronları yayan radyonüklidlerin kullanıldığı görüntüleme tekniğidir. Pozitronlar vücutta rastladıkları elektronlarla birleştiklerinde oluşan reaksiyon sonucunda iki gama ışını oluşur ve bunlar birbirine tam zıt doğrultuda hareket ederek vücuttan uzaklaşır. Bu ışınlar PET dedektörleri ile karşılıklı olarak saptanır ve çeşitli işlemlerden sonra kesitsel görüntüler oluşturulur.

F-18 Florodeoksiglukoz (FDG) hücreye glukoz gibi girer, heksokinaz enzimi yardımı ile florodeoksiglukoz-6 fosfataza dönüşür ve daha fazla metabolize olmadan hücrede tutulur. Erken evre meme tümörlerinde geç evrelilere göre daha az glikoliz olur.⁴⁴ Bundan dolayı FDG PET'in erken evrede, küçük boyutlu, invaziv olmayan ve lobuler karsinomda tanı değeri düşük olarak kabul edilir seçilmiş hastalarda genellikle tercih edilir.⁴⁵ Çapı 1 cm den küçük tümörlerde duyarlılık azalır. Tubuler karsinom gibi iyi differansiye tümörler ve düşük grade'li tümörlerde FDG tutulumu azalır.⁴⁶ Fibroadenom, enflamasyon ve duktal adenom gibi selim lezyonlarda yanlış pozitiflik olasılığı çok yüksektir. Genel olarak %89 duyarlılığa ve %80 özgüllüğe sahiptir.

SUVmax lezyonun içindeki maksimum aktivite yoğunluğunun kilo başına enjekte edilen FDG dozuna oranıdır. İki zamanlı görüntüleme yani 2 saat arayla alınan 2 FDG görüntüsündeki lezyona ait SUVmax artışı kitlelerin malignitesiyle uyumlu bulunmuştur.

FDG PET prognozu saptamak içinde kullanılır. Yüksek FDG tutan tümörler daha agresif davranış sergilerler. İnternal mamaryal ve mediastinal lenf

bezlerindeki FDG tutulumu kötü prognozu gösterir. Primer tümörün SUV değeri tümörün alt grupları, histolojik grade, proliferasyon indeksi ve erken nüks ile doğru orantılıdır.

PET tanı, evreleme ve yeniden evrelemede kullanılan prognoz ve tedavi yanıtı ile ilgili anlamlı bilgiler verebilen çok değerli bir görüntüleme yöntemidir.⁴⁷ Diğer görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri ile birlikte PET CT kullanıldığında duyarlılık ve özgüllüğü artar.⁴⁷ Kemik metastazını kemik sintigrafisine göre daha duyarlı olarak gösterebilir. Kemik sintigrafisi de yine osteolitik ve osteoblastik kemik metastazlarında kullanılabilecek nükleer tıp görüntüleme yöntemidir.

Lokal nüks şüphesi ile agresif tedavi düşünülen %44 hastada ve metastazları bilinen tedaviye yanıtı değerlendiren %33 hastada FDG PET sonuçları tedavi planını değiştirmiştir.⁴⁸

Meme tümörlerinin çoğu östrojen reseptörü içerir ve prognoz göstergesi olup antiöstrojen tedaviye cevap açısından önemlidir. F-18 fluoroestradiol (FES) PET östrojen reseptörü durumunu kantitatif olarak saptar ve metastazları saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir. Hormonal tedaviye yanıt için önfikir verir. Primer tümörde östrojen reseptörü blokajı (SUV %50 azalması) iyi prognoz göstergesidir.

FDG PET'in bir diğer üstünlüğü de multifokal hastalığı gösterebilmesidir. Bunun yanısıra tek incelemede olası bir aksiller yayılımı ya da uzak organ ve kemik metastazlarını da gösterebilir.

FDG PET aksiller lenf bezlerini göstermekle birlikte sentinel lenf bezi biyopsisinin yerini alamaz.⁴⁷ Çünkü mikroskopik lenf bezi metastazlarını gösteremez. Fakat ölçüm modaliteleri farklı özellikler göz önüne alınarak PET'in sentinel lenf nodu örneklemesine yakın değerleri elde edilebilirse hastada aksiller

bölgeye müdahale edilmemiş olacak böylelikle ameliyat sonrası komplikasyonlardan kurtulmuş olacaktır. Palpe edilebilen tümörlerde sentinel lenf bezi haritalamasına yardımcı rolü olması da yapılacak cerrahinin başarısını arttıracaktır. Bu sebeple birçok farklı teknik ve yöntem ile aksillanın PET CT ile detaylı değerlendirilmesi hastayı ek bir cerrahi yükünden kurtarmış olacaktır. Buna yönelik PET-CT ile birlikte diğer görüntüleme yöntemlerinin de yardımı ile SLNB gerekliliği ortadan kalkabilir.⁴⁷ PET CT aksilla için pozitif ise ALND yapılır.⁴⁹

2.7. MEME KANSERİ TANI VE EVRELEMESİNDE KULLANILAN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE MANYETİK REZONANS (MR) GÖRÜNTÜLEME

Meme kanseri tanı ve evrelemede birçok radyolojik görüntüleme yöntemi kullanılır. Bunlar tekil veya birlikte değerlendirme amaçlı ve tarama amaçlı kullanılabilir. Mammografi şimdilik meme lezyonlarında tanı, tarama ve takipte esas görüntüleme yöntemidir. Bunun dışında meme ultrasonu, meme MR, diğer mammografi çeşitleri, PET görüntüleme, meme sintigrafileri, batın ultrasonu, kemik sintigrafisi, akciğer grafisi, lenfosintigrafisi, hepatobilier ultrason, tüm vücut tomografisi, diğer organ tarama ve kanser evreleme amaçlı MR gibi birçok görüntüleme yöntemi kullanılır.

Meme kanserinde Manyetik Rezonans (MR) invaziv olmayan, ağrıya sebep olmayan, radyasyona maruziyetinin olmadığı, mammografi ve ultrason ile tespit edilemeyen lezyonlar ile ilgili çok önemli bilgiler veren, yumuşak dokuyu göstermede üstünlüğü olan, meme kanserinin saptanmasında ultrason ve mamografiye yardımcı ek bir görüntüleme yöntemidir.⁵⁰

Meme MR %85-%100 sensitivite ve %85 duyarlılığa sahiptir. Her ne kadar bunun ile ilgili birçok araştırma yapılmış olsa da duyarlılık ve sensitivitesinin mammografiye göre çok daha yüksek olduğu çalışmalarda kanıtlanmıştır.^{51 52 53}

Tek başına meme kanseri tanısında ve taramasında kullanılması önerilmemektedir. Genellikle ultrason ve mammografi ile net değerlendilemeyen sınırları net seçilemeyen şüpheli ve seçilmiş vakalarda tanı, evreleme veya yeniden evreleme amaçlı kullanılması önerilir.

Meme MR'ı genellikle preoperatif evrelemede, cerrahi sınırların değerlendirilmesinde, MKC sonrası nüks tespitinde, neoadjuvan kemoterapi izlemi, memede rekonstrüksiyon, yüksek riskli tarama amaçlı, primer tümörün boyut ve karakterinin belirlenmesi, çevre dokulara invazyonun değerlendirilmesi, meme başı ve areolayla tümörün ilişkisini göstermede, multifokalite, multisentrite, bilateralite özelliklerinin değerlendirilmesi ve evreleme amaçlı aksillar lenf nodlarının sayısı, karakter ve özelliklerinin belirlenmesi amacıyla çekilebilir. Multifokalitenin belirlenmesi açısından MR oldukça başarılıdır, aynı memede daha fazla odağı göstermede %10-44 arasında daha başarılı gösterir.^{54 55 52}

Meme MR'ıyla meme kanseri tanısının ve ayırıcı tanı yapılmasının temelinde anjiyogenik aktivite vardır. Büyüme eğiliminde olan meme kanseri vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi hormonlar salgılar bunlarda neoanjiogeneze yardımcı olur.⁵⁶ Bu sebeptendir ki bütün meme MR tetkiklerinin kontrastlı çekilmesi önerilir. Ard arda alınan görüntülerle kontrast tutulumunun dinamik doğası daha iyi değerlendirilir ve tanı daha net konabilir. Bu çekime Dinamik MR denir.

MR ile inceleme yapılırken lezyonun benign malign ayrımını yapmada kontrastlanma kinetiğine ve lezyonun yapısal özelliklerine bakılır. 3 tip kontrast intensite eğrisi vardır. Tip I kontrast enjeksiyonundan sonra 2 dakikadan uzun sürede persistant artış olması ile olur ve genellikle benign lezyonlarda görülür. Tip II maksimum sinyal intensitesine 2 dakikada varır sonra sabit kalır. İnvaziv kanserlerde görülebilen bir eğridir plato eğrisi olarak bilinir. Tip III washout eğrisi olarak bilinir ilk 2 dakika içerisinde zirve yapıp maksimum sinyal intensitesine varır

sonra sinyal intensitesinde azalma olur ve bu invaziv kanserlerin çoğunda görülen eğri tipidir.

Kontrast tutan lezyonların 3 yapısal kategorisi vardır; ilki duktal kontrastlanma (duktuslar dalları ile kontrastlanır) duktal karsinoma in situ larda (DCIS) görülür. İkincisi bölgesel kontrastlanma (meme sınırlarında kitlesel olmayan parankim kontrastlanmalarıdır) arada kalan lezyonlarda görülür. Üçüncüsü ise fokal kontrastlanma (fokal alanları tutar lobüle düzgün sınırlı internal septasyonlu olanlar benign, spiküler ve çevresel kontrastlanma tutulumu olanlar maligniteyi gösterir) kitlesel tutulumları olan lezyonlarda görülür.

Aksiller lenf düğünlerinin değerlendirilmesi, meme kanseri için evrelemeye uyarlanmış tedaviyi yönlendirmek için gerekli olan önemli prognostik bilgileri taşır. Erken evre meme kanseri teşhisi konan kadın sayısının artmasıyla, aksiller lenf nodu disseksiyonu da doğru orantılı olarak artmaktadır. Aksiller lenf nodlarının gereksiz fazla tedavi ile disseksiyonu da bazı morbiditeleri ve komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Neyse ki sentinel lenf nodu örnekleme giderek aksiller lenf nodu disseksiyonunun yerini almaktadır. Son Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology) klavuzlarına göre, sentinel lenf nodu biyopsisi multisentrik kanserler ve DCIS da dâhil olmak üzere hastaların çoğunda kabul edilebilir duruma geldi.⁵⁷ Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesi açısından çekilen meme MR görüntülemesinde sensitivite %83 spesifite %90 olarak belirlenmiştir.⁵³ Meme dokusunda kontrast tutulum paterni çok önemli olmasına rağmen bazı çalışmalarda aksillar lenf nodlarının tutulumu için disseksiyon yapılanlarda pozitif çıkanlar ve negatif çıkanlar arasında kontrast tutulumu açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Primer tümördeki washout efektinin yüksek kapiller permeabiliteye bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yalnızca pozitif lenf bezlerinin ve negatif lenf bezlerinin kontrast madde enjeksiyonu sonrası 57. saniyesindeki kontrast tutulum artışı arasında anlamlı olarak fark görülmüş. Morfolojik olarak yağlı hilus silinmesi, düzensiz sınırlar malignite açısından anlamlı bulunmuştur. Aksillada tercih edilen

dinamik kontrastlı MR yöntemlerinin daha iyi değerlendirilmesi ve diğer ileri görüntülemeler yardımı ile olası metastatik lenf nodlarının daha iyi belirlenmesi sentinel lenf nodu örnekleme sinin önüne geçebileceği anlamlı ve geniş çalışmalar henüz mevcut değildir. Mevcut çalışmalar axillaya yönelik MR'ın şimdilik doku tanısının yerine geçebilecek bir modalite olabileceğini henüz göstermemiştir.⁵³

2.8. MEME KANSERİNDE KULLANILAN CERRAHİ YÖNTEMLER

Meme hastalıklarında cerrahi, seçilmiş malign veya benign lezyonlara yönelik yapılabilir. Cerrahi açıdan önemli olan lezyonlara, tanısal veya terapötik amaçlı cerrahi girişimler yapılabilir. Cerrahi açıdan önemli bazı lezyonlar aşağıdaki tabloda sıralanmıştır. (Tablo 10)

Meme kanserinde tanı ve evreleme sonrası seçilen hastalara profillerine uygun meme cerrahisi uygulanır. Hangi vakaya hangi cerrahinin uygulanacağı cerrah tarafından risk profilleri, prognostik özellikleri, tümör paterni, evrelemesi detaylandırıldıktan sonra seçilmiştir. Seçilen cerrahiler daha sonra retrospektif çalışmalar ile karşılaştırılmış her hasta profili için sağkalıma en etkili cerrahiler belirlenmiştir.

Meme kanserinde kullanılan cerrahi teknikleri sıralayacak olursak; 1)Meme koruyucu cerrahi (MKC), 2)Deri koruyucu mastektomi (DKM), 3)Meme başı koruyucu mastektomi (MBKM), 4)Total (basit) mastektomi (BM) , 5)Genişletilmiş basit mastektomi (GBM), 6)Modifiye radikal mastektomi (MRM) , 7)Radikal mastektomi (RM) ve 8)Lenf nodu cerrahileri olan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) gibi 8 ana cerrahi sayılabilir.⁵⁸

Meme koruyucu cerrahi evre 1-2 meme kanserinde uygulanan cerrahi yöntemidir. Meme kanserinin çevredeki sağlam doku ile çıkarılması, aksiller

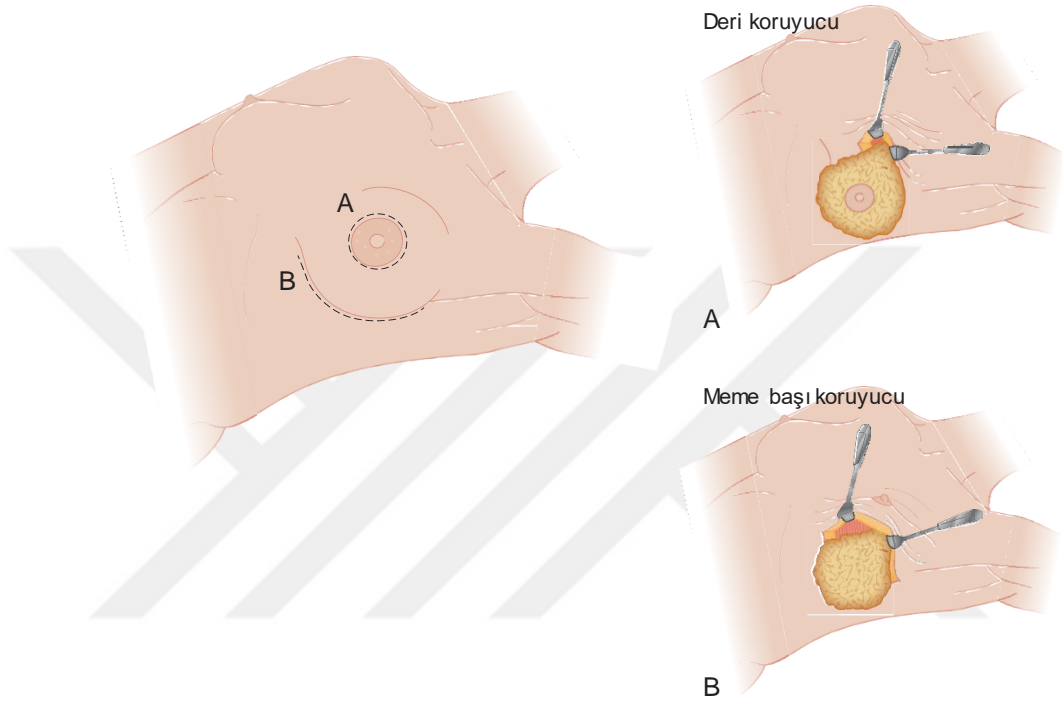
değerlendirmenin ayrıca yapılması, ameliyat sonrası adjuvan radyoterapi (ART) özellikleri arasındadır. Aksillanın durumuna göre SLNB veya ALND uygulanabilir. Meme koruyucu cerrahilerin kendi içinde altgrupları da vardır. Lumpektomi, tylectomy, kadranektomi, parsiyel mastektomi, segmental mastektomi alt tipleri mevcuttur. Kadranektomide memenin dörtte birinde kalan meme kanserinin bulunduğu kadran ile üzerindeki cilt ve arkasında kalan fasya ile beraber çıkarılmasıdır. Parsiyel mastektomi ve segmental mastektomi ile eş anlamlıdır. Lumpektomi meme kanserinin areolaya paralel insizyon ile cilt çıkarılmadan (önceden cerrahi yapılmışsa skar çıkarılır) çevresindeki sağlam meme dokusu ile en az 2 mm sınır kalacak şekilde çıkarılmasıdır. MKC de en sık kullanılan yöntemdir. Tylectomy ile eş anlamlıdır. (Şekil 16)

Deri koruyucu mastektomi (DKM) subkutan mastektomi olarak da anılır. Areola kenarından yapılan dairesel insizyonla tüm meme dokusu ve meme ucu areola kompleksi çıkarılır. Simple mastektomi gibi tüm meme çıkarılmış olur fakat avantaj olarak aynı seansta meme rekonstrüksiyonu (silikon, bazen rektus kası ve omentum ile) uygulanabilir.^{59 60} (Şekil 15)

Meme başı koruyucu mastektomide genellikle areolanın kenarından insizyon ile bazen de meme altı çizgisinden katlantı yerinden ya da redüksiyon mammoplastisine benzer insizyonlar yapılarak tüm meme dokusu çıkarılır.⁶¹ (Şekil 15)

Basit (Total) mastektomide 15-20 cm lik yatay eliptik bir insizyon ile tüm meme dokusu meme başı areola kompleksi ile beraber ve meme dokusu üzerindeki cilt çıkarılır.

Genişletilmiş basit mastektomide 15-20 cm lik yatay eliptik bir insizyon ile tüm meme dokusu meme başı areola kompleksi ile beraber üzerindeki cilt ve level 1 lenf nodları çıkarılır.



Şekil 15: Meme Kanserinde total mastektomi, meme başı koruyucu cerrahi, deri koruyucu cerrahide sık kullanılan insizyonlar ve cerrahi teknikleri.⁶ A) Deri koruyucu(DKM) B) Meme başı koruyucu (MBKM) mastektomi şekilleri gösterilmiştir.

Modifiye radikal mastektomide, 15-20 cm lik yatay eliptik bir insizyon ile tüm meme dokusu meme başı ve areola kompleksi ile beraber üzerindeki cilt ve level 1 ve level 2 lenf nodları çıkarılır. Pektoralis major kasının fasyası ile beraber çıkarılır. 3 tane modifiye şekli vardır; Patey⁶² , Scanlon⁶³ , Auchinclose.⁶⁴

MRM Patey modifikasyonunda pektoralis minör kası çıkarılır ve level 3 lenf nodlarına kolayca ulaşılır ve çıkarılır.⁶²

MRM Scalon modifikasyonunda pektoralis minör kasının başı kesilir ve level level 3 lenf nodlarına ulaşıp çıkarılır.⁶³

MRM Auchinclose modifikasyonunda pektoralis minör kasına dokunulmaz iyi bir ekartasyon ile istenirse level 3 lenf nodlarına ulaşıp çıkarılabilir.⁶⁴

Radikal mastektomide 15-20 cm lik yatay eliptik bir insizyon ile tüm emem dokusu meme başı areola kompleksi ile beraber üzerindeki cilt ile birlikte, pektoralis major ve minör kasları ve level 1, level 2, level 3 lenf nodları çıkarılır. Günümüzde tanı ve tedavi modalitelerinin ilerlemesi sebebiyle bu tür agresif yaklaşımlar pek tercih edilmemektedir.

Halsted radikal mastektomide⁶⁵ radikal mastektomiye ek olarak cilt de geniş bir biçimde çıkarılır yara açık bırakılıp sekonder iyileşmeye bırakıldıktan sonra üzerine cilt grefti uygulanır. 1970'lere kadar kullanılan bu yöntem günümüzde kullanılmamaktadır.⁵⁸

Bunların dışında da çok nadir kullanılan cerrahi yöntemlerde mevcuttur. Meme rekonstrüksiyonu, silikon uygulaması, meme flepleri, myokütanöz flep ameliyatları da yine kanser ameliyatları sırasında veya sonrası kozmetik amaçlı uygulanan meme ameliyatlarıdır. Bazı seçilmiş vakalarda kontralateral profilaktik mastektomi de yapılmaktadır.⁶⁶ Genellikle bu hastalar meme dokularının yoğunlukları sebebiyle tanıda güçlük çekilen hastalardır.

2.8.1 Aksillaya Cerrahi Yaklaşım ve Sentinel Lenf Nodu Örnekleme

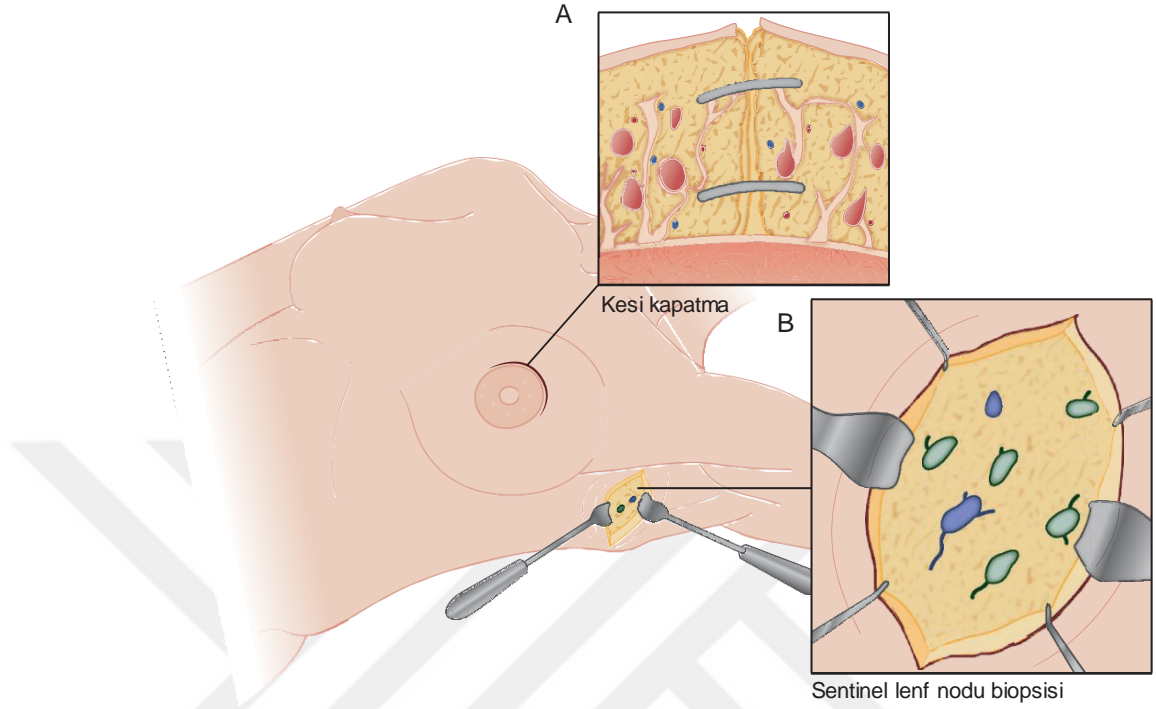
Başta meme kanseri olmak üzere yassı epitel hücreli karsinom ve malign melanomda da aksiller disseksiyon tercih edilen bir prosedürdür. Evrelemesi yapılmış hastalarda, neoadjuvan tedavi sonrası, ameliyat sırasında evrelemeyi belirlemek için aksiller bölgeye girişim yapılır. Aksillaya yönelik daha önce de

anlatıldığı gibi aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) veya sentinel lenf nodu biyopsisi (örnekleme) (SLNB) yapılır.

Sentinel lenf nodu biyopsisi, sentinel olarak anılan lenf nodunun işaretlenip bulunması, çıkarılması ve patolojik değerlendirme için patolojiye yollanmasıdır. Sentinel'in kelime anlamı nöbetçi veya bekçidir. SLNB'de mavi boyama için blue dye, isosulfan blue, metilen mavisi, patent mavisi kullanılır. Radyoaktif işaretleme için ise parçacık boyutu 40 ila 80 nanometre olan sülfür kolloid, albumin kolloid, antimon kolloid, Tc99m kullanılabilir. En çok tercih edileni doku penetrasyonu iyi olan, 6 saatte hızlı atılan, ucuz, radyasyon güvenliği yüksek olan Tc99m tercih edilir. Radyokolloid işaretleme ameliyat günü veya bir gün öncesinden areola çevresine veya tümörün çevresine 0,1 ila 1 mCi Tc99m 4-5 mm içinde dilue edilerek verilir. (Şekil 16)

Sentinel lenf nodunu işaretleme için blue dye ya da radyoaktif madde; tümörün içine, çevresine ya da meme başı çevresine verilerek yaklaşık 10 ila 15 dk masaj yapılır. Lenfatik duktuslar aracılığı ile boya kanserin yayılma olasılığının en yüksek olduğu ilk istasyon lenf noduna gider. Bu ilk istasyon lenf nodu sentinel olarak adlandırılır. Gamma prob ile radyoaktivitenin en yüksek olduğu yerden veya aksiller kıl çizgisinin 1 cm altındandan insizyon yapılır. Aksiller insizyon ile aksiller bölgeye girilip radyoaktif madde verilmiş ise bunu ölçen gama prob yardımı ile veya mavi boya verilmişse renk değişikliği yardımı ile mavi görünen lenf bezi bulunur. Her iki yöntem birlikte yapılmış ise radyoaktif aktivitenin en yüksek olduğu yerden insizyon yapılarak mavi boyanan lenf bezi kolayca çıkarılır.

Eksize edilen lenf bezleri operasyon sırasında frozen section yapılması ve incelenmesi amaçlı hızlıca patolojiye yollanıp sonuç beklenir. Sentinel lenf nodu pozitif gelirse aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) yapılır.



Şekil 16: Meme Kanserinde meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu örnekleme A) Malign tümörleri çıkarmak için yapılan kesiler doğrudan tümörün üzerine veya areola çevresine yapılır. Parsiyel mastektomi tamamlandıktan sonra, kosmetik deformiteyi önlemek için parankimal defekt kapatılır B) Sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiller disseksiyon için aksillanın tüylü deri başlangıç çizgisinin altından enine bir kesi kullanılır. Gama probu için ayrı bir kesi yapılabilir. Sentinel noyanıp işaretlendikten sonra eksize edilir.⁶

Aksiller lenf nodu disseksiyonu özel durumlar dışında genellikle yapılan ameliyatın bir parçası olarak aynı seansta yapılır. Modifiye radikal mastektomi (MRM) sırasında mastektomi piyesine eklenerek insizyon hattından girilerek yapılır. MKC yapılan hastalarda aksiller disseksiyon uygun görülürse ayrı bir aksiller insizyon ile aksiller loja girilerek yapılır. MKC de sentinel pozitif gelirse aksiller disseksiyon eklenir. ALND'da düzey 1, düzey 2 ve düzey 3 lenf nodları alınabilir. Düzey 1 lenf nodları; aksiller ven, pektoralis minör kasının laterali ve latissimus dorsi kası arasındaki lenf bezlerini ifade eder. Düzey 2 lenf nodları; aksiller venin altında pektoralis minör kasının arkasındaki lenf bezlerini temsil eder. Düzey 3 lenf nodları; pektoralis minör kasının medialinde subklaviküler lenf

nodlarını temsil eder.¹³ Aksiller lenf nodu disseksiyonunda yaklaşık olarak 10-40 arası lenf nodu çıkarılmaya çalışılır. Sentinel lenf nodu örnekleme hızı değerlendirildiği ve birçok işlem (boyama, immunhistokimyasal değerlendirme) yapılmadığı için bazen yanıltıcı sonuçlar verebilir. SLNB negatif olarak söylenen bir vakada sonrasında patolojik detaylı incelemede pozitif gelmesi durumunda aksiller disseksiyon ayrıca tek başına farklı seansta yapılır.

ALND ile SLNB karşılaştırıldığı zaman giriş kısmında da anlattığımız gibi bazı çalışmalarda SLNB yapılan hastalardaki komplikasyon oluşma riski ALND oranla anlamlı olarak düşük çıkmıştır.⁵ Aksiller disseksiyon ile karşılaştırıldığı nda SLNB'nin morbiditesi düşük, bölgesel yineme oranı (lokal nüks) benzer, sağkalım benzer olarak görülmüştür.

2.9. AKSİLLAYA YAKLAŞIM VE CERRAHİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR

Aksiller değerlendirme mevcut hastalığın kontrolü ve prognozu açısından önemlidir. Aksiller yinelemeyi (nüksü) azaltmak, sağkalımı uzatmak, metastaz varlığının belirlenmesi, adjuvan tedavi (kemoterapi, radyoterapi) kararı almak açısından aksiller girişimler uygulanabilir.

2.9.1. Meme kanserinde aksillaya yönelik yapılan işlemler

Görüntüleme amaçlı cerrahi öncesi görüntüleme eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Bunun dışında önceden görüntüleme yöntemleri ile ve İİAB ile negatif veya şüpheli vakalar için SLND yapılır.⁴⁷ Pozitif ise ALND yapılır. Aksiller disseksiyonda düzey 1 ve düzey 2 lenf nodu disseksiyonu bazı durumlarda da düzey 3 lenf nodu eklenerek disseksiyon yapılır.¹³ Mastektomi sonrası aksiller bölgeye radyoterapi uygulanabilir. Genellikle cerrahi sınırı pozitif, fasya, deri, göğüs duvarı invazyonunda, 5 cm den büyük tümörlerde ve aksillada

dörtten fazla lenf nodu metastazi varlığında verilmesi tercih edilir. Üçten az aksiller lenf nodu tutulumu olanlarda genç olması, büyük tümör varlığı, yetersiz aksiller disseksiyon, lenfovasküler yatak tutulumu, yüksek grade, ekstrakapsüler invazyon, hormon reseptörleri negatif ve negatif gen profili olması şartı ile radyoterapi verilmesi önerilir. Radyoterapinin 5 veya 7 hafta verilmesi önerilir.^{67 68}

2.9.2. Meme kanseri ve aksiller cerrahi sonrası komplikasyonlar

Meme kanserine yönelik yapılan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi sonrası hastalarda bazı lokal ve sistemik komplikasyonlar oluşur. Bu tedaviler aksillaya yönelik de uygulandığında ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

Bu komplikasyonları kısaca sıralayacak olursak; deri grefti gerektiren cilt nekrozu, enfeksiyon, pareteziler (yüzeysel denervasyona bağlı), serratus ve latissimus kaslarının denervasyonu (torasikus longus ve torakodorsal sinir hasarına bağlı), omuz eklem hareketlerinde kısıtlılık, kronik omuz ağrıları, kostokondral hasarlar, kolda güçsüzlük, pnömotoraks, kol lenfödemi, seroma oluşumu, hematoma gibi komplikasyonlar görülür. Bunların içinde en çok korkulanlardan biri aksillaya yönelik girişimler sonucu oluşan lenfödemdir.⁶⁹ Bunları aksiller komplikasyonlar veya meme cerrahi komplikasyonları diye ayırabiliriz fakat çoğu zaman aksiller cerrahi girişimler meme cerrahisi ile birlikte yapıldığı için hepsini aynı başlıkta topladık.

2.9.3 Meme kanseri cerrahisi sonrası lenfödem

Lenfödem, bozulmuş bir lenfatik dolaşımın klinik ifadesidir. Ekstravasküler ve interstisyel boşluklarda sıvı ve proteinin biriktiği bir durumdur.⁷⁰ Edinsel lenfödem çoğunlukla normal vaskülaritesi olan bir bölgenin bölgesel

hasarı sonucu oluşur. Genellikle travma, enfeksiyon, neoplazi, radyasyon hasarı ve cerrahi müdahalenin özellikle lenfadenektomi içerenleri sonucu oluşur. ⁷¹ Gelişmiş ülkelerde en sık görülen lenfödem meme kanserine bağlı görülen lenfödem şeklidir. Aksiller lenf nodu disseksiyonu ve adjuvan radyasyon tedavisi lenfödem oluşum riskinde en fazla katkıda bulunan durumlardır.⁷² Meme kanseri dışında yaygın sarkomlar, malign melanom ve jinekolojik kanserlere bağlı tedaviler de lenfödeme sebep olan diğer durumlardır.

Lenfödem meme cerrahisinin korkunç bir komplikasyonudur. Fonksiyonel, estetik ve psikolojik sorunlara yol açabilir. Ayrıca hastalar enfeksiyonlara, fonksiyonel yetkinliklerin azalmasına, hareket kısıtlılığına ve malign lenfanjiyosarkomun (Stewart Treves sendromu) potansiyel gelişimine yatkın hale gelirler. Yaşam kalitesi, iş performansı ve sağlık bakım maliyetleri olumsuz yönde etkilenir.⁶⁹

Giriş kısmında bahsedilen bilgileri hatırlayacak olursak; Meme kanserinde uzun vadede en önemli komplikasyonlardan biri de lenfödemedir. Birçok çalışma ile lenfödeme neden olan faktörler belirlenmeye çalışıldı. Tsai ve arkadaşları bunun sebeplerini ve sonuçlarının kısa bir metaanaliz ile belirledi. Bunun sonucunda meme kanserinde kolda lenfödem gelişimine sebep olan birkaç risk faktörü belirlendi. Bunlar; aksiller disseksiyonu da içine alan mastektomi, radyoterapi alınması ve pozitif lenf düğümlerinin varlığı olarak belirlendi. Cerrahlar arasında en çok kabul göreni ise aksiller lenf nodu disseksiyonudur. ⁴ Bu çalışmada öneri olarak uzun vadede sentinel lenf nodu örneklenmesi (SLND) ile aksillar kurajın (ALND) lenfödem oluşmasına etkisinin karşılaştırılması önerilmiştir. Nitekim sonraki çalışmalarda bu konuya değinilmiş ve komplikasyonların yönetiminde aşama kaydedilmiştir. Bu öneriyi dikkate alan Takamaru ve arkadaşları sadece node negatif sentinel lenf nodu örnekleme (SLND) ile sentinel negatif olan aksilla negatif lenf nodu disseksiyonu (ALND) olan hastalar arasında cerrahi sonrası morbidite düzeylerini karşılaştırdı. Bu

çalışmanın sonucunda 3 yıllık takip süresi boyunca cerrahi sonrası morbidite sonuçlarına göre ALND tedavi yaklaşımına kıyasla SLND nin üstünlüğünü göstermiştir. ⁵ Böylece aksiller yönetimin sadece nüks ve sağkalım üzerine değil aynı zamanda cerrahi sonrası morbidite üzerine de ciddi etkilerinin olduğu kanısını ortaya çıkarmıştır.

Benzer çalışmalarda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) yapılan hastalarda randomize çalışmalarda meme kanserine bağlı lenfödem gelişim oranları incelenmiş ve ALND'da daha yüksek lenfödem gelişim oranları görülmüştür. Diğer aksiller girişim ve işlemler de bu çalışmada karşılaştırılmış. Sonuçta; tek değişkenli regresyon analizi sonucu supraklaviküler radyoterapi, adjuvan/palyatif kemoterapi, 15 ten fazla lenf nodu disseke edilmesi ve aksiller cerrahinin lenfödeme yol açma oranlarını sırasıyla 1.87, 2.28, 2.03, 6.17 arttırmış olduğu gösterilmiştir. ⁷³ Böylece disseke edilen lenf nodu sayısının lenödem gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Lenfödemin etkili bir tedavisi olmamakla birlikte denenen microcerrahi, fizik tedavi, anti ödem tedaviler mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Hastanemizde Mart 2014 - Ocak 2019 tarihleri arasında lokal ileri meme kanseri tanısı konulan toplam 400 hasta retrospektif olarak tarandı. Yeni tanı alan hastalar, operasyon öncesi 3 Tesla Manyetik Rezonans görüntüleme ile 18F FDG işaretli PET-CT çekilmiş hastalar, neoadjuvan tedavi almamış hastalar, SLNB ve/veya ALND yapılmış olan hastalar değerlendirilmeye alındı. Metastatik hastalar, bilateral meme kanseri olan hastalar, 18F FDG PET-CT ve MR görüntülemesi dış merkezde yapılanlar, 18 yaşından küçük hastalar, MRG'de

distorsiyon ya da manyetik duyarlılık artefaktı nedeniyle görüntüleri sağlıklı bir şekilde değerlendirilemeyen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Retrospektif gerçekleştirdiğimiz çalışmamız için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.08.2019 tarih ve 2019/136 karar numarası ile onay alınmıştır.

Hasta tetkikleri (18F FDG PET-CT ve MR) Radyoloji Uzmanı ve Nükleer Tıp Uzmanı tarafından retrospektif olarak tekrar değerlendirilmiştir. Hastalara ait klinik bilgi, patoloji sonuçlar, önceki görüntüleme raporları ve ameliyat bilgileri kendileri ile paylaşılmamıştır.

3.2. MR görüntüleme tekniğinin değerlendirilmesi

Manyetik Rezonans görüntüleme 3 Tesla MR (Discovery w750,GE Healthcare, United States) cihazı ile gerçekleştirildi. Hastalara inceleme başlamadan önce antekubital intravenöz damar yolu açıldı ve prekontrast görüntüleri takiben intravenöz yolla bolus tarzda kontrast madde enjekte edildi. Bundan sonra dinamik görüntüleme gerçekleştirildi.

Konvansiyonel, dinamik ve difüzyon ağırlıklı görüntüler, standart meme koilleri kullanılarak pron pozisyonunda elde edilmiştir. Tüm hastalar için;T2 ağırlıklı fast spin eko (FSE) aksiyel kesit (time to repetition (TR)/TE:7127 ms/85 ms; kesit kalınlığı 3,5 mm; görüntüleme alanı (FOV) 400 mm), T1 ağırlıklı FSE aksiyel kesit (TR/TE: 838 ms/18 ms; kesit kalınlığı 3,5 mm; FOV: 400 mm), T2 ağırlıklı yağ baskılı STIR (S Turbo İnversion Recovery) aksiyel kesit (TR/TE: 7673 ms/32 ms; TI: 180 ms; kesit kalınlığı 3,5 mm; FOV: 400 mm) ve iki b değerinde (50 sn/mm², 800 sn/mm²), difüzyon ağırlıklı (TR/TE: 6193 ms/53 ms; kesit kalınlığı 4 mm FOV: 400 mm) görüntüler elde edilmiştir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüler kontrast madde enjeksiyonu öncesi alındı ve aksiyel planda eko-planar SE T2 ağırlıklı sekansa her üç yönde (x, y, z) farklı b değerinde (50 sn/mm², 800 sn/mm²) difüzyon duyarlaştıran gradient uygulanarak elde edildi. Her bir b değeri için yöne bağlı sinyal parlamalarını ortadan kaldıran izotropik difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturuldu. ADC haritaları her bir kesit görüntü kullanılarak cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu. DAG'ler elde edildikten sonra inceleme öncesi açılmış damar yolundan gadolinyumlu kontrast madde intravenöz yolla 0,1 mmol/kg dozda 3 ml/sn hızla otomatik enjektör ile verilmiş ve yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı yağ baskılı TSE aksiyel ve sagittal kesit (TR/TE: 5 ms/2,3 ms; kesit kalınlığı 0,8 mm; FOV: 360 mm) görüntüler elde edilmiştir.

MR Değerlendirme Parametreleri

Primer tümörün uzun boyutu, şekli, primer tümörün lokalizasyonu, kontrastlanma paterni değerlendirildi. Aksiller lenf nodlarının pozitif ve negatif ayrımı; kısa aksiller lenf nodunun(LnD) çapı, kısa / uzun eksen oranı, asimetrik korteks, belirsiz kenar boşlukları, yağlı hilus yokluğu, perinodüler ödem, kortikal kalınlık artışı, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ADC'nin görsel muayenesi, ADC değerleri ile yapıldı.

Görüntüler elde edildikten sonra PACS (Picture Archiving and Communication System) sistemimizde kayıt altına alınmıştır.

3.3. 18F FDG PET-CT görüntüleme tekniği değerlendirilmesi

18F FDG PET-CT Prosedürleri: Çalışmamıza dahil edilen hastalarda Biograph mCT(Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) PET-CT tarayıcı kullanılmıştır. En az 6 saatlik açlıktan sonra, kan glikoz seviyesi <200 mg/dl olan hastalara yaklaşık 3,7 MBq/kg dozunda FDG enjeksiyonu uygulandı. Ortalama 61 dakika (min-max: 52-81 dakika) sonra kollar yukarı gelecek şekilde sırtüstü pozisyonda görüntüleme yapıldı. PET görüntüleme yatak pozisyonuna göre 2

dakikaya ayarlandı. Düşük doz CT parametreleri; voltaj, 120kV; CARE Dose 4D mA tüp akımı; ve kesit kalınlığı 5,00 mm olarak ayarlandı.

18F FDG PET-CT Görüntü Analizi: Analizlerde Siemens Healthineers Syngo via VB30 iş istasyonu, MM onkoloji, işlem sonrası ünitesi kullanılmıştır. Tüm analizler 9 yıllık PET/BT deneyimine sahip Nükleer Tıp Uzmanı tarafından yapıldı.

Aksiller lenf nodunun kısa çapı ölçüldü. FDG tutulumu en belirgin olan lenf nodundan maksimum standart uptake value (SUVmaks) ölçüldü. Arkus aortadan kan havuzu SUVmaks ölçüldü. Aksiller lenf nodu metastaz varlığı kriteri olarak; lenf nodundan ölçülen SUVmaks değerinin, aortadan ölçülen kan havuzu SUVmaks değerinden yüksek olması kabul edildi.

3.4. İstatistiksel analiz

Araştırma verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) aracılığı ile bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm S, ortanca (min-maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Patoloji gold standart kabul edilerek MR ve PET-CT'nin tanı performansları değerlendirildi. Sensitivite ve spesifite, doğruluk oranları tespit edildi. PET ve MR parametrelerinin lenf nodu metastazını öngörüsünü değerlendirmek için Univariate ve multivariate lojistik regresyon analizleri gerçekleştirildi. Bunun neticesinde bağımsız değişkenlerin tanı performanslarını değerlendirmek için ROC eğrileri çizildi. Uygun eşik değer sensitivite ve spesifite değerleri tespit edildi. MR, 18F FDG PET-CT, patoloji arasındaki uyum kappa analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konulmuş ve tedavi öncesinde 18F FDG PET-CT ve MR görüntüleme yapılmış toplam 113 (tamamı kadın) hasta tarandı; Ortalama yaşları $55,6 \pm 13,36$ (standart deviation (SD) : 13,36) (min-max:24-89) olarak bulundu ve değerlendirmeye alındı.

Tüm bu hastaların 97'si luminal, 6 tanesi HER-2 pozitif, 10 tane triple negatif ti.

Hastaların 56'sı sol meme 57'si sağ meme kanseri idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 79 tanesine ALND yapıldı. Bu hastalardan aksillası klinik ve radyolojik pozitif olan 53 tanesine doğrudan aksiller disseksiyon uygulandı. Klinik ve radyolojik negatif olan 60 hastaya SLNB yapıldı. Bu hastalardan 26'sına SLNB ile birlikte aksiller disseksiyon eklendi. Bu hastaların 9'unda frozen işlemi neticesi metastatik gelmesi 3'ünde şüpheli olması, 11'inde ise sentinel lenf nodunun hiç boyanmaması sebebiyle ve 3 hastada işlem sırasında aksillada palpabl şüpheli lenf nodlarının saptanması üzerine ALND eklendi. İsosulfan blue ile sentinel lenf nodu boyanmaması sebebiyle ALND yapılan 9 hastanın patoloji sonucunda lenf nodu metastatazi saptanmadı. 18F FDG PET-CT ve MR tetkikleri değerlendirmesinde lenf tutulumu negatif olarak değerlendirilmiş. SLNB frozen sonucu şüpheli gelen 3 hastanın ALND sonrası patoloji sonucu 2 hastada lenf nodu metastatazi ve 1 hastada negatif gelmiş. Pozitif saptanan hastaların 2'sinde de MR ve PET-CT sonucu negatif raporlanmıştır.

Sentinel lenf nodu negatif olan ancak non-sentinel palpabl lenf nodları sebebiyle aksiller küraj yapılan 3 hasta mevcut. ALND sonucunda 2 hastada aksilla pozitif 1 hastada negatif patoloji sonucu raporlandı. PET-CT 2 aksilla metastatik hastadan 1'inde pozitif diğerinde negatif olarak raporlanmış. MR her 3 hastayı negatif raporlamış.

Sentinel lenf nodu pozitif gelen 9 hastanın tamamına aksiller disseksiyon yapılmış. Bu hastaların MR ve PET-CT'leri retrospektif tekrar değerlendirildiğinde PET-CT'nin 3 hastada aksillanın pozitif olduğu. MR'da ise 1 hastada aksilla pozitif diğerlerinde aksilla negatif değerlendirilmiş. SLNB pozitif 9 hastanın 3 tanesinin patoloji raporunda sadece 1 adet lenf nodunda metastazı saptanmış.

Aksiller girişimler	Sentinel negatif	Sentinel pozitif	Sentinel şüpheli	Sentinel lenf nodu bulunamayanlar
SLNB+ALND yapılanlar	3 (nonsentinel (+) olduğu için ALND)	9	3	11
SLNB	34			
ALND	53			

Tablo 11: SLNB ve ALND yapılan hastaların sınıflanması. (n: 113)

Aksilla patoloji sonucu 58 hastada pozitif 55 tanesinde negatif bulundu. Pozitif olanların 49'u luminal (%84,5), 5 tane HER-2 pozitif, 4 tane triple negatifti. Aksilla negatif olanların 48'i luminal, 1 adet HER-2 pozitif, 6 triple negatif mevcuttu.

PET-CT Görsel analiz

Değerlendirilen 113 hastanın tamamında 18F FDG PET-CT mevcuttu. Aksiller lenf nodu pozitif olan 58 hastanın 47 (%81) tanesinde 18F FDG PET-CT metastatik olarak değerlendirdi, 11 (%19) hastada ise yanlış negatif sonuç verdi. Aksiller lenf nodu negatif 55 hastanın 4'ünde (%7,3) 18F FDG PET-CT yanlış pozitif sonuç verdi. Hastaların 51'ini (%92,7) 18F FDG PET-CT patoloji ile uyumlu negatif (aksiller lenf nodu metastazı olmadığını) olarak değerlendirdi. 18F FDG

PET-CT'nin yanlış negatif sonuç verdiği 11 hastada lenf nodu kısa çapının ortalama değeri 5,1 mm (standart deviasyon (sd) : 0,9 mm) olarak bulundu. 18F FDG PET-CT'nin aksiller lenf nodunu saptamada sensitivitesi %84,06 bulundu.

Istatistik	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (Sensitivite)	%84,06	%73,26 - %91,76
Özgüllük (Spesifite)	%93,22	%83,54 - %98,12
Pozitif Olabililik (Likelihood) Oranı	12,4	4,79 - 32,12
Negatif Olabililik (Likelihood) Oranı	0,17	0,1 – 0,29
Prevalans	%53,91	%44,88 - %62,75
Pozitif Prediktif Değer	%93,55	%84,84 - %97,41
Negatif Prediktif Değer	%83,33	%74,33 - %89,62
Doğruluk	%88,28	%81,41 - %93,26

Tablo 12: 18F FDG PET-CT'nin sensitivite, spesifite, doğruluk, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer verilmiştir. (n: 113)

18F FDG PET-CT ile patoloji arasında aksiller lenf nodunu saptamadaki uyum analizinde kappa değeri 0,735 ($p < 0,001$) bulundu.

Değerlendirilen hastaların 102 tanesinde MR görüntüleme mevcuttu. ALND yapılan hastaların 11 tanesinde eski (ameliyat öncesi evreleme) raporları olmasına karşın MR görüntülerine sistemden ulaşamadı. Patolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı tanısı almış 52 hastanın 30 (%57,7) tanesinde MR lenf nodlarını metastatik olarak değerlendirilmiş. Pozitif olduğu halde MR görüntülemenin aksilla lenf nodu metastazını negatif olarak değerlendirdiği 22

hastada lenf nodu kısa çap ortaması 9,69 median değeri 8 mm (interquartile range (IR): 4 mm) olarak bulundu. Patolojik olarak aksilla lenf nodu metastazı olmayan 50 hastanın 48 (%96) tanesinde MR aksillayı negatif olarak değerlendirdi, sadece 2 hastada (%4) MR yanlış pozitif sonuç verdi.

İstatistik	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (Sensitivite)	%70,27	%58,52 - %80,34
Özgüllük (Spesifite)	%96,15	%86,79 - %99,53
Pozitif Olabililik (Likelihood) Oranı	18,27	4,66 – 71,69
Negatif Olabililik (Likelihood) Oranı	0,31	0,22 – 0,44
Prevalans	%58,73	%49,62 - %67,42
Pozitif Prediktif Değer	%96,3	%86,89 - %99,03
Negatif Prediktif Değer	%69,44	%61,46 - %76,41
Doğruluk	%80,95	%73 - %76,41

Tablo 13: MR'in sensitivite, spesifite, doğruluk, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer verilmiştir. (n: 102)

MR ve 18F FDG PET-CT birlikte değerlendirildiğinde (n:102); aksilla lenf nodu metastazı olan 52 hastanın 42'sinde (%81) metastaz olduğu saptanmış, metastazı olan 10 hasta (%19) ise negatif değerlendirmiştir. MR ve 18F FDG PET-CT birlikte lenf nodu metastazını yanlış değerlendirdiği 10 hastada lenf nodlarının kısa çap mean değeri 5,2mm ±0,9mm olarak ölçülmüş. Aksiller lenf nodu metastazı olmayan 50 hastanın 49'unu (%98) negatif değerlendirmiş, sadece bir hastada metastatik değerlendirmiş. Aksiller lenf nodunu saptamada 18F FDG

PET-CT ve MR birlikte değerlendirmenin histopatolojik sonuçlar ile uyum analizinde kappa değeri 0,785 bulunmuştur.

Parametreler	18F FDG PET-CT	MR	18F FDG PET-CT + MR
Sensitivite	%78,85 (%65,3-%88,94)	%70,27 (%58,52-%80,34)	%83,87 (%72,33-%91,98)
Spesifite	%94 (%83,45-%98,74)	%96,15 (%86,79-%99,53)	%98,04 (%89,55-%99,95)
Pozitif Olabilirlik(Likelihood) Oranı	13,14 (4,35-39,72)	18,27 (4,66-71,69)	42,77 (6,12-298,74)
Negatif Olabilirlik(Likelihood) Oranı	0,23 (0,14-0,39)	0,31 (0,22-0,44)	0,16 (0,09-0,28)
Pozitif Prediktif Değer	%93,18 (%81,89-%97,64)	%96,3 (%86,89-%99,03)	%98,11 (%88,16-%99,73)
Negatif Prediktif Değer	%81,03 (%71,56-%87,89)	%69,44 (%61,46-%76,41)	%83,33 (%73,89-%89,93)
Doğruluk	%86,27 (%78,04-%92,29)	%80,95 (%73-%87,4)	%90,27 (%83,25-%95,04)

Tablo 14: MR tek başına,18F FDG PET-CT tek başına, MR ve 18F FDG PET-CT'nin birlikte sensitivite, spesifite, doğruluk, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer verilmiştir. (n: 102)

Aksilla durumu	18F FDG PET-CT aksilla metastaz yok	18F FDG PET-CT aksilla metastaz var	Toplam
Patoloji aksilla metastazı yok	47	3	50
Patoloji aksilla metastazı var	11	41	52
Toplam	58	44	102

Tablo 15: 18F FDG PET-CT ve patoloji sonucu çapraz tablolama (n: 102)

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünyada akciğer kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci malignitedir ve her yıl iki milyondan fazla yeni vaka görülmektedir. ¹ Aynı zamanda meme kanseri dünyada kadınlarda kanser sebebiyle ölümlerin en başta gelen sebebidir. ² Amerika Birleşik Devletlerinde ise meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir fakat kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada gelen kanser çeşididir. Aksiller lenf nodu tutulumu; prognoz, evreleme, tedavi planlaması ve hastalığın yönetimiyle ilgili seçilecek tedavi yöntemi açısından çok önemlidir. Prognozun belirlenmesinde birçok faktör etkilidir. Bunlardan en önemlileri tümörün boyutu, histolojik grade'i, hormonal reseptör durumu, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2) durumu, aksiller lenf nodu tutulumu ve metastazdır. Arrigada ve arkadaşları 2410 operable meme kanseri olgusu içeren çalışmalarında 25 yıllık takipte ilk 5 yıl içindeki ölüm riskini 4 faktöre bağımlı olarak bulmuş. Bunlar tümör boyutu, histolojik grade, ilgili tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve yaş olarak belirlenmiş. On yıllık izlemde sonra ise sadece tanı yaşı ölüm riskine etkili faktör olarak değerlendirilmiş. ³ Aksiller tutulan lenf nodu sayısı evrelemede de kullanılır. Evreleme sonrası yapılacak tetkik, uygulanacak tedavi modaliteleri, hastanın yönetimi detaylı olarak NCCN tarafından belirlenmiştir.³⁵

Cerrahiler özet olarak memedeki kitleye yönelik ve aksiller lenf bezlerinin durumuna göre yapılır. Kısaca özetlersek memedeki kitleye total mastektomi veya meme koruyucu cerrahi seçenekleri uygulanırken aksillanın durumuna göre de ALND veya SLNB yapılır. Aksillaya ve memeye yapılacak girişimler radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleri ve patolojik inceleme yardımı ile olur. Ameliyat sırasında sentinel lenf nodu örnekleme uygulanan hastalarda aksillaya girişim yapılıp yapılmayacağı belirlenir. Aksillaya yapılacak cerrahi veya lokal radyoterapi

sonrası ciddi morbid komplikasyonlar oluşabilir. Bunlardan en korkulanı lenfödemdir.

Görüntüleme tarama ve tanı dışında evrelemenin netleşmesinde çok önemli bir klavuzdur. Bu bağlamda NCCN tarafından tarafından tarama amaçlı mammografi esas olmak üzere, meme ultrasonu, meme MR tanı amaçlı önerilmiştir. Tanı ve evreleme amaçlı birçok farklı görüntüleme modalitesi mevcuttur. Literatüre bakıldığında aksillaya yönelik cerrahi seçiminde PET-CT, MR, USG veya bunların kombinasyonları şeklinde birçok çalışma mevcuttur.^{74 75} ^{76 77} Ancak yaptığımız literatür araştırmasında PET-CT ve MR'ın kombine edildiği çalışmamıza benzer bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda lezyonu belirlemek ve aksiller evrelemeyi yapmak amaçlı 18F FDG PET-CT ve meme MR çekilmiş hastaları tercih ettik. Görüntüleme modalitelerinin yardımı ve sentinel lenf nodu örnekleme verileri ile aksiller disseksiyon gibi komplikasyonları olan bir cerrahi yönetme üzerine katkılarını belirlemeye çalıştık.

PET-CT'nin meme kanserinde tanı ve evrelemedeki ilk çalışmalarında tümörün boyutuna, aksiller lenf bezinin çapına bağlı olarak doğruluğunun değişebildiği gösterilmiş. Çapı 1 cm'den daha küçük lenf bezlerinde pozitif lenf bezlerini tespit etmek daha güç olmuştur. Palpabl olmayan ve diğer görüntülemeler ile net tanımlanamayan lezyonlar PET-CT tarafından tespit edilmiştir.⁴⁶ Hawkins ve arkadaşlarının yaptığı PET-CT'nin doku ve organa has kanseri belirlemede benign ve malign ayrımını yapmadaki üstünlüğünü göstermiştir. Aynı çalışmada tek başına aksiller lenf nodu metastazını göstermedeki başarısını göstermiş fakat diğer yardımcı görüntülemeler ile daha yüksek doğruluk oranı olduğunu belirtmiştir.⁴³ Çalışmamızda da lenf bezi boyutuna göre doğruluk oranımız artmış olarak bulundu. 18F FDG PET-CT'nin yanlış negatif sonuç verdiği 11 hastada lenf nodu kısa çapının ortalama değeri 5,1 (standart deviasyon (sd) : 0,9 mm) olduğu görüldü.

McDonough ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı ve diğer benzer çalışmalar ile karşılaştırmalar yaptığı çalışmada aksiller lenf nodu tutulumu sayısının ve boyutunun aksiller metastazı PET-CT ile belirlemede önemli kriterler olduğunu ortaya çıkardı. Bazı çalışmalarda sentinel lenf nodu mikrometastazı olan hastaların % 25 inde sadece 1 adet lenf nodu tutulumu olduğu görüldü. Mikrometastaz belirlemede uygun teknik kullanılırsa sentinel lenf nodu örnekleme ve aksiller disseksiyon gerekliliğinin azalabileceği ve hastanın daha az morbid komplikasyonlara maruz kalacağı düşünülmüş. PET-CT'nin tüm çalışmalar göz önüne alınca sensitivitesi %79-%100 spesifitesi %66-%100 aralıklarında olduğu görülmüş.⁴⁵ Yaptığımız çalışmadaki PET-CT sensitivitesi %84,06 spesifite %93,22 bulundu; önceki çalışmalar ile benzer sonuçlar bulundu. Çalışmamızda sentinel lenf nodu pozitif gelen 9 vakanın 3 tanesinde yani %33'ünde sadece 1 adet lenf nodu tutulumu görülmüş. ACOSOG Z0011⁷⁸ çalışmasına göre erken evre klinik aksilla negatif hastalarda SLNB ile 1-2 metastatik sentinel lenf bezi saptanan hastalarda ALND ve radyoterapinin aynı sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiş. İleride gereksiz SLNB için görüntüleme yöntemleri daha çok önem kazanmıştır.

Sohn ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada PET-CT'nin aksiller metastazı belirlemede tek başına ve ultrason veya inci iğne aspirasyon biyopsisi ile birlikte değerlendirilmesi sonucu meme ultrasonu ile daha doğru sonuçlar çıkardığı fakat ince iğne aspirasyon biyopsisi ile birlikte değerlendirildiğinde negatif prediktif değer arttığı görülmüş. Fakat sonuç olarak Ultrason destekli biyopsi ile kombine PET-CT kullanarak çok daha doğru sonuçlar elde edilebileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada ince iğne aspirasyon biyopsisinin aksiller evrelemede daha değerli sonuçlar verdiği ortaya konmuş.⁷⁹ Yaptığımız çalışma ile örtüşen PET-CT ve MR'ın tek başına sensitivite ve spesifitesi, birlikte değerlendirildikleri sensitivite ve spesifiteden daha düşüktü. Tek başlarına değerlendirme yerine ikisinin birlikte değerlendirilmesi daha net ve daha doğru sonuçlar vermiştir. Çalışmamızda MR ve 18F FDG PET-CT birlikte

değerlendirildiğinde sensitivitesi 83,87, spesifitesi 98,04 olarak bulundu.

Krammer ve arkadaşları da PET-CT'nin tek başına evrelemede ne kadar etkili olduğunu ve tedavi yöntemini değiştirmeye nasıl etki ettiğini araştırmış. Evrelemede tek başına çok iyi sonuçlar vermesinin yanında %11 hastada da tedavi protokolünün değişmesine sebep olmuş.⁸⁰ Evrelemede sentinel yapılmasına veya aksiller disseksiyon yapılmasına karar verme kısmında en önemli parametre olmuştur. Çalışmamızda PET-CT'nin bakılan ölçüm parametreleri esas alınarak yapılan ve nükleer tıp uzmanı tarafından retrospektif değerlendirmesinde, tedavi modalitesine önemli ölçüde etki ettiğini gözlemledik. Mevcut çalışmaların birçoğu aksiller evreleme ve aksiller metastazın gösterilmesinde PET-CT'nin ne kadar etkili olduğu, diğer görüntüleme yöntemleri ile doğruluğunun ne kadar arttığı ve bu sayede girişimsel morbid komplikasyonlardan kaçınmak için ne kadar etkili olduğu gösterilmeye çalışılmış.

Meme kanserinde Manyetik Rezonans (MR) invaziv olmayan, ağrıya sebep olmayan, radyasyona maruziyetinin olmadığı, mammografi ve ultrason ile tespit edilemeyen lezyonlar ile ilgili çok önemli bilgiler veren, yumuşak dokuyu göstermede üstünlüğü olan, meme kanserinin saptanmasında ultrason ve mamografiye yardımcı ek bir görüntüleme yöntemidir.⁵⁰ Memede yüksek sensitivite ve spesifitesi olmasına rağmen aksiller değerlendirmede bu kadar başarılı olmayan MR çeşitli çalışmalar ile sentinelin yerini alıp alamayacağı sorgulanmış. Fakat tek başına aksiller evrelemede sentinelin yerini alamayacağı görülmüş. Memedeki sensitivitesi değişik çalışmalarda %83-%100 spesifitesi ise %81-%97 arasında tespit edilmiş. Mammografi ile karşılaştırılınca çok daha iyi görünen MR'ın aksillada maksimum sensitivitesi %83 olarak bulunmuş.⁵¹ Mammografi ve ultrason tarafından görülmeyen pekçok lezyon MR tarafından tespit edilebilmiştir.⁵⁵

Kvistad ve arkadaşları tarafından Dinamik MR görüntüleme ile lenf nodlarının daha iyi görüntülenebileceği gösterilmiş yanlış negatiflik sayıları azımsanmayacak oranlardaydı. Sensitivite %83 spesifite ise %90 bulundu.⁵³ Bizim çalışmamız ile karşılaştığımızda aksiller lenf nodlarını değerlendirmede sensitivite %70,27 ve spesifitesi %96,15 olarak bulundu.

Meme kanserinin patolojik tiplerinin tanısını koymada, adjuvan tedavi sonrası nüks ayırımı yapmada, multifokal multisentrik lezyonları tespit etmede MR bir adım öne çıkmaktadır. Aksiller değerlendirmede de lenf nodunun büyüklüğüne ve tutulan lenf nodu sayısına göre doğruluğu artabilmektedir. Aksiller lenf nodunun şekli, karakteri, hilus yapısı, korteks kalınlığı, büyüklüğü gibi özellikler göz önüne alınarak dinamik kontrastlı çekim ile lenf bezinin benign malign ayırımı başarılı şekilde ayırt edebilir. Fakat hiçbir çalışmada SLNB'ne üstünlüğü gösterilememiştir. Ameliyat öncesi değerlendirmede başarılı sonuçları Berg ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu başarısı sebebiyle tedavi modalitelerini değiştirebileceği barizdir.⁵² Bu özellikler göz önüne alındığında hem tanıda hem de aksiller değerlendirmede diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte lenf nodu hakkında değerli bilgiler vermektedir.

Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve daha geniş katımlı çalışma sonuçları ile aksiller girişim oranları azalacağı kanaatindeyiz. Geçmişte kullanılan radikal cerrahiler görüntüleme geliştikçe yerini daha koruyucu cerrahlere bırakmıştır. Bu çalışmamız ile de aksiller cerrahi yönetimine, görüntüleme yöntemleriyle katkıda bulunmak istedik.

6. SONUÇ

Çalışmamızda meme kanserine bağlı aksiller lenf bezlerine ALND ve SLNB cerrahilerine 18F FDG PET-CT ve MR görüntülemenin katkısını değerlendirdik. Aksiller yönetimde, hem 18F FDG PET-CT, hem de MR görüntülemenin birlikte değerlendirilmesinin, tek başına değerlendirilmesinden daha yüksek duyarlılık ve özgüllükte sonuçlar verdiğini gördük. Lenf nodu büyüklüğünün, değerlendirme doğruluğuna arttırdığını çalışmamızda tespit ettik. ALND ve SLNB'e göre bu görüntüleme yöntemlerinin, tanısal performansı ile noninvaziv tamamlayıcı bir yöntem olabileceği fikrini vermektedir. 18F FDG PET-CT ve MR aksillaya yaklaşımda cerrahi seçim için iyi bir seçenek olmakla birlikte aksilla klinik negatif hastalarda ALND kararını vermede SLNB'nin yerini alamayacağını düşündürmektedir. Sonuç olarak özellikle PET-CT ve MR'ın birlikte kullanıldığında, aksillanın cerrahi yönetimindeki katkısı gelecekte yapılacak daha geniş katımlı çalışmalar ile daha da netleşecektir.

7. KAYNAKLAR

1. The Global Cancer Observatory, G. Breast Cancer. Source: Globocan 2018. *World Heal. Organ.* **876**, 2018–2019 (2018).
2. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA. Cancer J. Clin.* **69**, 7–34 (2019).
3. Arriagada, R., Le, M. G., Dunant, A., Tubiana, M. & Contesso, G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: Correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* **106**, 743–750 (2006).
4. Tsai, R. J. *et al.* The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: A meta-analysis of treatment factors. *Ann. Surg. Oncol.* **16**, 1959–1972 (2009).
5. Ashikaga, T. *et al.* Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J. Surg. Oncol.* **102**, 111–118 (2010).
6. Townsend, C., Beauchamp, R. D., Evers, B. M. & Mattox, K. *Sabiston Text Book of Surgery.* (Elsevier, 2016).
7. Van Deventer, P. V. The blood supply to the nipple-areola complex of the human mammary gland. *Aesthetic Plast. Surg.* (2004) doi:10.1007/s00266-003-7113-9.
8. Wyld, L. & Markopoulos, C. *Breast Cancer Management for Surgeons. Breast Cancer Management for Surgeons* (2018). doi:10.1007/978-3-319-56673-3.
9. Bistoni, G. & Farhadi, J. *Anatomy and Physiology of the Breast. Plastic and Reconstructive Surgery: Approaches and Techniques* (Elsevier Ltd., 2015). doi:10.1002/9781118655412.ch37.
10. Tanis, P. J., Nieweg, O. E., Valdés Olmos, R. A. & Kroon, B. B. R. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J. Am. Coll. Surg.* (2001) doi:10.1016/S1072-

7515(00)00776-6.

11. Perre, C. I., Hoefnagel, C. A., Kroon, B. B. R., Zoetmulder, F. A. N. & Rutgers, E. J. T. Altered lymphatic drainage after lymphadenectomy or radiotherapy of the axilla in patients with breast cancer. *Br. J. Surg.* **83**, 1258–1258 (1996).
12. Miller, A. J. The Lymphatics of the Breast. *Arch. Intern. Med.* **112**, 501–511 (1963).
13. Berg, J. W. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* (1955) doi:10.1002/1097-0142(1955)8:4<776::AID-CNCR2820080421>3.0.CO;2-B.
14. Buckley, E., Sullivan, T., Farshid, G., Hiller, J. & Roder, D. Risk profile of breast cancer following atypical hyperplasia detected through organized screening. *Breast* (2015) doi:10.1016/j.breast.2015.01.006.
15. Henderson, T. O. *et al.* Systematic review: Surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Annals of Internal Medicine* (2010) doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00009.
16. Hamajima, N. *et al.* Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* (2012) doi:10.1016/S1470-2045(12)70425-4.
17. Kossman, D. A. *et al.* Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. *J. Appl. Physiol.* (2011) doi:10.1152/jappphysiol.00319.2011.
18. Arnold, M. *et al.* Overweight duration in older adults and cancer risk: a study of cohorts in Europe and the United States. *Eur. J. Epidemiol.* (2016) doi:10.1007/s10654-016-0169-z.
19. Berger, N. A. Obesity and cancer pathogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (2014) doi:10.1111/nyas.12416.
20. Allen, N. E. *et al.* Moderate alcohol intake and cancer incidence in women.

- J. Natl. Cancer Inst.* (2009) doi:10.1093/jnci/djn514.
21. Tan, P. H. & Ellis, I. O. Myoepithelial and epithelial-myoepithelial, mesenchymal and fibroepithelial breast lesions: Updates from the WHO Classification of Tumours of the Breast 2012. *J. Clin. Pathol.* **66**, 465–470 (2013).
 22. Dossus, L. & Benusiglio, P. R. Lobular breast cancer: Incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res.* (2015) doi:10.1186/s13058-015-0546-7.
 23. Fortunato, L. *et al.* Lobular breast cancer: Same survival and local control compared with ductal cancer, but should both be treated the same way? Analysis of an institutional database over a 10-year period. *Ann. Surg. Oncol.* (2012) doi:10.1245/s10434-011-1907-9.
 24. Parvaiz, M. A. *et al.* Breast MRI in invasive lobular carcinoma: A useful investigation in surgical planning? *Breast J.* (2016) doi:10.1111/tbj.12566.
 25. Korhonen, T. *et al.* The impact of lobular and ductal breast cancer histology on the metastatic behavior and long term survival of breast cancer patients. *The Breast* **22**, 1119–1124 (2013).
 26. Bateman, A. C. & Shaw, E. C. Breast pathology. *Surg. (United Kingdom)* **31**, 4–10 (2013).
 27. Alexander Durst, BSc (Hons), M. Disorders of the Breast. in *Essential Surgery: Problems, Diagnosis and Management, Sixth Edition* (ed. Edited by Clive R. G. Quick, MB, BS(London), FDS, FRCS(England), MS(London), MA(Cambridge), Suzanne Biers, BSc, MBBS, MD, FRCS and Tan Arulampalam, MB, BS, MD, F.) 712 (© 2020, Elsevier Limited. All rights reserved., 2020).
 28. Wallis, M., Tarvidon, A., Helbich, T. & Schreer, I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur. Radiol.* (2007) doi:10.1007/s00330-006-0408-x.
 29. Koscielny, S. *et al.* Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br. J.*

- Cancer* (1984) doi:10.1038/bjc.1984.112.
30. Contesso, G. *et al.* The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J. Clin. Oncol.* (1987) doi:10.1200/JCO.1987.5.9.1378.
 31. Vanlemmens, L., Hebbar, M., Peyrat, J. P. & Bonneterre, J. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Anticancer Res.* (1998) doi:10.1097/00006534-198605000-00045.
 32. Spyrtos, F., Hacene, K., Tubiana-Hulin, M., Pallud, C. & Brunet, M. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary infiltrating ductal breast cancer. A sequential multivariate analysis of 1262 patients. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* (1989) doi:10.1016/0277-5379(89)90420-3.
 33. Paik, S. *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* (2004) doi:10.1056/NEJMoa041588.
 34. Amin, M. B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA. Cancer J. Clin.* (2017) doi:10.3322/caac.21388.
 35. Telli, M. L., Gradishar, W. J. & Ward, J. H. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* (2019) doi:10.6004/jnccn.2019.5006.
 36. Anderson, B. O., Calhoun, K. E. & Rosen, E. L. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* (2006) doi:10.6004/jnccn.2006.0041.
 37. Anderson, B. O. & Gradishar, W. J. NCCN breast cancer 2.2020 version guideline .breast cancer februar 5 2020 guideline . *Natl. Compr. Cancer Netw.* **2.2020**, 224 (2020).
 38. Morrogh, M., Morris, E. A., Liberman, L., Borgen, P. I. & King, T. A. The

- predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. *Ann. Surg. Oncol.* (2007) doi:10.1245/s10434-007-9530-5.
39. Team, S. and I. Breast Screening Programme, England 2014-15. *Heal. Soc. Care Inf. Cent.* (2016).
 40. ACR American College of Radiology. ACR Practice Guideline For Breast Imaging Reporting and Data System BIRADS classification. *american college of radiology* 140 <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/Mammography-Reporting.pdf> (2019).
 41. Harvey, J. A., Nicholson, B. T., LoRusso, A. P., Cohen, M. A. & Bovbjerg, V. E. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: Evaluation of 375 lesions in 320 women. *Am. J. Roentgenol.* (2009) doi:10.2214/AJR.09.2811.
 42. Rosenberg, R. D. *et al.* Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: Review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* **209**, 511–518 (1998).
 43. Hawkins, R. A. & Hoh, C. K. PET FDG studies in oncology. *Nucl. Med. Biol.* **21**, 739–747 (1994).
 44. Isidoro, A. *et al.* Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis. *Carcinogenesis* (2005) doi:10.1093/carcin/bgi188.
 45. McDonough, M. D., DePeri, E. R. & Mincey, B. A. The role of positron emission tomographic imaging in breast cancer. *Curr. Oncol. Rep.* **6**, 62–68 (2004).
 46. Nieweg, O. E. *et al.* Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* (1993) doi:10.1002/1097-0142(19930615)71:12<3920::AID-CNCR2820711220>3.0.CO;2-N.
 47. Riegger, C. *et al.* Comparison of the diagnostic value of FDG-PET/CT and

- axillary ultrasound for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients. *Acta Radiol.* **53**, 1092–1098 (2012).
48. Eubank, W. B. & Mankoff, D. A. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin. Nucl. Med.* (2005) doi:10.1053/j.semnuclmed.2004.11.001.
 49. Challa, V. R. *et al.* Role of fluorine-18-labeled 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography-computed tomography in the evaluation of axillary lymph node involvement in operable breast cancer in comparison with sentinel lymph node biopsy. *Indian J. Nucl. Med.* **28**, 138–143 (2013).
 50. Prasad, S. N. & Houserkova, D. The role of various modalities in breast imaging. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia* (2007) doi:10.5507/bp.2007.036.
 51. Kuhl, C. K. Current Status of Breast MR. *Radiology* (2007) doi:10.1148/radiol.2443051661.
 52. Berg, W. A. *et al.* Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* (2004) doi:10.1148/radiol.2333031484.
 53. Kvistad, K. A. *et al.* Axillary lymph node metastases in breast cancer: Preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur. Radiol.* **10**, 1464–1471 (2000).
 54. Orel, S. G. *et al.* Staging of suspected breast cancer: Effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* (1995) doi:10.1148/radiology.196.1.7784554.
 55. Boetes, C. *et al.* Breast tumors: Comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* (1995) doi:10.1148/radiology.197.3.7480749.
 56. Schneider, B. P. & Miller, K. D. Angiogenesis of breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **23**, 1782–1790 (2005).
 57. Lyman, G. H. *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast

- cancer. *J. Clin. Oncol.* **23**, 7703–7720 (2005).
58. Jones, C. & Lancaster, R. Evolution of Operative Technique for Mastectomy. *Surg. Clin. North Am.* **98**, 835–844 (2018).
 59. Toth, B. A. & Lappert, P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast. Reconstr. Surg.* **87**, 1048–1053 (1991).
 60. Carlson, G. W. Skin sparing mastectomy: anatomic and technical considerations. *Am. Surg.* **62**, 151–155 (1996).
 61. Bishop, C. C., Singh, S. & Nash, A. G. Mastectomy and breast reconstruction preserving the nipple. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **72**, 87–89 (1990).
 62. Patey, D. H. & Dyson, W. H. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br. J. Cancer* **2**, 7–13 (1948).
 63. Scanlon, E. F. & Caprini, J. A. Modified Radical Mastectomy. *Cancer* **35**, 710–713 (1975).
 64. Auchincloss, H. Modified radical mastectomy: Why not? *Am. J. Surg.* **119**, 506–509 (1970).
 65. HALSTED, W. S. THE RESULTS OF OPERATIONS FOR THE CURE OF CANCER OF THE BREAST PERFORMED AT THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL FROM JUNE, 1889, TO JANUARY, 1894. *Ann. Surg.* **64** (1894) doi:10.1097/00000658-189407000-00075.
 66. Anonymus. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* **265**, 391–395 (1991).
 67. Panel, N. I. of H. C. D. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 5–15 (2001).
 68. Breast Cancer Steering Committee. Breast radiotherapy after breast-conserving surgery. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. *CMAJ* **158 Suppl**, S35–S42 (1998).

69. Plesca, M., Bordea, C., El Houcheimi, B., Ichim, E. & Blidaru, A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J. Med. Life* **9**, 183–186 (2016).
70. Ramos, S. M., O'Donnell, L. S. & Knight, G. Edema volume, not timing, is the key to success in lymphedema treatment. *Am. J. Surg.* **178**, 311–315 (1999).
71. McLaughlin, S. A. *et al.* Considerations for Clinicians in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema: Recommendations from a Multidisciplinary Expert ASBrS Panel: Part 1: Definitions, Assessments, Education, and Future Directions. *Ann. Surg. Oncol.* **24**, 2818–2826 (2017).
72. Rockson, S. G. Precipitating factors in lymphedema: myths and realities. *Cancer* **83**, 2814–2816 (1998).
73. Vieira, R. A. da C. *et al.* Risk Factors for Arm Lymphedema in a Cohort of Breast Cancer Patients Followed up for 10 Years. *Breast Care (Basel)*. **11**, 45–50 (2016).
74. An, Y.-S. *et al.* Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT, ultrasonography and MRI. *Nuklearmedizin* **53**, 89–94 (2014).
75. Ergul, N. *et al.* Assessment of multifocality and axillary nodal involvement in early-stage breast cancer patients using 18F-FDG PET/CT compared to contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging and sentinel node biopsy. *Acta radiol.* **56**, 917–923 (2015).
76. Panda, S. K. *et al.* Can Preoperative Ultrasonography and MRI Replace Sentinel Lymph Node Biopsy in Management of Axilla in Early Breast Cancer—a Prospective Study from a Tertiary Cancer Center. *Indian J. Surg. Oncol.* **10**, 483–488 (2019).
77. Ueda, S. *et al.* Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer* **8**, 1–10 (2008).
78. Giuliano, A. E. *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 - J. Am. Med. Assoc.* **318**, 918–926 (2017).

79. Sohn, Y.-M., Hong, I. K. & Han, K. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, sonography, and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: comparison of diagnostic perfor. *J. Ultrasound Med.* **33**, 1013–1021 (2014).
80. Krammer, J. *et al.* (18)F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients - Is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur. Radiol.* **25**, 2460–2469 (2015).

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde ve yetişmemde emeği geçen, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili annem Meryem BARAN'a ve babam İzzeddin BARAN'a, abisi olmaktan gurur duyduğum kızkardeşim Pınar BARAN'a ve kardeşleri olmaktan gurur duyduğum Fatih BARAN ve Aslı BARAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet PERGEL'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanışında emeği ve tecrübeleri ile katkıda bulunan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet PERGEL ve Doç. Dr. Gökhan DEMİRAL'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım, birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerini benimle paylaşan Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalında görevli tüm öğretim üyelerine en içten samimiyetimle teşekkür ederim.

Tezimi yazarken birlikte çalıştığım, yardımları ile çalışmama katkıda bulunan Dr. Osman KUPİK, Dr. Hasan Gündoğdu ve Dr. Medeni ARPA' ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber emek harcadığımız tüm sağlık çalışanlarına en içten dileklerimle teşekkür ederim.