



T.C.

İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KORUYUCU CERRAHİ İLE BERABER
SENTİNEL LENF NODÜLÜ BİYOPSİSİ YAPILAN
HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİPLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Nejat Özbal
Yardımcı Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vahit Özmen

Dr. Cengizhan İpek

GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2011

TEŐEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimimi en iyi koŐullarda tamamlamama imkan veren, engin bilgi, tecrube ve deneyimleriyle cerrahi alanda ve her Őeyden önce hayata dair tüm konularda ve sorunlarımda destek ve yardımcıım olan, yetiŐmemde büyük emeği olan değerli hocam, tez danıŐmanım Genel Cerrahi Anabilim Dalı BaŐkanı sayın Prof.Dr. Ahmet Nejat Özbal'a, her daim yanımda olup bilgi ve tecrubesıyla yetiŐmeme büyük katkı sağlayan sayın hocam Yrd.Doç.Dr. Akil Tayyareci'ye ve Doç.Dr.Yunus Yavuz'a, tez konumun sečilmesinde, planlanmasında ve tamamlanmasında büyük emeği olan sayın hocam Prof.Dr. Vahit Özmen'e, tezimin hazırlanmasında ve yazılmasında büyük emeği olan Op.Dr.Derya Selamođlu'na, yetiŐmem ve bu mesleği sevmemde çok büyük katkıları olan sayın Op. Dr. Mehmet Hakan Tekeliođlu'na, tezimin istatistiksel analizlerini yapan Atilla Bozdođan'a, her zaman her konuda yanımda olan sevgili annem ve babama... Hayatımdaki en büyük yardımcıım sevgili ağabeyim ve meslektaŐım Op. Dr. Serkan Fatih İpek'e... Son olarak da her anımda yanımda olan ve bana her daim destek olan sevgili eŐim İlkben İpek'e sonsuz teŐekkürlerimi sunuyorum...

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	IV
I- ÖZET	V
II- SUMMARY	VI
III- GİRİŞ	1
IV- AMAÇ	4
V- GENEL BİLGİLER	5
5.1- Memenin Cerrahi Anatomisi	5
5.1.1- Memenin Mikroskopik Anatomisi	5
5.1.2- Memenin Makroskopik Anatomisi	5
5.1.3- Memenin Fasya İlişkileri	6
5.1.4- Aksiller Fasya	8
5.2- Memenin Kanlanması	9
5.2.1- Memenin Arterleri	9
5.2.2- Memenin Venleri	10
5.3- Memenin Sinirleri	11
5.4- Lenfatik Sistem	12
5.4.1- Memenin Lenfatik Sistemi	12
5.4.2- Aksiller Lenf Nodülleri	15
5.4.3- Mammarya İnterna Lenf Yolu	16
5.4.4- Diğer Lenf Yolları	17
5.4.4.1- Supraklaviküler Lenf Nodüllerine Giden Lenf Yolu	17
5.4.4.2- Rektus Abdominus Kası Yoluyla Memeden Karaciğere Giden Lenf Yolu	17
5.4.4.3- Orta Hattı Çaprazlayarak Karşı Meme ve Aksillaya Giden Lenfatik Drenaj	18
5.5- Aksilla	19
5.6- Meme Kanseri	21
5.6.1- Epidemiyoloji	21
5.6.2- Etyoloji ve Patogenez	23
5.6.3- Risk Faktörleri	27
5.6.4- Klinik Özellikler	31
5.6.5- Meme Kanserinde Tanı Yöntemleri	33

5.6.6.1- Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması	34
5.6.6.2- Tümörün Histopatolojik Özellikleri	38
5.6.7- Meme Kanserinde Evreleme	42
5.6.8- Meme Kanserinin Tedavisi	46
5.6.9- Meme Kanserinde Aksillanın Tedavisi	50
5.6.9.1- Meme Kanserinde Prognoz Tayininde ALND'nin Rolü	52
5.6.9.2- Aksiller Lenf Nodülü Disseksiyonunun Komplikasyonları	52
5.6.10- Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi (SLNB)	53
5.6.10.1- Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisinde Görüntüleme Yöntemleri	54
5.6.10.1.1- Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisinde Lenfosintigrafi ve Gama Prob	54
5.6.10.1.2- Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisinde Mavi Boya Tekniği	58
5.6.10.2- Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisinde Hasta Seçimi	61
5.6.10.3- SLNB Endikasyonları	62
5.6.10.4- SLNB Mutlak ve Rölatif Kontrendikasyonları	62
5.6.10.5- SLNB Komplikasyonları	63
5.6.10.6- SLNB'de Öğrenme Eğrisi	64
5.6.10.7- SLN'nin Patolojik Değerlendirilmesi	65
5.6.11- Erken Evre Meme Kanserinde Sistemik Adjuvan Tedavi	69
VI- HASTALAR VE YÖNTEM	70
6.1- Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	70
6.2- İstatistiksel Analiz	70
VII- BULGULAR	72
VIII- TARTIŞMA	90
IX- SONUÇ VE ÖNERİLER	98
X- KAYNAKLAR	100

KISALTMALAR

SLN: Sentinel Lenf Nodülü

SLNB: Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi

ALND: Aksiller Lenf Nodülü Disseksiyonu

SBR: Scarf Bloom Richardson

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

AJCC: American Joint Committee on Cancer

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

İHK: İmmunohistokimyasal

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

RM: Radikal Mastektomi

LVI: Lenfovasküler invazyon

GF: Growth Faktör

ER: Östrojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

RT: Radyoterapi

KT: Kemoterapi

HT: Hormonoterapi

AT: Ataksia Telenjiyektazi

LKİS: Lobüler Karsinoma İn Situ

DKİS: Duktal Karsinoma İn Situ

UICC: Union International Contre Cancer

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ml: Mililitre

ark.: Arkadaşları

n.: Nervus

ort.: Ortalama

bkz: Bakınız

I- ÖZET

Giriş: Meme kanseri tanısında artan tarama yöntemleri sayesinde meme kanserini artık erken evrede yakalamak mümkün olmaktadır. Bu nedenle eskiden rutin tedavi yöntemi olarak kullanılan modifiye radikal mastektominin yerine, meme koruyucu cerrahi ile birlikte sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılarak, gerekirse aksiller disseksiyon yapılmaktadır. Koltuk altı lenf bezi disseksiyonu, hastalar için morbiditesi oldukça yüksek bir operasyon olmakla birlikte, lenf nodu tutulumu prognoz tayininde en önemli göstergedir. Sentinel lenf nodülü biyopsisi, düşük morbidite ve lenf nodu tutulumu tahmininde yüksek güvenilirlikle günümüzde gereksiz aksiller disseksiyon oranını oldukça azaltmıştır. Ancak yanlış negatiflik oranlarının halen %1 ile %14 arasında olması eksik tedavi olasılığına neden olmaktadır.

Materyal Metod: 2002 Ocak-2010 Nisan tarihleri arasında Şişli Florence Nightingale Hastanesine başvuran ve meme koruyucu cerrahi ile birlikte sentinel lenf nodülü tayini yapılan ve İHK sonucu negatif gelen 172 hastada nüks oranları, genel sağkalım, hastaliksız sağkalım, prognoza etkili faktörler ve morbidite oranları tespit edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 172 olgunun ortalama yaşı 53,57±12,45 yıldır. Ortalama tümör çapı 18,80 mm olan olguların %68'i T₁, %31,4'ü T₂, %0,6'sı T₃'tü. Patolojik inceleme sonucunda 135 (%78,5) hastada İDK, 16 (%9,3) hastada İLK, 21 (%12,2) hastada ise diğer tipte meme karsinomları tespit edildi. 29 olgu (%17) grade I; 64 olgu (%37) grade II; 79 olgu (%46) grade III idi. Çıkarılan ortanca lenf nodülü sayısı 2 (1-5) olup, 169 (%98,3) olgunun parafin sonucu negatif, 3 (%1,7) olguda ise izole tümör hücresi olduğu saptandı. Olguların 135'inin (%78,5) östrojen reseptörü pozitif, 37'sinin (%21,5) ise negatifti; progesteron reseptörü ise, 123 olguda (%71,5) pozitif, 49'unda (%28,5) negatif bulundu. Ayrıca tüm seride Cerb-B2 skoru negatif olan 152 (%88,4); pozitif olan 20 (%11,6) olgu tespit edildi. Ortalama 4 yıllık (48 ay) takip süresinde tüm grupta 4 olguda (%2,3) lokal-bölgesel nüks, 7 olguda (%4,1) uzak organ metastazı olduğu saptandı. Lokal-bölgesel nüks gelişen 4 olgunun 3'ü lokal (meme), 1'i aksiller alanda görüldü. 172 olgunun 6'sı takip süresinde (%3,5) kaybedilmiş olup, ölüm nedeni 4'ünde (%2,3) meme kanserine, 2'si (%1,2) diğer nedenlere bağlı olarak bulundu. Olguların 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %99,2 ve %96,7, hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %95,7 ve %94 olarak hesaplandı. Çalışma sonucunda tümörün modifiye SBR gradı, memedeki tümör sayısı ve östrojen durumu, hastaliksız sağkalıma etki eden faktörler olarak tespit edildi.

Sonuç: SLNB, tecrübeli ellerde, uzun dönem takipte, düşük morbidite ve nüks oranları ile birlikte yüksek hastaliksız ve genel sağkalım imkanları sunmaktadır. Uygun hastalarda aksiller disseksiyona alternatif olarak güvenle uygulanabilir.

II- SUMMARY

Background: Through the increased screening programmes, it is possible to confirm breast cancer in early stages. Modified radical mastectomy was the recommended treatment but recently it is necessary to make less invasive techniques. Despite high morbidities of axillary dissection, axillary nodal status is still one of the most important prognostic factors in breast cancer. Sentinel lymph node biopsy is less invasive technique with high safety for axillary staging, and decreases the unnecessary axillary dissections. However, with false negativity rates of %1-%14, it can cause inadequate treatments.

Method: From January 2002 to April 2010, 172 patients with primary breast cancer who underwent breast conserving surgery with sentinel lymph node biopsy and IHC results were negative, included in this study. Recurrence rates, general survival rates, survival with no sickness rates and influence factors on prognosis and morbidity rates were computed.

Results: In 172 patients, median age was $53,57 \pm 12,45$, median tumor diameter was 18,80 mm and 68% of patients were T1, 31,4% were T2 and 0,6% were T3. Pathological results showed IDK in 135 patients (78,5%), ILK in 16 patients (9,3%) and other type breast carcinoma in 21 patients (12,2%). 29 patients were (17%) grade I; 64 patients were (37%) grade II; 79 patients were (46%) grade III. Median sentinel lymph node number was 2 (1-5), parafine results were negative for 169 patients (98,3%) while isolated tumor cell was seen in 3 patients (1,7%). Estrogen receptors were positive for 135 patients (78,5%) and negative for 37 patients (21,5%). Progesteron receptors were positive for 123 patients (71,5%), negative for 49 patients (28,5%). Cerb-B2 score was negative in 152 patients (88,4%); positive in 20 (11,6%) patients. In an average of 4 years (48 months) follow-up period; local-regional recurrence was seen in 4 patients (2,3%) and distant organ metastasis was seen in 7 patients (4,1%). 3 of the 4 patients with local-regional recurrence were local (breast) while 1 patient in the axillary areas. Six (3,5%) patients were lost during the follow-up period; cause of death was breast cancer on 4 patients (2,3%), other causes on 2 patients (1,2%). 3 and 5 year survival rates of the patients were 99,2% and 96,7% respectively. Survival with no sickness rates were computed as 95,7% and 94% respectively. The study showed that the modified SBR grade of the tumor, multifocality and estrogen receptor status have affect on the survival with no sickness rates.

Conclusion: In experienced hands, SLND is an effective way of assessing axillary nodal status with minimal morbidity and high accuracy and can be a safe management for selected patients with early-stage breast cancer, with long survival rates and low recurrence.

III- GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, 20-59 yaş arası kadınlarda kansere bağlı ölümlerinde ana sebebidir.^{1,2} Meme kanserinin biyolojisi ve tedavisi, yüzyılı aşan bir süredir farklı hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. William Steward Halsted, 1890'lı yıllarda radikal mastektomi (RM) ameliyatını ilk tanımlayan cerrahdır.^{3,4,5} Halsted'in Hipotezi'ne göre meme kanseri lokal-bölgesel bir hastalıktır. Memede başlayan kanser, önce bölgesel lenf düğümlerine gider, daha sonra sistemik yayılım yapar. RM ile meme kanserinde lokal nüks ve yaşam süresi açısından çok önemli gelişmeler sağlanmıştı.³ Ancak Halsted, aksillası negatif olan hastaların %23'ünün RM yapılmasına rağmen, hastalığın yayılımı sonucu öldüğünü gözlemledi.⁴ Bu bulgu meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu teorisi ile çelişmekteydi. Bu hipotez, 1970'li yıllara kadar, yaklaşık 100 yıl geçerliliğini korumuştur. Bu ameliyatın, kadınlarda ciddi toraks ve omuz deformitesi yapması ve araştırma sonuçlarına göre meme kanserinin bölgesel yayılım yapmadan uzak metastaz yapabilmesi, Bernard Fisher tarafından 1970'li yıllardan sonra kabul edilen yeni bir hipotez geliştirilmesine neden olmuştur. Sistemik Hastalık veya Fisher Hipotezi de denen bu görüş, meme kanserinde sistemik tedavinin önemini ortaya çıkarmış ve kemoterapinin kullanımını yaygınlaştırmıştır. Ayrıca meme kanserinin tedavisinde uygun olgularda meme koruyucu cerrahinin yapılabileceği, radikal mastektomi ile karşılaştırılan randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir.^{5,6,7,8,9} Gerçekten bu çalışmaların 20 yıllık geç sonuçları, RM ile meme koruyucu cerrahi (MKC) arasında sağkalım açısından bir fark olmadığını göstermiştir.^{6,7,8,9,10,11} Meme kanseri olan hastalarda, tümörün çok büyük boyutlara ulaşması ve bölgesel yayılım yapmasına rağmen uzak metastaz yapmaması, aksine bazı çok küçük tümörlerin sistemik metastaz yapması, meme kanserinde tümörün biyolojik davranışının kişiden kişiye farklılık gösterdiğini ve her hastanın ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirten "Spektrum Hipotezi'ni ortaya çıkarmıştır.^{12,13} Günümüzde halen bu hipotez daha fazla kabul görmektedir.

Meme kanserinin cerrahi tedavisi için uygulanan radikal ameliyatlara, memeyi koruyucu ameliyatlara karşılaştıran modern randomize klinik çalışmaların uzun dönem sağkalım sonuçları, iki ameliyat arasında bir fark olmadığını göstermiştir.^{6,7,8,9,10,11}. Ancak, lokal nüks oranı MKC yapılan hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir. Bu sonuçlar, MKC için hastaların çok iyi seçilmesini ve lokal tedavilerin (cerrahi+radyoterapi) başarılı bir şekilde uygulanmasını gerektirmektedir. MKC, kozmetik ve psikolojik açıdan hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır.

1875'te Richard Van Volkman, meme dokusundaki lenfatik damarların aksiller lenf nodülleri ile ilişkisini ortaya koymuştur.¹⁴ Bunu takip eden yıllarda, aksiller lenf nodülleri meme kanserinde en önemli prognostik ve prediktif faktörlerden biri olarak kabul edilmiş ve ALND meme kanserinin cerrahi tedavisinin (mastektomi veya MKC) vazgeçilmiş bir parçası olarak yüzyıla yakın bir süre uygulanmıştır. Son 20 yıl içerisinde geliştirilen sentinel lenf nodülü biyopsisi, klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda uygulanmakta ve SLNB sonucu negatif olanlarda ALND yapılmamaktadır.^{15,16} Ancak, SLNB sonucu pozitif olan hastalarda bugün de ALND uygulanmaktadır.

İnvaziv meme kanserli hastalarda en güçlü ve güvenilir prognostik faktörlerin başında, histolojik olarak aksillada tutulum gösteren lenf nodülü sayısı (pN) gelmektedir.¹⁷ Aksiller disseksiyon, meme kanserinin tedavisinde prognozu belirlemek ve evreleme amacıyla yapılmaktadır. Mamografinin tarama amacıyla kullanılmasıyla birlikte meme kanserinin daha erken evrede tanınması ve daha konservatif metodlarla tedavi edilmeye başlanmasıyla, ALND'nin amaçları ve tekniğin kapsamı yeniden gözden geçirilmeye başlanmıştır. Rutin ALND'nin yapılması daha az radikal cerrahi istenmesi açısından giderek artan oranda sorgulanmaktadır.¹⁸ Nitekim aksiller disseksiyon; kol ödemi, seroma toplanması, aksilladan geçen damar ve sinirlerin zedelenmesi, kol hareketlerinde kısıtlılık, ağrı ve uyuşukluk gibi bir takım istenmeyen sonuçları beraberinde getirebilmektedir.^{19,20} Minimal girişimsel ve tanısal yöntemler operasyon öncesi aksiller evrelendirmeyi sağlayacaksa, metastatik lenf nodülü bulunmayan hastalarda aksiller disseksiyon yapılmayabilir. Bu doğrultuda yapılan

çalışmalar sonucunda sentinel lenf nodülü biyopsisi tekniği geliştirilmiştir. SLNB, etkili bir şekilde primer tümörün drene olduğu ve metastatik olabilen ilk bölgesel lenf nodülünü gösterebilmeyi hedeflemektedir. Bu lenf nodüllerinde metastaz saptanmayan olgularda aksiller yayılımın olmadığı ve morbiditeyi arttıran ALND'nin bu hastalarda gereksiz olduğu kabul edilmektedir.^{21,22}

Cabanas, SLNB'yi ilk kez 1977 yılında penis kanserinde kullanmıştır. Malign melanomda izosulfan blue boyasıyla %90'ın üzerinde bir başarı ile SLN'yi doğru olarak tanımlamıştır.²³

ALND sonucu görülebilen komplikasyonları olabildiğince azaltmak ve aksillası patolojik olarak negatif olan hastalarda ALND'den kaçınmak için 'sentinel lenf nodülü biyopsisi' çalışmaları 1990'lı yılların başında başlamıştır. 1993'te Krag ve arkadaşları, radyokolloid madde kullanarak lenfosintigrafi ve gama prob yardımı ile sentinel lenf nodülü biyopsisini yapmışlardır.^{24,25} Mavi boya (busulphan blue) kullanılarak yapılan SLNB ile ilgili ilk çalışma, 1994 yılında Armando Giuliano ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır.²⁶ Bundan sonra yapılan birçok çalışmada SLNB'nin, klinik olarak aksillası negatif olan hastaların yaklaşık %60'ında ALND'nin gerekliliğini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.^{27,28} SLN'nin belirlenmesinde iki yöntem mevcuttur; mavi boya ve radyokolloid madde. İki yöntem ayrı ayrı veya birlikte de kullanılabilir.

SLNB günümüzde çoğu merkezde başarı ile uygulanmakta ve bu konuda birçok çalışma yürütülmektedir. Yayımlanan ve uzun dönem sonuçlarını içeren çalışmalar, artık SLNB'nin meme kanseri tedavisinde standart bir tedavi olduğunu göstermektedir.^{29,30,31,32}

IV- AMAÇ

Bu çalışmada meme kanseri tanısı ile başvuran ve klinik muayenesinde aksillası negatif olan hastaların, meme koruyucu cerrahi ile birlikte sentinel lenf nodülü biyopsisi yapıldıktan sonraki uzun dönem takip sonuçları, postoperatif tedavi rejimleri, komplikasyon ve nüks oranları, morbidite ve mortalitelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

V- GENEL BİLGİLER

5.1. Memenin Cerrahi Anatomisi

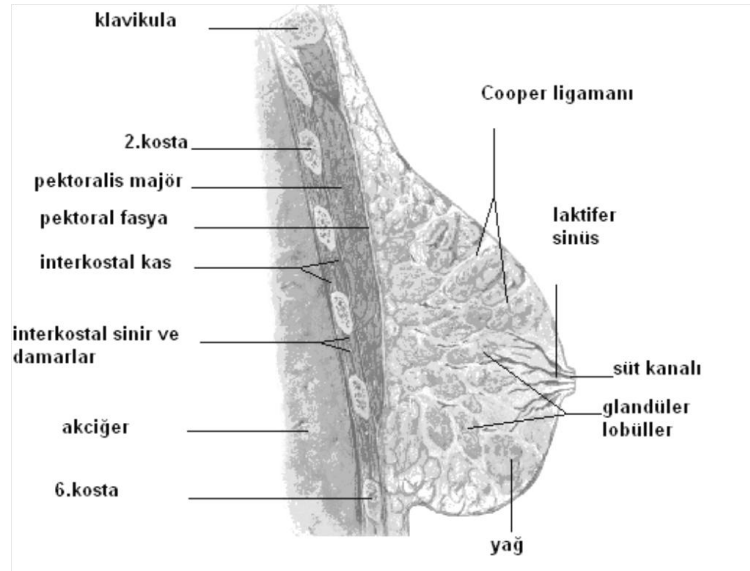
5.1.1. Memenin Mikroskopik Anatomisi

Meme, asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ile onları destekleyen kas ve fasya elemanları, yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içerir. Her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lob epitelyal parankimi oluşturur.^{33,34,35,36} Her lobda 20-40 lobül bulunur. Her bir lobüle, toplayıcı bir duktus çevresinde gruplaşmış, 10 ile 300 adet asini bulunur. Lobüller, meme glandının esas yapısal birimini oluşturur. Aktif olmayan meme glandında asiniler, silindirik veya kübik epitel hücrelerinin oluşturduğu tek katlı bir epitelyum tabakasıyla döşelidir. Asinilerde bu tabakanın dışında miyoepitelyal hücrelerin oluşturduğu ikinci bir tabaka daha vardır.^{34,36} Miyoepitelyal hücreler kesif oval nükleusları, uzamış şekilleri ve ince sitoplazmik fibrilleri ile düz kas hücrelerine benzerler. Bunların asıl görevi sütün, asini ve duktuslardan atılmasını sağlayan bir mekanizma oluşturmaktır. Memede asinilerin birleşerek 'terminal duktus' adı verilen bir kanala açılmasıyla süt kanalları başlar. Terminal duktusun, intralobüler ve ekstralobüler segment olmak üzere iki bölümü vardır.³⁷ Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesiyle laktifer duktus oluşur. Her lobun birbirleriyle ilişkisiz ayrı bir laktifer duktusu mevcuttur. Bu duktuslar meme başına ilerlerken birbirlerine yaklaşıyor, meme başının altında 'laktifer sinüs' denilen bir genişleme gösterirler. Meme başından dışarı, ampulla olarak isimlendirilen koni şeklindeki boşaltıcı bir bölüm sayesinde açılır.

5.1.2. Memenin Makroskopik Anatomisi

Meme, 2-3. ve 6-7. kostalar arasında yer alır. Erişkin bir kadında meme dokusu ön göğüs duvarının pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasındadır.³³ Yukarıda klavikuladan aşağıda kaburga kemerine, içte sternumun kenarından dışta latissimus dorsi kasının kenarına kadar yayılabilir (bkz şekil 1). Meme dokusunun koltuk altına doğru olan uzantısına 'Spence'in aksiller kuyruğu' adı verilmiştir.

Meme başı ve areolanın epidermisi keratinize olmuş çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Puberte döneminde, meme başı ve areolanın pigmentasyonu artarak, meme başı daha belirgin hale gelir. Bu artışın en fazla olduğu dönem gebeliktir. Areola ve meme başının derininde bulunan düz kas lifleri, dairesel ve ışınsal bir şekilde meme başına doğru uzanan laktifer duktuslar boyunca sıralanmışlardır.³⁴ Bu düz kas lifleri, çeşitli uyarılara cevap olarak meme başının erekte olmasını sağlar. Areolada ter bezleri, sebace glandlar ve Montgomery glandları (Aksesuar areolar glandlar) bulunur. Meme başının uç kısmında fazla miktarda serbest duysal sinir ucu ve dermal papillada Meissner cisimcikleri mevcuttur.³⁸



Şekil 1. Memenin makroskopik anatomisi (Meme Hastalıkları, 2001, Nobel Tıp Kitabevleri'nden alınmıştır).

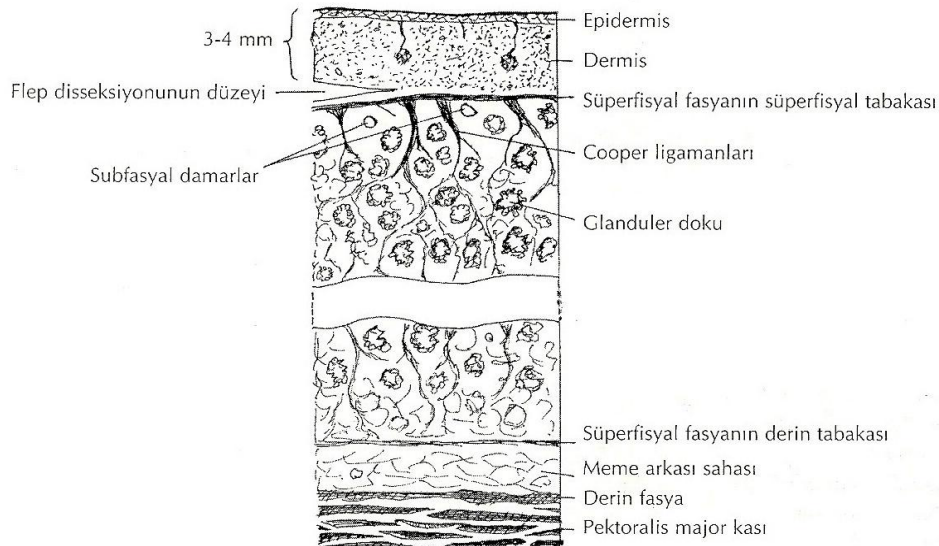
5.1.3. Memenin Fasya İlişkileri

Meme glandı, aksillaya doğru uzanan bölümü hariç, yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (bkz şekil 2). Mastektomi esnasında deri flepleri kaldırılırken, disseksiyonun yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakasının hemen üzerinden yapılması uygun olur.³⁹

Meme dokusundan çevreye doğru uzanan fibröz çıkıntılara Cooper ligamanları denilmektedir. İlk kez Sir Astley Cooper tarafından tarif edilen bu ligamanlar,

memenin destek yapılarıdır.⁴⁰ Üstte yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ile cilde, altta da yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır.⁴¹ Yağ nekrozu, enfeksiyon veya meme kanserinde, lezyonda oluşan fibrozis lezyonun çevresindeki meme dokusuna da yayılır. Hastalığın ilerlemesiyle lezyonun çevresinde bulunan ve fibrozis olayından etkilenen Cooper ligamanlarında kısalma ve anormal bir çekilme meydana gelir. Kısalan bu ligamanlar meme cildini içeri doğru çekerek çöküntülere neden olurlar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve ‘meme cildi retraksiyonu’ olarak adlandırılır.

Memenin posteriyor yüzünde, yüzeysel fasyanın derin tabakası ile pektoralis majör kası ve göğüs duvarını örten derin fasya arasında, iyi sınırlı bir aralık bulunur (bkz şekil 2). Bu aralıkta bulunan gevşek gözeli doku, memenin göğüs duvarı üzerinde bir noktaya kadar hareketini sağlar. Yüzeysel fasyanın derin tabakasının uzantıları, memenin arkasındaki bu aralığı geçerek pektoral fasyayla birleşirler. Bunlar memenin arka asıcı bağlarını (suspensör ligamanlar) oluştururlar. Meme parankiminin derin uzantıları bazen pektoralis majör kasının kas demetleri arasında bulunabilir. Memenin ancak bir bölümü pektoral fasya üzerinde bulunur (bkz şekil 2). Memenin geri kalan bölümü, göğüs duvarının lateral kısmını örten diğer kasların üzerindedir.

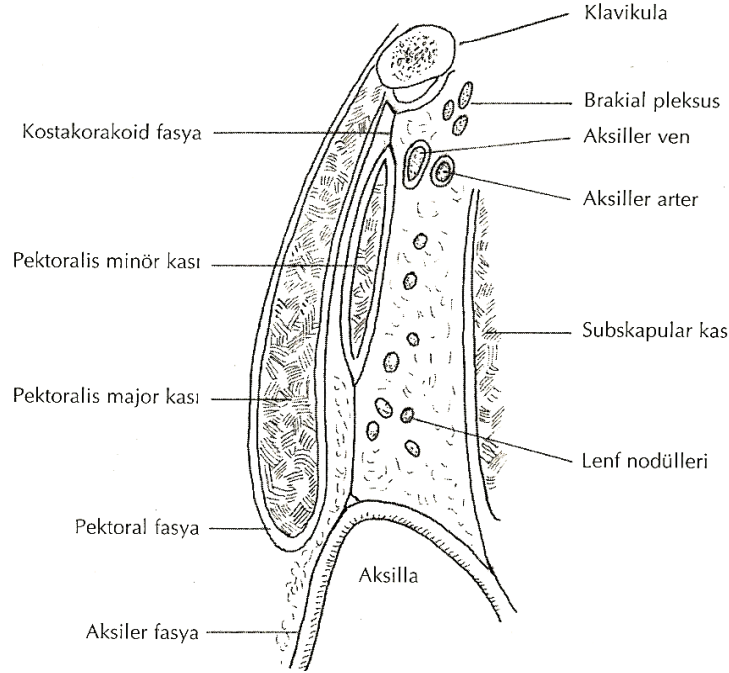


Şekil 2. Memenin fasya ilişkilerini gösteren diyafragmatik kesit (Meme Hastalıkları, 2001, Nobel Tıp Kitabevleri'nden alınmıştır).

5.1.4. Aksiller Fasya

Aksiller fasyanın yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakası vardır. Yüzeysel olanı, pektoralis majör kasını saran pektoral fasyadır. Derin olanı ise, pektoralis minör kasını saran kostakorakoid fasyadır.

Pektoral fasya; pektoralis majör kasının ön yüzünü örter, mediyalde karşı tarafın pektoral fasyası ile birleşir, lateralde ise arkaya doğru dönerek bu kasın posteriyor yüzünü örter ve üstte deltoid kasın fasyası ile birleşir. Kostakorakoid fasya daha derinde bulunur ve daha kalındır. Aksillanın bir yanından diğer yanına uzandığı için ancak pektoralis majör kası arkaya doğru döndürüldüğü veya kesildiği zaman ortaya çıkar (bkz şekil 3). Kostakorakoid fasya için Alman anatomistler ‘derin pektoral fasya’, Fransız anatomistler ‘klavi-korako-aksiller aponöroz’ ve Amerikan anatomistler ise ‘klavipektoral fasya’ terimini tercih etmektedirler.³⁹ Aksiller disseksiyon yapan cerrahlar için kostakorakoid fasya çok önemlidir. Bu fasya aksilladan geçen sinirleri, damarları ve lenfatikleri koruduğu gibi aksillada bulunan yağ dokusu ile lenf nodüllerini bir arada tutar ve onların disseksiyon esnasında tek bir parça şeklinde çıkarılmasını sağlar.



Şekil 3. Aksillanın fasyasının ilişkilerini gösteren sagittal kesit (kesit pektoral bölgeden yapılmıştır) (Meme Hastalıkları, 2001, Nobel Tıp Kitabevleri'nden alınmıştır).

Kostakorakoid fasyanın üst kısmı (kostakorakoid membran) aksillanın iç kısmında, pektoralis minör kasının iç kenarı ile klavikula arasında bulunur. İçerdiği açıklıktan torakoakromial damarlar, anteryor torasik sinirler ve sefalik ven geçerler. Bu açıklığın yarım ay şeklindeki iç kenarı kalındır ve bazen klavikuladan ikinci kaburgaya kadar uzanan fasyanın tendinöz tabakası tarafından oluşturulur. Cerrah, aksilla apeksini görmek istiyorsa, bu fasyanın klavikulaya doğru uzanan bağlantılarını kesmek zorundadır.

Kostakorakoid fasyanın alt bölümü, pektoralis minör kasının lateral kenarından kostakobrakiyal kasa kadar uzanarak aksillanın dış yarısını aşağı doğru kateder. Burada aksillanın tabanını oluşturan aksiller fasyayla birleşir (bkz şekil 3). Kostakorakoid fasyanın alt bölümü bazen ‘korakoaksiller fasya’ veya ‘aksillanın suspensor ligamanı’ olarak adlandırılır.³⁹

5.2. Memenin Kanlanması

5.2.1. Memenin Arterleri

Memenin büyük bir kısmı, özellikle mediyal ve santral kısımları, subklaviküler arterin bir yan dalı olan arterya mammarya internanın ön perforan dallarıyla beslenir.³⁵ İnternal meme arteri subklaviküler arterden ayrıldıktan sonra plevranın üzerinden geçerek aşağıya, öne ve iç yana doğru ilerler. Memenin yaklaşık 1/3’i, özellikle üst ve dış kadrantları, arterya torasika lateralisten kan alır. Lateral torasik arter, aksiller arterin ikinci kısmından çıkar, musculus pektoralis minörün dış yanından aşağıya doğru ilerleyerek memenin lateral kısmına ulaşır. Torakoakromiyal arter, aksiller arterin ikinci kısmından doğar ve klavipektoral fasyayı geçerek pektoral dalını verir. Bu dal da memenin kanlanmasını sağlayacak bazı dallar verir. Supreme torasik (aksiller arterin en üst torasik dalı) arter genellikle toraks duvarının kanını verir, ancak memeyi besleyen dalları da bulunur. Posteriyor interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memenin kanlanmasına katkı sağlar. Aksiller arterin üçüncü kısmından doğan ve en büyük dalı olan subskapuler arter, doğmasından hemen sonra sirkumfleks skapuler arteri verir. Latissimus dorsi kasının kanlanmasını sağlayan ve serratus magnus kasına birçok dal veren torakodorsal arter, lateral göğüs duvarından aşağıya doğru uzanım

gösterir. Bu arteriyel dalların ve onlara eşlik eden venlerin önemi, radikal mastektomi sırasında olabilecek bir kanamanın kontrolünün zorluğudur. Bu zorluk nedeniyle bu alana 'kanlı köşe' adı verilmiştir. Torakodorsal arterin önemiyle, metastazların sık görüldüğü santral ve skapuler lenf nodülleri grupları ile torakodorsal damarlar arasında çok yakın bir ilişki içerisinde olmasından dolayıdır.³⁵

5.2.2. Memenin Venleri

Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme üzerindeki yüzeysel subkutanöz venler, süperfisyel fasyanın süperfisyel tabakasının hemen altındadır. Bunlar özellikle gebelik esnasında gözle görülebilecek şekilde genişlerler. Meme üzerindeki yüzeysel venler sıklıkla hastalık içeren bir meme sahasının üzerinde genişler ve belirgin hale gelirler.

Memenin ve göğüs duvarının kanını taşıyan üç derin ven grubu vardır:^{34,36}

1. İnternal meme veninin perforan dalları, memeden kan taşıyan en büyük venlerdir. İnternal meme venleri aynı taraftaki innominate venlere dökülürler. Bu venöz yol, metastatik karsinom embolilerinin akciğerlerin kapiller şebekesine gitmesini sağlayabilir.

2. Aksiller ven; göğüs duvarından, pektoral kaslardan ve memenin derin yüzeylelerinden gelen birçok dalı alır. Bunlar genellikle aksiller arterin dallarına yandaşlık yaparlar. Aksiller disseksiyon esnasında, bu venin anatomik değişiklikleri göz önünde tutulmalıdır. Bu venöz yol da akciğerlere karsinom embolilerinin ulaşması açısından önemlidir.

3. İnterkostal venler, memeden venöz drenajı sağlayan en önemli yollardan biridir. Bu venler ile vertebral venler ve döküldüğü azigos venler arasında ilişki vardır. Bu yol, interkostal ve azigos venleri aracılığıyla vena kava süperiyor ve akciğerlere ulaşır. Karsinom embolilerinin akciğere ulaşmasına neden olan üçüncü yolu oluşturur.

Meme kanserinde meydana gelen vertebra metastazlarını açıklamada, vertebraların venöz sistemi ile memenin venöz sistemi arasında ilişki bulunması önemlidir.³⁴ Batson teorisine göre; memenin bir kısım venöz kanını drene eden interkostal venlerle vertebral venöz pleksuslar arasında ilişki vardır. Bu venöz

sistemde valv mevcut değildir ve içindeki basınç çok düşüktür. Retrograd kan akımı kolayca oluşur. Bu nedenle memeden gelen metastaz elemanları retrograd olarak doğrudan doğruya vertabralara geçebilir.

5.3. Memenin Sinirleri

Memenin duysal innervasyonundan başlıca 2.-6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior deri dalları sorumludur.^{36,42,43} Meme derisinin lateral kısmının innervasyonundan torasik interkostal sinirlerin lateral deri dalları, mediyal kısmının innervasyonundan ise bu sinirin anterior deri dalları sorumludur. 2. ve 3. interkostal sinirler, memenin üst yüzüne deri dalları verirler. Memenin asıl innervasyonunu sağlayan sinirler ise 4. , 5. ve 6. interkostal sinirlerden çıkar. Memenin üst yarısındaki derinin bir kısmı servikal pleksustan çıkan sinirlerle, özellikle supraklaviküler sinirin anterior veya mediyal dallarıyla innerve olur. Bu sinirlerin tümü sempatik dallarını memeye ve derisine gönderirler. Böylece sinirlere refakat eden damarlar vasıtasıyla kan akımı ve derinin ter glandlarının salgılayıcı fonksiyonu üzerinde etkili olurlar. Ancak memenin salgı fonksiyonu asıl olarak over ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır.

İnterkostal sinirlerin lateral dalları; interkostal aralıkla, serratus anterior kaslarının dijitalasyonları arasından çıkarlar. Sinirler kastan çıktıktan sonra ön ve arka dallara ayrılırlar. Ön dalları yüzeysel fasyadan geçerler ve anterolateral göğüs duvarını, lateral meme dalları olarak bilinen 3.-6. dallar memeyi innerve ederler.

İkinci interkostal sinirin lateral deri dalı ön ve arka bölümlere ayrılmaz. Aksillayı çaprazlayarak lateral olarak seyreder, mediyal brakiyal deri siniri ve üçüncü lateral cilt sinirinin arka bölümü ile birlikte bir pleksus oluştururlar. İkinci lateral deri siniri, interkostobrakial sinir olarak adlandırılmıştır.^{34,36} Bu sinir ve pleksus aksillayı geçerler ve kolun iç yüzünün altına doğru seyrederler. Aksiller disseksiyon sırasında interkostobrakial siniri korumaya çalışmak ve sıklıkla metastaz içeren skapuler lenf nodlarından disseke etmek kanser cerrahisi açısından doğru değildir. İnterkostobrakial sinirin kesilmesi, kolun üst-iç kısmında ve aksillanın tabanında ciltte duyu kaybına yol açar. İnterkostal sinirlerin ön dalları, sternumun yakınında

perforan damarlar ile beraber pektoralis majör kasından çıkarlar ve memenin mediyal kısmının cildini innerve ederler. Aksiller disseksiyon esnasında, temiz bir aksiller ven disseksiyonu için bu ven üzerinden geçerek pektoralis minör kasına giden mediyal pektoral (anteriyor torasik) sinir kesilmelidir.

Brakiyal pleksusun arka kordonundan çıkan torakodorsal sinir, latissimus dorsi kasını innerve eder. Kasa varıncaya kadar aksiller lenf nodüllerinin santral ve skapuler gruplarını geçer.

Brakiyal pleksusun 5., 6. ve 7. köklerinin arka yüzünden çıkan ve servikoaksiller kanal yoluyla aksillaya giren uzun torasik sinir (Bell siniri) serratus anterior kasını innerve eder. Sinir, toraks duvarı boyunca aşağı doğru inerken serratus anterior kasının üzerindeki gözeli dokuda bulunur. Aksiller disseksiyon sırasında bell siniri korunmalıdır. Sinirin kesilmesi, serratus anterior kasının felcine ve ‘kanat skapula’(winged scapula) durumunun ortaya çıkmasına sebep olur. Ayrıca kolun 90 derecenin üzerindeki abdüksiyon hareketlerinde kısıtlılık ve omuz gücünde azalma meydana gelir.²⁴

5.4. Lenfatik Sistem

5.4.1. Memenin Lenfatik Sistemi

Lenfatik sistemin asıl görevi, interstisyel sıvının kan dolaşımına dönmesini sağlamaktır. Bu sistemin, meme kanserinin yayılması açısından taşıdığı önem nedeniyle memenin lenfatik sistemi, memenin cerrahi anatomisinin en önemli kısmını oluşturur.

Memenin lenfatik sistemi yüzeysel (deri) ve derin (parankimal) lenfatikler olmak üzere iki bölümde incelenir.⁴⁴

Memenin yüzeysel lenfatikleri, meme glandı üzerindeki derinin lenfatikleridir. Deride subdermal ve subepitelyal (papiller) lenfatik pleksus olmak üzere başlıca iki lenf ağı mevcuttur. Subepitelyal pleksus lenfatikleri kapak içermezler ve lenf akımı herhangi bir yöne doğru olabilir. Bu lenfatik pleksusun damarları, vertikal lenfatikler yoluyla subdermal lenfatik damarlara bağlıdırlar. Subdermal lenfatiklerde kapak olduğundan lenf akımı tek yönlüdür. Areolanın altında Sappey pleksusu (subareolar

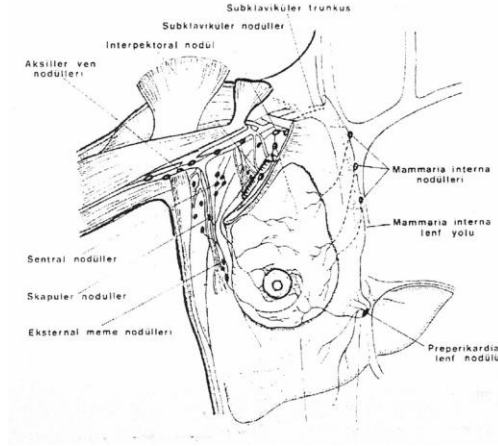
pleksus) bulunur. Subareolar pleksus meme başı ve areoladan lenfatik damarlar alır, aynı zamanda subdermal pleksusla vertikal lenf damarları aracılığıyla bağlantı halindedir. Memenin yüzeysel lenfatikleri, derin lenfatikler yoluyla aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

Memenin derin lenfatikleri, laktifer duktusların lenf damarları, meme lobüllerinin çevresinde ince bir ağ oluşturur. Bu ağdan çıkan birçok toplayıcı lenfatik trunkus mevcuttur. Meme lenfini drene eden asıl lenfatik trunkuslar, meme dokusu içinde yukarı ve lateral yönde seyrederek ve memenin aksiller uzantısının düzeyinde aksiller fasyayı delerek aksiller nodüllerin santral grubuna drene olurlar. Diğer toplayıcı lenfatik trunkuslar memenin arkasından doğarlar, pektoralis majör kasını delerler ve her iki pektoral kas arasından yukarı doğru seyrederek aksiller ven nodül grubuna veya subklaviküler nodüllere ulaşırlar. Memenin lenfatik drenajının asıl yönü konusunda değişik görüşler öne sürülmüştür. Bugün kabul edilen görüş; meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammar lenfatik damarlardan sentrifügal olarak aksiller ve internal mammaryal lenf nodüllerine doğru olduğudur.

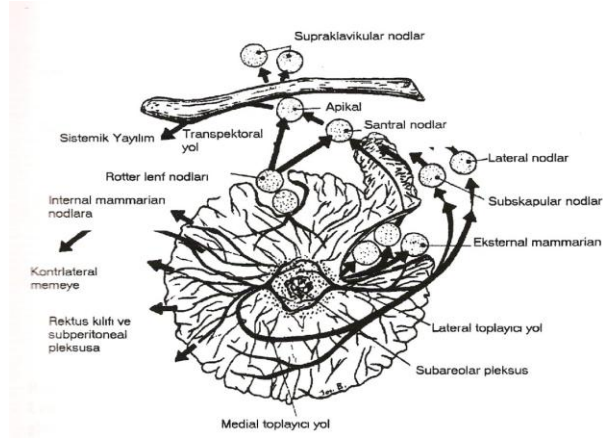
Hultborn ve arkadaşları, meme içine radyoaktif altın enjeksiyonu yaptıkları çalışmalarında, memenin lenfatik akımının %97'sinin aksiller nodüllere ve %3'ünün internal mammaryal zincire olduğu sonucuna ulaşmışlardır.⁴⁵ Bütün aksiller nodüller, lenfatik trunkuslar yoluyla birbirine bağlıdır. Lenf, bu trunkuslar yolu ile aksilla apeksindeki subklaviküler nodüllere ulaşır (bkz şekil 4 ve 5).

Bu lenf düğümleri pektoralis minör kasıyla ilişkilerine göre metastatik yayılım ve anatomopatolojik yapıyı belirlemek için üç düzeye ayrılırlar (bkz şekil 6).

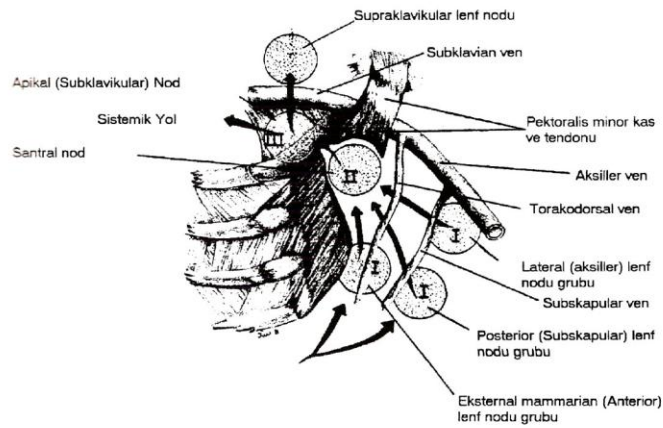
- 1-** Düzey I lenf nodülleri: Pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde yer alan lenf nodülleridir.
- 2-** Düzey II lenf nodülleri: Pektoralis minör kasının arkasında yer alan lenf nodülleridir.
- 3-** Düzey III lenf nodülleri: Pektoralis minör kasının mediyal kenarının mediyalinde yer alan lenf nodülleridir.



Şekil 4. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodülleri (Meme Hastalıkları, 2001, Nobel Tıp Kitabevleri'nden alınmıştır).



Şekil 5. Memenin lenfatik drenaj yolları ve meme ile ilgili lenf nodlarının lokalizasyonu (Meme Hastalıkları, 2001, Nobel Tıp Kitabevleri'nden alınmıştır).



Şekil 6. Memenin lenfatik drenajı ile ilgili majör lenf nodülü grupları (lenf nodülü gruplarının pektoralis minör kası ile ilişkili lokalizasyonlarına göre sınıflandırılması) (Meme Hastalıkları, 2001, Nobel Tıp Kitabevleri'nden alınmıştır).

5.4.2. Aksiller Lenf Nodülleri

Aksiller lenf nodülleri sayısı 20 ile 40 arasında değişen⁴⁶, çoğu aksiller arter ve dalları çevresinde toplanan, memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturan yapılardır. Cerrahların aksillada 6 lenf nodülü grubu tanımlamasına karşın, anatomistler genellikle 5 grup tarif etmişlerdir.⁴⁷ Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmasına karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılım derecesini belirlemek amacıyla lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir.⁴⁸

1.Eksternal mammarya grubu (anteriyor ya da pektoral grup): Lateral torasik damarlar ile beraber pektoralis majör kasının dış kenarı altında bulunur ve 2-4 lenf nodülü içerir. Genellikle memenin dış-yan bölümlerinden gelen lenf damarlarını alırlar. Bu lenf nodüllerinden çıkan efferent lenfatikler büyük oranda santral lenf nodüllerine ve kısmen de subklaviküler lenf nodüllerine giderler.

2.Skapuler grup (posteriyor veya subskapuler grup): Bu nodüller; subskapuler venin aksiller trunkustan çıktığı noktadan, bu damarların latissimus dorsi kasıyla birleştiği yere kadar, subskapuler damarlar ve onların torakodorsal dalları ile yakın bir komşuluk gösterirler. Lateral toraks duvarında bulunan bu grupta 5-7 lenf nodülü bulunur. Skapuler nodüller memenin alt ve dış kısmının lenfatik drenajını sağlarlar ve efferent lenfatikler ile santral ve subklaviküler lenf nodüllerine giderler. Bu grubun üst bölümündeki lenf nodülleri arasından interkostobrakiyal sinirler geçer. Ayrıca torakodorsal damarlarla beraber seyreden torakodorsal sinir de skapuler lenf nodüllerinin arasından geçer. Torakodorsal sinir, latissimus dorsi kasını innerve ederek, kolun adduksiyon ve içe rotasyonunda önemli rol oynar.

3.Santral grup: Genellikle pektoralis minör kasının arkasında, aksillanın merkezindeki deri ve fasyanın altında, yağ dokusunun içine gömülü olarak bulunur. Bu lenf nodülü grubu 6-12 lenf nodülü içerir. Deriye yakın olmalarından dolayı en kolay palpe edilen gruptur. Çok defa diğer grupların lenfi santral nodüllere drene olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur. Santral nodüller, aksiller lenf nodülleri içinde en önemli gruptur.

4.İnterpektoral grup (Rotter nodülleri): Pektoralis majör ve minör kasları arasında, torakoakromiyal damarların pektoral dalları boyunca bulunur. Efferentleri santral ve subklaviküler lenf düğümlerine giden bu grupta 1-4 lenf nodülü bulunur.

5.Aksiller ven grubu (lateral grup): Aksiller venin lateral kısmı boyunca, bu venin iç tarafında veya arkasında bulunur. Kolun lenfatik drenajını alan bu grup 6-10 lenf nodülü ihtiva eder.

6.Subklaviküler grup (apikal grup): Aksillanın en tepesinde, torakoakromiyal venin çıkış noktasının hemen mediyalinde bulunur ve 3-7 adet lenf nodülü içerir. Pektoralis minör kasını kesmeden bu bölgedeki lenf nodüllerinin tamamıyla çıkarılması mümkün değildir. Subklaviyan nodüllere diğer aksiller lenf nodülü gruplarından gelen damarlar açılırlar. Bu efferent yollar subklaviyan trunkusu oluştururlar. Subklaviyan trunkus ise internal juguler vene, subklaviyan vene veya ikisinin birleşme yerine dökülür. Sol taraftaysa duktus torasikus ile birleşir.

5.4.3. Mammarya Interna Lenf Yolu

Mammarya interna lenf yolu, diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardiyal lenf nodüllerinden kaynağını alır.³⁴ Preperikardiyal lenf nodüllerine; ligamentum falsiform yoluyla karaciğerin ön ve üst kısmından, diyafragmanın ön kısmından, rektus abdominis kasının üst kısmından, rektus kılıfından ve meme glandının alt-iç kadranından toplayıcı lenfatikler yoluyla lenf gelir.

Mammarya interna lenfatik trunkusları, sternumun her iki yanında mammarya interna damarlarının yakınında seyrederek yukarı doğru gider (bkz şekil 7). Mammarya interna lenfatik zinciri, toraks duvarının bir parçasının, paryetal plevranın ön kısmının, göğüs duvarının bu bölgesine rastlayan kasların ve üzerindeki meme dokusunun bir kısmının lenfatik drenajını sağlarlar.

5.4.4. Diğer Lenf Yolları

5.4.4.1. Supraklaviküler Lenf Nodüllerine Giden Lenf Yolu

Supraklaviküler lenf nodüllerinde metastaz üç şekilde ortaya çıkar:

1.İndirekt yol (mutad yol): Vena subklaviya ile vena jugularis internanın birleşim yerinde, lenfatik sonlanma civarında bulunan sentinel nodüller karsinom ile tutulduğu ve lenfatik akım bu nodüller tarafından bir dereceye kadar bloke olduğu zaman, hastalık sentinel nodüllerle bağlantılı lenfatikler boyunca retrograd yönde supraklaviküler bölgede daha lateral ve daha yüzeysel olarak yerleşmiş transvers servikal grubun diğer lenf nodüllerine yayılır. Bu nodüllerde metastaz saptandığında hastalığın venöz sirkülasyona geçtiği kabul edilir.

2.Direkt yol: Bartels⁴⁹ ve Rouviere⁴⁸, subklaviküler lenf nodüllerinden transvers servikal zincir nodüllerine giden efferent lenfatikler tespit etmişlerdir. Bobbio ve arkadaşları yaptıkları lenfanjiyografik tetkiklerde, olgularının yarısında kontrast maddenin aksiller ven nodüllerinden ve subklaviküler nodül grubundan transvers servikal zincirin supraklaviküler nodüllerine ulaştığını göstermişlerdir.⁵⁰

3.Meme kanserinden supraklaviküler lenf nodüllerine giden üçüncü bir yol; tümör hücrelerinin aksiller lenf nodülü filtresini atlayarak doğrudan doğruya supraklaviküler lenf nodüllerine gitmesidir.

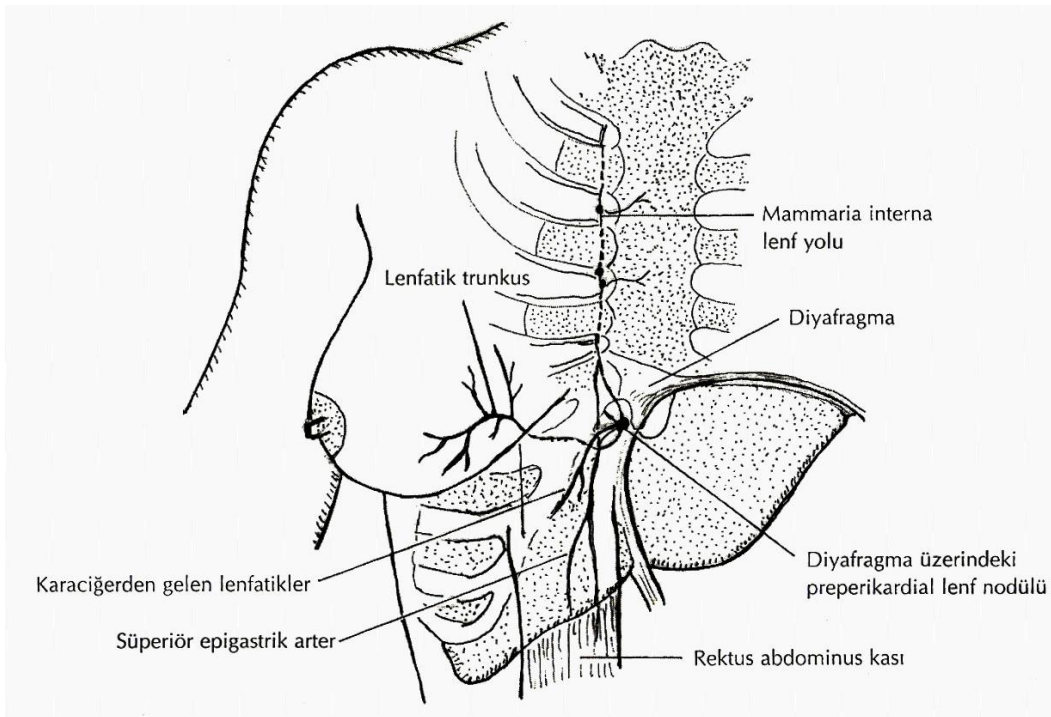
5.4.4.2. Rektus Abdominus Kası Yoluyla Memeden Karaciğere Giden Lenf Yolu

Mammarya interna lenf yolu; falsiform ligamanın üzerinde, diyafragmanın üst yüzünde bulunan preperikardiyal lenf nodüllerinden başlar³⁴ (bkz şekil 7). Bu lenf nodüllerine memenin alt iç kadranelerinden, falsiform ligamandan, karaciğerin ön ve üst kısmından, diyafragmanın ön kısmından, rektus abdominis kasının üst kısmından ve rektus kılıfından lenf gelir. Bu nodüllerden çıkan lenfatik trunkuslar yukarı doğru seyrederek. Memenin alt iç kadranelerinden çıkan lenfatikler, rektus fasyasını delerek rektus abdominis kasına girerler ve daha sonra ön preperikardiyal lenf nodüllerine boşalırlar.

Rektus abdominis kasının lenfatikleri, metastazların meme kanserinden karaciğere ulaşmasını sağlayan bir yol oluşturur. Mammarya interna lenf yolunda ilk üç interkostal aralık düzeyinde metastazlara bağlı bir blokaj olduğu zaman, lenfatik akımın yönü tersine çevrilebilir ve kanser embolisi rektus kasındaki lenfatik yolla memeden karaciğere ulaşabilir.⁵¹

5.4.4.3. Orta Hattı Çaprazlayarak Karşı Meme ve Aksillaya Giden Lenfatik Drenaj

Memenin ve üzerindeki cildin lenfatikleri normal olarak karşı tarafın lenfatiklerine drene olmamaktadır. Ancak bir memede gelişen karsinom her yönde yayılmaya başladığı ve memenin esas lenfatik drenaj yolları metastaz ile bir dereceye kadar bloke olduğu zaman; karşı taraftaki göğüs duvarı cildine, memeye ve aksillaya retrograd bir lenfatik yayılma görülebilir.



Şekil 7. Mammarya interna lenf yolu ve karaciğere giden lenfatik yol (Meme Hastalıkları, 2001, Nobel Tıp Kitabevleri'nden alınmıştır).

5.5. Aksilla

Yüzleri eşit olmayan bir piramide benzetilebilir.³⁶ Ön, arka ve iç olmak üzere üç yüzü ve aksillayı kapatan cildin oluşturduğu bir tabanı vardır. Piramidin tepesi nokta şeklinde kapalı bir yer değildir. Burada serviko-aksiller kanal olarak adlandırılan bir açıklık bulunmaktadır. Mediyalde birinci kostanın dış kenarı, posteriyorda skapulanın alt kenarı ve anteriyorda klavikulanın arka kenarı serviko-aksiller kanalı oluşturur. Boyun bölgesinden gelerek kola giden sinir ve damarlar bu kanaldan geçerler. Hemen cildin altında bulunan aksiller fasya, piramid şeklindeki aksillanın tabanını yapar. Cilt bu kısımda apokrin ve ter bezleri bakımından oldukça zengindir.

Pektoralis majör ve minör kasları ve bunların fasyaları aksillanın ön duvarını oluştururlar. Bu duvar cerrahi anatomi açısından çok önemlidir. Pektoralis majör kası, sternumun ön yüzünden, üst altı kıkırdak kaburganın kıkırdak kısımlarından, klavikulanın mediyal kısmından başlar ve humerusun üst yüzüne yapışır. Bu kasın arkasında kendisi gibi trianguler bir kas olan pektoralis minör kası bulunur. Pektoralis minör kası, 2.-6. kaburgaların ön yüzlerinden başlar ve skapulanın korakoid çıkıntısına yapışır. Kas, kostakorakoid fasya olarak adlandırılan kuvvetli bir fasya tabakası ile çevrilidir. Aksillanın tam bir disseksiyonu için daima kesilmesi gereken kostakorakoid fasya; klavikuladan başlar, subklaviyus kasını sardıktan sonra aşağıya doğru ilerler ve sonunda aksiller fasyayla birleşir. Eğer aksiller disseksiyon, pektoralis majör kası kesilmeksizin yapılacaksa mutlaka kostakorakoid fasyanın kesilmesi gerekir.³⁴

Aksiller boşluğun iç duvarı; kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasının 4. ve 5. parçaları tarafından oluşturulur. Serratus anterior kası üst sekiz kostanın antero-lateral yüzlerinden demetler şeklinde başlar ve skapulanın vertebral kenarına yapışır.

Aksillanın arka duvarını subskapuler ve latissimus dorsi kasları yapar. Teres majör kası arka duvarın yalnız küçük bir kısmını teşkil eder. Latissimus dorsi kası yalnız aksiller boşluğun arka duvarının bir kısmını oluşturması açısından değil, aynı zamanda ön kenarının mastektomide aksiller disseksiyon sınırını göstermesi açısından önemlidir.

Aksillada; aksiller damar-sinir demeti (aksiller arter ve ven, brakiyal pleksus), bunlardan ayrılan dallar, korakobrakial kas, biceps braki kasının birleşik tendonları, interkostal aralıktan gelen damar ve sinirler, meme dokusunun aksiller uzantısı (Spence kuyruğu), lenf nodülleri, tüm bu yapıları saran gevşek gözeli ve yağlı bir doku bulunur.^{34,36}

Aksiller ven, cerrahi açıdan çok önemlidir. Zira aksiller disseksiyon sırasında, aksiller veni çevreleyen fibröz kılıfın ve bu kılıf içindeki lenf nodüllerinin birlikte çıkarılması gerekir. Aksiller ven ve arterin, meme kanseri cerrahisi açısından önemli olan dalları; superiyor torasik arter ve ven, torakoakromiyal arter ve ven, subskapuler arter ve ven ile lateral torasik arter ve vendir. Aksillada brakiyal pleksustan iki önemli yan dal ayrılır. Bunlar; serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir (n.torasikus longus=Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden torakodorsal sinirdir. Bunlar dışında subskapuler kasa giden alt subskapuler sinir ve pektoral kaslara giden mediyal ve lateral pektoral sinirler gibi ikinci derecede önemli olan sinirlerde vardır. Serratus anterior kasına giden Bell siniri, aksillanın tepesinde brakiyal pleksustan ayrılır. Toraks duvarında serratus anterior kasının liflerine bitişik olarak aşağıya doğru iner. Bu sinir aksiller disseksiyon sırasında korunmalıdır. Sinirin kesilmesi serratus anterior kasının felcine ve 'kanat skapula' (winged scapula) durumunun meydana gelmesine neden olur. Torakodorsal sinir ise; damar sinir demetinin arka tarafında brakiyal pleksustan ayrılır, daha sonra aşağıya ve dışa doğru ilerleyerek latissimus dorsi kasına ulaşır. Sinirin yakınındaki lenf nodüllerinde karsinom infiltrasyonu varsa, bu sinirin korunması olanak dışıdır. Aslında kesilmesinin de bir mahsuru yoktur. Aynı şekilde teres majör kasına giden alt subskapuler sinirin kesilmesinin de bir mahsuru yoktur. Anterior ve mediyal pektoral sinirler, damar-sinir demetinin ön tarafından, lateral pektoral sinir ise pektoral pleksusun lateral kordundan ayrıldıktan sonra pektoralis minör kasının kenarından geçerek, pektoralis majör kasının arka yüzünde dağılırlar. Klasik radikal mastektomi esnasında tüm bu sinirler kesilmektedir. Zaten bu sinirlerin içinde kaldığı kaslar çıkarılmaktadır. Yalnız lateral pektoral sinirin, pektoralis majör kasının klaviküler demetine giden lifleri kesilmeden kalmaktadır. İnterkostal aralıklardan memeye gelen sinir ve damarlar 1., 2., 3. ve 4. interkostal damar ve sinirlerin lateral perforan dallarıdır. İnterkostal arterlerin lateral perforan

dalları, lateral torasik ve superiyor torasik arter dalları ile anastomoz yaparlar. İnterkostal sinirlerin lateral cilt dalları da aynı isimli damarlara eşlik ederler. Bunlar toraks yan duvarının cildini innerve ederler. Radikal mastektomi sırasında bunlar da kesilmektedir. Birinci interkostal sinirin lateral cilt dalı yoktur. İkinci interkostal sinirin lateral cilt dalı oldukça büyüktür ve aksillanın gevşek gözeli ve yağlı dokusundan geçtikten sonra interkostobrakiyal sinir adını alır ve kolun iç tarafının cildini innerve eder. Bu sinir de mastektomi sırasında kesilmektedir.

5.6. Meme Kanseri

5.6.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, 20-59 yaş arası kadınlarda kansere bağlı ölümlerinde ana sebebidir.^{1,2} Meme kanseri, kadınlarda yeni teşhis edilen kanserlerin %23'ünden, kansere bağlı ölümlerin ise %15'inden sorumludur.² ABD'de 2008 yılında yaklaşık 182,460 yeni invaziv meme kanseri tanısı konulmuş olup, meme kanseri tanısı almış olan kadınlardan 40480'inin bu hastalık nedeniyle hayatını kaybettiği saptanmıştır.⁵² ABD'de meme kanseri 1987 yılına kadar kadınlarda kansere bağlı ölümlerde birinci sırayı almaktaydı. Ancak 1987 yılından sonra akciğer kanseri, meme kanserinin yerini almıştır. Yine bu ülkede 1970'lerde bir kadının meme kanserine yakalanma ihtimali 1/13 iken, bu oran 1980'de 1/11 ve 2004'te 1/8 olmuştur. 'Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER) verilerine göre, ABD'deki meme kanseri insidansı 1973-1980 yılları arasında her yıl %1, 1980-1987 yılları arasında da her yıl %4 oranında artmıştır. Bu artışın en önemli nedenlerinden biri de tarama mamografisi sayesinde küçük primer tümörlerin yakalanabilmesidir. Meme kanserinin görülme sıklığı, 55 yaş üzeri tarama mamografisi çekilen hastalarda yaşa paralel olarak artmaktadır. Aynı zamanda bölgesel metastatik hastalık ve meme kanserinin mortalite insidansı da düşmektedir. 1960-1963 yılları arasındaki 5 yıllık sağkalım oranları Beyaz Amerikan kadınları ve Afrikalı Amerikan kadınları için sırasıyla %63 ve %46, 1981-1983 yılları arası %78 ve %64, 1987-1989 yılları arası ise yine sırasıyla %85 ve %71'dir. Kıbrıs ve Malta, yaşa bağlı en yüksek mortalite oranlarına sahiptir (100000'de 29,6). Haiti'de bu oran en

düşüktür. (100000'de 2) ABD'de ise 100000'de 19,0 oranında mortalite görülmektedir. Endüstrileşmesi az olan ülkelerde yaşayan kadınlarda meme kanseri görülme insidansı daha azdır, ancak Japonya'da yaşayan kadınlarda son 30 yıl içerisinde bu sıklık giderek artmaktadır.⁵³ Hawai'de yaşayan Filipinli'lerde, Amerikalı Hintli'lerde, İspanyol/Latin Amerikalı'larda, Alaska yerlilerinde ve Japon'larda ortalamanın altında bir meme kanseri insidansı mevcutken, hiç doğurmamış aşkenazi Yahudileri ortalamanın üstünde bir insidansa sahiptir. 1990'lara doğru meme kanseri insidansı çoğu ülkede artmıştır. Bu artış yaklaşık yıllık %0,5 oranındadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada 2008 yılında 1,4 milyon yeni meme kanserli hasta olduğu tahmin edilmektedir.⁵⁴ Çinli araştırmacılar yıllık insidans artışının %3 ile %4 arası olduğunu bildirmektedir. Doğu Asya'da da bu oran benzerdir. Meme kanseri coğrafi, bölgesel yaşam tarzı, ırksal ve etnik özellikler nedeniyle iyi belirlenmiş farklılıklar göstermektedir.⁵⁵ Meme kanseri insidans ve mortalitesi, Asya, Afrika ve az gelişmiş ülkelerde daha düşüktür. Buna karşıt olarak, Avrupa ve kuzey Amerikalı kadınlarda, ağırlıklı sanayileşmiş ülkelerde ve batılılaşmış ülkelerde yaşayan kadınlarda daha yüksek bir insidans ve mortalite oranları mevcuttur.^{56,57} İnsidansın düşük olduğu ülkelerde kadınların, daha erken yaşta ve fazla sayıda doğum yaptığı, uzun süre emzirdiği görülmektedir. Meme kanseri çok nadir olsa da erkeklerde de görülebilir. Meme kanserinin görülme erkek-kadın oranı 1/100-125 dir. Ülkemizdeki duruma bakıldığında 1991 yılında yapılan bir çalışmada 1985-1990 yılları arasında görülen kanserlerin %20'sinin meme kanseri olduğu ve 1985-1987 yılları arasında ikinci sıradayken, 1988-1990 yılları arasında birinci sıraya yükseldiği görülmüştür.⁵⁸ 1993 yılında yapılan bir çalışmada, Türkiye'de meme kanseri sıklığı 24/100.000 olarak hesaplanmışken, 2008 yılında bu oranının 50/100.000'e yükseldiği hesaplanmıştır.^{58,59} Bu artışta en önemli nedenler, nüfusun yaşlanması ve yaşam tarzının batıya benzemesidir.⁵⁹ Yaşadıkları yerden farklı bir yere göç eden ailelerde yapılan çalışmalarda, göç eden kadınlarda meme kanseri sıklığının, birkaç nesil sonra göç ettikleri ülkenin görülme sıklığına ulaştığı gösterilmiştir.^{60,61,62,63} Bu gözlem, hastalığın ortaya çıkışında çevresel etkenlerin ve yaşam tarzının önemini bir kez daha göstermektedir.

5.6.2. Etyoloji ve Patogenez

Meme kanseri biyolojik ve klinik açıdan heterojen özellikler göstermektedir. Meme kanserinde oluşan denetimsiz hücre çoğalması genellikle genomik instabilite belirtileri ve belirli epitelyal özelliklerin ortadan kalkması gibi değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle kanser gelişimine sebep olan moleküler mekanizmaların ve her hastanın tümörünün özelliklerinin belirlenmesi ve buna en uygun tedavi rejiminin uygulanması çok önemlidir. Deney hayvanlarında ve in vitro meme tümörleri üzerinde yapılan çalışmalar, meme kanseri gelişiminde belli başlı üç etkinin önemli rol oynayabileceğini göstermiştir.⁶⁴ Bunlar genetik değişiklikler, hormonal etkiler ve çevresel faktörlerdir.

i-)Genetik Değişiklikler:

17. ve 13. kromozomlarda yer alan BRCA1 ve BRCA2 genleri, Li Fraumeni sendromunda p53 tümör supresör gen defekti, Cowden sendromunda 10q'daki bir lokus kaybı ve ataksia telenjiyektazi (AT) gen defekti, otozomal geçişli familial olguların çoğundan sorumludur. Bu genler tümör supresyonu ya da DNA tamirinde görevlidirler.^{64,65,66,67,68} Diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de mutasyonlar onkojen ekspresyonunda artmaya ve tümör supresör genlerin fonksiyonlarında kayıplara yol açmaktadır. Bu genlerin en karakteristiklerinden biri epidermal büyüme faktör reseptör ailesinden cerb-B2'dir. İnsan meme kanserlerinde en çok değişikliğe uğrayan gen p53 olup, siklin bağımlı kinazların inhibitörlerini aktive ederek hücre siklus progresyonunu inhibe eder. Sitokinler ve siklinler hücre siklusunda hücrenin G1 fazından S fazına geçişinde rol oynarlar.

Meme kanserindeki herediteyi 2 ayrı grupta incelemek uygundur:

1- Herediter meme kanseri: Herediter meme kanserinde şüpheli gen otozomal dominant olarak intikal etmektedir. Bu genetik tip, meme kanserlerinin sadece %7-8'iyle ilgilidir. Bu tipte etkilenmeyen erkeklerdeki bu şüpheli gen kız çocuklarına geçmektedir. Herediter meme kanseri 40-45 gibi daha genç yaşlarda ortaya çıkmakta ve bilateral olma şansı daha yüksek

bulunmaktadır. İlk meme kanseri meydana gelişinden 20 yıl sonra diğer memede kanser görülme oranı %46'ya ulaşmaktadır.

2- Familial meme kanseri: Familial meme kanserinde ise bahsi geçen gen geçişi olmayıp, kişinin özellikle birinci derece akrabalarında meme kanseri bulunması söz konusudur. Bu durumda meme kanserinin hayat boyu görülme riski, normal popülasyona oranla 3 misli daha fazladır. Bu gibi hastaların, özellikle bu riskli durumu bilerek, erken yaşlardan itibaren kendi memelerini periyodik olarak muayene etmeleri, 25 yaşından itibaren fizik muayene, ultrasonografi ve gerekli durumlarda emar görüntüleme (MRG) ve mamografi ile yakından izlenmeleri gerekir. Özellikle herediter formda diğer organ kanserleri (örneğin over karsinomu) araştırılmalıdır.⁶⁹

BRCA 1, meme ve over kanserlerine eğilimi arttıran spesifik bir gendir. Kalıtımla geçen meme kanserlerinin önemli bir kısmından sorumlu bu gen kromozom 17q12-21'de lokalize edilmiştir. Mutasyona uğrayan bu tümör süpresör gen otozomal dominant geçer. 300 kadından birinde bu gen mevcuttur. Tüm yaş grupları ele alındığında, bu gen meme kanserlerinin yaklaşık %4'ü ile ilgilidir. 40 yaşın altındaki meme kanserli hastalar ele alındığında ise bu oran %25'e ulaşmaktadır. BRCA1 genini taşıyanların, 50 yaşına gelinceye kadar meme ve/veya over kanserine yakalanma olasılığı %60, 70 yaşına gelinceye kadar %85'tir. Son yıllarda meme kanserine eğilim genlerinden ikincisi BRCA2, 13. kromozomda lokalize edilmiştir. BRCA 2'deki mutasyonların, BRCA 1 ile ilgili olmayan kalıtsal meme kanserlerinin %70'inden sorumlu olduğu ve erkek meme kanserinde de risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir⁷⁰ (bkz tablo 1).

**Tablo 1. Sporadik, herediter ve familial meme kanseri insidansı
görülme sıklığı**

Sporadik meme kanseri	%65-75
Familiyal meme kanseri	%20-30
Herediter meme kanseri	%5-10
BRCA 1(a)	%45
BRCA 2	%35
P53(a) Li Fraumeni sendromu	%1
STK11/LKB1 (a) (Peutz-Jeghers sendromu)	%1'den küçük
PTEN (a) Cowden hastalığı	%1'den küçük
MSH2/MLH1(a) (Muir-Torre sendromu)	%1'den küçük
ATM(a) (Ataksia-telenjektasia)	%1'den küçük
Bilinmeyen	%20

a: Etkilenen gen

Adapted from martin⁷¹

ii-)Hormonal Etkiler

Meme kanseri oluşumu ile ilgili bilinen hormonal risk faktörlerinin başında östrojen ve progesteron hormonları gelmektedir.^{71,72} Normal meme epiteli, östrojen ve progesteron reseptörlerine sahiptir. Bu reseptörler, duktal ve lobüler hücrelerde luminal bölgede yer almaktadır ve 30 yılı aşkın süredir hormonal tedaviye yanıt yeteneğini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Meme tümörlerinin %60-70'i ER(+) olduğu halde, bunların yarısı ile üçte ikisi hormonal tedaviye yanıt verir. Buna karşın ER(-) hastaların da az bir bölümü hormon tedavisinden yararlanırlar. Normal ve malign hücrelerdeki reseptörlerin yapısal ve işlevsel açıdan aynı özellikleri taşıyıp taşımadığı henüz bilinmemektedir.

Endokrin tedaviye yanıt açısından önemli bir rol oynayan PR ekspresyonu, östrojen hormonu ve reseptörünün etkileşimi ile düzenlenmektedir. Normal insan meme epitelinde PR'nin ER'ye bağımlı olup olmadığı ve luminal hücrelerde bu iki

reseptörün birlikte bulunup bulunmadığı netleşmemiştir. PR(+) kanserlerin %70'i hormonal tedaviye cevap verirken, PR(-) kanserlerin de %25-30 kadarı hormonal tedaviden fayda görürler.⁷³ Büyüme promotorları (transforme edici GF, epidermal GF, trombositin derive GF, fibroblast GF) ve büyüme faktör inhibitörleri meme kanser hücreleri tarafından salgılanır ve bunlar tümör progresyonunun otokrin mekanizmasında görev alırlar. Bu büyüme faktörlerinin oluşumu östrojene bağımlıdır ve dolaşan hormonlar, kanser hücrelerince salgılanan hormon reseptörleri ve tümör hücreleri tarafından oluşturulan otokrin büyüme faktörleri arasındaki interaksiyonların, meme kanseri progresyonunda görev aldığını düşündürmektedir.

iii-)Çevresel Faktörler:

ABD ve batı ülkelerinde meme kanseri insidansının 4-7 kat fazla oluşu, bu ülkelere göç edenlerde birkaç jenerasyon sonrasında kanser oranının artması, yaşam alışkanlıkları ve beslenme özelliklerinin (yağdan zengin gıdalar, alkol alımı v.b) etyolojide rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir. Radyasyona maruz kalanlarda DNA hasarına bağlı olarak, 10-15 yıllık bir süreçte meme kanseri riskinde %20-30'a varan artışlardan bahsedilmektedir.^{63,64,65} Bir meme tümör virüsünün (MTV) farelerde meme kanserine neden olduğu 1936'da gösterildi. Daha sonra insanlardaki meme kanserine benzer bir virüsün varlığına ilişkin birçok kanıt ortaya konmuştur. Günümüzde bulgular pek kesin olmamakla birlikte umut verici sonuçlar vardır.⁷⁴

Diyetin etkileri yıllardır tartışılmaktadır. Diyetteki yüksek yağ oranının belirgin bir hazırlayıcı etki oluşturduğu bildirilmiştir.⁷⁵ Meme kanseri günde 140 gr yağ tüketilen Batı Avrupa ve Kuzey Amerika toplumlarında daha sık görülmektedir. Beslenmeleri esas olarak pirinç ve deniz ürünlerine dayanan Japon toplumu ile karşılaştırıldığında bu yağ miktarı 5 misli fazladır. Buna paralel olarak meme kanseri Japon kadınlarına oranla 3-4 misli fazla görülmektedir. Deneysel olarak ratlarda, diyetteki kaloringin %40'nun yağlardan sağlanması halinde meme tümörü oluşturulabilmektedir. Yine deneysel çalışmalar bazı esansiyel yağ asitlerinin tümör büyümesini inhibe ettiğini göstermiştir. Bunlardan linoeik asid, linolenik asid ve araşidonik asidin skuamöz özafagus karsinomu, hepatoma, osteojenik sarkomun yanı

sıra meme kanserinin de büyümesini inhibe ettiği invitro olarak gösterilmiştir. Bu nedenle risk grubuna giren kadınlara düşük yağ içeren diyet önerilmektedir. Ayrıca bazı yağ asitlerine (linoleik asid, linolenik asid) ağırlık vermek, bunu sağlamak için de diyetle hayvansal yağları azaltıp daha çok deniz ürünlerini bulundurmak, bazı özel esansiyel yağ asitlerini de kullanmak uygun olur.

5.6.3. Risk Faktörleri

1. Coğrafi etkiler: Meme kanseri insidansı dünyanın çeşitli ülkelerinde farklıdır. ABD’de, Japonya ve Tayvan’a göre beş kat daha sıktır. Eskimolarda ise hemen hemen hiç rastlanmamaktadır. ABD’de de etnik gruplar arasında farklar vardır. Bu farkların sadece genetik olmadığı, göçmenlerde meme kanserinin insidansının da değişmesinden anlaşılabilir. ABD’ye göç eden Japon kadınlarda meme kanseri insidansı kendi yaşamları süresince pek değişmez; ama kendilerinden sonraki jenerasyonlarda insidans giderek artar ve beyaz Amerikan kadınlardaki insidansa ulaşır.⁷⁶

2. Genetik yatkınlık: Meme kanseri olan yakın akrabaların sayısı ve bunlarda kanserin ortaya çıktığı yaş ile riskin büyüklüğü orantılıdır. Anne ya da kız kardeşte meme kanseri öyküsü, riski 2-3 kat arttırır. İkinci derece bir akrabasında meme kanseri öyküsü olan kadın için risk iki kattan az artar. Birinci derece akrabalarından ikisinde meme kanseri görülen, birinci derece akrabasında bilateral meme kanseri görülen ya da birinci derece akrabasında meme kanseri 40-45 yaşından önce ortaya çıkan kadınlarda risk daha da artar. Meme ve over karsinomları ile ailesel ilişki gösteren, belirgin otozomal dominant geçişli seyrek yüksek riskli aileler vardır. Genellikle meme kanserlerinin %10-15’i aile öyküsüyle ilgilidir. Bunların da küçük bir kısmında, dominant geçen meme kanserine eğilim genleri bulunmaktadır. Kalıtımla geçen hastalıkların birçoğu gibi meme kanserinin genetik tipleri de hastalığın daha erken yaşta ortaya çıkması, bilateral oluşu ve yüksek bir penetrasyon ile karakterizedir.^{46,77}

3. Cinsel olgunluk süresi: Erken menarş ve geç menopozda risk artar. 13 yaşından önce adet görmeye başlayan bir kadında meme kanseri rölatif riski, daha sonra adet görmeye başlayan kadınlardan iki kat fazladır. Doğal olarak menapoza 55

yaşından sonra giren kadınlarda riskin, 44 yaşından önce menapoza girenlerden iki kat fazla olduğu bildirilmiştir. Kadının ilk doğum yaptığı yaş da önemlidir. İlk doğumu 19 yaşın altında yapan kadınlarda meme kanseri riski, hiç doğum yapmayan kadınlardaki riskin yarısı kadardır.^{76,77} 30 yaşından sonra doğum yapan ve kürtaj yaptırmış olan kadınlarda meme kanseri riski daha fazladır.⁷⁸

4. İleri yaş: Meme kanseri 20 yaş altında seyrek, fakat menapoza doğru sürekli bir artış, ardından daha yavaş bir artış gözlenmektedir. ABD’de meme kanserlerinin %95’i 40 yaşın üzerindeki kadınlarda görülür. Memede oluşan involüsyonun hızı ve derecesi meme kanseri riski açısından önemlidir. Memede yaşlanma süreci çeşitli hormonların etkisindedir. Bu nedenle memede yaşlanma süreci diğer dokulardaki gibi olmayabilir.⁷⁹

5. Atipik epitelyal hiperplazi ile birlikte olan fibrokistik değişiklikler: Memesinde atipik epitelyal hiperplazi ile beraber fibrokistik değişiklikler izlenen kadınlarda, meme kanseri riski 4,4 kat artar. Sellüler proliferasyon bulunan kadınlarda riskin orta derecede (1,6 kat) artmış olduğu kabul edilmektedir (bkz tablo 2). Nonproliferatif lezyonlarda, meme kanseri riski genel popülasyondaki kadınların sahip olduğu riskten fazla değildir (bkz tablo 3). Meme kanseri aile öyküsü olan kadınlarda, proliferatif pattern atipik hiperplazi ile birlikte ise riskin dramatik bir şekilde (9 kat) arttığı bildirilmiştir.^{80,81}

6. Östrojen yüksekliği: Artan östrojen düzeyleri, meme kanseri riskinde artışla beraberdir. Bu nedendir ki, östrojen düzeylerinin azalmasında, meme kanserinden korunmada etkili olduğu düşünülmektedir.⁷⁶ Hastalara dışarıdan ekzojen olarak östrojen verilmesi tartışmalıdır. Menapozal semptomların tedavisinde kullanılan yüksek dozların orta derecede risk artışına yol açtığını gösteren bazı kanıtlar vardır. Bu artış %10’dan azdır ve istatistiksel olarak anlamlı oluşu kuşkuludur. Ancak, meme kanseri aile öyküsü olanlarda östrojen replasman tedavisi risk artışında daha etkili gibi görünmektedir.

7. Obezite: Postmenapozal kadınlarda, androstenedionun yağlı dokuda östrojene dönüşmesi, östrojenin ana kaynağıdır. Bu nedenle obezite uzun vadede meme kanseri riskinde artışa neden olmaktadır.^{82,83}

8. Alkol: Çeşitli çalışmalardan alınan sonuçlara göre günlük alkol alım miktarının artışı ile meme kanserinin rölatif riskinin de arttığını görüyoruz. Alkol alımı, serum östradiol seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır. 30 yaşından önce alkol alınmasının, bir kadının meme kanserine yakalanması riski bakımından daha sonraki yaşlarda alkol kullanılmasından daha önemli olduğu ileri sürülmüştür.⁸⁴

9. Oral kontraseptifler: Günümüzde kesinliğe kavuşmuş bir risk artışı yoktur. Belirgin bir risk artışının olmaması, son zamanlarda kullanılan yeni kuşak oral kontraseptiflerdeki östrojen ve progesteron oranının dengeli içeriğine bağlanmaktadır.

10. Sigara: Sigara tüketiminin meme kanseri riskini arttırdığı da azalttığı da bildirilmiştir. Azalmanın nedeni olarak sigara içenlerde serumda ve idrarda östrojenlerin azalması gösterilmiştir. Riskin arttığını gösteren çalışmalar ise bunu sigara dumanında mevcut olan çeşitli karsinojenlere bağlamaktadırlar.

11. Radyasyon: Hodgkin's lenfoma nedeniyle radyoterapi tedavisi uygulanan kadınlarda meme kanseri riskinde 75 katlık bir risk artışı olduğu gösterilmiştir. Kadın memesinin iyonize radyasyona olan duyarlılığı, atom bombasından sonra sağ kalan Japonların ve tüberküloz ya da skolyoz tedavisi için radyoterapi uygulanan kadınların incelenmesi ile de gösterilmiştir. Toraks duvarına uygulanan yüksek dozda radyasyon meme kanseri riskini artırır. Ancak mamografi bu açıdan son yıllarda geçirdiği yeniliklerden ötürü bir tehdit değildir. Bugün için bir mamografi sırasında uygulanan doz 200-400 milirad civarındadır.^{85,86}

12. Daha önce geçirilmiş meme kanseri öyküsü: İnvaziv meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılan hastaların izlemlerinde, diğer memede bir kanser ortaya çıkma riski her yıl için % 0,5-1 oranındadır. Bir in situ (duktal veya lobüler) kanser tanısından sonra da yüksek oranda invaziv kanser gelişme riski mevcuttur.⁷⁶

13. İmmünoşüpresyon: İmmünoşüpresyon uygulanan kadınlarda meme kanseri insidansının düşük olduğu bildirilmiştir.⁸⁷

Tablo 2. Benign meme lezyonları ve in situ karsinomanın meme kanseri relatif riskleri

Nonproliferatif lezyonlar	Risk artışı yok
Sklerozan adenozis	Risk artışı yok
İntraduktal papilloma	Risk artışı yok
Florid hiperplazi	1,5-2 kat risk artışı
Atipik lobüler hiperplazi	4 kat risk artışı
Atipik duktal hiperplazi	4 kat risk artışı
Lobüler karsinoma in situ	10 kat risk artışı
Duktal karsinoma in situ	10 kat risk artışı

Tablo 2. Meme kanseri risk faktörleri ve risk artışı (Modified from Dupont WD, et al: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 312:146, 1985.'den alınmıştır).

Tablo 3. Modified from Consensus Meeting⁷¹ with permission. Copyright American Medical Association

Benign meme lezyonlarının sınıflandırılması
Nonproliferatif meme lezyonları
Kistler ve apokrin metaplazi
Duktal ektazi
Mild duktal hiperplazi
Kalsifikasyonlar
Fibroadenom ve ilişkili lezyonlar
Atipinin olmadığı proliferatif lezyonlar
Sklerozan adenozis
Radyal ve kompleks sklerozan lezyonlar
Duktal epitelyal hiperplazi
İntraduktal papillomatozis
Atipik proliferatif lezyonlar
Atipik lobüler hiperplazi
Atipik duktal hiperplazi

5.6.4. Klinik Özellikler

Meme kanseri özellikle kadınların hastalığıdır. Erkeklerde çok nadirdir^{88,89,90} (E/K: 1/100). Meme kanseri her iki memede oluşabilir. Sağ ve sol meme arasında görülme sıklığı arasında önemli bir fark yoktur. Haagensen, Columbia Presbyterian Medical Center'da 1935-1974 yılları arasında tedavi edilen 1479 hastanın 750'sinde kanserin sol memede ve 729'unda sağ memede bulunduğunu bildirmiştir.⁹¹ Donegan, meme karsinomlu 385 hastasının %45,9'unda tümörün sol memede ve %51'inde ise sağ memede olduğunu belirtmiştir.⁹² Kanserın memede en sık görüldüğü yer, hacim itibarıyla daha fazla meme dokusu içerdiğinden ötürü üst dış kadrandır (%45). Meme karsinomlu hastaların %0,3 ile %2'sinde (genellikle %1'in altında), tümör aynı zamanda her iki memede birden görülebilir.^{93,94,95,96,97,98} Bu durumda simültanöz bilateral primer meme kanserinden söz edilir. İkinci memede saptanan kanserin primer veya metastatik hastalık olup olmadığını gösteren en önemli bulgu, her iki tümörün histopatolojik yapılarının farklı olmasıdır. Meme kanseri nedeniyle ameliyat olmuş kadınlarda, bir süre sonra karşı memede primer meme karsinomu gelişebilir. Nonsimültanöz (metakronöz) bilateral primer meme kanseri olarak adlandırılan bu gelişme ile ilgili sıklık oranları %1 ile %12 arasında (ortalama %3,2) değişmektedir.^{96,98} Meme karsinomu gelişen kadınların büyük bir kısmında, memede bulunan bir kitle hastalığın ilk belirtisi olabilir. Olguların yaklaşık %65 ile %80'inde, kadınlar kendileri memelerindeki kitleyi bulurlar.^{92,99} Ancak son zamanlarda rutin olarak kontrole gelen veya başka bir hastalık nedeniyle müracaat eden hastalarda, dikkatli yapılan bir fizik muayene sırasında, hekimler giderek artan oranda meme kanseri tespit etmektedirler.¹⁰⁰

Meme kanserli hastalarda saptanabilen semptom ve bulgular:

- .Memede kitle
- .Ağrı
- .Meme üzerine dokunmakla hassasiyet
- .Memede büyüme

- .Memede büzülme, küçülme
- .Meme cildi ile ilgili bulgular
 - .Çöküntü (retraksiyon)
 - .Ödem (peau d'orange)
 - .Kızarıklık, ekimoz
 - .Ülserasyon
 - .Satellit nodüller
- .Meme başı ve areola ile ilgili bulgular
 - .Meme başından akıntı
 - .Meme başı retraksiyonu
 - .Meme başı inversiyonu
 - .Meme başı deviasyonu
 - .Meme başının yassılaşıp düzleşmesi
 - .Meme başında kaşınma, kabuklanma, çatlak, erozyon
 - .Meme başı ve areolada ülserasyon
- .Aksillada kitle
- .Kol ödemi

Meme kanserlerinde kitle klasik olarak sert, zor mobilize edilebilen, elastik olmayan, kolayca kesilebilen yapıdadır. Kesit yüzünde opak, kuru bir yüzey mevcut olup, konnektif dokunun translusan çizgilerine ufak sarımsı veya opak gri çizgiler eşlik eder. Kitleye iştirak eden epitelyal ve konnektif doku miktarına göre tümörün kıvamı değişir. Tümör konnektif dokudan zenginse skirö karsinomdan bahsedilir. Diğer makroskopik görünümler arasında hemoraji ve nekrozla seyreden opak beyaz veya pembemsi görünümde, yumuşak kıvamda medüller tümörler, mukoid veya jelatinöz papiller sınırlı intrakistik ve komedo tipleri vardır. Malign meme tümörlerinin %90'ından fazlası ya geniş ya da küçük çaplı duktal sistem epitelinden gelişir. Geri kalan kısımda ise lobüler karsinomlar ve sarkomlar bulunmaktadır. Duktal ve lobüler karsinomların her ikisi de ayrıca sınırlayıcı bazal membranı penetre etmeyenler (infiltrate olmayan) ve penetre edenler (infiltrate olan) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Histolojik olarak herhangi bir meme karsinomunda esas olarak adenokarsinom yapısı

bulunabilir, ayrıca bir tümörde birkaç değişik histolojik yapı da bulunabilir. Meme tümörleri makroskopik özelliklerine göre (skiro, kolloid, medüller), histolojik karakterlerine göre (adenokarsinom, papiller, sarkom) ve histogenezine göre (duktal, lobüler, asiner) ayrılır.

5.6.5. Meme Kanserinde Tanı Yöntemleri

Kadınlarda en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerde de en sık neden olan meme kanseri nedeniyle memenin görüntülenmesi radyolojinin en önemli alanlarından biri olmuştur. 1960 yılından bu yana mamografinin bir tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlanması ve mamografi ile taramanın mortaliteyi %35'e varan oranda azaltması bu önemi daha da arttırmıştır. Ultrasonografi teknolojisinde ise yüksek frekanslı yüzeyel doku transdüserlerinin geliştirilmesi, ultrasonografiyi mamografiye yardımcı önemli bir yöntem yapmıştır. Tarama mamografisi sayesinde nonpalpabl meme lezyonları ile daha çok karşılaşılmaya başlanmış ve bunun sonucu olarak gelişen girişimsel yöntemler meme görüntülenmesine ayrı bir boyut kazandırmıştır. Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme de (MRG) hızla gelişerek, özellikle yoğun meme yapısına sahip olan kadınlarda memenin değerlendirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır. Günümüzde MRG'nin meme görüntülenmesinde belirli endikasyonları olup rutin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca dijital mamografi ve bilgisayar destekli tanı gibi konvansiyonel mamografinin yerini alabilecek yeni gelişen yöntemlerde de önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Pozitron emisyon tomografisi (PET), meme kanserinin tanı, evreleme ve tedavi sonrası takibinde önemli rol oynayabilecek nisbeten yeni yöntemlerden birisidir. Meme kanserinde günümüzde kullanılan tanı yöntemleri ana başlıklar halinde şunlardır:

Non invaziv yöntemler:

Klinik muayene

Mamografi

Meme ultrasonografisi ve doppler ultrasonografi

Dijital mamografi

Manyetik rezonans görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi

Mamosintigrafi (Talyum-201, Tc-99m tetrafosmin, Tc-99m sestamibi)

PET

İnvaziv yöntemler:

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

Kesici iğne biyopsisi (Tru-cut biyopsi)

İnsizyonel biyopsi

Eksizyonel biyopsi

Sterotaktik biyopsi (USG veya mamografi eşliğinde)

5.6.6.1. Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması

Meme tümörlerinin histolojik sınıflaması 1982 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır. 2003 yılında örgüt bu sınıflandırmada bazı değişiklikler yapmıştır.¹⁰¹

Epitelyal Tümörler:

1-İnvaziv Duktal Karsinom

-Not Otherwise Specified (NOS)

-Mikst tip karsinom (%10-49'una NOS eşlik eder)

-Pleomorfik karsinom (%50'den fazla pleomorfik hücre içeren high grade duktal karsinom)

-Osteoklastik dev hücreli karsinom (dev hücreler, CD68+, S-100-, SMA-, CK, EMA-, ER-, PR-)

-Koryokarsinomatöz özellikli karsinom (Beta HCG %60 NOS alanda pozitif)

-Melanotik özellikli karsinom (Meme derisi tutulumu olmaksızın melanin varlığı)

2-İnvaziv lobüler karsinom

3-Tubuler karsinom

4-İnvaziv kribriform karsinom

- 5-Medüller karsinom
- 6-Müsinöz karsinom ve bol müsin içeren diğer tümörler
 - Müsinöz karsinom
 - Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom
- 7-Nöroendokrin tümörler
 - Solid nöroendokrin hücreli karsinom
 - Atipik karsinoid tümör
 - Küçük hücreli/yulaf hücreli karsinom
 - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- 8-İnvaziv papiller karsinom
- 9-İnvaziv mikropapiller karsinom
- 10-Apokrin karsinom
- 11-Metaplastik karsinomlar
 - Saf epitelyal metaplastik karsinom
 - *Skvamöz hücreli karsinom
 - *İğsi hücre metaplazili adenokarsinom
 - *Adenoskuamöz karsinom
 - *Mukoepidermoid karsinom
 - Mikst epitelyal/mezenkimal metaplastik karsinomlar
- 12-Lipitten zengin karsinom
- 13-Sekretuar karsinom
- 14-Onkositik karsinom
- 15-Adenoid kistik karsinom
- 16-Asinik hücreli karsinom
- 17-Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom
- 18-Sebase karsinom
- 19-İnflamatuvar karsinom
- 20-Lobüler neoplazi
 - Lobüler karsinoma in situ
- 21-İntraduktal proliferatif lezyonlar

- Sıradan (usual) duktal hiperplazi
- Düz (flat) epitelyal hiperplazi
- Atipik duktal hiperplazi
- Duktal karsinoma in situ

22-Mikroinvaziv karsinom

23-İntraduktal papiller neoplaziler

- Santral papillom
- Periferel papillom
- Atipik papillom
- İntraduktal papiller karsinom
- İntrakistik papiller karsinom

24-Benign epitelyal proliferasyonlar

- Adenozis
 - *Sklerozan adenozis
 - *Apokrin adenozis
 - *Mikroglandüler adenozis
 - *Adenomiyoepitelyal adenozis

25-Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon

26-Adenomlar

- Tübüler adenom
- Laktasyon adenomu
- Apokrin adenom
- Pleomorfik adenom
- Duktal adenom

Miyoepitelyal Lezyonlar:

- 1-Miyoepitelyozis
- 2-Adenomiyoepitelyal adenozis
- 3-Adenomiyoepitelyoma
- 4-Malign miyoepitelyoma

Mezenkimal tümörler:

- 1-Hemanjiyom
- 2-Anjiyomatozis
- 3-Hemanjiyoperisitom
- 4-Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi
- 5-Miyofibroblastom
- 6-Fibromatozis (agresif)
- 7-İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
- 8-Lipom
 - Anjiyolipom
- 9-Granüler hücreli tümör
- 10-Nörofibrom
- 11-Schwannom
- 12-Anjiyosarkom
- 13-Liposarkom
- 14-Rabdomiyosarkom
- 15-Osteosarkom
- 16-Leiyomiyom
- 17-Leiyomiyosarkom

Fibroepitelyal Tümörler:

- 1-Fibroadenom
- 2-Phylloides tümör
 - *Benign
 - *Borderline
 - *Malign
- 3-Periduktal stromal sarkom (low grade)
- 4-Meme hamartomu

Meme başı Tümörleri:

- 1-Meme başı adenomu
- 2-Siringomatöz adenom
- 3-Meme başı Paget hastalığı

Malign Lenfoma:

- 1-Diffüz large B hücreli lenfoma
- 2-Burkitt lenfoma
- 3-Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma (MALT tip)
- 4-Foliküler lenfoma

Metastatik Tümörler:

Erkek Meme Tümörleri:

- 1-Jinekomasti
- 2-Karsinom
 - İnvaziv
 - İn situ

5.6.6.2. Tümörün Histopatolojik Özellikleri

Meme kanserinin prognozu ve tedavi yaklaşımının belirlenmesinde en önemli parametre patolojik evresidir. Meme kanserinin histopatolojik bulguları aşağıda maddeler halinde açıklanmıştır.

a-)Primer tümör çapı

Sağkalım ile tümör çapı arasında, aksiller lenf nodlarının durumundan bağımsız olarak bir ilişki vardır. Ayrıca primer tümörün çapı ile ilişkili olarak aksiller lenf nodülü tutulumu olasılığı da artmaktadır. Silverstein ve arkadaşlarının meme kanseri olan 1220 hastada yaptıkları çalışmada, tümör çapı ve aksiller lenf nodülü metastazı varlığı ilişkisi değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda, aksiller lenf nodülü metastazı sıklığının 5 mm'nin altındaki tümörlerde %3,5 iken, 5-10 mm çapındaki tümörlerde %17'ye çıktığı saptanmıştır. Çalışmada tümör çapının hastaliksız ve toplam sağkalım açısından da önemli bir prognostik etken olduğu bulunmuştur.^{102,103} Bununla beraber çapı 5 mm ve altında olan tümörlerde dahi %28'e varan aksiller lenf nodülü tutulumu bildiren çalışmalar da vardır.

b-)Tümör diferansiyasyon derecesi

Patolojik değerlendirmenin standart bir parçası olan hücrel diferansiyasyon derecesi (grade) hastalığın gidişini belirleyen güçlü bir faktör olarak kabul edilmektedir.^{104,105} Tümör diferansiyasyon derecesinin belirlenmesinde birçok sistem olmasına karşın genellikle Scarff-Bloom Richardson (SBR) ve Fisher derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır. SBR pleomorfizm ve mitotik endekse önem verirken, Fisher sisteminde nükleer derecelendirme, tübül veya gland formasyonu değerlendirilmektedir.

c-)Tümörün histopatolojik tipi

Memenin malign tümörlerinin %95'ten fazlası epitelden kaynaklanır. Meme kanserli hastalarda, en sık rastlanan histolojik tip infiltratif duktal karsinomdur. Bu tip, aynı zamanda en kötü prognoza sahip olan meme kanseri tipidir. İnvaziv formda nüks edebilmelerine karşın, memenin noninvaziv kanserlerinde prognoz çok iyidir.⁹² Tübüler karsinoma ve müsinöz (kolloid) karsinoma saf formlarında (mixed olmayan) olduğunda nadiren metastaz yaparlar, bu nedenle prognozları da çok iyidir. Benzer şekilde metastaz yapmamış medüller karsinomlarda da prognoz, infiltratif duktal karsinomaya göre daha iyidir.¹⁰⁶

d-)Lenfovasküler invazyon

İnvaziv karsinom içindeki ya da yakın komşuluğundaki damarlar ve lenfatikler tümör hücreleri tarafından invaze edilebilir. İnvaziv karsinom çevresinde vasküler invazyon varlığı, erken lokal rekürrens ve uzak metastazı öngören değerli bir bulgudur.^{107,108}

e-)Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

Başta meme ve endometriyum karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir.^{109,110} ER ve PR(+) tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler. Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i, meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER(+)'dir.¹¹⁰ ER ve PR(+)'liği postmenapozal dönemde, premenapozal dönemden daha fazladır. ER(+)'liği, postmenapozal kadınlarda %66-74, premenapozal kadınlarda %42-56 arasında değişmektedir.^{111,112} ER, evre 1 ve 2 meme kanserlerinde, sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili bulunmuş, PR'nin ise sağ kalım için ER'den

daha belirleyici olduğu belirtilmiştir.¹¹¹ Tümör histolojisi ve steroid reseptör içeriği arasında anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte¹¹³, yüksek dereceli tümörlerde, medüller meme kanserlerinde reseptör negatifliği daha fazladır.^{111,114,115} Diferansiye tümörlerde ER (+)'liği, sağkalım ve hastalısız sağkalım daha yüksek bulunmuştur.¹¹¹ İn situ duktal karsinomlarda da nükleer derece arttıkça, ER ve PR(+)'liğinin azaldığı saptanmıştır.¹¹⁶ ER(+) tümörlerde daha çok kemik metastazları, ER(-) olgularda ise daha sık iç organ metastazları belirtilmektedir.¹¹² ER(-)'liği erken nükslerde bağımsız prognostik faktördür.¹¹⁷

f-) Aksiller lenf nodülü metastazı

İnvaziv meme kanserli hastalarda en güçlü ve güvenilir yaşam göstergesi, histolojik incelemede saptanan tutulum gösteren nod sayısıdır¹¹⁷ (pN). Bu nedenle birçok onkolog nodal tutulum gösteren hastaların tümüne adjuvan tedavi gerektiği konusunda fikir birliği içindedirler. Fizik muayene, preoperatif lenf nodülü tutulumunu saptamada aldatıcıdır. Klinik olarak aksillada palpe edilemeyen lenf nodlu hastaların yaklaşık 1/3'ünde mikroskopik tümör metastazı saptanmıştır. Aksillada nodal metastazlar açısından klinik muayene ile yalancı pozitiflik %25-31 arası, yalancı negatiflik ise %27-33 arası saptanmıştır.^{118,119} Diğer bir deyimle 1/3 hastada her iki açıdan da yanılığın mevcuttur.^{120,121} Bu nedenle aksiller disseksiyon, hastaların gerçek evrelendirilmesi ve dolayısıyla tedavi seçimi ve sistemik hastalık riskinin belirlenmesi için gereklidir. Birçok klinik çalışmada aksiller tutulumuna göre hastalar; negatif nod, 1-3 pozitif nod ve 4 veya daha fazla pozitif nod gibi gruplara ayrılmaktadırlar. Araştırmaların hemen tamamında hastalığın seyri ve tutulan nod sayısı arasında direkt ilişki saptanmıştır.^{122,123,124} İnvaziv tümörlerin aksine non-invaziv tümörlerde aksiller tutulum oranı düşüktür (%2-3). Hastaların yaşam süreleri ile tutulan nod sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır. Tutulan nod sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Aksillada nodal tutulum göstermeyen hastalarda 10 yıllık survi %65 iken, 4 veya daha çok nod tutulumu gösteren hastalarda bu oran %15'e düşmektedir.¹²⁵ Fisher ve arkadaşları, 10 yıllık bir klinik çalışmada, NSABP kapsamında yaşam ve hastalısız yaşam sürelerinin pozitif nodül sayısı ile ilişkili olduklarını göstermişlerdir. Aksillası negatif olanlarda 5 yıllık yaşam süresi %78 ve 10 yıllık yaşam süresi %65 iken, aksillada 4 veya daha fazla nodülü pozitif olan olgularda aynı yaşam süreleri sırasıyla

% 32 ve %13'tür.^{126,127} Aksilla negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda nüks %71'dir. 13 ve daha fazla nod pozitifliği nüksü % 87'ye çıkarmaktadır. Özetle denebilir ki, tutulan nod sayısı arttıkça tedavide başarısızlık oranı da artmaktadır.^{121,127,128} Rutin histolojik incelemelerde nodülü negatif olarak saptanan olgularda yapılan ince kesit incelemelerde gizli metastazlar saptanabilmektedir.¹²⁹ Bu tarz yalancı negatiflik Wilkinson ve Lawrance'e göre %30'dan fazladır.¹³⁰ Ancak prognostik açıdan mikrometastazların önemi tam aydınlanmamıştır. Bunların yaşam süreleri, nodal tutulum göstermeyen hastalardan farklı olmadığı sanılırken, son yıllarda nodülü negatif hastaların bazılarında adjuvan tedavi uygulamaları, bu konuyu daha karmaşık hale getirmiştir. Yapılan birçok çalışma, rutin histolojik incelemede nod negatif denmesine karşın, sonradan okült metastazlı oldukları saptanan bazı hastaların adjuvan kemoterapiden faydalandıklarını göstermiştir.^{131,132,133,134} Ayrıca lenf nodülü tutulumu tümörün büyüklüğüyle ilişkilidir. Tümör çapı büyüdükçe tutulum riski artar. Nodal tutulumun, tümör reseptör durumu ve proliferasyon ölçümü gibi biyolojik markerlardan bağımsız olduğu, dolayısıyla tümörün kronolojik yaşıyla ilgili olduğu düşünülmüştür.¹³⁵ Son yapılan American College of Surgeons'ın 18.025 hastayı kapsayan 'Patient Care Evaluation' çalışmasında büyük tümör çapı, genç yaş, dış kadranda lokalizasyonu, kötü veya orta tümör histolojik diferansiyasyonu, aneuploidi, infiltratif tümör varlığının lenf nodülü tutulum olasılığını arttırdığı gösterilmiştir.¹³⁶

Aksillada tutulan lenf nodülü sayısı yanında, daha az önem taşıyan prognostik parametreler de vardır.¹³⁷

-Makroskopik metastaz varlığı, mikrometastazlara kıyasla daha kötü prognozludur.¹³⁸

-Kapsül invazyonu bulunanlar daha kötü prognozludur.¹³⁹

-Aksillada apikal bölgede (level 3) metastaz olması daha alt seviyedeki metastazlara göre prognozu kötüleştirir.¹⁴⁰

Aksiller evrelemede güvenilirlik bakımından en az 10 lenf nodülünü dissekte etmenin gerekliliği vurgulanmıştır. Ancak son yıllardaki 'sentinel lenf nodülü biyopsisi' tekniği, rutin aksiller disseksiyon hakkındaki klasik görüşü değiştirme eğilimini ortaya çıkarmıştır. Bu görüşe göre meme kanseri hücreleri, anatomik bir

sırayla aksiller nodları tutmakta yani genelde önceleri tümör yatağını drene eden 1-3 nodülü tutulmakta, sonra diğerlerine geçmektedir. Bu nedenle sentinel nod pozitif olan olgularda, diğerlerinin de pozitif olma olasılığı doğmaktadır. Sentinel lenf nodüllerinin negatif olması durumunda ise rutin aksiller disseksiyondan vazgeçilebilir.¹⁴¹ Histolojik olarak aksillası negatif olan olgularda, yaşam süresi için en değerli prognostik gösterge tümör çapıdır.¹⁴²

5.6.7. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinde evreleme, yalnızca hastaya hangi tedavi seçeneğinin uygulanacağı ve prognozun nasıl olacağı konusunda bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda farklı tedavi tiplerinin kıyaslanmasına da imkan sağlar. Hastalığın anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene, çeşitli laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerine göre belirlenen klinik evreleme, hastalarda prognoz hakkında her zaman en doğru bilgiyi vermemektedir. Nitekim klinik evreleme, tümörün hormon reseptör durumu, grade'i ve büyüme hızı göstergeleri gibi önemli prognoz ölçütlerini içermemektedir. Oysa cerrahi olarak çıkartılan materyelin incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme gerçekte prognoz tayininde daha değerlidir.

Günümüz kriterlerine uygun ilk evrelendirmeyi Steinthal 1905'te tanımlamış ve meme kanserini bölgesel anatomik yayılımına göre üç gruba ayırmıştır. 1940'ta yayınlanan Manchester sınıflaması ise meme kanserini TNM sınıflamasında olduğu gibi dört klinik evreye ayırmıştır. 1943'te Haagensen ve Stout'un meme kanserinde inoperabilite kriterlerine dayandırarak hazırladıkları Columbia sınıflandırması, dünyada yaygın kabul görmüştür.¹⁴³ Fakat tamamen klinik değerlendirmeye dayalı bu sınıflama, invaziv ve noninvaziv tümörleri ayırmaması ve erken evre kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini göz ardı ettiği için eleştirilmiştir. Bu nedenle 1960'lardan itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir.

TNM evrelemesi başlangıçta, UICC (Union International Contre Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından iki ayrı sistem olarak tanımlanmış fakat 1972'de bu iki sistem birleştirilmiştir.^{144,145,146} Buna göre primer

tümörü T, koltuk altı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir.^{147,148}

Son yıllarda tarama amaçlı mamografik tetkiklerin yaygın uygulanmaya başlanması, invaziv meme kanserlerinin giderek daha erken evrelerde saptanmasına imkan vermiştir. Ayrıca infraklaviküler, supraklaviküler ve internal mammarya lenf nodları ile ilgili artan deneyimler ve meme kanserinin doğal seyrinde gözlenen değişimler, evreleme sisteminde de yenilik ihtiyacı doğurmuştur. Bu ihtiyaç doğrultusunda oluşturulan ‘Meme Kanseri Çalışma Grubu’ iki yıllık çalışmanın sonucunda, yeni bir evreleme için çalışmalarını tamamlamış ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesi’ne (AJCC) sunmuştur.^{149,150} Meme kanserinin yeni sınıflama ve evreleme sistemi tablo 4 ve 5’te sunulmuştur.

Tablo 4. Meme kanserinin yeni sınıflandırma sistemi^{149,150}

Primer Tümör	
T _x	Değerlendirilemeyen primer tümör
T ₀	Primer tümöre ait bulgu yok
T _{is}	İn situ karsinom
T _{is} (DKİS)	Duktal karsinom in situ
T _{is} (LKİS)	Lobüler karsinom in situ
T _{is} (Paget)	Meme başının paget hastalığı (primer başka tümör yok)
T ₁	En büyük çapı ≤ 2,0 cm olan tümör
T _{1mic}	En büyük çapı ≤ 0,1 cm mikroinvaziv tümör
T _{1a}	Tümör çapı > 0,1 cm, ancak ≤ 0,5 cm
T _{1b}	Tümör çapı > 0,5 cm, ancak ≤ 1,0 cm
T _{1c}	Tümör çapı > 1,0 cm, ancak ≤ 2,0 cm
T ₂	Tümör çapı > 2,0 cm, ancak ≤ 5,0 cm
T ₃	Tümör çapı > 5,0 cm
T ₄	Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör a.Göğüs duvarı b.Cilt
T _{4a}	Pektoralis majör kası dışında göğüs duvarına yayılım

T _{4b}	Ödem , <i>peau d'orange</i> , cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri
T _{4c}	T _{4a} ve T _{4b}
T _{4d}	İnflamatuvar karsinom
Bölgesel Lenf Nodları	
N _x	Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum
N ₀	Bölgesel lenf nodülü metastazı yok
N ₁	Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodülü metastazı
N ₂	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodülü metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N _{2a}	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodülü metastazı
N _{2b}	Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N ₃	İpsilateral infraklaviküler lenf nodülü metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodülü metastazı + aksiller lenf nodülü metastazı veya supraklaviküler lenf nodülü metastazı
N _{3a}	İpsilateral infraklaviküler lenf nodülü metastazı + aksiller lenf nodülü metastazı
N _{3b}	Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodülü metastazı + aksiller lenf nodülü metastazı
N _{3c}	Supraklaviküler lenf nodülü metastazı
Bölgesel Lenf Nodları	
pN _x	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
pN ₀	Bölgesel lenf nodülü metastazı yok
pN _{0(i-)}	Bölgesel lenf nodülü metastazı yok, İHK(-)
pN _{0(i+)}	Bölgesel lenf nodülü metastazı yok, İHK(+), ancak tümör infiltrasyon alanı ≤ 0,2 mm
pN _{0(mol-)}	Bölgesel lenf nodülü metastazı yok, RT-PCR(-)
pN _{0(mol+)}	Bölgesel lenf nodülü metastazı yok, RT-PCR(+)
pN _{1mic}	Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı > 0,2 mm, ≤ 2,0 mm

pN ₁	1-3 aksiller lenf nodülü tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodülünde mikrometastaz
pN _{1a}	1-3 aksiller lenf nodülü tutulumu
pN _{1b}	Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodülünde mikrometastaz
pN _{1c}	1-3 aksiller lenf nodülü tutulumu ve klinik ya da radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodülünde mikrometastaz
pN ₂	4-9 aksiller lenf nodülü metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodüllerinde klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görüntülenebilen tutulum
pN _{2a}	4-9 aksiller lenf nodülü metastazı, en küçük infiltrasyon alanı $\geq 2,0$ mm
pN _{2b}	Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodüllerinde klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum
pN ₃	10 veya daha fazla aksiller lenf nodülü metastazı veya infraklaviküler lenf nodülü metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodülü metastazı + en az 1 aksiller lenf nodülü metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodülü metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodülü metastazı
pN _{3a}	10 veya daha fazla aksiller lenf nodülü metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı $> 2,0$ mm veya infraklaviküler lenf nodülü metastazı
pN _{3b}	Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodülü metastazı + en az 1 aksiller lenf nodülü metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodülü metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodülü metastazı
pN _{3c}	Supraklaviküler lenf nodülü metastazı
Uzak Metastaz	
M _x	Değerlendirilemeyen uzak metastaz
M ₀	Uzak metastaz yok
M ₁	Uzak metastaz var

Tablo 5. Meme kanserinin yeni evrelendirme sistemi^{149,150}

EVRELER	T	N	M
0	T_{is}	N₀	M₀
I	T_{mic}	N₀	M₀
	T₁	N₀	M₀
IIA	T₀	N₁	M₀
	T₁	N₁	M₀
	T₂	N₀	M₀
IIB	T₂	N₁	M₀
	T₃	N₀	M₀
IIIA	T₀	N₂	M₀
	T₁	N₂	M₀
	T₂	N₂	M₀
	T₃	N₁	M₀
	T₃	N₂	M₀
IIIB	T₄	N₀	M₀
	T₄	N₁	M₀
	T₄	N₂	M₀
	T₁₋₄	N₃	M₀
	T₁₋₄	N₀₋₃	M₁

5.6.8. Meme Kanserinin Tedavisi

Meme kanserinin tedavisi uzun zamandır üzerinde tartışılan bir konudur. 1960'lı yıllarda meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Bu nedenle bu dönemde meme kanseri cerrahisinde uygulanan tek metod radikal mastektomiydi. Radikal mastektomiyle meme kanserinde lokal nüks ve yaşam süresi açısından çok önemli gelişmeler sağlandı.³ Cerrahlar uzak metastaz olan hastaları ameliyat etmekten kaçınıyorlardı. Haagensen tarafından bildirilen aşağıda sıralanan inoperabilite kriterleri kabul görmüştü.

- 1-Meme derisinde yaygın ödem
- 2-Meme derisinde satellit nodüller
- 3-İnflamatuvar tipte meme karsinomu
- 4-Parasternal tümör nodülü
- 5-Kanıtlanmış supraklaviküler metastaz
- 6-Kol ödemi
- 7-Uzak metastaz
- 8-Aşağıda sıralanmış herhangi iki ya da daha fazla lokal yayılım bulgusu
 - Deride ülserasyon
 - Meme derisinin 1/3'ten azını tutan deri ödemi
 - Tümörün göğüs duvarına fiksasyonu
 - 2,5 cm ya da daha fazla transvers çapta aksiller lenf nodülü tutulumu
 - Aksiller lenf nodlarının deriye ya da aksillanın derin yapılarına fiksasyonu

Bu kriterlerin ortaya çıktığı tarihte hastaların dörtte birinden fazlası cerrahi tedavi dışında bırakılmaktaydı. Daha sonraları Halsted, aksillası negatif olan hastaların % 23'ünün radikal mastektomi yapılmasına rağmen hastalığın yayılımı sonucu öldüğünü belirtti.^{4,5} Bu bulgu meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu teorisi ile çelişmekteydi. Bunun üzerine yapılan çalışmalarda, çok erken kanserlerde bile erken metastazlar olabileceği ve evre 1 meme kanseri olan kadınlarda radikal mastektominin %20'ye varan nüksü azaltmadığı görüldü.⁸ Meme kanseri biyolojisine bu şekilde bakış, radikal mastektominin önemini azaltmıştır. Radikal mastektominin hastaların çoğunda yetersiz kalması, meme lenfatiklerinin tamamen çıkarılmamasına bağlanmış ve genişletilmiş radikal mastektominin geliştirilmesine neden olmuştur. 1950'li yıllarda memenin mediyal kısmının lenfatik akımının oldukça önemli bir kısmının internal mammaryan lenf nodlarına olduğu ortaya konulduktan sonra, radikal mastektomiye mammarya interna lenf nodlarının çıkarılması eklenmiştir (Genişletilmiş Radikal Mastektomi). 1952 yılında Urban, 57 hastada yaptığı bu ameliyatların sonuçlarını yayınlamış, 1 hasta ameliyat sırasında kaybedilmiştir. Bu hastaların %49'unda mammarya interna lenf nodlarında metastaz olduğu saptanmıştır.¹⁵¹ Wangansteen ve ark., supraklaviküler, mediyastinal ve mammarya interna lenf nodlarını da içine alan

süper-radikal mastektomi ameliyatını yapmaya başlamışlardır.¹⁵² Yaşam süresinde bir düzelme olmaması ve %12.5 ameliyat mortalitesi, bu ameliyatın terk edilmesine neden olmuştur. Erken tanı ve geniş cerrahi girişimlere rağmen tedavideki başarı oranının düşük olması, meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu teorisini sarsmıştır. Sonuçta Halsted ve diğer radikal mastektomi yapan cerrahların çoğu, tek başına cerrahinin meme kanserinin tedavisinde yetersiz kaldığını kabul etmişlerdir. Bu tartışmalar daha küçük cerrahilere yardımcı tedavileri gündeme getirmiştir. Bu tedavilerin başında radyoterapi gelmektedir. Radyoterapi, meme kanseri tedavisinde ilk kez Emile Grubbe tarafından 1895 yılında uygulanmıştır.¹⁵³ 1917 yılında Janeway, operabl meme kanserinde mastektomi yerine interstisyel radyasyon tedavisini başarı ile kullanmıştır.¹⁵⁴ II. Dünya Savaşı'nı izleyen yıllarda meme kanserinde daha küçük cerrahi girişim arayışları devam etmiştir. Yüksek voltaj eksternal radyasyon gelişmiş, daha etkin ve güvenli radyoterapi imkanı doğmuştur. 1948 yılında İskoçya'da Mc Whirten, mastektomi + aksiller disseksiyon ve radyoterapi uyguladığı hastalarında 5 yıllık sağkalımın (%62), radikal mastektomi yapılanlardan daha iyi olduğunu göstermiştir.¹⁵⁵ Yine 1948 yılında Patey ve Dyson kendilerine ait olan modifiye radikal mastektomi (MRM) tekniğini yayınlamışlardır.¹⁵⁶ Radikal mastektomiden (RM) farkı, m. Pectoralis majörün yerinde bırakılmasıdır. M. Pectoralis majörde tümör invazyonu yoksa, bu kasın çıkarılmamasını önermişlerdir. Gray'in bir çalışmasında, bu kasta ve fasyasında lenfatiklerin olmadığını göstermesi, modifiye radikal mastektominin yapılmasında etkili olmuştur.¹⁵⁷ Bu ameliyatta daha iyi kozmetik sonuç sağlanmış, kan kaybı en aza indirilmiş ve cilt grefti gerekmemiştir. Patey'in 118 hastaya ait ilk sonuçları, modifiye radikal mastektominin, radikal mastektomiden daha iyi yaşam süresine sahip olduğunu göstermiştir.¹⁵⁸ Auchincloss, transvers kesi ile meme ve pektoral fasyayı ve 2/3 alt aksillayı çıkarmış ve m. Pectoralis minörü yerinde bırakmıştır.¹⁵⁹ Madden, 1958 yılında meme kanserinde MRM yapmaya başlamıştır. Cilt fleplerini hazırlayarak, pektoral fasya, meme ve aksiller disseksiyon piyesini birlikte çıkarmıştır.¹⁶⁰ Madden, Patey ve Auchincloss gibi intermusküler rotter gangliyonlarını alarak cilt flepleri altına ve aksillaya drenler yerleştirmiştir. Keynes, 1937 yılında tümör eksizyonu + radyoterapi uyguladığı 250 hastaya ait sonuçların kabul edilebilir olduğunu vurgulamıştır.¹⁶¹ Ancak Le Dran, Moore ve Halsted gibi

otoritelerin yetersiz cerrahi girişimin lokal nüks ve ölüm oranının artmasına neden olacağını ısrarla vurgulamaları, total mastektomiden daha küçük cerrahi girişimin uygulanmasını geciktirmiştir. 1970'li yıllara yaklaşıırken, meme kanserinde 'Sistemik Hastalık Hipotezi' artık genel bir kabul görmeye başlamış ve kozmetik görünümüleri daha iyi olan kısıtlı cerrahi rezeksiyonlar, radyoterapi, meme kanserine etkili hormonlar ve sitostatik ilaçların kullanımı düşünölmeye ve denenmeye başlanmıştır. Bu döneme 'Fisherian Dönem' adını verenler vardır. Fisher ve ark., 1966 yılında yaptıkları çalışmada, Halsted ve onun gibi düşünönenlerin aksine meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu ve lenf nodüllerinin tümör hücrelerinin yayılımı için bir bariyer oluşturmadığını gösterdiler.^{12,13} Daha sonraları yapılan prospektif randomize klinik çalışmalarda, meme koruyucu cerrahi (MKC) + radyoterapi (RT) ile mastektomi karşılaştırılmış, ikisi arasında lokal nüks, yaşam süresi ve hastalıksız yaşam süresi bakımından anlamlı bir farklılık görölmemiştir.^{6,7,8,9,10,11} Son yıllarda yapılan prospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlar, meme kanserinde lokal ve bölgesel cerrahi tedavi genişliğinin, hastanın yaşam süresini çok fazla etkilemeyeceği şeklindedir. 1990'lı yılların başlarında bazı meme kanserlerinin teşhis edildiklerinde sistemik metastaz yapmış olmalarına karşın, bazılarının lokal (yerel) veya loko-rejyonel kalmaya devam ettiklerinin anlaşılmasıyla 'Spektrum (Tayf) Hipotezi' ortaya atılmıştır.^{12,13} Böylece meme kanseri olan tüm hastalara özel ve multidisipliner bir tedavi rejimi benimsenmeye başlanmıştır.¹² Morton ve ark., 1992 yılında melanoma tedavisinde kullanılan sentinel lenf nodülü (SLN) biyopsisinin, bu tarihe kadar rutin olarak uygulanan aksiller küraj yerine uygulanmasını önermişlerdir.¹⁶² Burada amaç aksiller lenf nodları negatif olan hastaları gereksiz aksiller disseksiyondan ve onun yol açabileceği lenfatik drenaj, seroma toplanması, enfeksiyon, sinir lezyonları, lenfödem, omuz eklemine hareket kısıtlılığı ve ağrı gibi komplikasyonlardan korumaktır. Giuliano, 1994'te bu tekniğin meme kanserinde yaygın kullanımını sağlayan çalışmaları başlatan kişidir. Günümüzde yaygın olarak uygulanmaya başlanan bu teknikle SLN'yi bulma oranı %90'ın üzerinde ve yanlış negatiflik oranı %1 ile %11 arasında değişmektedir.²⁶

5.6.9. Meme Kanserinde Aksillanın Tedavisi

Meme kanserinde cerrahi tedavi hastaların büyük kısmında halen primer tedavi şeklidir. 1875'te Richard Von Volkman, meme dokusundaki lenfatik damarların aksiller lenf nodları ile ilişkisini ortaya koymuştur.¹⁴ Daha sonraki yıllarda ise klinik olarak aksillası negatif bile olsa tüm meme kanserli hastalarda ALND yapılması önerilmiştir.^{15,16} Mamografinin tarama amacıyla kullanılmasıyla birlikte, meme kanserinin daha erken evrede tanınması ve daha konservatif metodlarla tedavi edilmeye başlanmasıyla, ALND'nin amaçları ve tekniğin kapsamı tekrar gözden geçirilmeye başlanmıştır. Buna paralel olarak tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, lenf nodülü tutulumundan bağımsız olarak sistemik adjuvan tedavilerin sağkalım üzerine olumlu etkilerinin ortaya konması ve ALND'ye bağlı morbiditelerin daha iyi anlaşılmasıyla, aksillaya yönelik cerrahi girişim tekniklerinin sorgulanması da kaçınılmaz olmuştur. T₁-T₂ tümörü olan hastaların yaklaşık %70'inde ALND sonrası histopatolojik inceleme negatif olmaktadır.¹⁸ Bu hastalarda aksiller disseksiyonun bir faydası olmayacağı gibi bu işlemin yaratabileceği morbiditeye de maruz kalmaktadırlar.

Aksiller disseksiyonun 3 ana hedefi vardır:

- 1-Hastanın prognozunu belirlemek
- 2-Cerrahi girişim sonrası uygulanacak adjuvan tedavi seçimi için gerekli bilgiyi sağlamak
- 3-Aksillada lokal hastalık kontrolünü sağlamak

Aksiller lenf nodülü tutulumu halen tek başına en önemli prognostik faktördür. Aksiller metastaz varlığı hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranları hakkında bilgi vermektedir.¹⁶³

Aksiller lenf nodülü tutulumuna etki eden faktörler:^{164,165}

- 1-Tümör çapı
- 2-Tümörün histolojik özellikleri
- 3-Grade
- 4-Lenfatik veya vasküler invazyon
- 5-Tümör neovaskülarizasyonu

- 6-S-faz fraksiyonu
- 7-Katepsin-D
- 8-DNA diploidisi
- 9-Her-2/neu overekspresyonu

Bu faktörlerin hepsi aynı zamanda prognoz hakkında fikir verir. Aralarında en önemlisi ve en iyi ispatlanmış olanı ise tümör çapıdır. Aksiller lenf nodülü tutulumu insidansı DKİS için %0-1, T_{1a} tümörlerde %3-5, T_{1b} tümörlerde %10-17, T₂ tümörlerde %23-48 ve T₃ tümörlerde %29-64'tür.^{166,103} Aksillaya yaklaşımda prognostik bilgi ve etkin bir lokal kontrol sağlama açısından aksilla disseksiyonu anatomik olarak düzey-I, II, III olarak üç gruba ayrılmıştır. Memede kanser gelişirse lenf nodülü tutulumu düzey-I, II ve III sırasıyla olabileceği gibi, atlamalı (skip) metastaz denilen düzey-II veya düzey-III'ün izole tutulumu da görülebilir. En sık tutulan lenf nodları düzey I'de yer alırlar. Aksillası pozitif olan hastaların %90'ından fazlasında düzey-I lenf nodlarında tutulum vardır. Düzey-I negatif iken düzey-II lenf nodlarının, düzey-I ve II negatif iken de düzey-III lenf nodlarının pozitif olması nadir görülen bir durumdur.¹⁶⁷ Düzey-I ve II, ALND sonrası 'yalancı-negatif' sonuç elde etme oranı sadece %1-2'dir.¹⁶⁸ Düzey-I lenf nodlarının devamı olarak düzey-II ve III lenf nodlarının da tutulmuş olması, sadece düzey-I lenf nodlarının tutulmuş olmasına oranla daha kötü prognozu işaret etmez.¹⁶⁹ Bu nedenle rutin düzey-III aksiller lenf nodülü disseksiyonu yapılmasına gerek yoktur. Ayrıca düzey-I, II ALND ile lokal rekürrens oranları da oldukça düşüktür.^{170,171} Aksiller lenf nodülü disseksiyonu amacıyla, düzey-I ve II lenf nodlarının çıkartılmasının hastalığın evrelendirilmesi ve lokal kontrolünü sağlamada etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Bu amaçla 10 adet lenf nodülünün çıkartılmasının yeterli olduğu genel bir konsensustur.^{171,172,173,174} Buna karşın aksiller lenf nodülü disseksiyonu sonrası morbidite riski de belirgin olarak artmaktadır.^{175,176} Sentinel lenf nodülü biyopsisi gibi daha minimal girişimler sayesinde de aksillayı doğru olarak evrelendirmenin mümkün olduğu son yıllarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. SLNB'nin yalancı (-)'lik oranı %2-5, ALND'nin ise %2-3'tür.¹⁷⁷

5.6.9.1. Meme Kanserinde Prognoz Tayininde ALND'nin Rolü

Aksiller lenf nodülleri negatif olan hastalarda, ALND'nin sağkalım üzerine etkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır.^{178,179,180,181} Çıkarılan lenf nodülü sayısı arttıkça sağkalımın azaldığını saptayan, çıkarılan lenf nodülü sayısı arttıkça sağkalımın arttığını gösteren veya aralarında anlamlı bir ilişki olmadığını söyleyen çalışmalar vardır.^{179,180,181} Ancak bunlar yeterli sayıda hasta içermeyen ve çeşitli eksiklikleri olan çalışmalardır. SEER'e ait veriler ise aksiller disseksiyonun hem nod (+) hem de nod (-) hastalarda sağkalımı anlamlı oranda arttırdığını göstermiştir.^{182,183} Orr'un yaptığı bir metaanalizde ise 6 çalışmaya ait yaklaşık 3000 hastanın verileri incelenmiş ve profilaktik ALND'nin sağkalıma %5,6 oranında fayda sağladığı gösterilmiştir.¹⁸⁴ SLNB'nin sağkalım ile ilişkisini gösteren çalışmaların erken dönem sonuçları ise oldukça iyidir. Aksillası klinik olarak pozitif olan hastalarda, düzey-I ve II ALND yapılması optimal lokal kontrolü sağlamaktadır. Aksillası klinik olarak negatif olan hastalarda ise radyoterapi lokal kontrolü sağlamada cerrahinin alternatifi olabilir. Aksiller lenf nodüllerinin sadece gözleme oranla cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmesinin istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamadığı NSABP-B04 çalışmasında gösterilmiştir.¹⁸⁵ Lokorejyonel kontrolde ise bir iyileşme söz konusudur. SLNB, aksillayı değerlendirmede güvenilirliği yüksek bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu işlemten sonra aksiller rekürrens oranı oldukça düşüktür. Ancak kesin bir yargıya varabilmek için uzun dönem takip sonuçlarının beklenmesi gereklidir.

5.6.9.2. Aksiller Lenf Nodülü Disseksiyonunun Komplikasyonları

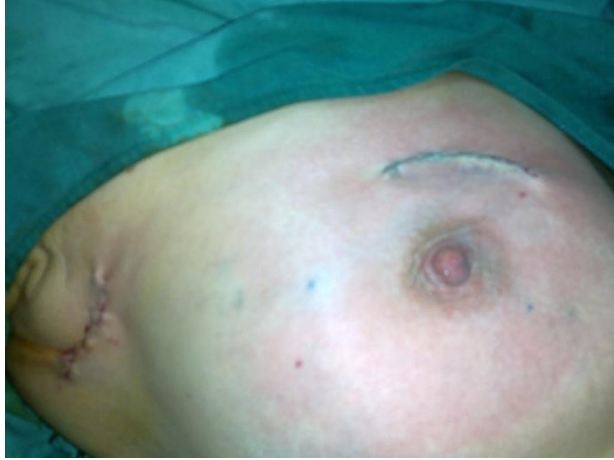
Meme kanseri tedavisinde rutin olarak mastektominin uygulandığı dönemlerde, operasyona bağlı olarak ortaya çıkan majör morbidite memede olduğu için ALND'ye bağlı olarak meydana gelen problemler daha az dikkat çekmekteydi. Meme koruyucu cerrahinin rutin olarak uygulanmaya başlanmasından sonraysa, hem erken hem de geç dönemde oluşan morbiditenin en önemli nedeni ALND olmuştur. Hastaların %50 ile 70'inde ALND'ye bağlı değişik şiddette yakınmalar olmaktadır. Postop yaşanan en

önemli sıkıntılar, omuz hareketlerinde kısıtlılık (%4-45), kolda ödem (%6-49), karıncalanma hissi-hissizlik (%7-75), ağrı (%16-56) ve güçsüzlüktür (%19-35).^{19,20} Aksiller lenf nodülü disseksiyonundan sonra, uzun dönem komplikasyonlardan hayat kalitesine en olumsuz etki eden, kolda lenfödemdir.¹⁸⁶ ALND genişliği, pozitif olan lenf nodülü sayısı ve radyoterapi uygulanması, komplikasyon oranlarını etkilemektedir. Bunların dışında ALND’de genel anestezi uygulanması ve loja dren konulması gerekmektedir. Ayrıca ağrı ve omuz hareketlerinde kısıtlılık sebebiyle normal hayata dönüş gecikir. Aksiller lenf nodülü disseksiyonuna bağlı gelişen majör komplikasyonlar arasında, aksiller ven yaralanması veya trombozu ve aksillada yer alan majör sinirlere ait yaralanmalar bulunmaktadır. SLNB gibi daha konservatif girişimlerden sonra bu tip ciddi komplikasyonlar görülmemekte veya çok nadir meydana gelmektedir. SLNB’den sonra kolda ağrı, lenfödem, hissizlik ve omuz ekleminde hareket kısıtlılığı gibi problemlerin gelişme riskinin daha az olduğu gösterilmiştir.^{19,187,188}

5.6.10. Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi (SLNB)

Tümörün bulunduğu yerden drene olacağı ilk lenf bezine haberci, bekçi ya da gözcü anlamına gelen ‘sentinel lenf bezi’ denilmektedir.^{188,189} İlk kez Kett ve ark., 1970 yılında kontrast maddenin memede drene olduğu ilk lenf nodülünü göstermiş, ‘sorgiuous node’ olarak isimlendirmişlerdir. Günümüzde kullanılan SLNB terimi, ilk kez Cabanas tarafından 1977 yılında penil karsinomlarda yaptığı çalışmalarda tanımlanmıştır. 1991 yılına kadar bu konu üzerinde çok fazla durulmamış, 1992’de ilk olarak malign melanomlu hastalarda Morton ve arkadaşları mavi boya kullanarak lenfatik haritalama yapmışlardır.¹⁸⁹ Meme kanserinde SLNB’nin yayınlandığı ilk çalışma, 1993 yılında Krag ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹⁹⁰ Bu araştırmacılar, tümör çevresine Tc-99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloid enjeksiyonu yaparak, 22 hastanın 18’inde sentinel lenf nodülünü bulmuşlardır. Meme kanserinde ilk kez mavi boya yönteminin SLNB’de kullanıldığı çalışma, 1994 yılında John Wayne Enstitüsü’nden Giuliano ve ark. tarafından yayınlanmıştır.²⁶ Bu çalışmada yer alan 174 hastanın %66’sında sentinel nodül boyanmış ve boyanan lenf nodüllerinin

doğruluk oranı %96 olarak bulunmuştur. Moffitt kanser merkezinden Albertini ve ark. 1996 yılında yaptıkları 62 hastayı içeren çalışmalarında, mavi boya ve radyoaktif madde tekniklerini beraber kullanmışlardır.¹⁴¹



Resim 1. MKC + SLNB yapılmış hastada mavi boya meme derisi altında diffüz olarak dağılmış.

5.6.10.1. Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisinde Görüntüleme Yöntemleri

SLN'yi saptamada iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar mavi boya tekniği ve radyoizotop madde ile lenfosintigrafi tekniğidir. Yapılan klinik çalışmalar, iki yöntemin birlikte uygulandığında, tek tek uygulanmasına nazaran çok daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir.^{191,192,193,194,195}

5.6.10.1.1. Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisinde Lenfosintigrafi ve Gama Prob

İlk kez 1953 yılında, Sherman ve Ter-Pogossian nükleer tıp yöntemleri ile lenfatik sistemi göstermişlerdir. İlerleyen yıllarda lenfosintigrafi giderek gelişmiş ve lenfatik akımı görüntülemek, lenfatik sistemi etkileyen lenf nodülü metastazlarını ve diğer patolojik durumları saptamak için kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Günümüzde SLN'yi saptamak için kullanılan, farklı tür ve özellikte lenfosintigrafi ajanları vardır. Kolloidlerin lenf yollarında ilerleme hızı, partikül boyutları ile yakından ilişkilidir.¹⁹⁶ Genelde küçük partiküller (<5nm), lenf nodlarında rahatça

ilerleyerek hızla lenf nodlarına ulaşırlar. Daha büyük kolloid partikülleri (>500nm) ise kapiller membranlara güçlükle penetre olurlar ve lenf yollarında ilerlemeleri olanaksızdır. Lenf nodlarının pinositoz özelliğinden yararlanılarak görüntülenebilmesi için en ideal partikül çapının 15-45 nm civarında olması gerekmektedir. Hızlı ilerleme yeteneğine sahip radyofarmasötikler nükleer tıp kliniğinde yapılan görüntüleme işleminden operasyona kadar geçecek sürenin uzaması halinde, radyoaktif maddenin daha distaldeki lenf nodlarına geçerek cerrahı yanılabilir. Yavaş ilerleyen radyofarmasötiklerin de bazen enjeksiyon yerinden daha ileri geçemediği görülür. Partikül çapının ortalama olarak 80 nm kullanıldığı varsayılırsa, görüntüleme ile operasyon arasındaki optimal sürenin 2 saat civarında olabileceği söylenebilir.

Sıklıkla uygulanan yöntem önce radyoaktif maddenin enjeksiyonu, ameliyathanede de mavi boyanın verilmesi şeklindedir.¹⁹⁷ İşlemin doğruluğu ve hızı açısından enjeksiyon yeri çok önemlidir. Sentinel lenf nodülünün doğru olarak görüntülenebilmesi için radyoizotopun verilmiş yolu peritümöral, intradermal (periareolar ya da tümör üzerinde), subareolar ve subdermal olabilir.^{198,199,200,201,202,203} Meme dokusu ektoderm kökenli olduğu için memenin dermal ve parankimal lenfatikleri, subareolar lenfatik pleksusta birleşerek aksillaya drene olurlar.^{198,201,202,203} Buna dayanarak tümör üzerindeki subdermal bölgeye verilen radyofarmasötüğün, tümörün bulunduğu bölgenin lenfatikleriyle aynı lenf bezine drene olacağı düşünülmüştür. Subdermal enjeksiyon tekniği, Veronesi ve ark. tarafından tanımlanmıştır.²¹ Çalışmada 50-200 nm çapında kolloid kullanılmış ve SLN bulma oranı %98 olarak bulunmuştur. Bu yöntemin en büyük avantajı subdermal lenfatik pleksusun zengin olması nedeniyle SLN tespitinde başarı oranının yüksek olmasıdır. Dezavantajları ise hızlı lenfatik transport nedeniyle yalancı negatiflik oranının yüksek oluşu ve mammarya interna lenf nodüllerini göstermedeki yetersizliğidir. İntratümöral enjeksiyon tekniğinde, palpasyonla hissedilen tümör kitlesine girildikten sonra (USG eşliğinde de yapılabilir), radyofarmasötik ajan tümör dokusu içine verilir. Son yıllarda bu teknik önerilmemektedir. Peritümöral enjeksiyon yine palpasyon ya da USG yardımıyla lokalize edilebilecek kitlenin çevresine 4 ayrı kadranda eşit dozlarda ve tümöre 0,5-1 cm uzak olacak şekilde parankim içine yapılır. Peritümöral teknik, aksilla dışındaki lenf nodüllerine drenajı daha iyi gösterir.^{199,203} Bu teknikte, parankimde

lenfatik akım az olduğundan verilen maddenin taşınması yavaştır. Operasyon için acele edilen durumlarda kullanılmamalıdır. Mateos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, subdermal ve peritümöral yöntem karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar alınmıştır.²⁰⁰ İntradermal enjeksiyon, tümöre en yakın cilt iz düşümünden veya tümör kadranına uygun olarak areola çevresinden uygulanır. Memede doku içi lenf yollarının büyük çoğunluğu anatomik olarak yüzeye doğru, intradermal aralığa drene olurlar. Bu tekniğin geliştirilmesine en büyük sebepte, bu bölgedeki lenfatik ağın zengin oluşudur. Doğru uygulanan bir intradermal enjeksiyon, kapiller sisteme radyofarmasötik kaçak riskini en aza indirdiğinden ve sistemik dolaşıma geçme şansını yok ettiğinden ötürü tercih edilebilir. İntradermal olarak enjekte edilen ajanlar, lenf damarları boyunca, damarların endotelial filamentleri yardımıyla ilerleyerek lenf bezlerine ulaşırlar. Burada bulunan makrofajlar veya lenfositler tarafından fagosite edilerek lenf nodülünün görünür hale gelmesini sağlarlar. Bu maddelerin partikül çapları çok büyük olmadığından, bir kısmı bu lenf bezini geçerek sonraki lenf bezlerini de görünür hale getirirler. Lenfosintigrafinin yüksek kalitede olabilmesi şu faktörlere bağlıdır:

1. Radyoaktif ajanın lenf sistemine girişi
2. Radyoaktif ajanın lenf damarlarında ilerleyişi
3. Aktivitenin SLN’de birikimi
4. Uygun görüntüleme yöntemlerinin gerçekleştirilerek tüm SLN’lerin belirlenmesi
5. Sekonder lenf nodlarının gerçek nodlardan ayrımı
6. SLN lokalizasyonunun cilt üzerinde doğru işaretlenmesi

Görüntülemenin yapılabilmesi için öncelikle hastaya gama kamera görüntüleme yatağında supin pozisyonda ve ipsilateral kol başın altında olacak şekilde pozisyon verilir. Radyokolloid enjeksiyonun yapılacağı bölge steril hale getirilir. Hazırlanan radyofarmasötik madde intraparakimal veya subdermal teknikle enjekte edilir. Enjeksiyonla eş zamanlı olarak 20-30 sn intervallerle, 30-45 dk’lık dinamik çekim yapılır. Dinamik lenfosintigrafi sayesinde, lenf nodüllerinin lokalizasyonu, kronolojik sırada gösterilir. Erken görüntüler, sentinel nodüle uzanan lenfatik kanalı ve birden fazla sayıdaki SLN’yi saptamaya yardımcı olur. Dinamik çekimi takiben ön ve yan projeksiyonlarda iki statik görüntü alınarak SLN’nin tam lokalizasyonu belirlenir.

Subdermal enjeksiyon tekniğiyle, SLN daha hızlı görünür hale gelirken, peritümöral görüntüleme için ortalama iki saat süre geçmesi gerekmektedir. Eğer iki saatte lenf nodülü görülmezse, yeterli vakit varsa 18 saate kadar görüntü alınması gerekebilir. Saptanan lenf nodülü, cilt üzerinden işaretlenerek ameliyathaneye gönderilir. Lenfosintigrafi sayesinde cerrah, SLN'yi daha kolay saptayabilmekte, insizyonunu daha küçük yapabilmekte ve eğer mevcutsa aksilla dışındaki sentinel lenf nodüllerinide saptayabilmektedir. Gama prob; ucunda yüzeye çarpan gama fotonları algılayacak bir dedektör bulunan, elle tutularak kullanılan bir cihazdır. SLN'leri saptamada kullanılan çeşitli firmaların ürettiği gama problar mevcuttur [Navigator (USSC, Norwalk, CT), Neoprobe (Neoprobe, Dublin, OH), C-Trak (CareWise Medical, MA)]. Gama prob ile intraoperatif SLN lokalizasyonu, radyofarmasötüğün enjeksiyonundan sonraki 2-18 saat içinde yapılabilir. Enjeksiyondan sonraki 2-3 saat içerisinde yapılması ideal olanıdır. Ameliyathanede hastaya genel anestezi verildikten sonra, gama prob aksiller bölgeye tutularak veya operasyon öncesi lenfosintigrafi ile işaretlenen yerlerden radyoaktivite sayımları alınarak, en yüksek aktivite olan yerden aksiller insizyon yapılır. Gama prob steril kılıf içerisine konularak aksiller yatakta en yüksek aktivite veren yöne doğru disseksiyon yapılır. Bu sırada yansıma sonucunda, yanlış yüksek aktivite alınabileceği için probu radyofarmasötik madde enjeksiyonu yapılan bölgeye doğru tutmamak gerekir. En yüksek sayımın alındığı nodül sentinel lenf nodülüdür. Bu nodülden en az on saniye süreyle radyoaktivite sayımı toplanır. Bu sayımlar lenf nodülündeki aktivitenin in vivo 1/3'ü, ex vivo ise 1/10'undan azı olana kadar, aksillada SLN disseksiyonuna devam edilir. Kullanılan radyoaktif maddeler farklı olduğu için prob kullanımında, SLN için bir konsensus bulunmamaktadır. Gama prob kullanımı, hem cerrahinin süresinin hem de insizyonun kısa olmasını sağlar.²⁰⁰

Sentinel lenf nodülü biyopsisinde kullanılan radyofarmasötikler:

Kolloidal Altın 198:

İlk kullanılan ajandır. 3-5 nm arasında, oldukça sabit bir partikül çapına sahiptir. Radyasyon güvenliğinden dolayı günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır.

Tc-99m Antimon Trisülfid Kolloid:

Lenfosintigrafi için kullanılmış ilk teknesyumla işaretli ajandır.

Tc-99m Nanokolloid:

Klinikte en çok kullanılan ajan olup, Tc-99m ile işaretli bir albumin koloididir.

Tc-99m Sülfür Kolloid:

Partikül çapı 10-10000 nm arasında değişebilmektedir. ABD’de en çok kullanılan ajandır.

Tc-99m Kalay Kolloid:

Hazırlanma esnasında ısıtma gerektirmediğinden, pratik olan ve Tc-99m sülfür kolloid yerine aynı amaçla kullanılabilen bir ajandır.

Tc-99m Albumin Kolloid Partikülleri:

Nispeten büyük partikül çaplarına (5-100nm) sahip olduklarından, lenf yollarını göstermede başarılı olamayan, Tc-99m mikroagregat ve makroagregat albumin bu grupta yer alırlar.

5.6.10.1.2. Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisinde Mavi Boya Tekniği

Sentinel lenf nodülü biyopsisinde en çok kullanılan boyalar izosulfan mavisi, patent mavisi ve metilen mavisidir. Bunlardan da en çok kullanılanı izosulfan mavisidir. İzosulfan mavisi, lenfatiklerde proteinlere bağlı olarak taşınmaktadır. Food and Drog Adminstration (FDA) tarafından %1’lik Lymphazurin (US, surgical corp. Norwalk, CT) adıyla lenfanjiografi için ilk onay alan boyadır. Corneli Üniversitesi’nden Rache Simmons ve ark. çalışmalarında, SLN’yi bulmada izosulfan mavisine göre daha düşük ağırlıklı olan %1’lik metilen mavisinin izosulfan mavisi ile aynı başarıya ulaştığını göstermişlerdir.^{204,205} İzosulfan mavisi uygulandıktan sonra görülen en önemli komplikasyon, basit döküntüden anafilaktik reaksiyona kadar değişebilen allerjik reaksiyonlardır. Literatürde %0,1-1,1 arasında değişen allerjik reaksiyonlar görülmüştür.^{206,207,208,209} Toplam 1700 hastayı kapsayan bir çalışmada ise mavi boya verilen hastaların üçünde, ilacın verilmesinden sonra ani hipotansiyon gelişmiştir.²¹⁰ Metilen mavisi, izosulfan mavisine göre daha az yan etki insidansı, daha kolay bulunabilmesi ve ucuz olması sebebiyle bazı merkezler tarafından tercih edilmektedir.²¹¹ Metilen mavisinin ciltte yaptığı nekroz gibi lezyonların çoğunlukla intradermal enjeksiyondan sonra olduğu, bu sebeple intradermal yerine derin

parankimal enjeksiyon yapılması gerektiği, Stradling ve ark. tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir.²¹² Mastektomi yapılacak hastalarda eksize edilecek cilt bölümüne intradermal enjeksiyonlar yapılabilir.^{209,212} Her iki boya da pulse oksimetrede dalga boyunu etkileyerek oksijen saturasyonunda gerçek olmayan değişikliğe yol açmaktadır. Metilen mavisi uygulamalarında değişiklik daha az görülmektedir.²¹³



Resim 2. Mavi ile boyalı SLN

3-5 ml mavi boya tümör etrafındaki meme parankimine, eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda kavite duvarlarına, palpe edilemeyen lezyonlarda USG eşliğinde lezyonun çevresine enjekte edilir. Enjeksiyonu takiben boya maddesi seçici olarak lenfatik kanallara girer ve onlara parlak bir renk verir. Bass ve ark. yaptıkları çalışmada, enjeksiyon sonrası yapılan masajın mavi boyayla SLN'yi saptama oranını %73'ten % 88,3'e çıkardığını göstermişlerdir.²¹⁴ Asoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 266 hastanın 251'nde (%94.3) sentinel lenf nodülü doğru olarak bulunmuştur.²¹⁵ Bazı yazarlarca söylenen masaj yapılmasının tümörden sistemik dolaşıma yayılım yapabileceği düşüncesi olmasına rağmen²¹⁶, SLN'de sadece sitokeratin (+) saptanan hastaların, masaj yapılan ve yapılmayanların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.²¹⁴ Bu konuda halen büyük hasta gruplu çalışmalar devam etmektedir. Masaj, tümörlü kısımdan aksillaya doğru yapılır. Masaj süresi, tümörün aksillaya olan mesafesine göre 5-10 dk arasında değişmektedir. Masaj sonrasında, aksiller kıl çizgisinin 1 cm altından yaklaşık 2-3 cm'lik bir insizyon

yapılır. Disseksiyon ve kanama kontrolü için elektrokoter kullanımı iyi bir görüntü sağlayabilir. Klavipektoral fasya geçilerek, maviyle boyanan lenfatik kanal bulunur. Lenfatik kanal proksimaline ve distaline doğru dikkatli ve nazik bir disseksiyonla takip edilerek SLN bulunmaya çalışılır (bkz resim 2 ve 3). Bu sırada maviyle boyalı lenfatik kanalın kesilmemesine özen gösterilmelidir. Sentinel lenf nodülünün yaklaşık olarak %94'ü merkezi aksiller kıl çizgisinin tepesi olan 5 cm çaplı bir daire içerisinde bulunur. Geriye kalan %6'sı ise, aksillada düzey II lenf nodları lokalizasyonundadır.²¹⁷ Bazı durumlarda lenf nodülüne geçişi, tümör hücrelerinin tıkaması sonucu lenf nodülü mavi ile boyanmayabilir. Böyle bir durum söz konusu olduğunda, lenf nodülüne gelen mavi boyalı kanalın varlığında, o lenf nodülü SLN olarak kabul edilebilir. Hastaların bazılarında birden fazla sayıda SLN bulunabileceğinden, birinci SLN çıkarıldıktan sonra başka nodüller araştırılmalıdır. Yapılan çalışmalarda, çıkarılan sentinel lenf nodülü sayısı 2 ile 6 arasındadır. İki veya üç tane SLN çıkarılanlarda yanlış negatiflik oranları, bir SLN çıkarılanlara göre daha düşük bulunurken, 3'ten fazla SLN çıkarılması doğruluk oranlarını arttırmamaktadır.^{218,219} Enjeksiyonun zamanı ve yeri, hastanın yaşı, tümörün aksillaya uzaklığı, vücut kitle indeksi, meme boyutu, uygulanan masaj tekniklerindeki farklılıklar SLN'yi bulma güçlüğü yaratan veya SLNB'nin yanlış negatiflik oranlarını arttıran faktörlerdir. Yaşlı hastalarda ve şişmanlarda, lenf nodülündeki yağ oranı arttığı için nodülün radyoizotopu yakalama kapasitesi azalabilir.^{220,221} SLN bulma başarı oranının düşeceği bu hasta grubunda lenfosintigrafi yapılması önerilmektedir.^{222,223}



Resim 3. Mavi ile boyalı lenf kanalı ve SLN

5.6.10.2. Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisinde Hasta Seçimi

Gerçek DKİS'lu hastalarda aksilla metastazı çok nadirdir (%0-3). Ancak DKİS tanısı konmuş hastaların kalıcı ameliyatları sonrasında yaklaşık %10-38'inde invaziv kanser bulunmuştur. Nekroz alanları içeren veya yüksek nükleer grade'li, yaygın tümörlü hastalarda yapılan SLNB'de %13-20 oranlarında metastaz saptanmıştır. Bu nedenle DKİS için mastektomi yapılacak olan hastalara, DKİS alanı 5 cm.'den büyükse ve şüpheli veya kanıtlanmış mikroinvazyonu olan hastalara SLNB uygulanmalıdır.^{224,225,226,227} SLNB'nin tedavi şeklinin belirlenmesinde değişiklikler yapabileceği hasta grupları, yüksek grade'li DKİS, T₁ ve T₂ evresinde klinik olarak aksillası negatif olanlardır. SLNB'nin endikasyon alanı geçmiş yıllara oranla daha fazla genişlemiştir. İleri yaş, şişmanlık ve tümör tanısı için eksizyonel biyopsi yapılmış olması SLNB'ye engel değildir. Maddenin etrafa yayılarak yanlış negatif haritalamaya neden olabilmesinden dolayı, radyokolloidin veya mavi boyanın biyopsi kavitesi içerisine verilmemesine özen gösterilmelidir. Bu sebeple yüksek derecede kanser şüphesi olan lezyonlarda, eksizyonel biyopsi sırasında sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılabilir.²²⁸ Klinik olarak pozitif aksiller lenf nodülü, SLNB için mutlak kontrendikasyondur. Eğer aksiller lenf nodularında metastaz varsa, tümör hücreleri lenf damarlarını infiltre edeceği için radyokolloid madde ya da mavi boyanın geçişi mümkün olmayacaktır. Bu da gerçek sentinel lenf nodülünün ayırt edilmesine engel olacak ve yanlış negatif sonuçların doğmasına yol açacaktır. Bununla birlikte şüpheli aksiller lenf nodülüne sahip hastalara, aksiller USG ve İİAB yapılarak bilgi edinilebilir ve sonuca göre planlama yapılabilir. Eğer İİAB sitolojisi negatif gelir ise bu hastalara SLNB yapılabilir. Ancak SLNB yapılırken mavi boya ya da radyokolloidi almamış olsa da şüpheli görülen lenf gangliyonu çıkarılmalıdır.^{229,230} Port ve ark. SLNB'nin değerlendirilmesi için yaptıkları çalışmada, geçirilmiş aksiller cerrahiden sonra başarısızlık oranlarını, aksiller cerrahi geçirmeyenlerde %5 iken aksiller cerrahi geçirenlerde %25 olarak bulmuşlardır. Meme kanserli gebe hastalarda SLNB'nin etkinliği kesin değildir. Nitekim işlem sırasında verilen radyoaktif madde fötüse zarar verebilir. Araştırmacıların çoğunluğu yeterli bilgi elde edilinceye kadar gebelikte SLNB yapılmasını önermemektedirler. Radyoaktif maddenin küçük bir kısmı sütle atılacağı

için laktasyondaki kadına yapılırsa, bu işlemde sonra bebek birkaç gün emzirilmemelidir.^{229,230,231} Lokal ileri evre tümörlerde, neoadjuvan KT'den sonra aksiller yanıt tam olabileceği gibi bazı lenf nodlarında metastatik hastalık gerileyip, diğerlerinde metastaz kalabilir. Sonuçta patolojik olarak negatif SLN ayırt edilir, ancak diğer nodlarda hastalık devam eder. Son yıllardaki çalışmalarda neoadjuvan KT'den sonra SLN ayırt etme oranlarını %82-97, yanlış negatifliği %0-33 arasında bildirmişlerdir.^{232,233,234} Breslin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, SLN bulma oranı %84 iken, yanlış negatiflik oranı %12 olarak bulunmuştur.²³³ Özmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SLN bulma oranı %92 iken, yanlış negatiflik oranı %13.7 olarak bildirilmiştir.²³⁴

5.6.10.3. SLNB Endikasyonları

Meme kanserinde SLNB, aksiller metastaz ihtimali düşük olan, aksillası klinik olarak negatif, tümör boyutu T₁ ve T₂ evresinde olan hastalara, mastektomi yapılacak DKİS'lu hastalara yapılabilir.²³⁵ DKİS tanısı mevcut olan hasta grubunda konvansiyonel aksiller disseksiyon sonucu, aksiller metastaz oranı %1 veya daha az olarak kabul edilmiştir. SLNB sonucu, immunohistokimyasal yöntemler kullanılmasıyla lenf nodülünde metastaz oranının %6-12 oranında olduğu görülmüştür.^{236,237} Intra ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 223 DKİS saptanan hastaya SLNB yapılmış, bu hastaların 5'i mikrometastaz olmak üzere yalnızca 7'sinde (%3,1) metastaz saptanmıştır.²³⁸ Sonuç olarak, yüksek risk taşıyan DKİS hastalarına SLNB önerilebilir. Neoadjuvan KT'den önce veya erken meme kanserlerinde de uygulanabilir. Hastadan mutlaka yapılacak işlem için onam alınmalıdır. SLNB belli bir tecrübe gerektirdiğinden, operasyon öğrenme sürecini tamamlamış tecrübeli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.

5.6.10.4. SLNB Mutlak ve Rölatif Kontrendikasyonları

- Daha önce memeye veya aksillaya RT yapılmış olması
- Daha önceden geçirilmiş aksiller girişim varlığı

- İnflamatuvar meme kanseri^{239,240}
- Kullanılacak mavi boya ve radyoaktif maddelere karşı allerji olması
- Prepektoral alana protez yerleştirilmiş olması
- T₃ ve T₄ tümörler

Tartışmalı durumlar:

- **Multisentrik tümör varlığı:** Bazı yazarlar tarafından araştırma protokolleri dışında kullanılmaması tavsiye edilirken²³⁹, yapılan yeni çalışmalar SLNB'nin multisentrik tümörlerde de başarı ile bulunduğunu göstermiştir.^{241,242,243,244}

- **Klinik olarak pozitif aksilla:** Eğer aksillada metastaz mevcutsa, metastatik lenf nodülünde efferent lenfatiklerin tıkanması sonucu, SLN'nin saptanmasında hata olabileceği düşünülmüştür. Fisher ve ark. yaptıkları çalışmada, klinik olarak pozitif olan lenf nodüllerinin %27'sinin patolojik olarak negatif olduğunu göstermişlerdir.²⁴⁵ Sonuçta, klinik olarak aksillası pozitif olan hastalarda SLNB yapıldığında, makroskopik olarak şüpheli nonsentinel lenf nodüllerinin de alınması gerekmektedir.²⁴⁶

- **Gebelik:** Gebelikte mavi boya ve radyoaktif maddenin riskleri tam olarak bilinmemekle beraber, yapılan konsensus sonucunda yeterince bilgi elde edilene kadar gebelikte SLNB'nin yapılmamasına karar verilmiştir.²⁴⁰

5.6.10.5. SLNB Komplikasyonları

Erken dönem komplikasyonlar:

1. Allerjik reaksiyonlar
2. Yara enfeksiyonları
3. Seroma
4. Hareket kısıtlılığı
5. Ağrı

Geç dönem komplikasyonlar:

1. Lenfödem
2. Parestezi
3. Hareket kısıtlılığı
4. Güç kaybı

Genel olarak komplikasyon oranları %5'in altındadır. Mayo Clinic'ten Blanchard ve ark. yaptıkları 1253 hastayı içeren çalışmada, aksiller disseksiyon sonrası görülen, kol ödemi (%34), ağrı (%38), seroma oluşumu (%24), enfeksiyon (%9) gibi komplikasyonları, SLNB sonrasında sırasıyla %6, %14, %7 ve %3 oranında saptamışlardır.²⁴⁷ SLNB'nin önemli bir komplikasyonu da allerjik reaksiyonlardır. Basit ürtikerden, anafilaktik şoka kadar geniş bir yelpazede olan allerjik reaksiyonlara, izosulfan mavisi kullanıldığında daha yüksek oranlarda rastlanmaktadır. Montgomery ve ark. yaptıkları 2392 hastayı kapsayan çalışmalarında, 39 hastada (%1,6) allerjik reaksiyonlar tespit etmişlerdir. Bunların çoğunluğunun ürtikeryal lezyonlar olduğu görülmüştür. Geç reaksiyonlarda ortaya çıkabileceğinden, enjeksiyon sonrası hasta 30-60 dakika yakın takip edilmelidir. Mavi boya, sülfür kolloid ve lokal anesteziyle karıştırılmamalıdır. Ayrıca mavi boya kullanılan hastalar, dışkı ve idrarlarının mavi ile boyanabileceği konusunda uyarılmalıdır. Yapılan çalışmalarda, hastaların ve hastane personelinin maruz kaldığı radyasyon miktarının güvenli sınırlar içerisinde olduğu gösterilmiştir.²⁴⁸ Gebe hastalarda SLNB çalışmasında uygulanan dozun güvenlik sınırını aşmadığı ve bu vakalarda malformasyon, prenatal ölüm, mental yetersizlik riskinde artışa neden olmadığını bildiren yayınlar vardır.

5.6.10.6. SLNB'de Öğrenme Eğrisi

SLNB'nin erken evre meme kanserli hastaların tedavisinde aksillanın durumunu doğru şekilde yansıttığını ve rutin uygulanan aksiller disseksiyonun yerini alabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{26,249,250} Yapılan çalışmalar, cerrahın SLNB'yi aksiller disseksiyon yapmaksızın uygulayabilmesi için belirli bir öğrenim süresinin gerektiğini göstermiştir. Amerikan Cerrahlar Koleji ve Amerikan Meme Cerrahları Derneği'nin bu konudaki tavsiyeleri, SLN saptama oranının en az %85 ve yanlış

negatiflik oranının %5'in altında olması gerektiğidir.²⁵¹ Cox ve ark. cerrahların öğrenme eğrileri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, SLN'yi bulmak için izosulfan mavisi ve radyoizotop madde kombinasyonu kullanmışlardır.²⁵² Maviyle boyanan bir lenf nodülü bulamama veya gama prob ile aktivite saptayamamayı prosedürün başarısızlığı olarak değerlendirmişler ve bu hastalara ALND yapmışlardır. Grupta SLN'yi bulmada %10'luk bir başarısızlık oranına ulaşmak ve altında kalmak için ort. 23 olgu gerekirken, zamanla tanımda %5'lik başarısızlık oranının altında kalmak için ort. 53 olgu gerekmekte olduğu saptanmıştır. Çalışmaya göre %85'lik başarı oranına ulaşmak için gereken ort. olgu sayısı 15'tir. Cody ve ark.'nın çalışmasındaki sonuçlar da buna benzerdir. Bu çalışmada, SLNB tekniğini öğrenen 8 cerrah takip edilmiştir.²⁵³ 492 hastadan oluşan çalışma grubu, T₁₋₃ meme kanseri bulunan ve klinik olarak aksillası negatif olan hastaları kapsamıştır. 84 ve üzeri vaka yapan cerrahların başarı oranı %94 iken, 45 veya daha az vaka yapanların başarı oranı %86 olarak bulunmuştur. Sonuçlara göre SLNB öğrenme eğrisi cerrahtan cerraha farklılık göstermiş, ancak tüm cerrahlar daha çok vaka yaptıkça ilerleme göstermişlerdir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler ışığında, Amerikan Meme Cerrahları Derneği, 2005 yılında güvenilirlik konusunda ortak bir karar yayınlamış ve buna göre SLNB'yi tek başına uygulamadan önce, tekniğini öğrenen bir cerrahın, aksiller disseksiyonla beraber 20 SLNB yapması gerektiğini tavsiye etmiştir.²⁵¹

5.6.10.7. SLN'nin Patolojik Değerlendirilmesi

Standart aksiller disseksiyon materyelinin patolojik incelemesi iki aşamada yapılır. Birinci aşamada lenf nodülü ikiye bölünerek makroskopik olarak, ikinci aşamada ise lenf nodülünden ince kesitler alınarak hematoksil-eozin ile boyanarak (HE) mikroskopik olarak metastaz varlığı araştırılır. SLN'nin patolojik incelemesi ise daha kapsamlı değerlendirme gerektirmektedir. SLNB yapan cerrah, ameliyatta çıkardığı SLN'nin patolojik incelemesini ister. Frozen section sonucunda metastaz saptanırsa, aksiller disseksiyon kararını ameliyat sırasında verebilir. Böylece hastanın ikinci bir operasyon geçirmesine gerek kalmaz. Ancak ameliyat sırasında yapılan hızlı inceleme bazen ciddi tanı sorunları yaratabilir.²⁵⁴ SLN'nin patolojik değerlendirilmesi;

makroskopik inceleme, intraoperatif değerlendirme, kalıcı kesitler ve sitokeratin ile immüno histokimyasal (İHK) inceleme basamaklarından oluşur.

1. Makroskopik İnceleme:

Operasyonda çıkarılan lenf nodülü sayısı, büyüklükleri ve makroskopik özellikleri kaydedilir. SLN'leri mavi boyayı ve radyoizotopu almalarına göre 'sadece mavi', 'sadece sıcak' ve 'mavi ve sıcak' olmak üzere üç gruba ayrılır. Bu gruplar birbirinden ayrı tutularak incelenmelidir.²⁵⁵ Afferent lenfatik kanallar, lenf nodülünün tüm kapsüler yüzeyi boyunca yayılmıştır. Histolojik değerlendirmenin amacı, dondurulmuş kesitte bile bu kanalların mikroskopik olarak görülmesini sağlamaktır. SLN'nin kesitleri, uzun aksı hizasına paralel olarak yapılmalıdır. Dilimlenme aralığı incelemenin yapıldığı merkeze göre değişmekle beraber, 5 mm'den küçük olan lenf nodüllerinin iki parçaya bölünmesi, 5 mm'den büyük olan lenf nodüllerinin ise ilk kesit santralden geçecek şekilde 3 mm aralıklarla dilimlenmesi uygun olan yaklaşımdır. Elde edilen bloklardan birbirinin devamı olan 3-4 kesit alınır. İlk kesitler HE ile boyanır. İlk kesitte metastaz yoksa ikinci kesitler HE ile, üçüncü kesitler de İHK yöntemiyle boyanmalıdır. Üçüncü kesitte İHK ile boyanan hücrelerin, ikinci kesitteki HE ile boyanmada tümöral nitelikte olduğu konusunda şüphe varsa, dördüncü kesitte başka olasılıklara yönelik İHK uygulanabilir. Çünkü kullanılan epitelyal belirleyicilerin SLN'leri içindeki histiosit, plazma hücresi gibi hücrelerde de pozitif boyanma gösterebileceği bilinmektedir.²⁵⁶

2. İntraoperatif değerlendirme:

Bu inceleme için ameliyatın seyrini etkileyecek deneyimli bir patolog fikrine ihtiyaç vardır. Çıkarılan lenf nodülünde yapılan incelemede metastaz saptanırsa ALND yapılır. Eğer inceleme sonucu negatifse, disseksiyon kararı postoperatif inceleme sonucuna göre verilir. İntraoperatif değerlendirme için 'frozen (dondurulmuş) kesit', 'touch imprint sitolojik inceleme' ya da 'sitokeratin ile hızlı immunoboyama' teknikleri kullanılabilir. SLNB güvenilirliğini araştıran çalışmalarda; SLN'lerinin dondurulmuş kesit ve imprint incelemelerinde sırasıyla %87, %62 oranında sensitivite; %100, %100 oranında spesifite saptanmıştır. %10 oranındaki mikrometastazlar ise parafin kesitlerde saptanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, yalancı pozitifliğin hiç

olmaması sebebiyle SLN metastazını saptamada, intraoperatif dondurulmuş kesit değerlendirmenin güvenilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir.²⁵⁶

a. İmprint Sitolojik İnceleme:

Operasyon esnasında materyalin kesilmiş yüzünün lama değdirilmesi esasına dayanır. Bu şekilde yüzeydeki hücrelerin lama geçmesi sağlanmış olur. Ardından lam boyanarak mikroskopta incelenir. Bu teknik SLN’de metastatik odak aranması için kolay ve hızlı bir metoddur. Makroskopik olarak (+) görünen nodlarda imprint sitoloji doğrulayıcı bir metod olarak kullanılabilir. İmprint sitolojinin (+) olması daha detaylı incelemelerin önüne geçebilir. Ancak negatif ya da şüpheli durumlarda frozen kesit endikasyonu doğar. Bu teknikte patolog deneyimi oldukça önemlidir. Özellikle obez hastalarda, nodülün yağlı görüntüsü makroskopik incelemeyi etkiler. Bu gibi durumlarda imprint inceleme, nodal dokuyu ayırdebilmektedir. Aynı durumda dondurulmuş kesit almak ise teknik olarak güçtür.²⁵⁵ İmprint sitolojik inceleme tekniğinin sensivite ve spesifitesinin, frozen kesite göre düşük olduğu bildirilmiştir. Rubio çalışmasında, imprint sitoloji ile %98,2’lik doğruluk oranı bildirmiştir.²⁵⁷ Cserni ise imprint sitolojik inceleme ile %17’lik yanlış negatiflik oranı bildirmiş, ancak bu oranın örnek yüzeyin geniş ve iyi seçilmiş olması ile düzeltilebileceğini belirtmiştir.²⁵⁸

b. Dondurulmuş Kesit (Frozen) İncelemesi:

SLN’nin yapısını incelemeyi mümkün kılar. Kesit alınırken doku kaybı olmamalıdır. Teorikte alınan kesitlerde düzeltme yapılması, metastaz odaklarının atlanmasına yol açabilmektedir. Bazı patologlar frozen section incelemeyi, doku kaybı olması ve yüksek negatiflik oranları nedeniyle tercih etmezken, Roda²⁵⁵ ve Turner²⁵⁹ yaptıkları çalışmalar sonucunda, dondurulmuş kesitler iyi alındığı takdirde mikrometastazların belirlenme şansının düşmediğini belirtmişlerdir. Dondurulmuş kesit almak için hazırlanan blokların kesit alınacak yüzeylerinin düz olmasına dikkat edilmelidir. Dondurulmuş kesitte bazı zorluklar ile karşılaşılabilir. Nodüler dokunun yağlı infiltrasyonunun varlığında, imprint sitolojik inceleme yapılması daha uygun olabilir. Dondurma işlemine bağlı vasküler kanallarda kanser hücrelerini taklit eden atipik endotelial hücreler gibi bozukluklarda ise teşhis kalıcı kesitler ile konulmalıdır.²⁵⁵ Yapılan çalışmalarda, dondurulmuş kesit inceleme metodunun kullanıldığı hastalarda %5,5-43 arasında yanlış negatiflik oranları bildirilmiştir.²⁶⁰

c. Sitokeratin ile hızlı immün boyama:

İlk kez Veronesi ve ark. tarafından tanımlanan teknik, ameliyat sırasında dondurulmuş kesitler üzerinde uygulanabilir.²¹ Dondurulmuş kesit negatif ya da şüpheli bulunan olgularda yararlı olabilir ve hatta frozen section sensitivitesini arttırabilir.

3. Parafin blok kesitlerin incelenmesi:

SLN'lerin histolojik olarak nasıl incelenmesi gerektiği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Kesitin bloğun neresinden alınacağı ve sayısı konusu belirsizdir. Meyer'e göre lenf nodülü içinde metastaz saptayabilmek, kesitlerin kalınlığına, kaç kesit alındığına, kesitlerin hangi aralıklarla alındığına ve tümör çapına bağlıdır. Lenf nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk ve en ucuz yöntem makroskopik incelemedir. Bu negatif ise bloğun her yüzeyinden bir kesit incelenmelidir. Eğer bu da negatif gelirse sistemik seri kesit alınması işlemine geçilmelidir. En iyi inceleme için çeşitli modeller öne sürülmüştür. Yalnızca bir bölümü gösteren kesitler incelendiğinde yanlış negatiflik oranı %20 ve daha fazla olmakta, daha çok bölgeyi içeren kesitlerde ise oran %2'lere düşmektedir. Turner ve ark., doku bloğundan 40 mikron (ya da 100 mikron) aralıkla en az iki seviyeden kesit alınmasını önermektedirler.²⁶¹

4. Sitokeratin ile İmmunohistokimyasal İnceleme (İHK):

SLN incelemesinde rolü tam net değildir. Ancak araştırmacıların çoğu bu metodun yüksek sensitivitesi olduğunu ve SLN'nin doğru bir şekilde incelenmesi için İHK yöntemini kullanmak gerektiğini savunmaktadır. Özellikle invaziv lobüler karsinoma ait mikrometastazlarda, tümör hücreleri ayrı ayrı durdukları ve küçük boyutlu oldukları için bunları standart H-E boyalı lamlarda saptamak çok zordur.²⁵⁴ Birden çok histolojik seviyenin incelenmesi ve İHK kullanılması evre artışına (N₀'dan N₁'e gibi) ya da daha önce fark edilmeyen tümörün belirlenmesine (olguların %33'ünde) neden olmaktadır.²⁶² Turner ve ark. yaptıkları çalışmada, bu yöntem ile evre artış oranını %14,3 olarak vermiştir.²⁶¹ Yapılan tüm çalışmalarda değişik sitokeratinler kullanılmıştır. ABD'deki Cerrahi Patoloji Laboratuvarları Birliği, sentinel lenf nodülü incelemelerinde İHK uygulamasının mecburi olmadığını belirtmiştir.²⁵⁴ Philadelphia'da nisan 2001'de yapılan konsensus toplantısında da İHK

uygulamasının gerekli olup olmadığı konusundaki tartışmasında kesin sonuca varılamamıştır.²⁶²

5. Moleküler Yöntemler:

SLN’de İHK metoduyla bazı mikrometastazların yakalanamadığı ve bu metastazlarda daha hassas bir yöntem olan revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin kullanılabileceği bilinmektedir.²⁵⁴ Selim epitelyal inklüzyonların olması, reaksiyonun pozitif çıkmasına neden olmaktadır. Yanlış pozitif sonuçların engellenmesi için kontaminasyon ve çapraz reaksiyon açılarından önlem alınmalıdır. Metodun klinik açıdan duyarlılığı belirsiz olmasına rağmen, AJCC tarafından aralık 2002’de yayınlanan yeni meme kanseri evresinde, SLNB yapılan hastalarda İHK ve moleküler inceleme ile saptanan metastazlara evrelemede ayrı bir yer verilmesi bu uygulamanın önemini arttırmıştır.²⁶³

5.6.11. Erken Evre Meme Kanserinde Sistemik Adjuvan Tedavi

Meme kanserinde adjuvan tedavi seçimini olgu serileri, prospektif randomize klinik çalışmalardan elde edilen veriler ve meta-analiz sonuçları belirlemektedir. Bu çalışmaların sonuçları, NCCN guidelines (National Comprehensive Cancer Network), Saint Gallen Consensus Conference gibi kuruluşlarca değerlendirilmekte ve tedavi kılavuzları oluşturulmaktadır.

VI- HASTALAR VE YÖNTEM

2002 Ocak-2010 Nisan tarihleri arasında Şişli Florence Nightingale Hastanesi Meme Sağlığı Merkezi'ne başvuran ve ameliyat olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Operasyon sonrası ilk üç yıl 3 ayda bir kez, üç yıldan sonra 6 ayda bir kez ve 5 yıldan sonra da yılda bir kez kontrole gelen hastaların; yaş, tümör lokalizasyonları, operasyon sonrası patoloji raporları, kontrollerinde yapılan fizik muayene ve laboratuvar sonuçları, postoperatif kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi tedavileri, morbiditeleri, lokal ve aksiller nüksleri, uzak metastazları, hastalığın seyri ve mortaliteleri değerlendirilerek, meme koruyucu cerrahi ile beraber sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılan, frozen ve parafin kesitlerinin incelenmesi sonucu negatif gelen hastalarda sağkalım, hastaliksız sağkalım ve tedavilere ait morbidite oranları hesaplandı.

6.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Meme kanseri tanısının bulunması
2. Fizik muayenede aksillada palpabl lenf nodülünün bulunmaması
3. Neo-adjuvan kemoterapi almamış olması
4. Daha önceden aynı memeden kanser nedeniyle opere olmaması
5. Tanı anında uzak metastaz bulunmaması
6. Sentinel lenf nodülü patolojik sonucu negatif olan hastalar

6.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Ortanca değer, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi ile iki ortalama arasındaki farkın tespitinde

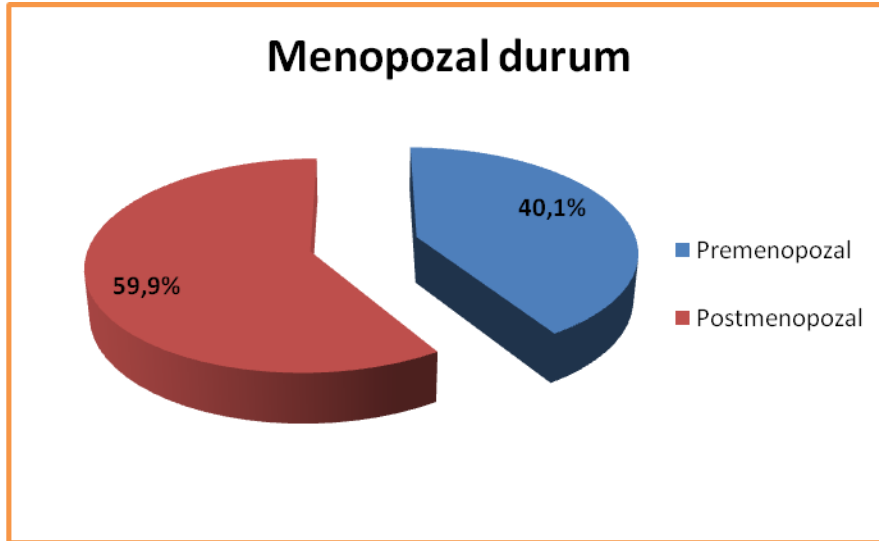
Bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde tümörün ilk patolojik tanısı ile hastalığın lokal/bölgesel yinelenmesi veya uzak bir organa metastazı tarihine kadar geçen süre HSK (hastalısız sağkalım) süresi ve ilk tanı ile ölüm tarihine kadar geçen süre GSK (genel sağkalım) süresi olarak hesaplandı. Takip süresi; ilk tanı tarihi ile son kontrol veya ölüm tarihi arasındaki süreler dikkate alınarak belirlendi. Sağkalım hesapları Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Log-rank tek değişkenli analiz testi ile tümör ve hasta özellikleri ile ilgili çeşitli prognostik faktörlerin hastalısız ve genel sağkalıma etkileri araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

VII- BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan 172 olgunun ortalama yaşı $53,57 \pm 12,45$ yıl olarak hesaplandı (Tablo 6). En genç hasta 29, en yaşlısı ise 83 yaşında idi. Olguların %59,9'u (n=103) postmenopozal, %40,1'i (n=69) ise premenopozaldı (Şekil 8).

Tablo 6: Olguların yaş ve menopozal özellikleri (n=172)

Değişkenler	N	%	Ort	Ss	Aralık
Yaş	-	-	53,57	12,45	29-86
≤50	77	44,8			
>50	95	55,2			
Menopozal durum					
Premenopozal	69	40,1			
Postmenopozal	103	59,9			



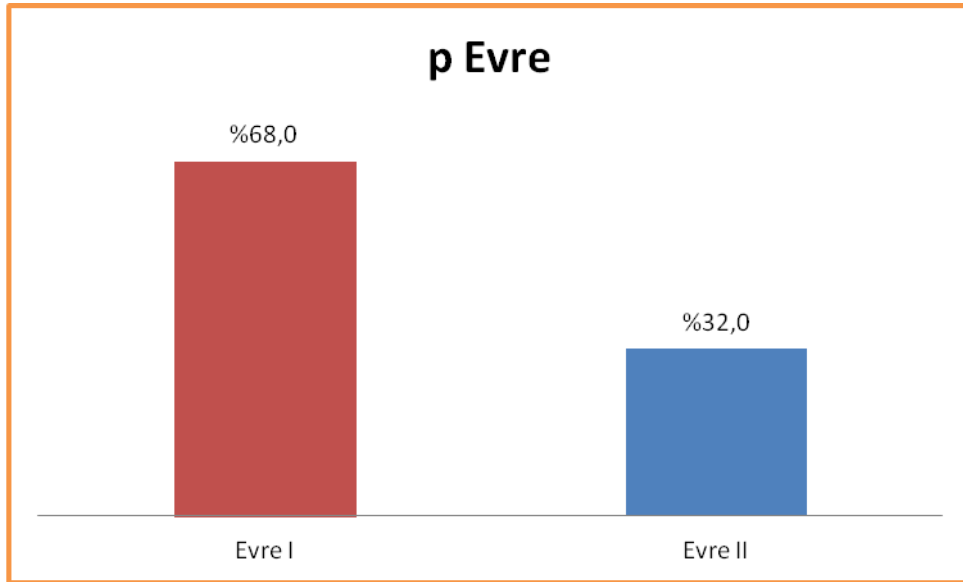
Şekil 8: Menopozal durum

Ortalama tümör çapı 18,80 mm olarak bulundu. En küçük tümör çapı 4 mm, en büyük tümör çapı ise 65 mm idi (Tablo 7).

Tablo 7: Olguların patolojik tümör çapı ve evreleri

Değişkenler	N	%	Ort	Ss	Aralık
Tümör çapı (mm)	-	-	18,80	9,00	4-65
pT Evresi					
I	117	68,0			
II	54	31,4			
III	1	0,6			
pEvre					
I	117	68,0			
II	55	32,0			

Tümör boyutuna göre olguların % 68'i (n=117) T1, % 31,4'ü (n=54) T2, %0,6'sı (n=1) T3 olarak saptandı. Hastalığın patolojik evresine göre olguların % 68'i (n=117) evre I, % 32'si (n=55) evre II idi (tablo 7) (Şekil 9).



Şekil 9: Patolojik evre

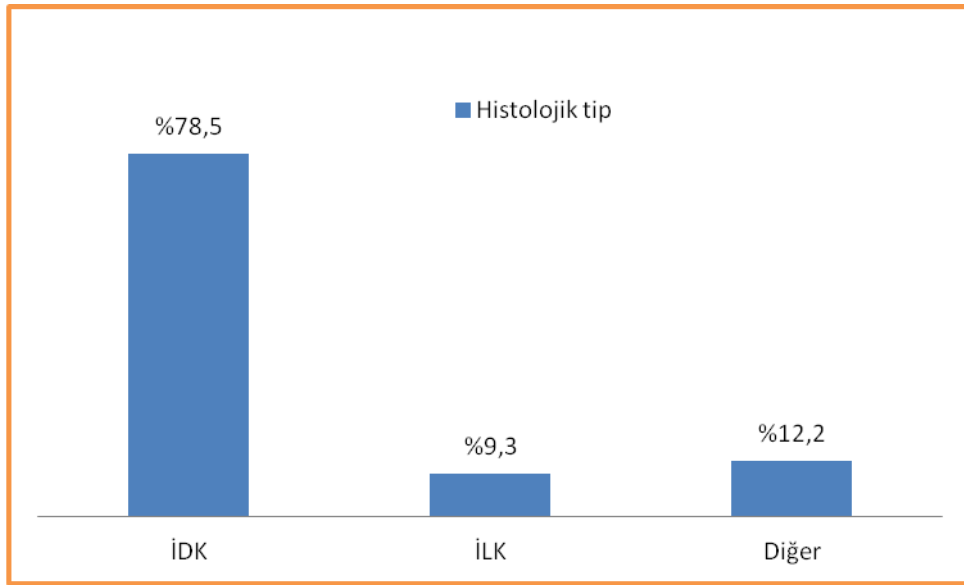
Patolojik inceleme sonucunda 135 (%78,5) hastada İDK, 16 (%9,3) hastada İLK, 21 (%12,2) hastada ise diğer tipte meme kansinömları tespit edildi (tablo 8) (Şekil 10).

Hastaların 163'ünde (%94,8) tümör tek odaklı olup, 9 (%5,2) hastada ise multifokaldi (tablo 8) (bkz Şekil 11).

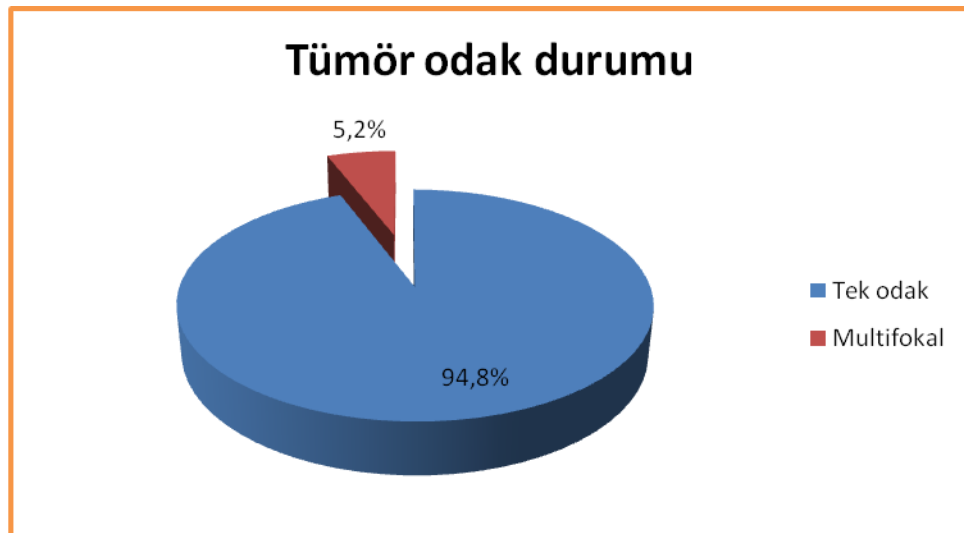
Tablo 8: Olguların tümör odak ve histolojik tiplerine göre dağılımları

Değişkenler	N	%	Ort	Ss	Aralık
Histolojik tip					
İDK	135	78,5			
İLK	16	9,3			
Diğer	21	12,2			
Tümör odak durumu					
Tek odak	163	94,8			
Multifokal	9	5,2			

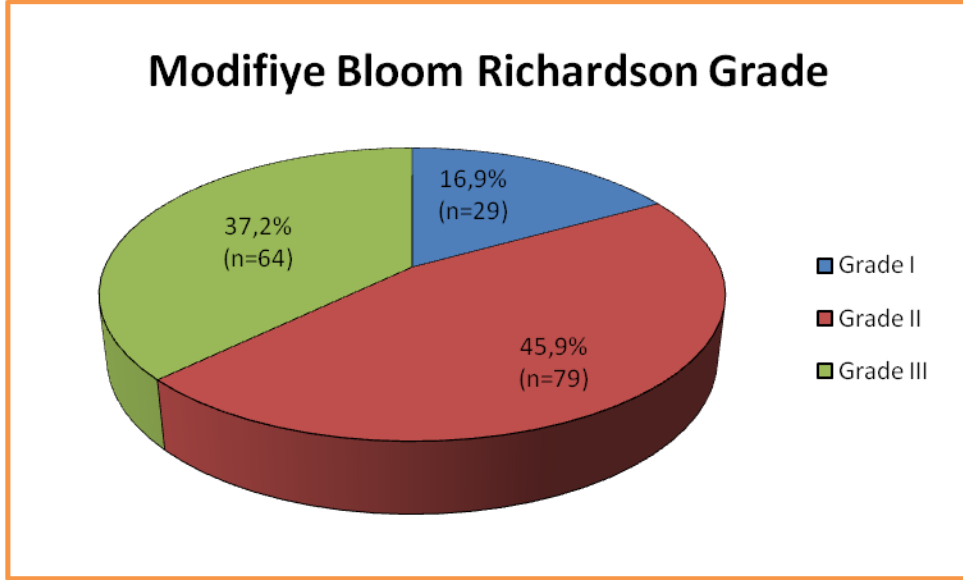
İDK/İLK: İnvaziv duktal/lobüler karsinom



Şekil 10: Tümör tipi



Şekil 11: Tümör odak durumu



Şekil 12: Tümörün Modifiye Bloom Richardson Grade'leri

Olgular Modifiye Bloom Richardson Grade'lerine (SBR) göre incelendiğinde; 29 olgu (%17) grade I; 64 olgu (%37) grade II; 79 olgu (%46) grade III idi (Şekil 12).

Olguların 85'inde (%49,4) lenfovasküler invazyon mevcut olup; 87'sinde (%50,6) ise lenfovasküler invazyon saptanmadı (bkz Şekil 13).



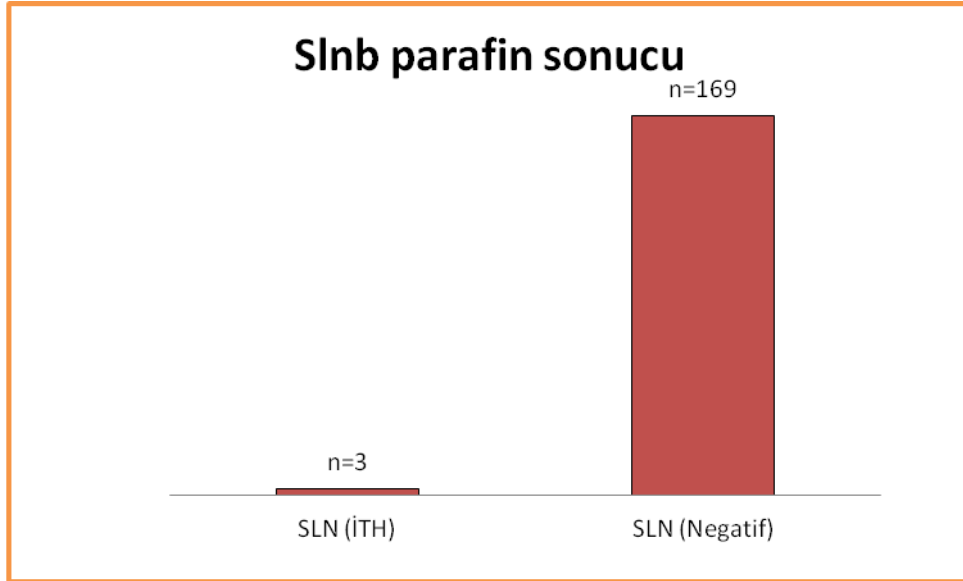
Şekil 13: Lenfovasküler invazyon varlığı

Tablo 9: SLNB uygulanan olgularda bulunan sentinel lenf nodülü sayısı

	N	%	Ortanca	Aralık
Bulunan sentinel lenf nodülü sayısı	-	-	2	1-5
1	50	29,1		
2	73	42,4		
3	39	22,7		
4	8	4,7		
5	2	1,2		

Sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılan tüm olgularda, çıkartılan ortanca lenf nodülü sayısı 2 (1-5) olarak bulunurken; bir lenf nodülü çıkartılan olgu sayısı 50, iki lenf nodülü çıkartılan olgu sayısı 73, üç lenf nodülü çıkartılan olgu sayısı 39, dört lenf nodülü çıkartılan olgu sayısı 8, beş lenf nodülü çıkartılan olgu sayısı ise 2 idi (tablo 9).

Çıkartılan sentilen lenf nodülü parafin sonucu 169 (%98,3) olgunun negatif, 3 (%1,7) olguda ise izole tümör hücresi olduğu saptandı (bkz Şekil 14).



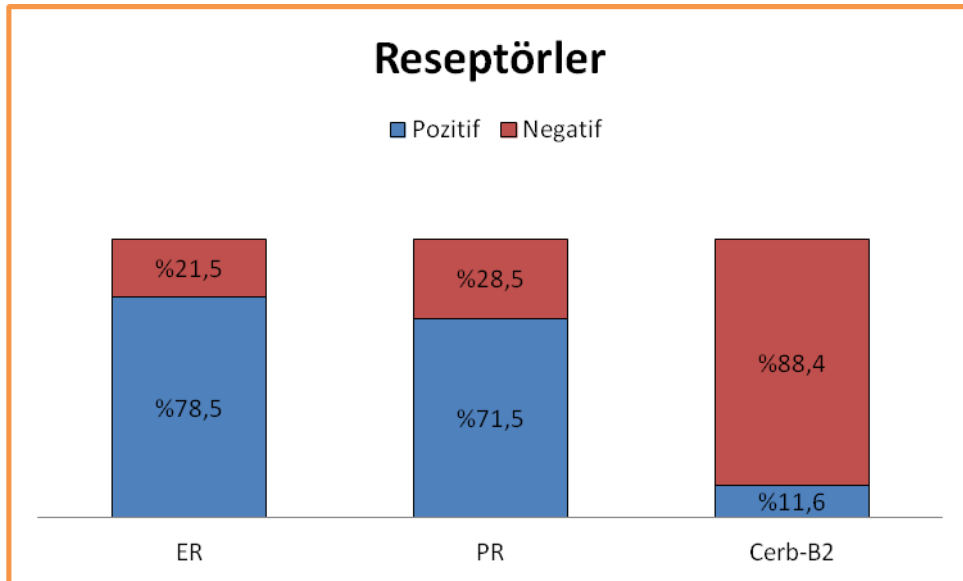
SLN: Sentinel lenf nodülü; **İTH:** İzole tümör hücresi

Şekil 14: Sentinel lenf nodları parafin sonucuna göre dağılımları

Tablo 10: Olguların hormon reseptör durumu

Reseptörler	N	%
Östrojen		
Pozitif	135	78,5
Negatif	37	21,5
Progesteron		
Pozitif	123	71,5
Negatif	49	28,5
Cerb-B2		
Pozitif	20	11,6
Negatif	152	88,4

Çalışmaya dahil edilen olguların 135'inin (%78,5) östrojen reseptörü pozitif, 37'sinin (%21,5) ise negatif; progesteron reseptörü ise, 123 olguda (%71,5) pozitif, 49'unda (%28,5) negatif bulundu. Ayrıca tüm seride Cerb-B2 skoru negatif olan 152 (%88,4); pozitif olan 20 (%11,6) olgu tespit edildi (tablo 10) (bkz Şekil 15).



Şekil 15: ER, PR ve Cerb-B2 reseptör değerleri

Tablo 11: Lokal-bölgesel nüks uzak organ metastazı ve ölüm oranlarının dağılımı

	N	%
Lokal nüks		
Var	4	2,3
Yok	168	97,7
Uzak organ metastazı		
Var	7	4,1
Yok	165	95,9
Yaşam durumu		
Sağ	166	96,5
Ölü*	6	3,5

*:iki olgu meme kanseri dışındaki nedenlerle kaybedilmiştir

Ortalama 4 yıllık (48ay) takip süresinde tüm grupta 4 olguda (%2,3) lokal-bölgesel nüks, 7 olguda (%4,1) uzak organ metastazı olduğu saptandı. Lokal-bölgesel nüks gelişen 4 olgunun 3'ü lokal (meme), 1'i aksiller alanda yinelenmiş olup; uzak organ metastazı gelişen 7 olgunun 2'si akciğerde, 5'inin ise birden fazla organda olduğu saptandı. Ayrıca 172 olgunun 6'sı takip süresinde (%3,5) kaybedilmiş olup, ölüm nedeni 4'ünde (%2,3) meme kanserine, 2'si (%1,2) diğer nedenlere bağlı olarak bulundu (tablo 11).

Tablo 12: Evrelere göre lokal-bölgesel nüks veya uzak organ metastaz oranları

		Nüks/met. Var		Nüks /met. Yok		P
		n	%	n	%	
Evreler	Evre I	6	5,1	111	94,9	1,000
	Evre II	3	5,5	52	94,5	

P>0,05; Fisher's Exact Test

Lokal-bölgesel nüks veya uzak organ metastazı görülen 9 hastanın 6'sı Evre I, 3'ü evre II idi. Evre I olan hastalarda ortalama 4 yıllık nüks oranı %5,1 Evre II olan hastalarda ise %5,5 olarak bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde, evrelere göre olguların nüks/metastaz gelişme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (tablo 12).

Tablo 13: Lokal-bölgesel nüks veya uzak organ metastazı varlığına göre tümör çapı ortalamaları

	Nüks/met	N	Ort	Ss	T	P
Tümör çapı (mm)*	Var	9	24,11	11,99	1,853	0,066
	Yok	163	18,50	8,66		

p>0,05; Bağımsız örneklem *t* testi

Nüks/metastaz gelişen olguların ortalama tümör çapı 24,11±11,99 mm, nüks/met gelişmeyen olguların ise 18,50±8,66 mm olduğu saptanırken; her iki grup tümör çap ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (tablo 13).

Tablo 14: Reseptör değerlerine göre lokal-bölgesel nüks veya uzak organ metastaz oranları

		Nüks var		Nüks yok		P
		N	%	N	%	
ER	Pozitif	4	3,0	131	97,0	0,011*
	Negatif	5	13,5	32	86,5	
PR	Pozitif	6	4,9	117	95,1	0,715
	Negatif	3	6,1	46	93,9	
Cerb-B2	Pozitif	0	0,0	20	100,0	0,601
	Negatif	9	5,9	143	94,1	

*:p<0,05; Fisher's Exact Test

Östrojen reseptörü pozitif olan grubun nüks/metastaz gelişme oranı (%3); östrojen reseptörü negatif olan grubun nüks/metastaz gelişme oranından (%13,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı (p<0,05) (tablo 14).

Progesteron reseptörü ile olguların nüks/metastaz gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Cerb-B2 durumu ile olguların nüks/metastaz gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$); nüks/metastaz gelişen olguların tamamında Cerb-B2 negatiftir. Bu durum Cerb-B2 pozitif olan hastaların Herceptin (Transtuzumab) tedavisi alması ile ilişkili olabilir (tablo 14).

Tablo 15: ER-PR durumuna göre lokal-bölgesel nüks veya uzak organ metastaz oranları

Reseptörler	Nüks var		Nüks yok		P
	N	%	N	%	
ER(+) PR (+)	4	3,5	111	96,5	0,294
ER(-) PR (-)	3	10,3	26	89,7	
ER, PR herhangi biri (+)	2	7,1	26	92,9	

P>0,05; Ki kare test

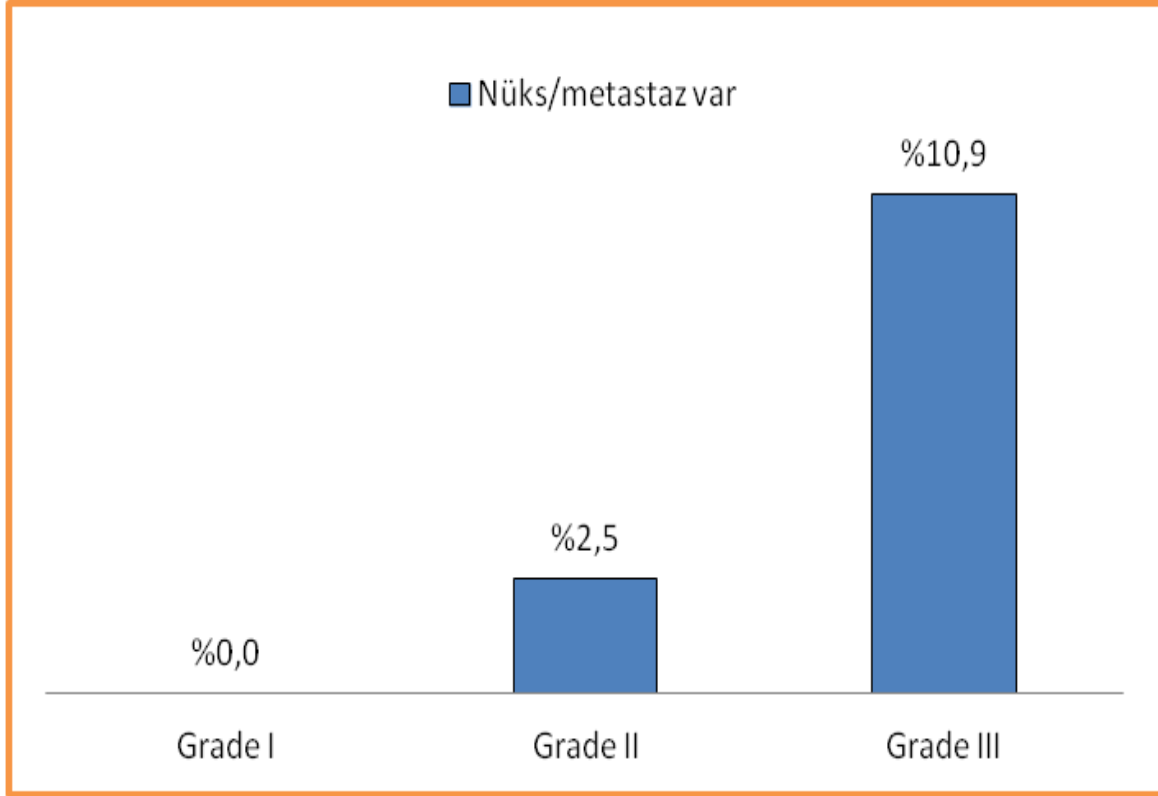
Östrojen ve Progesteron reseptör değerleri pozitif olan olgu grubunun nüks/metastaz oranı %3,5, Östrojen ve Progesteron reseptör değerleri negatif olan olguların nüks/metastaz oranı %10,3, Östrojen veya Progesteron reseptör değerlerinden herhangi birinin pozitif olduğu olgu grubunun nüks/metastaz oranının ise %7,1 olduğu tespit edildi. Üç grubun nüks/metastaz gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 15).

Tablo 16: Modifiye Scarf Bloom Richardson Grade derecesine göre lokal-bölgesel nüks veya uzak organ metastaz oranları

Grade	Nüks var		Nüks yok		X ²	P
	N	%	N	%		
I	0	0,0	29	100,0	6,964	0,031*
II	2	2,5	77	97,5		
III	7	10,9	57	89,1		

*: P<0,05; Ki kare test

Modifiye Scarf Bloom Richardson Grade'i I olan grubun nüks/metastaz gelişme oranı (%0,0); Grade derecesi II-III olan grubun nüks/metastaz gelişme oranından (%2,5; %10,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$) (tablo 16) (bkz şekil 16).



Şekil 16: Grade derecesine göre nüks/uzak organ metastaz oranları

Tablo 17: LVİ ve tümör odak durumuna göre lokal-bölgesel nüks veya uzak organ metastaz oranları

	Nüks var		Nüks yok		P
	N	%	N	%	
Levfovasküler invazyon					
Var	3	3,5	82	96,5	0,496
Yok	6	6,9	81	93,1	
Tümör odak durumu					
Tek odak	7	4,3	156	95,7	0,072
Multifokal	2	22,2	7	77,8	

p>0,05; Fisher's Exact Test

Levfovasküler invazyon varlığı ve tümör odak durumu ile olguların nüks/metastaz gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p>0,05), multifokal tümörlerde nüks/metastaz gelişme oranının (%22,2), tek odak tümörlerde nüks/metastaz gelişme oranına (%4,3) göre daha yüksek olduğu saptandı (tablo 17).

Tablo 18: Histolojik tümör tiplerine göre olguların nüks/metastaz gelişme oranları

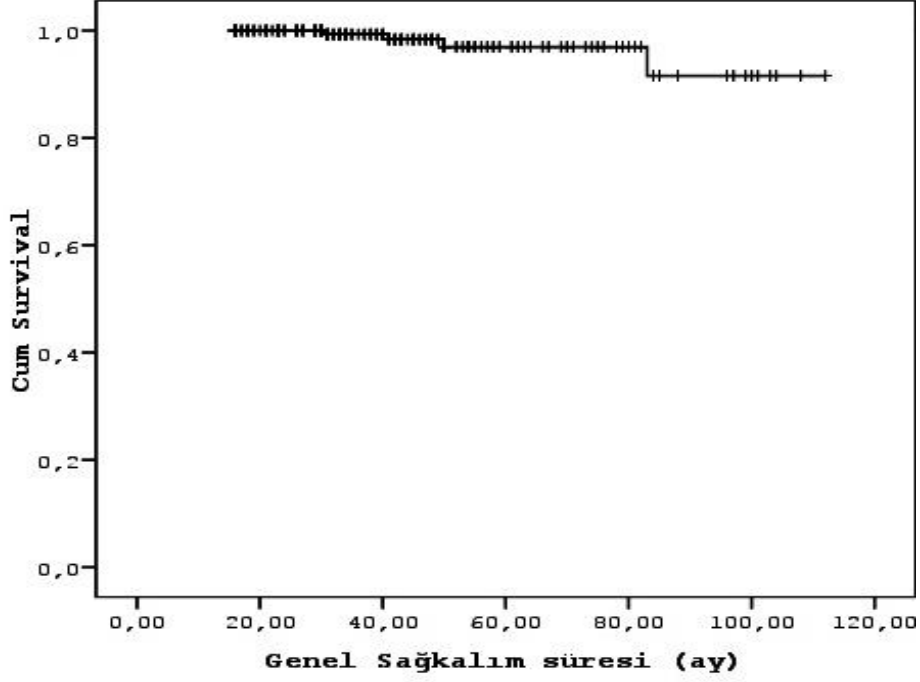
Histolojik tip	Nüks var		Nüks yok		X ²	P
	N	%	N	%		
İDK	7	5,2	128	94,8	2,864	0,239
İLK	2	12,5	14	87,5		
Diğer	0	0,0	21	100		

P>0,05; Ki kare test

Histolojik tümör tiplerine göre olguların nüks/metastaz gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (tablo 18).

Sağkalım Analizleri

Genel Sağkalım Analizi



Şekil 17: Genel sağkalım grafiği*

Çalışmaya dahil edilen 172 olgunun ortalama takip süresi 48 aydı (16-112). Bu takip süresi içinde 4 olguda meme kanserine bağlı ölüm görülmüş olup, en son ölüm zamanı 83. aydır. Bu takip süresindeki sağkalım oranı %90,7'dir. Kaplan-Meier sürvi analizinde olguların 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %99,2 ve %96,7'dir (bkz şekil 17).

**Sağkalım oran değerlendirmeleri yapılırken hastalısız sağkalım dikkate alınmış ve uzak organ metastazı ve lokal-bölgesel nüks gelişen olgular birleştirilerek değerlendirmeler yapılmıştır. Lokal/bölgesel nüksüz sağkalım oranları ise ayrıca hesaplanmıştır.*

Tablo 19: Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

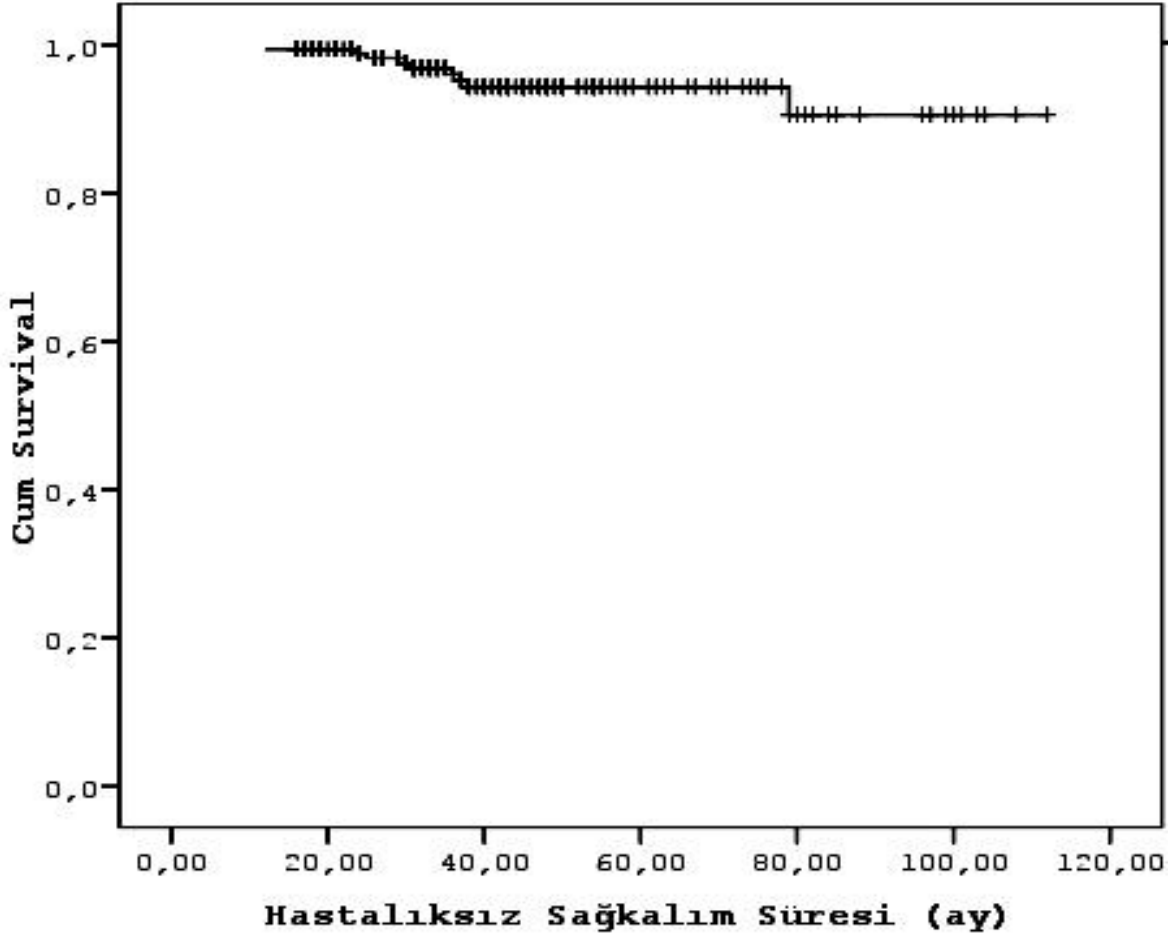
Değişkenler	3 yıllık genel sağkalım %	5 yıllık genel sağkalım %	Tek değişkenli analiz (p değeri)
Yaş			0,338
≤50	90,0	90,0	
>50	98,6	94,3	
p Evre			0,233
I	99,0	95,4	
II	100,0	100,0	
Histolojik tip			0,819
İDK	99,0	97,1	
Diğer	96,0	96,0	
Modifiye SBR Grade			0,019*
I-II	100,0	100,0	
III	98,2	93,1	
Tümör odak durumu			0,538
Tek odak	99,2	96,6	
Multifokal	100,0	100,0	
Lenfovasküler invazyon			0,621
Var	100,0	96,7	
Yok	98,5	96,5	
Östrojen			0,166
Pozitif	100,0	98,7	
Negatif	96,6	89,1	
Progesteron			0,459
Pozitif	100,0	98,6	
Negatif	97,5	92,6	
Her2			0,475
Pozitif	100,0	100,0	
Negatif	99,2	96,4	
Lokal nüks			<0,001**
Var	100,0	66,7	
Yok	99,3	98,2	
Uzak organ metastazı			<0,001**
Var	83,3	31,3	
Yok	100,0	100,0	

*:p<0,05, **:p<0,001;

Tek değişkenli p: Log Rank testi

Kaplan-Meier tek değişkenli sürvi analizi sonucunda grade derecesi, lokal nüks ve uzak organ metastazı prognozu etkileyen faktörler olarak tespit edilmiştir (p<0,05) (bkz tablo 19).

Hastaliksız Sağkalım Analizi



Şekil 18: Hastaliksız sağkalım grafiği

Çalışmaya dahil edilen 172 olgunun, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 47 aydı (12-112). Bu takip süresi içinde 7 olguda meme kanserine bağlı nüks/metastaz görölmüş olup, en son nüks/metastaz oluşum zamanı 79. aydır. Bu zamana karşılık gelen hastaliksız sağkalım oranı %90'dır. Kaplan-Meier sürvi analizinde olguların 3 yıllık ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %95,7 ve %94'tür (bkz şekil 18).

Tablo 20: Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler

Değişkenler	3 yıllık hastaliksız sağkalım %	5 yıllık hastaliksız sağkalım %	Tekdeğişkenli analiz (p değeri)
Yaş			0,918
≤50	96,3	94,2	
>50	95,2	94,0	
p Evre			0,793
I	96,7	94,1	
II	93,5	93,5	
Histolojik tip			0,972
İDK	95,2	94,0	
Diğer	97,3	94,0	
Grade			0,019*
I-II	99,0	97,2	
III	93,4	89,3	
Tümör odak durumu			0,002**
Tek odak	97,0	95,0	
Multifokal	71,1	71,1	
Lenfovasküler invazyon			0,416
Var	96,2	96,2	
Yok	97,1	91,7	
Östrojen			0,014*
Pozitif	99,3	94,4	
Negatif	89,1	84,0	
Progesteron			0,804
Pozitif	97,0	94,9	
Negatif	93,3	93,3	
Her2			0,310
Pozitif	100,0	100,0	
Negatif	95,2	93,2	

*:p<0,05,**:p<0,01;

Tek değişkenli p: Log Rank testi

Kaplan-Meier tek değişkenli sürvi analizi sonucunda, grade derecesi ve tümör odak durumu, hastaliksız sağkalıma etki eden faktörler olarak tespit edilmiştir (p<0,05) (bkz tablo 20).

Tablo 21: Lokal/bölgesel nüksüz sağkalımı etkileyen faktörler

Değişkenler	3 yıllık hastaliksız sağkalım %	5 yıllık hastaliksız sağkalım %	Tekdeğişkenli analiz (p değeri)
Yaş			0,896
≤50	100,0	98,0	
>50	99,0	98,0	
p Evre			0,839
I	99,0	98,0	
II	98,2	98,2	
Histolojik tip			0,803
İDK	99,2	98,0	
Diğer	97,3	97,3	
Grade			0,008**
I-II	100,0	100,0	
III	97,0	94,6	
Tümör odak durumu			0,013*
Tek odak	99,3	98,3	
Multifokal	89,0	89,0	
Lenfovasküler invazyon			0,773
Var	97,5	97,5	
Yok	98,0	98,0	
Östrojen			0,908
Pozitif	99,3	98,1	
Negatif	97,1	97,1	
Progesteron			0,795
Pozitif	99,2	98,0	
Negatif	98,0	98,0	
Her2			0,481
Pozitif	100,0	100,0	
Negatif	98,6	97,6	

*:p<0,05,**:p<0,01;

Tek değişkenli p: Log Rank testi

Kaplan-Meier tek değişkenli sürvi analizi sonucunda tümör grade derecesi ve tümör odak durumu, lokal/bölgesel nüksüz sağkalıma etki eden faktörler olarak tespit edilmiştir (p<0,05) (tablo 21).

Tablo 22: Olguların sistemik tedavi alma durumlarına göre dağılımları

Kemoterapi	N	%
Aldı	61	35,5
Almadı	111	64,5

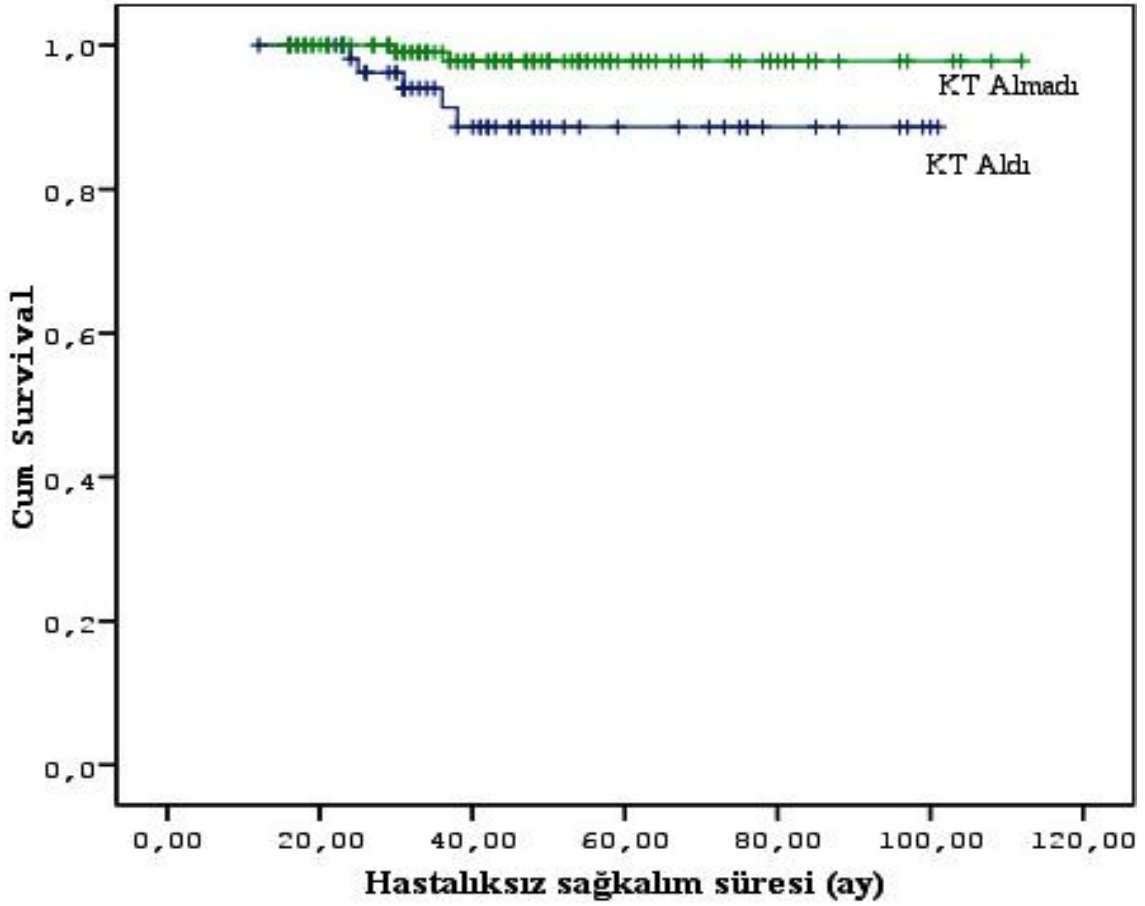
Çalışmaya dahil edilen olguların %64,5'ine (n=111) sistemik tedavi protokolleri planlanmazken; %35,5'ine (n=61) sistemik tedavi protokolleri uygulandı (tablo 22).

Tablo 23: Olguların sistemik tedavi alma durumuna göre uzak organ metastazı gelişme oranları

Sistemik yayılım	KT aldı		KT almadı		P
	n	%	N	%	
Var	5	8,2	2	1,8	0,098
Yok	56	91,8	109	98,2	

*:p<0,05; Fisher's Exact Test

Kemoterapi alan olguların %8,2'sinde (n=5); kemoterapi almayan olguların ise %1,8'inde (n=2) sistemik yayılım görülürken; istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sistemik tedavi alma durumlarına göre olguların sistemik metastaz gelişme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (tablo 23).



Şekil 19: Olguların sistemik tedavi alma durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği

Kemoterapi alan olguların 3 yıllık ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %90,0 ve %87,2'dir. Kemoterapi almayan olguların 3 yıllık ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırasıyla %99,0 ve %97,5'dir. İki grup hastaliksız sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Long Rank test=4,448; $p=0,035$) (şekil 19). Kemoterapi alan olguların hastaliksız sağkalım oranlarının, kemoterapi almayan olguların hastaliksız sağkalım oranlarına oranla daha düşük olduğu görüldü ve mevcut bu durum kemoterapi alan olgu grubunun kötü prognostik faktörlere sahip olmasıyla ilişkilendirildi.

VIII- TARTIŞMA

Aksiller lenf nodülü tutulumunun durumu, erken evre meme kanserlerinde halen en önemli prognostik faktördür. Lenf nodülü tutulumunu etkileyen faktörler ise; tümör çapı, lenfovasküler invazyon, tümör grade'i ve hasta yaşı olarak kabul edilmektedir.²¹²

Sentinel lenf nodülü biyopsisi, primer tümörün drene olduğu ilk lenf nodülü olarak kabul edilen bekçi lenf nodülünün, mavi boya ya da radyokolloid madde kullanılarak bulunması esasına dayanır. Eğer SLNB histolojik inceleme sonucu negatif ise diğer lenf nodularının da negatif olduğu kabul edilir. Böylece aksiller disseksiyon ve bunun yol açabileceği lenfatik drenaj, seroma toplanması, enfeksiyon, sinir lezyonları, lenfödem, omuz ekleminde hareket kısıtlılığı ve ağrı gibi komplikasyonlardan hasta korunmuş olur. SLNB, ilk olarak Cabanas tarafından 1977'de tanımlanmasına rağmen, meme kanseri cerrahisinde 1990'ların başında kullanılmaya başlanmıştır. SLNB tekniği; kolay, güvenilir ve morbiditesinin az olması nedeni ile cerrahlar tarafından oldukça çabuk kabul görmüştür. SLNB uygulamasının ilk zamanlarında, yanlış negatiflik oranının yüksek olması nedeniyle (%7-8) yapılan klinik çalışmalarda, sentinel lenf nodülünün negatifliği veya pozitifliği ayırımı yapılmaksızın işlem rutin aksiller disseksiyonla tamamlanıyordu. Ancak yanlış negatiflik oranları günümüzde %0 ile %5'lere kadar düşmüştür.³ Kliniğimizde de sentinel lenf nodülü biyopsisi, 1995 yılından bu yana klinik çalışmalara paralel olarak başarı ile uygulanmaktadır. Operasyonları gerçekleştiren cerrahi ekibin sadece meme hastalıkları konusunda spesifik olarak çalışıyor olması ve çalışmaya alınan hastaların 2002 yılından sonra ameliyat edilen olgu grubundan seçilmesi nedeni ile sentinel lenf nodülü biyopsisi uygulamasında yapılan değerlendirme, öğrenme fazı sonrası bir değerlendirme niteliğindedir. Daha önceki çalışmalarımızda, SLN bulunma oranı %91 ile %98 arasında değişmekte olup, yanlış negatiflik oranı ilk serimizde %11 bulunmuştur.^{217,244,264} Bu oran, serimizde mültsentrik/mültifokal tümör oranının yüksek olmasına (%15) bağlanmıştır. Neoadjuvan tedavi sonucu SLNB yapılan olgularımızda ise bu oran %13.4 gibi yüksek orandadır.²³⁴ Bu yükseklik, neo-adjuvan

kemoterapi sonrası aksillada gelişen fibrozis ve diğer faktörlerle ilişkili bulunmuştur. Bu tez çalışmamızda ise, çalışma kapsamına sadece sentinel lenf nodülü bulunan hastalar alınmıştır. Bu nedenle yanlış negatiflik oranı verilmemiştir.

Meme koruyucu cerrahi planlanan hastalar, genellikle tümör çapı küçük olan, klinik olarak aksillası negatif, erken evre meme kanserli hastalardır. Yaptığımız çalışmada da kliniğimizde, meme koruyucu cerrahi ile birlikte mavi boya tekniği kullanılarak sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılan ve immunohistokimyasal inceleme sonucu SLNB sonucu negatif bulunan hastalarda, genel ve hastaliksız sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Elde edilen hastalardaki 5 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım değerleri %96,7 ve %94 olup, bu değerlerdeki yükseklik hasta seçimi ile ilişkilendirilmiştir.

Greco ve ark. tarafından yapılan prospektif randomize olmayan bir çalışmada, T₁ tümörlü 401 hastada aksiller nüks ve uzak metastaz oluşma oranları araştırılmış ve beş yıllık izlem sonunda T_{1a} ve T_{1b} tümörlerde aksilla ve uzak bölgelerde düşük nüks oranları saptanmıştır.²⁶⁵ Bu çalışma, T_{1a} tümörlerde aksiller lenf nodülü disseksiyonunun yapılmamasının, oluşabilecek nüksler açısından ihmal edilebilir bir etkisi olduğunu gösterirken, T₂ tümörlerde ise daha yüksek nüks oranları saptanmış ve aksilla disseksiyonunun T₂ tümörlerde uygulanmasının zorunlu olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar karşımıza klinik olarak aksillada palpable lenf nodülü saptanmayan hastalarda aksilla disseksiyonunun gerekli olup olmadığı sorusunu ortaya çıkarmış, bu da aksillaya yaklaşımda yeni tekniklerin uygulanmasına neden olarak, 1990'lı yıllarda Giuliano ve Krag tarafından SLNB uygulanmaya başlanmıştır.^{26,190} Bizim çalışmamızda, T_{1a} ve T_{1b} tümöre sahip (tümör<1cm) 30 hastada ortalama 48 ay takip süresinde lokal/bölgesel nüks ve uzak metastaz görülmemiştir.

SLNB sonucu negatif olup, ALND yapılmayan hastalarda, aksiller nüks oranlarını ortaya çıkarmak isteyen birçok çalışma yapılmıştır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde SLNB yapılan 4008 hastanın, ortalama 31 aylık takibi sonucunda, aksillada lokal nüks oranı ortalama %0,25 olarak bulunmuştur.¹⁹¹ SLNB'nin etkinliğini gösterme açısından, SLNB negatif olan hastalarda, aksiller nüks riskinin çok az olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Zavagno ve ark., 2005 yılında çoğu erken evre meme kanseri olan ve SLNB sonucu negatif gelip, ALND

yapmadıkları 479 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, aksiller nüks açısından takip sonuçlarını yayınlamışlardır.¹⁹⁴ Bu çalışmada hastaların çoğu T_{1b} ve T_{1c} tümöre sahip olup, çoğuna MKC (tümörektomi, lumpektomi veya kadranektomi) uygulanmıştır. Hastaların ortalama 35,8 aylık takiplerinde hiçbir hastada aksillada nüks saptanmamıştır. Bu çalışmada, hastaların %95,5'ine MKC ve adjuvan RT uygulanmıştır. Blanchard ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, 685 hasta ortalama 29 ay izlenmiş olup, sadece bir hastada aksiller nüks saptanmıştır.¹⁹⁵ Veronesi ve ark.'nın 2003 yılında ilk sonuçlarını yayınladığı, sentinel lenf nodülü sonucu negatif 167 hastalık randomize klinik çalışmada, 46 aylık ortalama takip sonrasında hiçbir hastada aksiller nüks izlenmemiştir.²⁶⁶ Bu çalışmanın ortalama takip süresi 102 ay olan 10 yıllık sonuçlarında ise 2 (%0.39) hastada (bir hastada cerrahiden 6.3 yıl sonra, diğer hastada ise cerrahiden 7.2 yıl sonra) aksiller nüks bildirilmiştir²⁶⁷ (tablo 24).

Tablo 24. SLNB negatif olup ALND uygulanmayan hastalarda aksiller nüks sayıları

	Yıl	SLNB Negatif	Aksiller Nüks	Ort. İzlem (ay)
Giuliano ²⁴⁹	2000	67	0	39
Blanchard ¹⁹⁵	2003	685	1	29
Veronesi ²⁶⁶	2003	167	0	46
Zavagno ¹⁹⁴	2005	479	0	36
Zavagno ²⁶⁸	2008	697	1	56
Veronesi ²⁶⁷	2010	167	2	102

Yapılan birçok başka çalışmada da aksiller nüks oranları %0 ile %1,4 olarak verilmiştir.⁴ Bu çalışmaların çoğunda hastaliksız ve genel sağkalım oranlarından ziyade, aksiller nüks oranları belirtilmiş olup, hastaliksız ve genel sağkalım oranlarını değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmaların en önemlisi Veronesi ve arkadaşlarının yaptığı, 10 yıllık takip sonuçlarının verildiği ve ilk sonuçlarının 2003'te yayınlandığı randomize klinik çalışmadır. Bu çalışmaya tümör çapı 2 cm'e kadar olan

516 hasta dahil edilmiş ve hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hastalara sentinel lenf nodülü biyopsisi ile birlikte aksiller disseksiyon yapılmış, ikinci grupta ise sadece sentinel lenf nodülü pozitif olan hastalara aksiller disseksiyon yapılmıştır. Hastalısız sağkalım oranlarına bakıldığında, ikinci gruptaki hastaların genel ve hastalısız sağkalım oranları, birinci gruba göre daha iyi bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.15$).^{266,267} Bizim çalışmamızda, 5 yıllık aksiller nüks oranı %0,5 olarak bulunmuştur.

Zavagno ve arkadaşlarının 2008'de yayınlanan çok merkezli çalışmasında, 697 hastanın ortalama 56 aylık takibinde, sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılan grup ile aksiller disseksiyon yapılan grup arasında, hastalısız ve genel sağkalımda, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece 1 hastada (%0.002) aksiller nüks gelişmiştir²⁶⁸ (bkz tablo 24). Bizim çalışmamızda, 172 hastanın ortalama 48 aylık (16-112) takibinde, 4 hastada (%2,3) lokal-bölgesel nüks, 7 hastada (%4,1) ise uzak organ metastazı saptanmıştır. Lokal-bölgesel nüks gelişen 4 hastanın 3'ünde memede, 1 (%0,5) tanesinde ise aksiller alanda nüks gelişmiştir. Kaybedilen 6 hastanın 4'ünün ölüm nedeni meme kanseri iken, 2 hasta başka nedenlere bağlı kaybedilmiştir. Lokal/bölgesel nükse etkili faktörler olarak, tümör grade derecesi ve tümör odak durumu bulunmuştur.

Meme kanserinde patolojik N evre pozitifliği ve pozitiflik derecesi, genel ve hastalısız sağkalıma etki eden önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmekle birlikte, pN evresi negatif olan (pN0) olguların bir kısmında da uzak organ metastazı gelişmekte ve genel sağkalım oranları kısılmaktadır. Donald ve arkadaşlarının 2011'de yayınlanan 5611 hastalık çalışmasında, SLNB frozen section ve İHK inceleme sonucu negatif olan, takipli 1660 hastada uzak metastazı oranı %2,9 olarak bildirilmiştir.²⁶⁹ Bizim çalışmamızda ise uzak organ metastazı oranı %4,1 olarak bulunmuştur.

Gerek SLNB, gerekse histopatolojik ve moleküler incelemelerdeki gelişmeler, izole tümör hücrelerinin tanımlanma oranlarını arttırmıştır. Ancak bunun biyolojik ve klinik önemi ise hala tartışma konusudur. Bazı çalışmalar, izole tümör hücrelerinin lokal nüks ve uzak metastaz riskini arttırmadığını, buna karşın bazı çalışmalar ise bunun non-sentinel lenf bezinde metastaz riski nedeni ile kötü prognoz göstergesi

olduğunu belirtmektedir. Adjuvan kemoterapi (KT) ve/veya hormonoterapinin (HT), bu hastalarda lokal ve uzak metastaz riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Sentinel lenf nodülünde izole tümör hücresi saptanan ve ALND yapılmayan, adjuvan KT alan hastalar ile aksillası pozitif olup, ALND yapılan ve kemoterapi alan hastalar arasında sağkalım ya da nüks oranları arasında fark saptanmamıştır.^{270,271} Ancak halen gizli metastazların prognostik önemi ve tamamlayıcı aksiller lenf nodülü disseksiyonunun yapılması gerektiği konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızda, izole tümör hücresi saptanan hiçbir olguda lokal-bölgesel nüks ya da uzak metastaz saptanmamıştır. İzole tümör hücresi saptanan 3 hastanın 2'si adjuvan tedavi olarak hormonoterapi ve radyoterapi, 1 hasta ise kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi almıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda, tümör çapı ile lokal-bölgesel nüks ve uzak metastaz oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.^{266,267} Bizim çalışmamızda da benzer şekilde anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Aksiller lenf nodülü tutulumu olan hastalarda Cerb B-2 pozitifliği, aksillası negatif olan hastalara oranla daha yüksek bulunmuş olup, bu oran yaklaşık %20 civarında bildirilmektedir.²⁷² Bizim çalışmamızda yalnızca nod negatif hastaların çalışmaya alınması nedeni ile CerbB-2 pozitiflik oranı %11,6'dır.

CerbB-2, primer meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde pozitif olmakla birlikte kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilir.²⁷³ CerbB-2 pozitifliğinin erken evre ve sentinel lenf nodülü negatif hastalarda da lokal ve bölgesel nüks riskini arttıran bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, CerbB-2 pozitifliğinde adjuvan tedavi protokollerine Trastuzumab'ın (Herceptin) eklenmesinin bu riski oldukça azalttığını bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda, Cerb-B2 pozitif olan hiçbir hastada lokal/bölgesel nüks ya da uzak organ metastazı saptanmamıştır. Bu nedenle prognozda Cerb-B2 etkili bulunmamıştır.

Kiess ve arkadaşları, erken evre ve sentinel lenf nodülü negatif, Cerb B-2 pozitif hastalarda trastuzumab ile tedavinin etkinliğini, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi yapılan 197 hastada araştırmış ve ortalama 86 ay takip sonucunda trastuzumab tedavisi alan grupta lokal-bölgesel nüks oranının, almayan gruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir.²⁷⁴ Bizim çalışmamızda da

trastuzumab alan hastalarda, lokal/ bölgesel nüks rastlanmamıştır. McArthur ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada ise, tümör çapı ≤ 2 cm, SLN negatif, Cerb B-2 pozitif 261 hastada, trastuzumab alan 155 hasta ile trastuzumab almayan 106 hasta karşılaştırılmış ve hastaliksız sağkalım, trastuzumab alan grupta, almayan gruba oranla, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.²⁷⁵ Bizim çalışmamızda, nüks/metastaz gelişen tüm olgularda Cerb B-2 negatiftir. Bu sonuca göre, CerbB-2 pozitif hastalarda tedaviye trastuzumab eklenmesinin prognoza olumlu bir etki yaptığı ya da diğer kötü prognostik faktörlere (yüksek grade, tümör çapı, reseptör negatifliği, Ki67 yüksekliği) göre, Cerb B-2 nin daha az etkili olduğu söylenebilir.

Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i, meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER(+)'dir. ER(+)'liği, postmenapozal kadınlarda %66-74, premenapozal kadınlarda %42-56 arasında değişmektedir.^{110,111} ER, evre 1 ve 2 meme kanserlerinde, sağkalım ve hastaliksız sağkalım ile ilgili bulunmuş, PR'nin ise sağ kalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁹ ER(+) tümörlerde daha çok kemik metastazları, ER(-) olgularda ise daha sık iç organ metastazları belirtilmektedir.¹¹¹ ER(-)'liği erken nükslerde bağımsız prognostik faktördür.^{114,116}

Östrojen reseptörü pozitif, grade'i I olan hastalarda nüks/metastaz gelişme oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır.¹¹⁵

Çalışmamızda; östrojen reseptörü, modifiye SBR grade'i, tümör odak sayısı, lokal nüks ve uzak organ metastazı varlığı, hastaliksız ve genel sağkalım analizlerinde prognozu etkileyen faktörler olarak tespit edilmiş olup; CerbB-2 pozitifliği, lenfovasküler invazyon, histolojik tip, tümör evresi, hastanın yaşı, progesteron reseptör durumu prognozda etkili bulunmamıştır.

Bizim serimizde de ER pozitif olan grubun nüks/metastaz gelişme oranı (%3,0); östrojen reseptörü negatif olan grubun nüks/metastaz gelişme oranından (%13,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Progesteron reseptörü ile olguların nüks/metastaz gelişme oranları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Bu çalışmada, tümörün modifiye SBR grade'i, memedeki tümör sayısı ve östrojen durumu, hastaliksız sağkalıma etki eden faktörler olarak tespit edilmiştir.

Kemoterapi alan gruptaki hastaların 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları (sırası ile %90 ve %87,2) ile KT almayan gruptaki hastaların hastalıksız sağkalım oranları (sırasıyla %99,0 ve %97,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.020). Bu farklılık, kemoterapi almayan gruptaki hastaların prognostik faktörlerinin daha iyi olması ile açıklanabilir.

Sentinel lenf nodülü biyopsisinde, komplikasyon oranları, aksiller disseksiyon yapılan hastalara oranla oldukça düşüktür. Blanchard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yalnızca sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılan ve 26 aylık takip süresi verilen 685 hastada, ciddi lenfödem oranı %0,6, hafif-orta derecede lenfödem oranı ise %5 olarak bildirilmiştir.¹⁹⁵ Bizim serimizde 172 hastanın 4'ünde (%2,3) hafif derecede lenfödem gelişmiş, hiçbir hastada tedavi gerektiren ciddi lenfödem görülmemiştir. Erken postoperatif dönemde, 2 hastada (%1) seroma, 2 hastada da (%1) yara yeri enfeksiyonu görülmüştür. Uygulanan cerrahi tedavi türü, cerrahi ekip deneyimi, postoperatif tedavi ve bakım koşulları komplikasyon oranlarını düşürmektedir.

Yanlış negatiflik tanımı, SLN'de tümöral infiltrasyon saptanmayan ancak aksilladan eksize edilen diğer lenf nodüllerinin en az birinde tümöral infiltrasyon olan hastaların, aksillasında histolojik olarak tümör saptanan tüm hasta sayısına oranını gösterir. Zurrida ve arkadaşlarının²⁷⁶ 14 büyük çalışmanın sonuçlarını incelediği meta-analizinde, %0 ile %11,4 arasında değişen yanlış negatiflik oranları görülmektedir. Yanlış negatiflik sebepleri arasında, SLN'ye gelen lenf yollarının metastazdan dolayı tıkanması, daha önce yapılan eksizyonel biyopsi nedeniyle lenf yollarının etkilenmesi, SLN'nin primer tümöre çok yakın olup, tümördeki radyoaktiviteden dolayı saptanmasının engellenmesi, uygulamayı yapan cerrahın öğrenme eğrisi içinde olması ve hastadaki anatomik varyasyonlar sayılabilir. Özmen ve ark.'nın çalışmasında, yanlış negatiflik oranı %11,6 olarak bulunmuş, bu yüksek oran hastalarda multisentrik/mültifokal meme kanseri oranının yüksek olması (%15) ve mavi boya enjeksiyonunun peritümöral olarak yapılması ile açıklanmıştır.²⁴⁴ Bu çalışmada, yanlış negatiflik oranı, SLNB yapıp negatif bulunan olgularımıza, ALND yapılmadığı için verilememiştir.

SLNB sırasında çıkarılan SLN sayısı 1 ile 10 arasında değişebilmektedir.^{218,219} Bizim çalışmamızda, çıkarılan sentinel lenf nodülü sayısı 1 ile 5 arasında değişmiş olup, ortalama SLN sayısı 2'dir. Goldberg ve arkadaşlarının Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi'nde yaptığı çalışmada, çıkarılan lenf nodülü sayısı ile lenfödem riskinin arttığı bildirilmiştir.²⁷⁷ Çalışmamızda, hafif lenfödem gelişen hastalarda bu sayı 2 ile 4 olarak bulunmuştur.

IX- SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve kanserden ölüm nedeni olan bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığının artmasına rağmen, erken tanı ve tedavi sayesinde mortalite oranları azalmaktadır. Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde, ortalama yaşam süresinin uzaması ve yaşam tarzının, reproduktif fonksiyonların, beslenme alışkanlıklarının batıya benzemesi sonucu (Westernizing Life), görülme sıklığında artış; tarama ve erken teşhis, dolayısıyla da erken tedavinin olmaması nedeniyle de mortalite oranlarında da artış görülmektedir. Bu artış, önümüzdeki yıllarda da yükselmeye devam edecektir. Meme kanserinin mortalitesinde batıya göre mevcut olan yüksek oran, mamografik taramanın olmaması, tanı sırasında ileri evre ve etkin tedavinin yapılamaması ile açıklanabilir. Bu amaçla, toplumda ve hedef kitlede meme kanseri hakkında farkındalık oluşturulması ve tarama mamografisinin yaygın olarak uygulanması gerekmektedir. Bunun sonucu olarak evre 0, I ve IIA meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Erken evrede meme kanseri tanısı konulması olguların genel ve hastalısız sağkalım sürelerini uzatmakla birlikte tedavi seçeneği olarak mastektomi yerine meme koruyucu cerrahinin oranını artırmaktadır.

Bugün erken evre meme kanserinde standart tedavi, seçilmiş olgularda meme koruyucu cerrahi ile beraber sentinel lenf nodülü biyopsisidir. Erken tanı sayesinde, 5 ve 10 yıllık sağkalım ve hastalısız sağkalım %90 ve %80'in üzerindedir. Tedaviye bağlı morbidite oranları da oldukça düşüktür. Memenin korunması, kadınlarda kozmetik ve psikolojik açıdan olumlu etki yaratarak, yaşam kalitesini artırmaktadır. Son 20 yıl içerisinde, klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda yapılan SLNB, SLN'nin negatif olduğu hastalarda aksiller disseksiyondan kaçınılmasını ve buna bağlı morbiditenin azalmasını sağlamaktadır. Erken evre invaziv meme kanseri tanısı ile MKC ve sadece SLNB uyguladığımız 172 olgunun uzun dönem hastalısız ve ortalama sağkalım sonuçları (%90 ve %91), literatürdeki çalışmalara benzer şekilde yüksek bulunmuştur.

Sentinel lenf nodülü biyopsisi, aksiller evrelemede kesin belirleyici ve güvenilir bir yöntemdir. SLN histopatolojik inceleme sonucunun negatif olarak belirlenmesi ve aksiller lenf nodülü disseksiyonunun yapılmaması, ALND'ye bağlı olarak gelişebilecek lenfödem, duyu kaybı, ekstremitte hareket kısıtlılığı gibi komplikasyonları azaltmaktadır. Nitekim yaptığımız çalışmada da 5 yıllık takip süresinde, sadece 4 olgumuzda hafif derecede lenf ödem görülmesi, sentinel lenf nodülü biyopsisi tekniğinin, günümüzün modern dünyasında meme kanserli hastalara konforlu bir yaşam sağlamadaki olumlu etkisini destekler niteliktedir.

Sentinel lenf nodülünün intraoperatif incelenmesi, meme patolojisi alanında deneyimli meme patologlarının gerekliliğini zorunlu kılmaktadır. Çalışmamızın ve yapılan diğer güncel çalışmaların bulguları ışığında, SLNB'de yanlış negatiflik oranının azaltılabilmesi için meme kanseri alanında deneyimli bir ekibin (meme cerrahı, patoloğu, nükleer tıp uzmanı, radyolog vs.), bir meme merkezinde birlikte çalışması gereklidir.

Meme kanseri tanısı konulmuş ve cerrahi tedavi uygulanmış hastaların prognostik faktörlerinin değerlendirilmesi, uygun bir adjuvan tedavi seçeneğinin belirlenmesinde önemli bir faktördür. Çalışmamızın sonucunda; tümörün memedeki sayısının (mültifokal/mültisentrik), modifiye SBR grade'inin, östrojen reseptör pozitifliğinin, lokal nüks ve uzak organ metastazı varlığının meme koruyucu cerrahi ve sadece sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılan hastalarımızda, güvenli ve bağımsız prognostik faktörler olduklarını göstermektedir.

Erken evrede tanı konulmuş olması ve bilinen standart tedavilere rağmen, bazı hastalar meme kanserinin nüksü sonucu kaybedilmektedir. Tüm bu sonuçlar ve çalışmalar, halen bazı erken evre meme kanserli hastaların neden daha kötü prognoza sahip olduğunu net olarak ortaya koyamamaktadır. Bu nedenle erken evre meme kanserinin daha spesifik bir hastalık olduğu ve farklı tedavi protokollerine ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Bu amaçla, artmış mortaliteyi azaltmaya yönelik spesifik tümör biyolojisi ile ilgili yeni çalışmaların daha fazla yapılması ve bunların sonucunda kişiye spesifik tedavi rejimlerinin belirlenmesi gerektiği kanısındayım.

X- KAYNAKLAR

1. **Guinee VF:** Epidemiology of breast cancer, **in Bland KI, Copeland EM III (eds):** The Breast: Comprehensive Management of Bening and Malignant Diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p339.
2. **Jemal A, et al:** Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 58: 71, 2008.
3. **Halsted WS.** The results of operations fort the cure of the cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hospital Bull.* 1894; 4: 497-555
4. **Halsted WS.** The results of radical operation fort the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907; 46: 1-19.
5. **Ghossain A, Ghossain MA.**History of mastectomy before and after Halsted. *J Med Liban.* 2009 Apr Jun;57(2): 65-71.
6. **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al.** Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
7. **Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al.** Twentyyear follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
8. **Fisher B, Redmant C, Fisher ER, et al.** The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology an overview of findings. *Cancer* 1980; 46: 1009-1025
9. **Fisher B, Anderson S.** Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg.* 1994 Jan-Feb;18(1):63-9.
10. **Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B.** Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol.* 1992 May-Jun;8(3):161-6.

11. **Fisher B, Wickerham DL, Deutsch M, Anderson S, Redmond C, Fisher ER.** Breast tumor recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent **NSABP** findings. *Semin Surg Oncol.* 1992 May-Jun;8(3):153-60. Review.
12. **Fisher B, Fisher ER.** The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination: an experimental study. *Rev Inst Nac Cancerol (Mex).* 1966 Dec;19:576-81.
13. **Fisher B, Fisher ER.** Transmigration of lymph nodes by tumor cells. *Science* 1966;152:1397-1398.
14. **Thorek M.** Surgery of the breast. In: *Modern surgical Technic*, 2nd Ed, Philadelphia; Lippincott JB, 1949
15. **Moore C.** On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *R Med Chir Soc* 1867; 1:244-280.
16. **Banks WM.** On free removal of mammary cancer with extirpation of the axillary glands as a necessary accompaniment. *BMJ* 1882; 2: 1138-1141.
17. **Fisher B, Slack NH:** Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 131: 79-88, 1970.
18. **Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al.** Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 366-368.
19. **Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM.** Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:745-753.
20. **Foster RS.** The biological and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am.* 1996; 5: 19-104.
21. **Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V.** Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.

22. **Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L.** Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*, 276 (22): 1818-22 1996 Dec 11.
23. **Karakousis CP, Velez AF, Speilman IE k, Scarozza J.** The technikue of sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*, 22 (3): 271-5 1996 June.
24. **Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT.** Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993 Dec;2(6):335-9; discussion 340.
25. **Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN.** Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol*. 1993 Oct;2(5):303-8.
26. **Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL.** Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401.
27. **Giuliano AH, Jones RC, Brennan M, Statman R.** Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50.
28. **Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Nicolò G, Schenone F, Tomei D, Cafiero F.** Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *J Surg Oncol*. 2004 Mar;85(3):102-11.
29. **Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, Duez N, Cataliotti L, Klinkenbijn JH, Westenberg HA, van der Mijle H, Snoj M, Hurkmans C, Rutgers EJ .** Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul;17(7):1854-61. Epub 2010 Mar 19.

30. **Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE; American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011.** Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3530-5
31. **Grube BJ, Giuliano AE.** Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol.* 2001 Apr-May;20(3):230-7. Review
32. **Ross MI.** Sentinel node dissection in early-stage breast cancer: ongoing prospective randomized trials in the USA. *Ann Surg Oncol.* 2001 Oct;8(9 Suppl):77S-81S.
33. **Ross MH, Romrell LJ.** *Histology. A text and atlas.* Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.
34. **Haagensen CD.** *Anatomy of the mammary glands.* In: **Haagensen CD, Ed.** *Diseases of the breast.* 3th Ed., London: Saunders Co, 1986: 1-46.
35. **Osborne M.P.** Breast development and anatomy. In: **Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, Eds.** *Breast diseases.* 2nd Philadelphia: Lippincott JB, 1991: 1-13.
36. **Romrell LI, Bland KI.** Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: **Bland KI, Copeland EM, Eds.** *The breast-Comprehensive management of benign and malignant diseases.* 2nd Ed. London: Saunders Co, 1998: 19-37.
37. **Kuhns JG, Ackermann DM.** Microscopic anatomy of the breast. In: **Donegan WL, Spratt JS, Eds.** *Cancer of the breast.* 4th Ed. London: Saunders Co, 1995: 16-21.
38. **Sykes PA.** The nerve supply of the human nipple. *J Anat* 1969; 105:201.
39. **Recht A, et al:** The fourth EORTC DCIS Consensus meeting (Chateau Marquette, Heemskerk, The Netherlands, 23-24 January 1998)- conference report. *Eur J Cancer* 34: 1664,1998.

40. **Cooper Sir AP.** The anatomy and diseases of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1845.
41. **Haagensen CD.** Physicians role in the detection and diagnosis of breast disease. **In: Haagensen CD, ed.** Diseases of the breast. Third edition. Philadelphia, London: W.B. Saunders, 1986: 516-76.
42. **Cunnighan L.** The anatomy of the arteries and veins of the breast. J Surg Oncol 1977; 9: 71-85.
43. **Miller MR, Kasahara M.** Cutaneus innervation of the human breasts. Anat Rec. 1959; 135: 153-67.
44. **Unal G:** Memenin cerrahi anatomisi. Meme hastalıkları. Unal G, Unal H, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001, s 19-23.
45. **Hultborn KA, Larsen KG, Ragnhult.** 1.The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. Acta Radiol. 1955; 43:52.
46. **The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development:** Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. N. Engl. J. Med. 3 15:405, 1986.
47. **Spratt JS, Tabin GR.** Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, Eds. Cancer of the breast. 4th ed. Philadelphia,London: W.B. Saunders, 1995: 22-42.
48. **Rouviere H.** Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris: Masson, 1932.
49. **Bartels P. Das Lymphgefäßsystem.** In: Von Bardeleben K. Handbuch der Anatomie des Menschen. Jena. Gustav Fischer 1909, Vol 3, Part 4.
50. **Bobbio P, Peracchia G, Pellegrino F.** Anatomia radiografica del sistema linfatico ascellare e sopracle-veare. Atenco Parmense 1962; 33 (supp):5.
51. **Handley WS.** Cancer of the breast. London: John Murray, 1906.
52. **American Cancer Society:** Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society, 2008. Available at <http://www.Cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf> (accessed January 29, 2009).

53. **Yoshimoto M, Tada K, Hori H, Morota A, Tanabe M, Nishimura S, Takahashi K, Makita M, Iwase T, Kasumi F, Takahashi S, Ito Y, Oguchi M, Yamashita T, Akiyama F, Sakamoto G.** Improvement in the prognosis of Japanese breast cancer patients from 1946 to 2001--an institutional review. *Jpn J Clin Oncol.* 2004 Aug;34(8):457-62.
54. **Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, Forman D.** Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. *Int J Cancer.* 2010 Jun 17.
55. **Ferlay J, et al: Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalance Worldwide.** Lyon, France: IARC Cancer Base No.5, Version 2.0.
56. **Ries LAG, et al: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002,** National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/(accessed January 29,2009).
57. **Burgut R, Tuncer I, Bozdemir N.** Türkiye’de 16 merkezin kanser verilerinin değerlendirilmesi. In: Tuncer I, Burgut R, Bozdemir N, Eds. TÜBİTAK ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, 1994.
58. **Fidaner C, Eser SY, Parkin DM.** Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer.* 2001 Jan;37(1):83-92.
59. **Ozmen V.** Breast cancer in the World and Turkey. *J Breast Health.* 2008;4:6–12.
60. **Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al.** Cancer Statistics 2000. *Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
61. **Hoveer R.** Breast cancer: geographic, migrant, and time-trend patterns. In: Fortner JSP, ed. *Accomplishments in cancer research.* New York: Lippincott-Raven, 1996.
62. **Buell P.** Changing incidence of breast cancer in Japanese American Women. *JNCI* 1974; 51: 479-487.
63. **Locke FB, King H.** Cancer mortality risk among Japanese in the United States. *JNCI* 1980; 44: 1149-1156

64. **Tavalosi FA:** Pathology of the Breast Chapter 1, 2, 9, 10. Appleton and Large, 1999 second ed: 1-24, 27-59, 401-467, 481-555.
65. **Rosen PP:** Rosen's Breast Pathology, Chapter 1, 12, 14, 34, Lippincott Williams and Wilkins, 2001 second ed.1-22,253-256,325-364,627-652.
66. **Rosai J:** The Breast-Chapter 20. In: Ackerman's Surgical Pathology, ed. Rosai J., St. Louis Mosby, 2004, 9th ed: 1763-1839.
67. **Lester SC, Cotran RS:** The Breast-Chapter-25, Neoplasia-Chapter 8. In: Robbins Pathologic Basis of Disease, Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1999 6. Ed.: 1093-1120, 260-328.
68. **Offit K (Editorial).** ABRCA 1. A new marker in the management of patients with breast cancer. Cancer 1996; 77: 599-601.
69. **Marcus JN.** Hereditary breast cancer. Pathobiology, prognosis, and BRCA 1 and BRCA 2 gene linkage. Cancer 1996; 77: 679-709.
70. **Rowe TC, et al:** DNA damage by antitumor acridines mediated by mammalian DNA topoisomerase II. Cancer Res 46: 2021, 1986.
71. **Welsch CW.** Host factors affecting the growth of carcinogen-induced rat mammary carcinomas: A review and tribute to Charles Brenton Huggins. Cancer Res. 1985; 45 (8) 3415-3443.
72. **Robinson SP, Jordan VC.** Reversal of the antitumor effects of tamoxifen by progesteron in the 7, 12-dimethylbenzantharecene-induced rat mammary carcinoma model. Cancer Res. 1987 15; 47 (20): 5386-5390.
73. **Dickson RB, Lippman ME:** Molecular basis of breast cancer, in molecular basis of cancer. **Mendelson J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA (eds).** Philadelphia, Saunders 2001, pp. 313-342.
74. **Brittner JJ.** Some possible effects of nursing on mammary gland tumor incidence in mice. Science 84: 162, 1936.
75. **Wynder EL, Rose DP.** Diet and breast cancer. 1- Iosp. Pract. 19: 73, 1984.
76. **Kalache A, Vessey M.** Risk factors of breast cancer, Clin. Oncol. 1: 661, 1982.
77. **Korzeniowsky S.** Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer. Cancer 1994; 74: 1591-94.

78. **Ozmen V, Ozcinar B, Karanlik H, Cabioglu N, Tukenmez M, Disci R, Ozmen T, Igcı A, Muslumanoglu M, Kecer M, Soran A.** Breast cancer risk factors in Turkish women--a University Hospital based nested case control study. *World J Surg Oncol.* 2009 Apr 8;7:37.
79. **Henson DE.** On the possible role of involution in the natural history of breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 2154-6.
80. **Dupont WD.** Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71: 1258-65.
81. **Bodian CA.** Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993; 71: 3896-907.
82. **Bernstein L, et al:** Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst.* 86: 1403, 1994.
83. **Wynder EL, et al:** Breast cancer: Weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst.* 89: 766, 1997.
84. **Herrington LJ.** Do alcohol intake and mammographic densities interact in regard to the risk of breast cancer? *Cancer* 1993; 71: 3029-35.
85. **Feig SA (Editorial).** Assessment of radiation risk from screening mammography. *Cancer* 1996; 77: 818-22.
86. **Mettler FA.** Benefit versus risk from mammography. A critical assessment. *Cancer* 1996; 77: 903-9.
87. **Stewart T.** Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *Lancet* 1995; 346: 796-8.
88. **Donegan WL.** Cancer of the male breast. **In: Donegan WL, Spratt JS, eds.** *Cancer of the breast.* 4th ed. Philadelphia, London: W.B. Saunders, 1995: 765-77.
89. **Haagensen CD.** Carcinoma of the male breast. **In: Haagensen CD, ed.** *Diseases of the breast.* Third edition. Philadelphia, London: W.B. Saunders, 1986: 976-90.
90. **Moore MP.** Male breast cancer. **In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds.** *Diseases of the breast.* Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996: 859-63.

91. **Haagensen CD.** The natural history of breast carcinoma. **In: Haagensen CD, ed.** Diseases of the breast. Third edition. Philadelphia, London: W. B. Saunders, 1986: 635-718.
92. **Donegan WL.** Diagnosis. **In: Donegan WL, Spratt JS, eds.** Cancer of the breast. 4th ed. Philadelphia, London: W.B Saunders, 1995: 157-205.
93. **Robbins GF, Berg JW:** Bilateral primary breast cancers. Cancer 1964; 17: 1501.
94. **Veronesi U, et al.** Bilateral cancer of the breast. In: Severi L, ed. Multiple primary malignant tumors. Div. Of cancer research, Perugia, 1974: 337.
95. **Sakamoto G, Sugano H, Kasumi F.** Bilateral breast cancer and familial aggregations. Prev. Med. 1978; 7: 225.
96. **Donegan WL, Spratt JS.** Multiple primary cancers in mammary and extramammary sites and cancers metastatic to the breast. **In: Donagan WL, Spratt JS, eds.** Cancer of the breast. 4th ed. Philadelphia, London: W.B. Saunders, 1995: 652-65.
97. **Prior P, Waterhouse JAH.** Incidence of bilateral tumors in a population-based series of breast cancer patients. Br J Cancer 1978; 37: 620.
98. **Bodian C, Haagensen CD.** Bilateral carcinoma of the breast. **In: Haagensen CD, ed.** Diseases of the breast. Third edition. Philadelphia, London: W.B. Saunders, 1986: 440-61.
99. **Haagensen CD.** Women's role in recognizing the symptoms of breast disease. In: Haagensen CD, ed. Diseases of the breast. Third edition. Philadelphia, London: W.B. Saunders, 1986: 501-515.
100. **Nemoto T, Natarajan N, Smart CR, et al.** Patterns of breast cancer detection in the United States. J Surg Oncol 1982; 21: 183.
101. **Tavasoli F, Deville P.** Who classification of tumours, tumours of the breast and female genital tract, ed. Tavasoli F, Deville P, IARC Pres, 2003.
102. **Silverstein MJ, Giersan ED, Waisman JR.** Axillary lymph node dissection for T_{1a} breast carcinoma. Cancer 73: 664-667, 1994.

103. **Silverstein MJ, Giersan ED, Waisman JR.** Predicting axillary lymph node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 180: 700-704, 1995.
104. **Carter CL, Allen C, Henson DE.** Relation of tumour size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-187, 1989.
105. **Clement CG, Boracchi P, Andreola S.** Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 69: 1396-1403, 1992.
106. **Davis BW, Gelber R, Goldhirsch.** Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trial of adjuvant therapy of breast cancer with axillary lymph node metastases. *Hum pathol* 16: 1212-1218, 1985..
107. **Mathiew MC, Friedman S.** Topographic criteria in the diagnosis of tumor emboli in intramammary lymphatics. *Cancer* 66: 972-977, 1990.
108. **Nime F, Rosen PP, Thaler H.** Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1: 25-30, 1997.
109. **Concongiu ML, Chanbers JT, Voynick JM, Pirro M, Schwarts PE.** Immunohistochemical evaluation of carcinomaestrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 1989; 94 (3): 247-254.
110. **Giri DD, Dundas SAC, Nottingham JF, Underwood JCE.** Estrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. *Histopathology*, 1989; 574-584.
111. **Akpolat MT, Baltal E, Sungur A, Gülyanar İ, Ruacan Ş, Fırat D, Tekuzman G, Kars A.** Relations between estrogen receptor status, clinical and histological findings and their prognostic significance in breast carcinoma. *Turkish Journal of Cancer*, 1992; 22 (3): 91-97.
112. **Canda T, Gökden N, Saydam S, Dicle O, Alanyalı H, Harmancıoğlu Ö, Yurtseven S, Kinay M, Soylu M, Karaaslan M, Alakavuklar M, Şen M, Yılmaz U, Balcı P.** Meme kanserlerinde klinik-patolojik özellikler (221 olgu). *Türk Patol Derg.* 1995; 11 (2): 164-167.

113. **Jakesz R, Reiner A, Bieglmaier C, Reiner G, Krisch K, Kolb R, Spana J, Schemper M.** Tumor histology and steroid receptors in breast carcinoma. *Oncologic*, 1981; 4 (2): 73-8.
114. **Canda T.** Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 1995; 1 (1-2): 19-36.
115. **Özkal S, Lebe B, Canda T, Balcı P, Görkem İB, Saydam S, Harmancıoğlu Ö, Koçdor MA.** Memenin in situ duktal karsinomlarında Van Nuys prognostik indeksi ile östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve c-erb B2 protein ekspresyonunun ilişkisi. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2000; 6 (3-4): 123-130.
116. **Knight WA, Livingstone RB, Gregory EJ, Mc Guire WL.** Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Research*, 1977; 37: 4669-4671.
117. **Fisher B, Slack NH:** Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 131: 79-88, 1970.
118. **Cutler SJ, Connelly RE:** Mammary cancer trends. *Cancer* 23: 767, 1969.
119. **Smart CR, Myers MH, Gloeckler LA:** Implications from SEER data on breast cancer management. *Cancer* 41: 787, 1978.
120. **Fisher ER, Gregorio R, Fisher B:** Prognostic significance of histopathology. In Stoll BA (ed): *Risk factors in breast cancer*. London, Heinemann, 1979 pp. 83.
121. **Fisher ER, Gregorio RM, Redmond C, Sunkim WHA, Fisher B:** Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No: 4) *Amer J Clin Pathol* 65: 1554-1559, 1587.
122. **Berg JW, Robbins GF:** Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet* 122: 1311, 1966.
123. **Fisher B, Bayer M, Wickerham DL, et al:** Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. *Cancer*, 52: 1551, 1983.
124. **Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL:** Prognostic factors in breast cancer. *Surg Oncol* 5: 102, 1989.

125. **Sener SF, Lee LH:** Staging of breast cancer, in breast disease. Singletory and Robb (ed). B. C Decker Inc. Hamilton, London, St. Luvis 2000; pp. 115.
126. **Fisher B, Slack N, Katrych D, Wolmark N:** Ten-year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 140: 528-534, 1975.
127. **Nemoto T, Vara J, Beduconi RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP:** Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons *Cancer*, 45: 2917-2924, 1980.
128. **Wilson RE, Donegen WL, Mettlin C, et al:** The 1982 National survey of carcinoma of the breast in the United States by American College of Surgeons. *Surg Gynecol Obstet.* 159: 309, 1984.
129. **Fisher ER, Swaidan S, Lee CG, Rockette H, Redmond C, Fisher B:** Detection and significance of occult axillary node metastasis in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 42: 2025-2031, 1978. .
130. **Wilkinson EJ, Lawrence H:** Probability in lymph node sectioning. *Cancer* 33: 1269-1277, 1974.
131. **Fisher B, Gustantino J, Redmond C, et al:** A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen receptor-positive tumors. *N Engl J Med.* 320: 479-484, 1989.
132. **The Ludwig Breast Cancer Study Group:** Prolonged disease-free node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 320: 491-496, 1989.
133. **Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Osborne CK, Torney DC, Gilchrist KW, Cooper MR, Falkson G:** Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node negative breast cancer. *N Engl J Med* 320: 627-633, 1989.
134. **Clore SE, Sener SF, Wilkins W, et al:** Prognostic significance of occult lymph node metastasis in node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 447: 451, 1997.
135. **Mittral, Mac Rae KD:** A metaanalysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: Does axillary lymph node metastasis represent biology or chromology? *Sur J Cancer* 27: 1574, 1991.

136. **Gann PH, Colilla SA, Gapstar SM, Winchester DJ, Winchester DP.** Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: Descriptive and predictive analysis. *Cancer* Oct 15, 86 (8): 1511-19, 1999.
137. **Donegan WL:** In cancer of breast, Donegan and Spratt (ed) WB. Saunders comp. 4. ED. Pp 387-389.
138. **Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Mc Guire WL:** Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 320: 627-633, 1989.
139. **Mambo NC, Gallogher HS:** Carcinoma of the breast: The prognostic significance of extranodal extension of axillary disease. *Cancer* 39: 2230-2285, 1977.
140. **Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF:** Long term follow-up breast cancer patients: The 30 year report, *Cancer* 33: 1145-1150, 1974.
141. **Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al:** Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patient. *JAMA* 276: 1818-1822, 1996.
142. **Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ:** DNA index and S-phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer* 66: 331-340, 1990.
143. **Donegan WL:** 'Staging and Primary Treatment' pp 375-442. In Donegan WL, Spratt JS; *Cancer of the Breast* 4th ed. 1995 WB Saunders Company.
144. **Ciatto S, Pacini P, Axini V, et al.** 'Preoperative Staging of Primary Breast Carcinoma'. *Cancer* 1988; 61: 1038-1764.
145. **Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al.** 'For the American Joint Commission on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*'. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
146. **Yeatman TT, Bland KI.** 'Assessment and designation of breast cancer stage. 'In: Bland KI, Copeland EM, editors. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia: W.B Saunders, 1998.
147. **Dupont WD, Page DL:** Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151.

148. **Rippon MB, Ryu JK:** Invasive breast cancer staging and treatment. In: O'Grady LF, et al, Eds. Breast Disease Boston: Brown Co. 1995.
149. **Singletary E, Allerd C, Ashley P, et al.** Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3628-3636.
150. **Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al:** AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed., New York: Springer-Verlag, 2002.
151. **Urban JA, Baker HW:** Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph node chain: A new procedure for primary operable cancer of the breast. Cancer 5: 992-1008, 1952.
152. **Wangensteen OH, Lewis FJ, Arhelger SW:** The extended or super-radical mastectomy for carcinoma of the breast. Surg Clin North Am 36: 1051-1062, 1956.
153. **Grubbe EH:** X-ray treatment: Its origin, birth and early history. St. Paul, MN, Bruce Publishing, 1949.
154. **Janeway HH:** Radium Therapy, in cancer at Memorial Hospital, New York, Hober, 1917: pp 184-190.
155. **Mc Whirter R:** The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. Br J Radiol 21: 599-610, 1948.
156. **Patey DH, Dyson WH:** The prognosis of breast carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer 2: 7-13, 1948.
157. **Gray JH:** The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer. Br J Surg 26: 462-495, 1938.
158. **Patey DH:** A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. Br J Cancer. 21: 260-269, 1967.
159. **Auchincloss H:** Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast: A justification for a conservative operation. Ann Surg 158: 37-46, 1963.
160. **Madden JL:** Modified radical mastectomy. Surg Gynecol Obstet 121: 1221-1230, 1965.

161. **Keynes G:** Carcinoma of the breast: A brief historical survey of the treatment. *St. Bartholomev's Hosp J* 56: 462-466, 1952.
162. **Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al.** Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
163. **Carter CL, Allen C, Henson DE.** Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
164. **Petrek JA.** Axillary dissection: Current practice and technique. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 267-323.
165. **Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al.** Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high risk node-negative breast cancer: Ten-year analysis. An intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3486-3492.
166. **Wong JS, Recht A, Beard CJ, Busse PM, et al:** Treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 9: 119-132.
167. **Sakoratas GH, Tsiotou AG, Balsiger BM.** Axillary lymph node dissection in breast cancer. Current status and controversies, alternative strategies and future perspectives. *Acta Oncol* 2000; 39: 455-466.
168. **Recht A, Houlihan MJ.** Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1412-1419.
169. **Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Bruzzi B, Baddellino F.** Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 104-109.
170. **Siegel BM, Mayzel KA, Love SM:** Level I and II dissection in the treatment of early-stage breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 1144-1147.
171. **Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K:** Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer* 1992; 84: 1415-1418.

172. **Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, Zedeler K.** Breast cancer: Risk of axillary recurrence in nodal-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 407-412.
173. **Cady B, Sears HF.** Usefulness and technique of axillary dissection in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 623-624.
174. **Kiricuta IC, Tausch JA:** A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2496-2501.
175. **Larson D, Weinstein M, Goldberg I, Silver B, Recht A, Cady B.** Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I/II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *Int J Radial Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1575-1582.
176. **Kissin MW, Della Rovere GQ, Easton D, Westburg G:** Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 580-584.
177. **Keshtgar MRS, Baum M:** Axillary dissection over the years: Where to from here? *World J Surg* 2001; 25: 761-766.
178. **Camp RL, Rimm EB, Rimm DL.** A high number of tumor free axillary lymph nodes from patients with lymph node negative breast carcinoma is associated with poor outcome cancer 2000; 88: 108-113.
179. **Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Chofi MA, Large JR, Dooley WC, Zeiger MA.** Association between extent of axillary lymph-node dissection and survival in patients with stage-I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 140-149.
180. **Moorman PG, Hamza A, Marks JR, Olson JA:** Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2258-2262.
181. **Krag DN, Single RM.** Breast cancer survival according to number of nodes removed. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1152-1159.

182. **Vinh-Hung V, Burzykowski T, Cserni G, Voordeckers M, Van De Steene J, Storme G.** Functional from the effect of the numbers of axillary nodes on survival in early breast cancer. *Int J Oncol* 2003; 22: 697-704.
183. **Orr RK.** The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 109-116.
184. **Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL.** Ten-year results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-681.
185. **Velanovich V, Szymanski W.** Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg* 1999; 177: 184-188.
186. **Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W.** Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 608-614.
187. **Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, Feldman JL, Cavanaugh JA, Winchester DP.** Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 748-752.
188. **Luini A, Gatti G, Ballandini B, et al.** Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol.* 2005; 16: 259-262.
189. **Morton DE, Wen DR, Wong JH, et al.** Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
190. **Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al.** Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993; 2: 335-9.
191. **Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, et al.** The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg.* 2004; 240: 462-68.
192. **Eredita G, Serio G, Mele M, et al.** Effect of the use of vital dye, lymphoscintigraphy, or a combinations for axillary lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002; 26: 588-90.

193. **Pelosi E, Arena V, Baudino B, et al.** Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun.* 2003; 24: 97 1-5.
194. **Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, et al.** Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31: 715-20.
195. **Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, et al.** Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003; 138: 482-7.
196. **Bergqvist L, Strand SE, Persson BR.** Particle sizing and biokinetics of intersititial lymphoscintigraphic agents. *Seminars in Nucl Med* 1983; 13: 9-19.
197. **Eshima D, Fauconnier T, Eshima L, et al.** Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: including dosimetry and radiation considerations. *Seminars in Nucl Med* 2000; 30: 25-32.
198. **Pelosi E, Baiocco C, Ala A, et al.** Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun.* 2003; 24: 5 19-23.
199. **Kesthgar MRS, Waddington WA, Lakhasi SR.** Eli PJ (eds) in: *The sentinel node in surgical oncology. Injection Techniques: 49-59.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999.
200. **Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon G, et al:** Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nucl Med Commun.* 2001; 22: 17-24.
201. **Sanli Y, Berberoglu K, Turkmen C, Ozmen V, Muslumanoglu M, Igci A, Asoglu O, Kecer M, Tuzlali S, Cantez S, Mudun A.** The value of combined peritumoral and subdermal injection techniques for lymphoscintigraphy in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Clin Nucl Med.* 2006 Nov;31(11):690-3.

202. **Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, Turkmen C, Ozel S, Eroglu A, Igci A, Yavuz E, Tuzlali S, Muslumanoglu M, Cantez S.** Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. *Clin Nucl Med.* 2008 Apr;33(4):262-7.
203. **Eroglu A, Mudun A, Berberoglu K, Asoglu O, Ozmen V, Muslumanoglu M, Bozfakioglu Y, Yavuz E, Tuzlali S, Cantez S.** Comparison of subdermal and peritumoral injection techniques of lymphoscintigraphy to determine the sentinel lymph node in breast cancer. *Clin Nucl Med.* 2004 May;29(5):306-11
204. **Simmons RM, Smith SM, Osborne MP.** Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J.* 2001; 7: 181-3.
205. **Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, et al.** Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: 242-7.
206. **Albo D, Wayne JD, Hunt KK, et al.** Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 393-398.
207. **Montgomery LL, Thorne AC, Borgen PI, et al.** Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg.* 2002; 95: 385-388.
208. **Climmino VM, Brown AC, Szocik JF, et al.** Patients on patent blue: An adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005; 14: 151-154.
209. **Masannat Y, Shenoy H, Speirs, et al.** Review article: Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *J Cancer Surg* 2006; 39: 27-32.
210. **Cox CE, Salud CJ, Harrinton MA:** The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 80: 1759-11-776, 2000.
211. **Blessing WD, Stoller AJ, Teng SC, et al.** A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg.* 2002; 184: 341-5.

212. **Stradling B, Aranba G, Gabram S.** Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg.* 2002; 184: 350-2.
213. **Pinero A, Hlana J, Palenciano CG, et al.** Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139: 1204-1207.
214. **Bass SS, Cox CE, Salud CJ, et al.** The effects of post injection massage on the sensivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2001; 192: 9-16.
215. **Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H, Kecer M, Muslumanoglu M, Igci A, Parlak M.** The role of sentinel lymph node biopsy with blue dye alone in breast cancer patients with excisional biopsy. *Acta Chir Belg.* 2005 May-Jun;105(3):291-6.
216. **Rosser RJ.** A point of view: Travma is the cause of occult micrometastatic breast cancer in sentinel axillary lymph nodes. *Breast J* 2000; 6: 209-212.
217. **Ozmen V:** Erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodülü biyopsisi. *Cerrahi Onkoloji* 2002; 3: 26-34.
218. **Cody HS, Borgen PI.** State-of-the art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer. Study design, patient selection, technique and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center *Surg Oncol* 1999; 8: 85-91.
219. **Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, et al.** Sentinel node biopsy for breast cancer: Does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? *J Surg Oncol*, 2002; 80: 130-136.
220. **Mc Masters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al.** Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. A suitable alternative to routine axillary dissection in multiinstitutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2560-2566.
221. **Singeltary SE.** Systemic treatment after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Who, what, and why? *J Am Coll Surg.* 2001; 192: 220-230.
222. **Mc Masters KM, Wong SL, Tuttle TM, et al.** Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000; 231: 724-731.

223. **Coyal A, Newcombe RG, Mansel RE.** Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 41: 238-243.
224. **Fuhrman GM.** Sentinel lymph node mapping and biopsy for ductal carcinoma in situ and other controversial indications. *Am Surgeon* 2004; 70: 403-406.
225. **Noguchi M.** Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast cancer Res Treat.* 2004; 84: 261-71.
226. **Veronesi P, Intra M, Vento AR, et al.** Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ? *The Breast* 2005; 14: 520-22.
227. **Yen TWF, Hunt KK, Ross MI, et al.** Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: A guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 516-526.
228. **Kaleya RN, Heckman JT, Most M, et al.** Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: A surgical perspective. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 129-134.
229. **Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al.** American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clinical Oncol.* 2005; 23: 7703-7720.
230. **Flippakis G, Zografos D.** Contraindications of sentinel lymph node biopsy: Are there and really? *WJ Surg Oncol* 2007; 5: 10-21.
231. **Kuerer HM, Newman LA.** Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Developments and resolving controversies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1698-1700.
232. **Chen SL, Iddings DM, Scheri RP, et al.** Lymphatic mapping and sentinel node analysis. *Cancer J Clin.* 2006; 56: 292-309.
233. **Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al.** Sentinel node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol,* 2000; 18: 3480-3486.
234. **Ozmen V, Unal ES, Muslumanoglu ME, Igci A, Canbay E, Ozcinar B, Mudun A, Tunaci M, Tuzlali S, Kecer M.** Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Jan;36(1):23-9.

- 235. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines.**
www.nccn.org (Accessed on February 04, 2011).
- 236. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, et al:** Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 15-20.
- 237. Klauber-De More N, Tan LK, Liberman L.** Sentinel lymph node biopsy: Is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 636-42.
- 238. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, et al.** Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg.* 2003; 138: 309-13.
- 239. Bold RJ, Schlieman M, Fahy BN.** Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2001; 16: 347-57.
- 240. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U;** Consensus Conference Committee: Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19-22. 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J.* 2002; 8: 124-38.
- 241. Kumar R, Jana S, Heiba S, et al:** Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multisentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med.* 2003; 44: 7-10.
- 242. Schrenk P, Wayad W.** Sentinel node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multisentric breast cancer. *Lancet.* 2001; 357: 122.
- 243. Cabioglu N, Ozmen V, Kaya H, Tuzlali S, Igci A, Muslumanoglu M, Kecer M, Dagoglu T.** Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2009 Jan;208(1):67-74. Epub 2008 Oct 31.
- 244. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, Tuzlali S, Ilhan R, Igci A, Kecer M, Bozfakioglu Y, Dagoglu T.** Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2002 Dec;76(3):237-44.
- 245. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al:** The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1981; 152: 765-72.

246. **Cody RS:** Surgical aspects. In: Cody RS, ed. Sentinel node biopsy. 1st ed. London: Martin Dunitz Ctd, 2002, p 177-83.
247. **Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, et al.** Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. Arch Surg. 2003; 138: 482-7.
248. **Stratmann SL, Mc Carty TM, Kuhn JA.** Radiation safety with breast sentinel node biopsy. Am J Surg. 1999; 178: 454-7.
249. **Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al.** Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2000 ; 18: 2553-9.
250. **O’Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al.** Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Am Coll Surg 1998; 186: 423-7.
251. **The American Society of Breast Cancer Surgeons.** Consensus statement on guidelines for performance of sentinel lymphadenectomy for breast cancer. December, 2005.
252. **Cox CE, Bass SS, Boulware D, et al.** Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. Ann Surg Onc 1999; 6: 533-61.
253. **Cody HS 3rd, Hill AD, Tran KN, et al.** Credentialing for breast lymphatic mapping: How many cases are enough? Ann Surg 1999; 229: 723-6.
254. **Yavuz E.** Sentinel lenf gangliyonunun patolojik değ erlendirilmesi. Cerrahi Onkoloji Dergisi. 2002; 3: 34-7.
255. **Roda SA, Chiu A, Resetkova E, et al.** Pathological examination of sentinel lymph node in breast cancer: potential problems and possible solutions. Microsc Res Tech. 2002; 59: 85-91.
256. **Van Diest PJ, Torrenge H, Borgstein PJ, et al.** Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Ristopathology. 1999; 35: 14-8.

257. **Rubio IT, Korourian 5, Cowan C, et al.** Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998; 5: 689-94.
258. **Cserni G.** The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg.* 2001; 67: 86-91.
259. **Turner RR, Giuliano AE.** Intraoperative pathologic examination of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol.* 1998; 5: 670-2.
260. **Chao C, Wong SL, Ackermann D, et al.** Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg.* 2001; 182: 609-15.
261. **Turner RR, Ollila DW, Stern S, et al.** Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 263-7.
262. **Dowlatshahi K, Fan M, Sineder HC, et al.** Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer.* 1997; 80: 1188-97.
263. **Singletary E, Alired C, Ashley P, et al.** Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
264. **Ozmen V, Cabioglu N.** Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: current controversies. *Breast J.* 2006 Sep-Oct;12(5 Suppl 2):S134-42. Review.
265. **Greco M, Aqresti R, Cascinelli N, Casalini P, et al.** Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg.* 2000 Jul;232(1):1-7
266. **Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.** A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *NEJM* 2003 349:546-53.
267. **Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.** Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010 251:595-600.

- 268. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al.** A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg.* 2008;247:207-213
- 269. Donald LW, Takamaru A, David NK, et al.** Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *NEJM* 2011;364:412-421
- 270. Giuliano AE, Chung AP.** Long-term follow-up confirms the oncologic safety of sentinel node biopsy without axillary dissection in node-negative breast cancer patients. *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4):601-3.
- 271. Salhab M, Patani N, Mokbel K.** Sentinel lymph node micrometastasis in human breast cancer: An update. *Surg Oncol.* 2011 Jul 23.
- 272. Ravdin PM, Chamness GJ.** The cerb B-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers a review. *Gene* 1995; 159:19-25.
- 273. Allred DC, O'Connell P, Fuqua S.** Biomarkers in early breast neoplasia. *J Cellular Biochem* 1993;17G:125-131
- 274. Kiess AP, McArthur HL, Mahoney K, Patil S, Morris PG, Ho A, Hudis CA, McCormick B.** Adjuvant trastuzumab reduces locoregional recurrence in women who receive breast-conservation therapy for lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer.* 2011 Sep 1. doi: 10.1002/cncr.26484.
- 275. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, Patil S, Jacks LM, Howard J, Norton L, Hudis CA.** Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2011 Jun 16. doi: 10.1002/cncr.26171.
- 276. Zurrida S, Mazzarol G, Galimberti V, Renne G, Bassi F, Iafrate F, Viale G.** The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001 Dec;8(10):817-20.
- 277. Goldberg JI, Riedel ER, Morrow M, Van Zee KJ.** Morbidity of sentinel node biopsy: relationship between number of excised lymph nodes and patient perceptions of lymphedema. *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct;18(10):2866-72. Epub 2011 Apr 5.