

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PET (POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ) GÖRÜNTÜLEMESİNDE AKSİLLER
TUTULUMU OLMAYAN MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA ER/Ki67
ORANININ AKSİLLER METASTAZ ÜZERİNE PREDİKTİF ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Denizcan BOZKURT

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Hüseyin GÖBÜT

ANKARA
MAYIS 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PET (POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ) GÖRÜNTÜLEMESİNDE AKSİLLER
TUTULUMU OLMAYAN MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA ER/Ki67
ORANININ AKSİLLER METASTAZ ÜZERİNE PREDİKTİF ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Denizcan BOZKURT

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Hüseyin GÖBÜT

ANKARA
MAYIS 2024

TEŞEKKÜRLER

Cerrahi eğitimime başladığım günden beri üstümde emeği hiç eksik olmayan, hem cerrahi bilgilerinden hem de hayat tecrübelerinden faydalandığım başta bölüm başkanımız Prof. Dr.

Mustafa Şare olmak üzere; Prof. Dr. Nusret AKYÜREK'e, Prof. Dr. Sezai LEVENTOĞLU'na, Prof. Dr. Osman YÜKSEL'e, Prof. Dr. Hasan Bostancı'ya, Doç. Dr. Kürşat DİKMEN'e, Doç. Dr. Ramazan KOZAN'a, Doç. Dr. Aydın YAVUZ'a,

Tezimin tüm hazırlık aşamalarında, her türlü yardım ve katkısından dolayı danışman hocam Doç. Dr. Hüseyin GÖBÜT'e ve Dr. Öğr. Üyesi Çağrı BÜYÜKKASAP'a

5 yıllık asistanlık süreci boyunca gecesiyle gündüzüyle beraber çalıştığımız, beraber sevinip beraber yorulduğumuz, iş arkadaşından öte bana adeta abi kardeş olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Okumaya başladığım günden uzmanlığıma dek tüm zorlu eğitim sürecimde ve hatta öncesinde bana her zaman koşulsuz destek olan; sevgiyi, saygıyı, emek vermeyi ve iyi bir insan olmayı öğreten annem Rahmiye BOZKURT, babam Erdal BOZKURT'a ve bana bir kardeşten öte olan Mert BALCI'ya,

Son olarak hayatıma girdiği günden beri tüm üzüntülerimi, yorgunluklarımı azaltan; tüm mutluluklarıma kat kat artıran, gerek zorlu başasistanlık sürecimde gerek tez yazma sürecimde her zaman desteklerin ve sevgilerin en güzelini benimle paylaşan dünyalar güzeli eşim Naz BOZKURT'a

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Denizcan BOZKURT

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEZ SINAV TUTANAĞI.....	iv
TEŞEKKÜRLER	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Embriyolojisi.....	2
2.2. Meme Anatomisi.....	4
2.2.1. Meme Vasküler Anatomisi	4
2.2.2. Meme Lenfatik Anatomisi	6

2.2.3. Meme Nöral Anatomisi.....	9
2.3. Meme Fizyolojisi	10
2.4. Memenin Malign Hastalıkları.....	13
2.4.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi	13
2.4.2. Meme Kanseri için Risk Faktörleri	16
2.4.3. Meme Kanserinin Histopatolojisi	19
2.4.3.1. Noninvaziv Meme Kanseri	19
2.4.3.2. İnvaziv Meme Kanseri	20
2.4.4. Meme Kanserinin Evrenmesi	24
2.4.5. Meme Kanserinde Hormonal Parametreler ve Moleküler Markerlar	26
2.4.6. Meme Kanserinde Tanı ve Tarama Yöntemleri.....	29
2.4.7. Sentinel Lenf Nodu Örneklemeesi	35
2.4.8. Meme Kanserinin Tedavisi.....	36
3. MATERYAL VE METOD	40
3.1. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	50

6.SONUÇ.....	55
7. KAYNAKÇA	56
8. ÖZET.....	67
9.ABSTRACT	68
10.ETİK KURUL ONAY	70
11.ÖZGEÇMİŞ.....	72

KISALTMALAR

ER: Östrojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

Ki67: Antijen Kiel 67

LN: Lenf Nodu

SLNÖ: Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi

ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu

BH: Büyüme Hormonu

PRL: Prolaktin

hCS: İnsan Koryonik Somatomamotrofik Hormon

GnRH: Gonadotrofik Releasing Hormon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

LCIS: Lobüler Karsinoma İn Situ

DCIS: Duktal Karsinoma İn Situ

TP53: Tumor Protein 53

PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog

BRCA 1&2: Breast Cancer 1&2

NST: Non-Spesific Type

İLK: İnvaziv Lobüler Karsinom

İDK: İnvaziv Duktal Karsinom

TNM: Tümör-Node-Metastasis

cTNM: Klinik TNM

pTNM: Patolojik TNM

HER2/neu: Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2

TNBC: Triple Negative Breast Cancer

MMG: Mamografi

ACS: American Collage of Surgery

ACR: American Collage of Radiology

BIRADS: Breast Imaging, Reporting and Data Systems

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

NCDB: National Cancer Database

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ROC: Receiver Operating Characteristic

AUC: Area Under the Curve

PPV: Positive Predictive Value

NPV: Negative Predictive Value

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri ve Rölâtif Risk Aralıkları

Tablo 2. Non-invaziv Meme Tümörlerindeki Farklılıklar

Tablo 3. TNM Sınıflaması

Tablo 4. Meme Kanserinde Evreleme

Tablo 5. Meme Kanserinde Hücresel Tip ve Luminasyon

Tablo 6. BIRADS Sınıflama Sistemi

Tablo 7. Meme Kanserinde Görüntüleme Teknikleri

Tablo 8. ER/Ki67 oranının ROC eğrisindeki cut-off değeri

Tablo 9. ER%, Ki67% ve ER/Ki67 Oranının ROC Analizi Sonuçları ve p-Değerleri

Tablo 10. ROC Analizi hakkında genel bilgi

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Memenin Embriyonik Gelişimi

Resim 2. Meme Genel Anatomisi

Resim 3. Meme Vasküler Anatomisi

Resim 4. Meme Vasküler Anatomisi-2

Resim 5. Aksiller Lenf Nodları

Resim 6. Meme Lenfatik Drenajı

Resim 7. Memenin Nöral Anatomisi

Grafik 1. Gebelikteki Hormonal Değişim

Grafik 2. Prolaktin İntermitant Salınımı

Grafik 3. Dünya Geneli Kanser Türlerinin İnsidans ve Mortalite Oranları

Grafik 4. Meme Kanserinin Çeşitli Toplumlardaki İnsidans ve Mortalite Oranları

Grafik 5. Yaş ve Tümör Alt Tipi Grafiği

Grafik 6. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Modifiye Bloom-Richardson Skoru

Grafik 7. SLNÖ Sonucunda Metastatik ve Reaktif Çıkan LN Dağılımı

Grafik 8. ALDN Sonucunda Metastatik ve Reaktif Çıkan LN Dağılımı

Grafik 9. ALND Patoloji Sonuçlarına Göre ER, PR, Ki67 ve ER/Ki67 Oranları

Grafik 10. ER%, Ki67% ve ER/Ki67 ROC Eğrisi



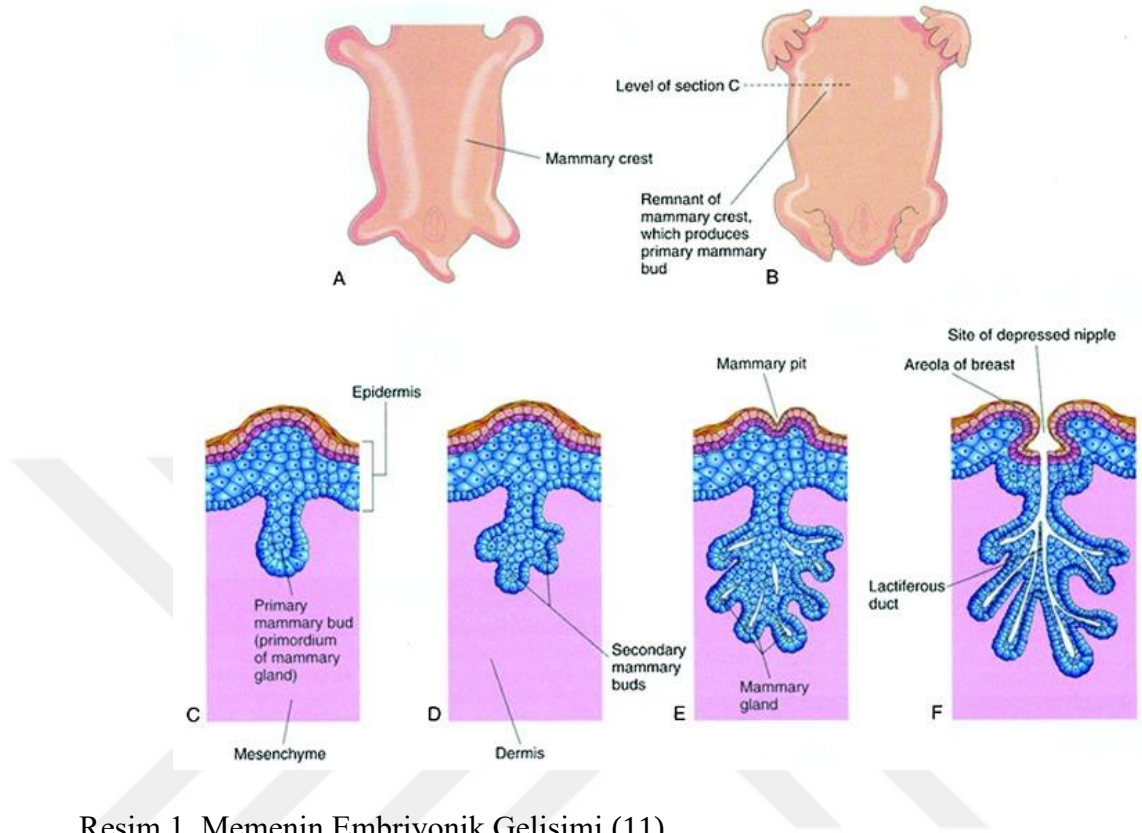
1.GİRİŞ

Hem dünyada hem de ülkemizde gelişen tıp teknolojileri, yeni tedavi yöntemleri ve tarama testleri sayesinde oldukça gelişme kaydedilmesine rağmen; meme kanseri hala küresel bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde yapılan tarama programları ve yenilikçi tedavilerle paralel olarak meme kanseri tanısı alan hastaların 5 yıllık sağ kalımı %90'ı geçmiş durumda olmasının yanında az gelişmiş ülkelerde bu oran hala %40'ı geçmemektedir (2). Tüm dünyadaki en sık 2. kanser türü olan meme kanseri, kadınlar için en sık görülen kanser türü konumundadır (2,3). Bu nedenle meme kanserinin tanısında ve tedavisinde yeni gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Sentinel lenf nodu örneklemesinin rutin tedavi protokollerine girmesiyle klinik kullanımı hızla azalan aksiller lenf nodu diseksiyonu hastaların daha az morbiditeye sahip olmalarına imkan tanımıştır. Aksiller diseksiyonun ortaya çıkardığı lenfödem, dermatolojik komplikasyonlar gibi sorunları daha aza indirmek için sentinel lenf nodu örnekleme metastatik hastalarda non-sentinel lenf nodu metastazı olup olmadığının pre-operatif dönemde anlaşılması büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda metastatik sentinel lenf nodu olan ve bu sebeple aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalardaki hem sentinel hem de aksiller diseksiyon sonrasında çıkarılan reaktif ve metastatik lenf nodu sayılarını, tümör patolojisinden edindiğimiz ER, Ki67 ve ER/Ki67 oranlarını karşılaştırarak aralarında bir korelasyon olup olmadığını inceledik. Böylelikle değerlendirdiğimiz parametrelerin aksiller non-sentinel lenf nodu metastazı üzerindeki etkilerini ve prediktif değerini araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ

Gebeliğin 4-6. haftalarında mamaryan spesifik hücreler ilk defa görülür (4). Gebeliğin yaklaşık 35. Gününde torasik bölgedeki epitel hücrelerinde proliferasyon başlar (4). Pektoral bölge dışındaki proliferen mamaryan dokuların tamamına yakını zamanla atrofiye gider (4,5). Pektoral bölgedeki solid epitel hücreler ise 4. İnterkostal aralık hizasında primer mamaryan kabartıyı oluşturur (6). Bu atrofik sürecin herhangi bir nedenle sekteye uğraması durumunda ise politeli adı verilen multipl meme başı olması beklenir (%2-5) (7). Meme gelişimi eğer 6. haftada durur ve ilerlemezse amasti durumu ortaya çıkar (8–10).



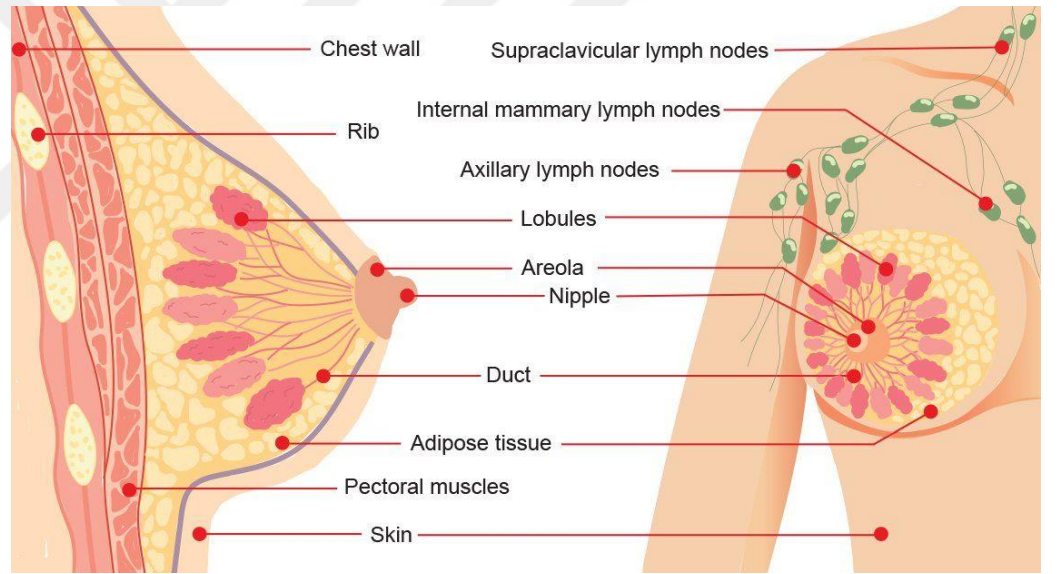
Resim 1. Memenin Embriyonik Gelişimi (11)

İkinci trimesterde ise mamaryan tomurcuk etrafında ter bezler, sebace bezler ve apokrin bezler oluşur. Yaklaşık 6. ayda memenin temel yapısı oluşmuş durumdadır ve artık her iki cinsiyet embriyosunda da görülebilir hale gelir (4,9).

Doğum esnasında her bir memede 15-20 adet glandüler doku lobu oluşmuştur (5). Bu dokular adolesan dönemde yeni bir hormon profili ile karşılaşana kadar fonksiyon dışı şekilde bekler (1,8). Çevre bağ doku ve Cooper ligamenti meme cildi ve pektoral kaslar arasındaki bağlantıyı sağlar (1,10).

2.2. MEME ANATOMİSİ

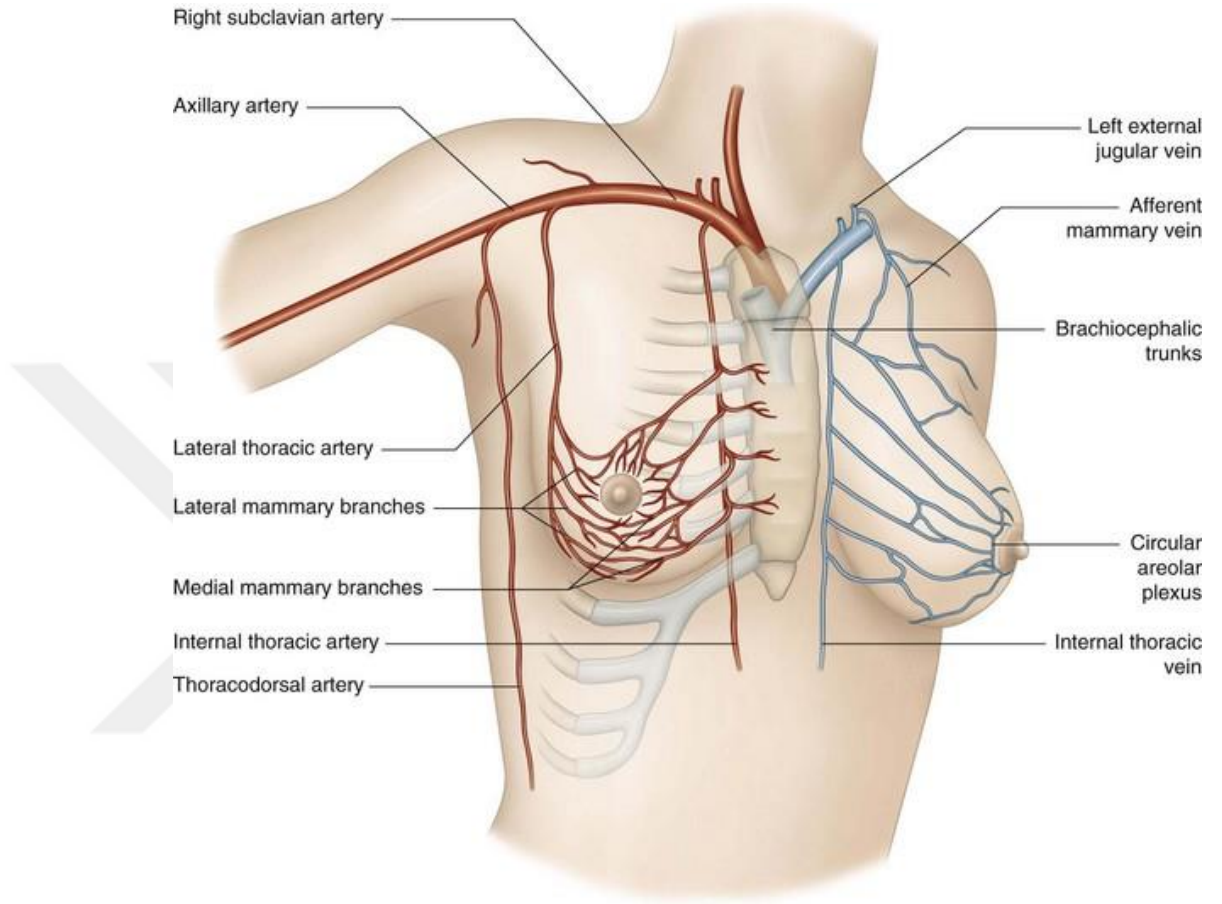
Meme subdermal tabaka ve yüzeysel pektoral fasya arasında uzanır ve çok sayıda lobüliden oluşur (12,13). Memeyi oluşturan yapılar mammaryan salgı bezleri, bağ doku ve cilttir (14). Mammaryan salgı bezleri pektoral fasyanın anterior yüzündeki özelleşmiş salgı bezleridir. Her bir bez yolağı birbirinden bağımsız seyreden ve ucu meme başına açılan yaklaşık 15-20 duktusa sahiptir (15).



Resim 2. Meme Genel Anatomisi(16)

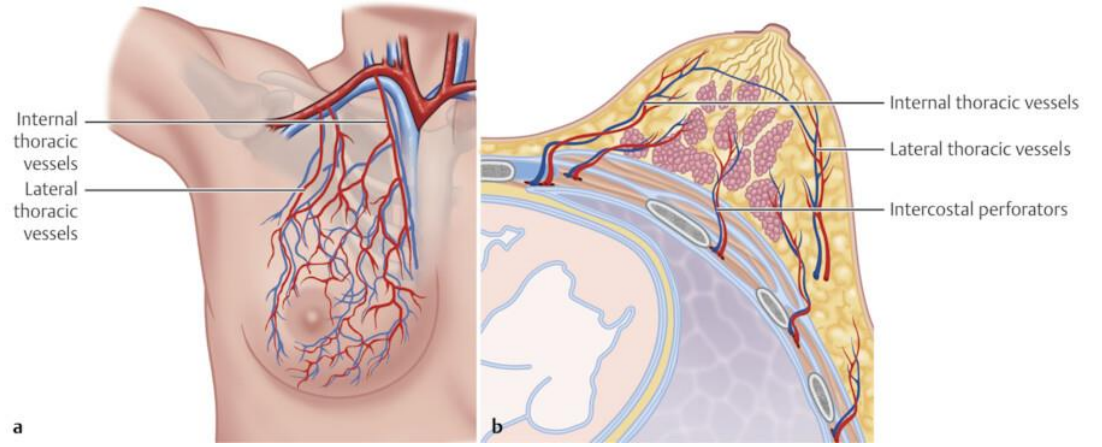
2.2.1. Meme Vasküler Anatomisi

Memenin hem göğüs duvarı hem de üst ekstremité ile yakın komşuluğu olmasından dolayı birçok vasküler akım mevcuttur (14);



Resim 3. Meme Vasküler Anatomisi(17)

- Lateralden; aksiller arterden köken alan a.thoracica superior, a.thoracica lateralis, a.subcapsularis ve a.thoraco-acromialis
- Medialden; a.thoracica interna'dan köken alan dallar
- 2-4. İnterkostal arterlerden köken alan perforan arterlerdir.

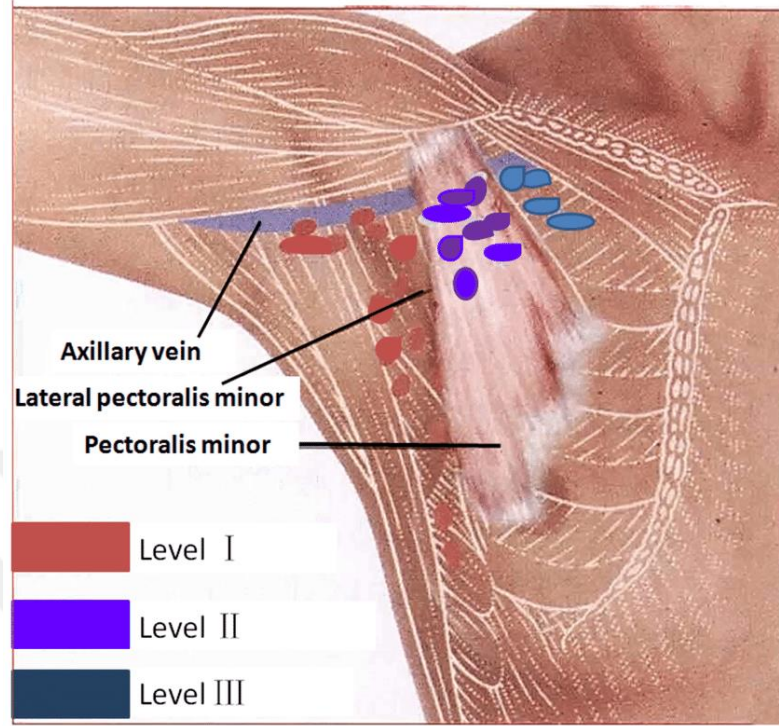


Resim 4. Meme Vasküler Anatomisi-2(17)

Venöz akım ise arteryel yapılara paralel şekilde seyrederek v.aksillaris, v.thoracica interna ve vv.intercostales' e drene olur (14,18).

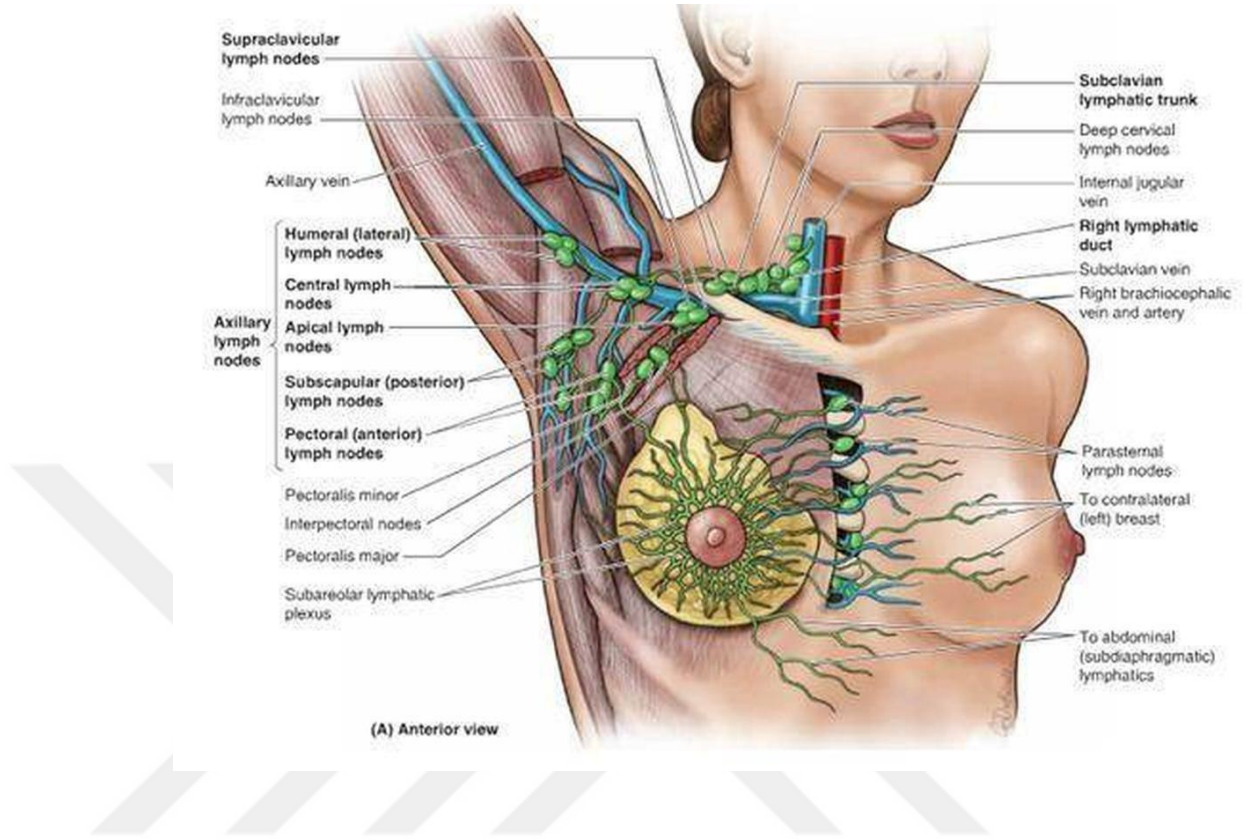
2.2.2. Meme Lenfatik Anatomisi

Memenin birden çok sayıda lenfatik drenaj yolağı olmasının yanında temel olarak lenf nodlarının m.pectoralis minus ile ilişkilerine göre üç anatomik seviyeye ayrılır (19).



Resim 5. Aksiller Lenf Nodları (20)

- Level 1: M.pectoralis minus lateral sınırının daha lateralinde kalan lenf nodları
- Level 2: M.pectoralis minus arkasındaki lenf nodları
- Level 3: M.pectoralis minus medial kenarının daha medialindeki lenf nodları



Resim 6. Meme Lenfatik Drenajı (20)

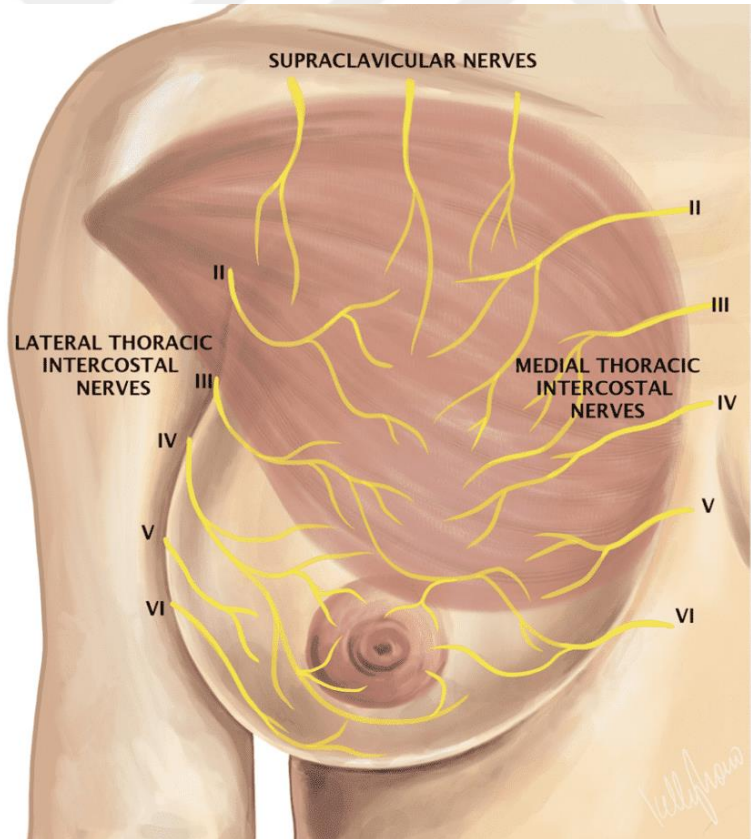
Memenin parankimi ve ciltteki lenfatik kanallar özellikle areola altında toplanır ve “Sappey Pleksusu” adıyla tanımlanan yapıyı oluşturur (21).

Memenin lenfatik akımın %75’i aksiller lenf nodlarına doğru gerçekleşir. Kalan miktar ise pektoral kaz ve daha medialdeki lenf nodlarına doğru olur (1,22). Bu açıdan da bakıldığında sentinel lenf nodunun yerinin ve işlevinin doğru şekilde tayin edilmesi meme cerrahisinin en önemli adımlarından biridir (1,14)

2.2.3. Meme Nöral Anatomisi

Memenin nöral innervasyonu 2-6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kütanöz dalları yoluyla sağlanır (12). Meme ucunun innervasyonu sağlayan ise 4. interkostal sinirdir (12).

Aksiller diseksiyon sırasında karşımıza çıkan 2 temel nöral yapı mevcuttur (22,23). Bunlardan ilki m.serratus anterior'u innerve ederek kola addüksiyon ve ekstansiyonu yaptıran n.thoracicus longus, diğer sinir ise m.latissimus dorsi'yi innerve eden n.thoracodorsalis'tir (1,22).



Resim 7. Memenin Nöral Anatomisi (24)

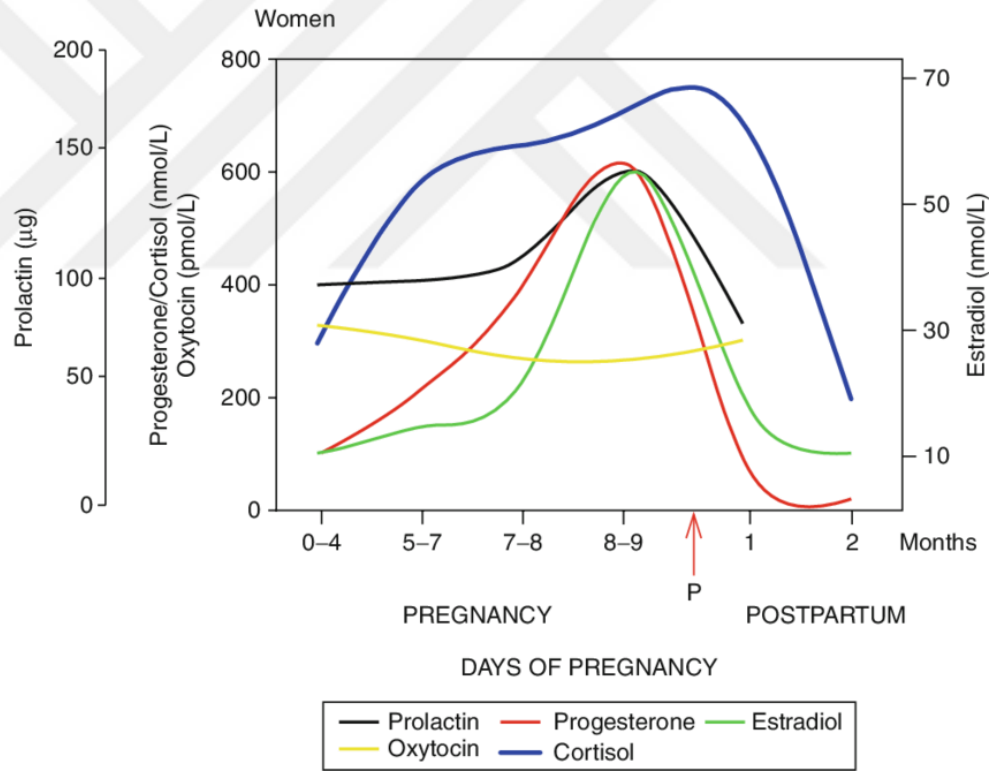
2.3. MEME FİZYOLOJİSİ

Doğum sonrasında sessiz periyoda giren meme dokusu ergenlik dönemiyle birlikte yeniden gelişmeye başlar. Bu gelişimin temel sorumlusu menstrüel döngünün sağladığı östrojendir (25). Östrojen hem mamaryan bezlerin bezlerinin gelişimini hem de memede yağ dokusu birikimini sağlar. Daha sonrasında ise gebelik döneminde ortaya çıkan yüksek östrojen düzeyi sayesinde gelişimini tamamlayan süt bezleri süt üretimine hazır hale gelir (26).

Memedeki duktal sistemin gelişimin için temel stimülatör gebelikte meydana gelen yüksek östrojen düzeyidir. Bu östrojenin temel kaynağı ise plasentadır (26). Duktal sistemin gelişimi için östrojen ile birlikte en az 4 hormon daha gereklidir; bunlar büyüme hormonu (BH), prolaktin (PRL), insülin ve adrenal glukokortikoidlerdir. Bu hormonların her biri meme gelişimindeki protein metabolizmasında çeşitli roller oynamaktadır (25,27).

Lobüler-alveolar sistemin tam gelişimi için ise progesteron gereklidir. Bu süreç memenin süt sekresyonu yapan bir organ olması yolundaki son hormonal gelişim adımıdır. Duktal sistem gelişimi tamamlandıktan sonra, östrojen ve diğer bahsi geçen hormonlarla sinerjistik çalışan progesteron meme lobüllerinin gelişimine katkı sağlar, alveol gelişimine ve alveol hücrelerinin sekretuar karakteristiğini kazanmasına yol açar. Bu değişimin temel kaynağı menstrüel döngünün ikinci yarısında uterus endometriumundan sağlanan progesterondur (26–28).

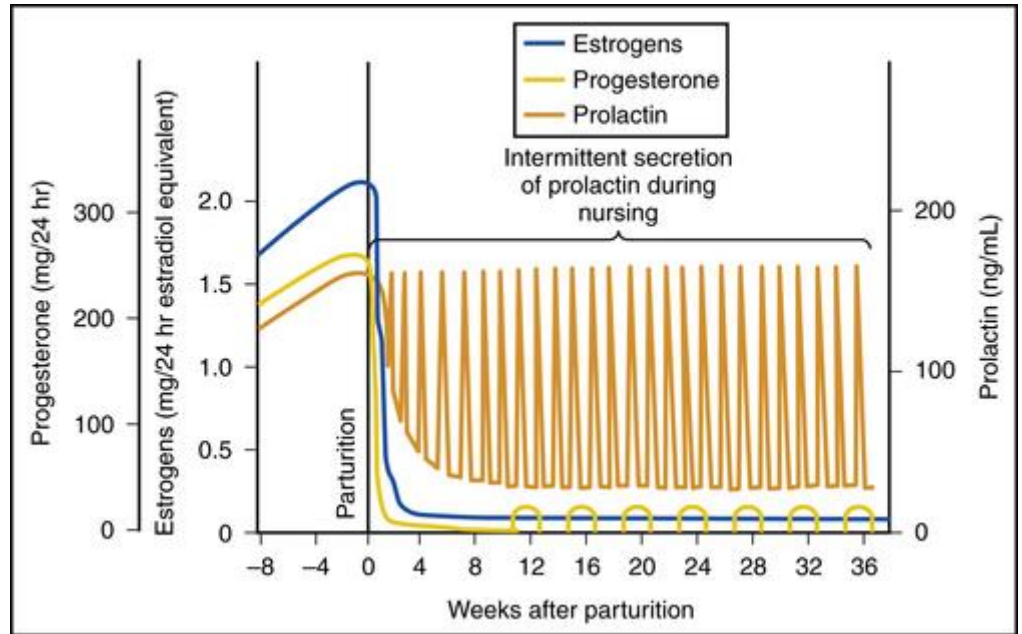
Östrojen ve progesteron her ne kadar gebelikte meme ve süt bezlerinin gelişiminden sorumlu olsa da, ikisinin de özel bir etkisi olarak memeden süt sekresyonunu inhibe eder. Prolaktin ise bu iki hormona tam ters bir etkiyle süt sekresyonunu stimüle eder. Prolaktin annenin anterior hipofizinden salgılanır. Gebeliğin beşinci haftasından itibaren artmaya başlayan kan konsantrasyonu doğum sırasında gebe olmayan bir kadına göre 10-20 kat artmıştır (29,30).



Grafik 1. Gebelikteki Hormonal Değişim (31)

Prolaktin ile birlikte laktojenik etkileri olan İnsan Koryonik Somatomamotrofin (hCS) yüksek miktarda plasentadan salınır. Östrojen ve

progesteronun süpresif etkisi nedeniyle doğuma kadar günlük birkaç mililitreden fazla süt salgısı olmaz. Doğumun birkaç gün öncesi ve birkaç gün sonrasında salgılanan yoğun, süt benzeri sıvı “Kolostrum” olarak isimlendirilir. Doğumdan hemen sonra plasentadan salınan östrojen ve progesteronun ani düşüşü sonrasında bu hormonların anti-laktojen etkileri ortadan kalkar ve 1-7 gün içinde kolostrum yerini normal süt üretimine bırakır (32). Normal süt üretimi için kortizol, parathormon ve insülin olmazsa olmaz rol oynar. Doğum sonrası birkaç hafta içinde prolaktin normal seviyeye gerilese de annenin bebeği her emzirme eylemi, meme başı uyarısı ile intermitant prolaktin salınımına sebep olur. Bu durum 7-9 ay boyunca azalarak devam eder. Bu süreçte salgılanan prolaktin hipotalamusta salınan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) sekresyonunu inhibe ederek emziren annelerde menstrüel döngüyü engeller (25).



Grafik 2. Prolaktin İntermitant Salınımı (33)

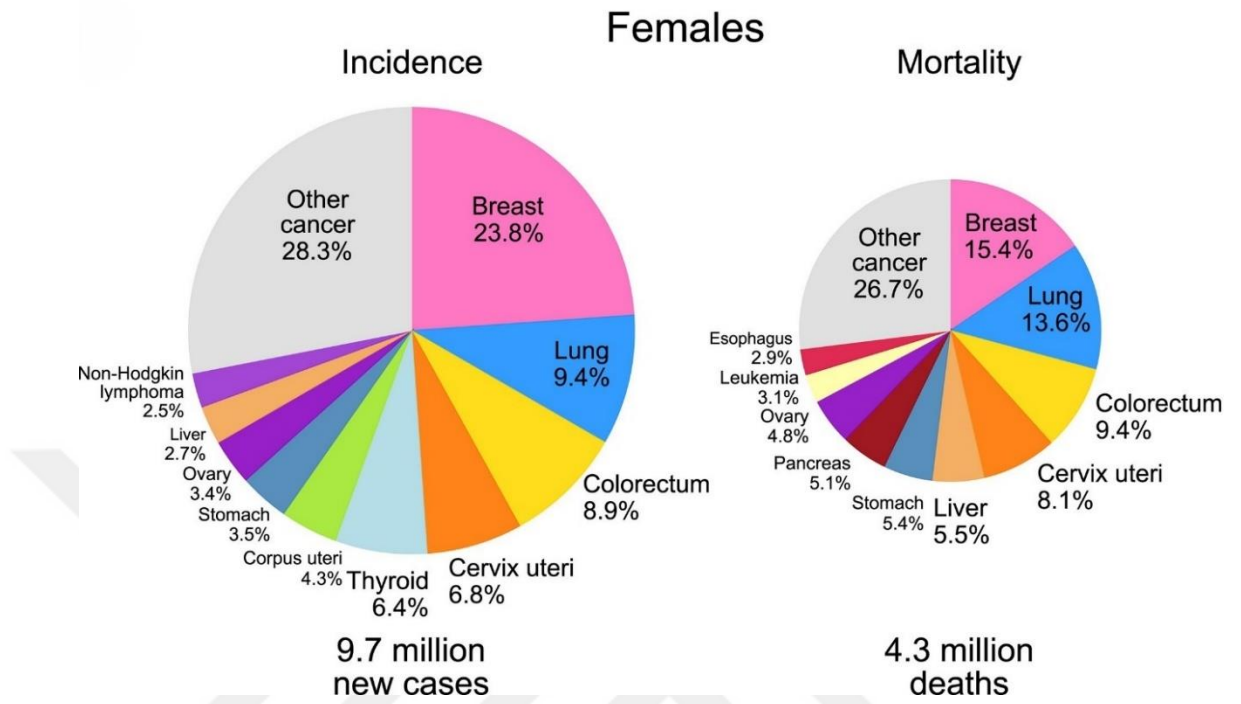
Prolaktin salınımının temel kontrol mekanizması hipotalamusta salınan dopamindir. Bebeğin meme ucunu emmesi ile oluşan sinir uyarıları hipotalamustan oksitosin salgılanmasına neden olur ve kan yoluyla memeye gelen oksitosin meme alveollerindeki myoepitelyal hücrelerin kasılmasına yol açarak sütün meme ucuna taşınmasını sağlar (25,34).

2.4. MEMENİN MALİGN HASTALIKLARI

2.4.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi

Hem tanı hem de tedavi alanında ortaya çıkan birçok yeniliğin, gelişen teknolojinin ve iyileşen yaşam şartlarının bir sonucu olarak meme kanseri ile savaşta oldukça yol kat edilmiş olsa da meme kanseri hala tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu olarak ciddiyetini korumaktadır. 185 ülkenin 150 yedisinde kadınlarda görülen en sık kanser türü olan meme kanseri 2022 yılında dünya genelinde 670 binden fazla ölüme neden olmuştur (35).

Güncel Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık olarak 2.3.000.000 yeni meme kanseri vakası tespit edilmektedir. Dünya genelinde en sık kadın kanseri olarak kabul edilen meme kanseri tüm kadın kanserlerinin %30 unu oluşturur (35,36). Yaklaşık 50 yıl önce her 13 kadından sadece biri hayat boyu meme kanseri tanısı alırken, günümüzde bu oran 8 kadından birinin üzerine çıkmıştır (37).

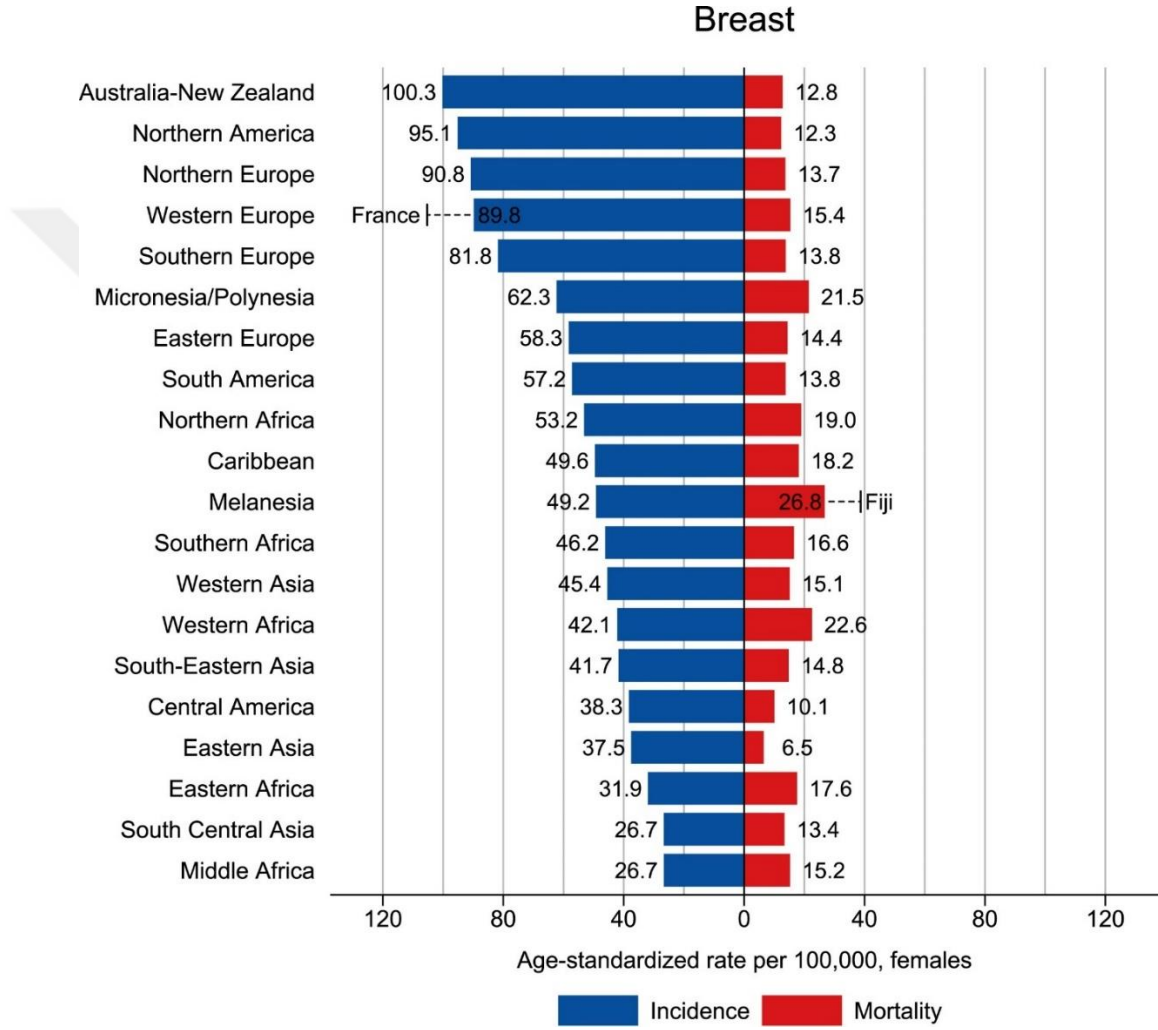


Grafık 3. Dünya Geneli Kanser Türlerinin İnsidans ve Mortalite Oranları

(35)

Meme kanseri, kansere bağılı ölüm oranında da ciddiyetini korumaktadır. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 680.000 kadın meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu durum da meme kanserini mortalite anlamında kadınlarda akciğer kanserinden sonra ikinci sıraya taşımaktadır. Özellikle 50 yaş üzeri kadınlarda görülme sıklığı artan meme kanseri coğrafi bölgeye, etnik kökenlere ve ülkenin endüstriyelleşme durumuna göre de değişkenlik gösterir. Sanayileşme açısından geride kalmış, az gelişmiş toplumlarda meme kanseri daha nadir

görülürken; Avrupa veya Amerika gibi endüstriyelleşme oranı yüksek, gelişmiş coğrafyalarda meme kanseri görülme sıklığı ve mortalitesi daha yüksektir.



Grafik 4. Meme Kanserinin Çeşitli Toplumlardaki İnsidans ve Mortalite Oranları (35)

2.4.2. Meme Kanseri İçin Risk Faktörleri

Meme kanseri oluşumunda birçok risk faktörü mevcuttur. Bunlar hasta açısından değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak gruplandırılabilir.

Risk Faktörü	Açıklama	Değiştirilebilir mi?	Rölatif Risk (RR)	Rölatif Risk Aralığı
Genetik Yatkınlık	BRCA1 ve BRCA2 gibi belirli gen mutasyonları meme kanseri riskini artırabilir.	Hayır	Yaklaşık 5 ila 10	4-12
Aile Öyküsü	Ailede meme kanseri öyküsü olan bireylerde risk artabilir.	Hayır	1.5 ila 3.5	1.2-4.0
Hiç Emzirmeme	Hiç emzirmemiş olmak meme kanseri riskini artırabilir.	Evet	-	-
Dietilstilbestrol Maruziyeti	Anne veya annenin gebelik sırasında DES kullanımı, kız	Evet	2.0 ila 3.0	1.5-4.0

Risk Faktörü	Açıklama	Değiştirilebilir mi?	Rölatif Risk (RR)	Rölatif Risk Aralığı
	çocuklarında meme kanseri riskini artırabilir.			
Yaş	Yaşın ilerlemesi, meme kanseri riskini artırır.	Hayır	-	-
Oral Kontraseptif Kullanımı	Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, meme kanseri riskini artırabilir.	Evet	1.2 ila 1.5	1.0-2.0
Obesite	Obezite, özellikle menopoza sonrası kadınlarda meme kanseri riskini artırabilir.	Evet	1.1 ila 1.5	1.0-2.0
Alkol ve Sigara	Alkol tüketimi ve sigara içmek meme kanseri riskini artırabilir.	Evet	1.1 ila 1.3 (alkol), 1.1 ila 1.2 (sigara)	1.0-2.0 (alkol), 1.0-1.5 (sigara)
Fiziksel Aktivite	Düzenli egzersiz yapmamanın meme	Evet	0.8 ila 0.9	0.6-1.0

Risk Faktörü	Açıklama	Değiştirilebilir mi?	Rölatif Risk (RR)	Rölatif Risk Aralığı
	kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir.			
Hormon Replasman Tedavisi	Hormon replasman tedavisi uzun süreli kullanıldığında meme kanseri riskini artırabilir.	Evet	1.2 ila 2.0	1.0-3.0
İleri Yaş	Yaşın ilerlemesi, meme kanseri riskini artırır.	Hayır	-	-
Toraks Duvarına Radyasyon	Önceden alınmış toraks radyasyonu, meme kanseri riskini artırabilir.	Evet	1.5 ila 2.0	1.2-2.5
Yüksek Endojen Östrojen ve Progesteron Seviyeleri	Yüksek doğal östrojen ve progesteron seviyeleri, meme kanseri riskini artırabilir.	Evet	1.2 ila 2.0	1.1-2.5
Geç Menapoz	Geç menopoz, meme kanseri riskini artırabilir.	Evet	1.1 ila 1.5	1.0-2.0

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri ve Rölatif Risk Aralıkları (38)

2.4.3. Meme Kanseri Histopatolojisi

2.4.3.1. Noninvaziv Meme Kanseri

Memenin noninvaziv neoplazmları temel olarak iki türe ayrılır: LCIS (Lobüler Karsinom İn Situ) ve DCIS (Duktal Karsinom İn Situ). LCIS meme kanseri gelişimi için bir risk faktörü olarak görülür. Bazal membranı aşmamış atipik hücrelerin meme lobüllerinin içinde gelişmesi durumudur. Klinik ve mamografik bulgusu olmayan LCIS lezyonları genellikle 45-50 yaş kadınların başka nedenlerle yaptırdığı biyopsiler sonucu tanı alır. Tanı konulduğu anda %60-90 multisentrik ve %50-70 bilateral yerleşimlidir. LCIS tanısı alan hastaların takibinde invaziv kanser gelişme ihtimali %25-30 civarındadır, invaziv kanser gelişmesi durumunda ise %65 invaziv duktal kanser görülmektedir. Tüm bu sebeplerle LCIS premalign bir lezyon olarak değil, meme kanseri için bir risk faktörü olarak görülmektedir (39).

DCIS (Duktal Karsinom İn Situ), LCIS'in aksine premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir. DCIS invaziv meme kanseri riskini 5 kat artırmakla birlikte, gelişen invaziv kanser DCIS tanısı konan meme ve kadranda meydana gelmektedir. Hem klinik hem de mamografik bulguları olan DCIS, 60 yaş civarı kadınlarda sıklıkla tanı alır, tanı anında %40-80 multisentrik, %10-20 bilateralidir. LCIS'e göre daha heterojen bir morfolojiye sahip olan DCIS 4 alt tipte incelenmektedir: papiller, kribriform, solid ve komedo. Nadiren saf bir tipte görülen DCIS, genellikle karışık bir morfolojiye sahiptir. Papiller ve kribriform tipleri daha düşük gradeli lezyonlardır ve invaziv kansere dönüşümleri uzun zamanlar alabilir ancak solid ve komedo tipleri yüksek gradeli lezyonlardır (39).

Özellik	LCIS (Lobüler Karsinoma İn Situ)	DCIS (Duktal Karsinoma İn Situ)
Tanım	Lobüler hücrelerde kanser öncesi değişiklikler	Duktal hücrelerde kanser öncesi değişiklikler
Sıklık	Nadir	Daha yaygın
Kanser Riski (5 yıllık)	%7-12	%25-30
Meme Kanseri Dönüşüm Oranı (10 yıl içinde)	%10-15	%30-50
Görüntüleme Etkinliği	%60-70 (Genellikle rastgele biyopsi ile tespit edilir)	%85-95 (Mamografi genellikle etkili)
Tedavi Oranı	%40-60 (Genellikle takip ve gözlem; meme kanseri riskini azaltmak için hormonal tedavi veya risk azaltma mastektomisi de dahil olabilir)	%70-90 (Cerrahi, radyoterapi, hormon tedavisi, kemoterapi gibi yöntemler)
Hücresel Yapı	Hücreler sıkışık, monoton, küçük nükleuslar	Düzensiz hücreler, büyük nükleuslar, hiperkromatik
Histolojik Görünüm	Ektatik lobüllerde hücrelerin izole büyümesi	Duktal yapı içinde kalsifikasyonlar veya mikrokalsifikasyonlarla birlikte hücresel atipiler
ER/PR Receptorleri	Genellikle pozitif	Genellikle pozitif
HER2 Durumu	Genellikle negatif	Genellikle negatif
Proliferasyon İndeksi	Düşük	Yüksek
Mutasyonlar	TP53 ve PTEN gen mutasyonları sık değil	TP53, PIK3CA, PTEN, BRCA1, BRCA2 gibi birçok gen mutasyonu sık görülür

Tablo 2. Non-invaziv Meme Tümörlerindeki Farklılıklar (40)

2.4.3.2. İnvaziv Meme Kanseri

İnvaziv meme kanserinde, atipik hücreler köken aldığı duktus veya lobülün içinden bazal membranı delerek komşu dokulara yayılım gösterir. Bu infiltratif durum herhangi bir organın şekil ve işlevine riayet etmeden, sürekli ve monoton bir şekilde yeni hücre tabakaları oluşumu ile karakterizedir (41). Köken aldığı yapıya göre duktal veya lobüler olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Kanser hücreleri

lenfatik veya hematojen sisteme ulaşabilir ve bu yolla uzak organlara metastaz yapabilir. Hücre tiplerine göre çeşitli sınıflamalar mevcuttur (42);

- İnvaziv Duktal Karsinom
 - NST (Non-spesifik Tip)
 - Medüller Karsinom
 - Müsinöz Karsinom
 - Papiller Karsinom
 - Tübüler Karsinom
 - Kribriform Karsinom
- İnvaziv Lobüler Karsinom
- Meme başının Paget Hastalığı
- İnflamatuvar Meme Kanseri
- Filloides Tümörü
- Diğer nadir meme kanserleri

- **İnvaziv Duktal Karsinom**

İnfiltratif ya da İnvaziv Duktal Karsinom olarak bilinen tip meme kanserinin en sık görülen formudur, meme kanserlerinin yaklaşık %70-90'ını oluşturur. Alt tip olarak ise spesifik özellik göstermeyen alt tipi (NST) en sık görülür (%80) ve fibröz bir kanser türü olması nedeniyle memede sert kenarları düzensiz bir kitle oluşturur.

Mamografide kitle imajı ve amorf mikrokalsifikasyon kümeleri dikkat çeker. Sıklıkla 5.-6. dekatta ortaya çıkar (43).

Medüller meme karsinomu tüm invaziv meme kanserlerinin %4'ünü oluşturur. Bunun yanında BRCA-1 mutasyonu olan kadınlarda görülen meme kanseri tipi sıklıkla Medüller alt tipidir. Oldukça yumuşak olmasının yanında kanamaya meyilli tümörlerdir. Prognozu NST Duktal karsinom ve İLK'e göre daha iyi seyirlidir (32).

Müsinöz meme kanseri, invaziv meme kanserleri arasında %2 oranında görülür. Büyük kitleler şeklinde kendini gösteren Müsinöz kanser sıklıkla yaşlı hastalarda görülmektedir. Hormon reseptörü pozitifliği sık görülür (32).

İnvaziv duktal kanserin Papiller alt tipi tüm invaziv meme kanserleri arasında %2 görülürken genellikle 70 yaş sonrasında ortaya çıkar. Genellikle küçük boyutlu, nadiren lenfatik metastaz yapan bir kitle olarak eksprese olur (32).

Tübüler karsinom ise prognozu en iyi olan invaziv meme kanseri türüdür. Tüm invaziv meme kanserleri içinde görülme sıklığı %2 olup nadiren uzak metastaz yapar. Mamografi duyarlılığı oldukça yüksektir (32).

- **İnvaziv Lobüler Karsinom**

Meme lobüllerinden köken alan İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK) , invaziv meme kanserleri arasında %10 oranında görülür. İDK'dan sonra ikinci sık görülen meme kanseridir. Tanı anında genellikle multifokal, multisentrik ve bazen de bilateral olan İLK orta derece bir prognoza sahiptir. Hem fizik muayenede hem de

radyolojik tetkiklerde tanı koymak güçtür, çünkü memede bir kitle oluşturmak yerine normal meme dokusuyla yer değiştirerek büyür (44).

- **Meme başının Paget Hastalığı**

1800'lerin ortalarında İngiliz cerrah James Paget tarafından tanımlanmış olan Memenin Paget Hastalığı, meme başı ve areola yerleşimli bir kanser türüdür. Sıklıkla memedeki bir DCIS lezyonundan kanser hücrelerinin süt kanalları boyunca ilerleyip cilde invazyonuna bağlı oluşur. Diğer invaziv meme kanseri türlerinde de görülebilir. Ciltte kitle lezyonu oluşturmayıp egzama, dermatit tarzı dermatolojik bulgularla kendini gösterir. Çeşitli biyopsi tipleriyle alından dokunun histopatolojik incelemesi ile tanı konur, patolojik incelemede vakuollü Paget hücreleri görülmesi tipiktir (44).

- **İnflamatuvar Meme Kanseri**

İnflamatuvar meme kanseri, tüm invaziv meme kanserleri arasında %1-3 oranında görülür ve prognozu en kötü olan tiptir. Hastaların tanı anında %75'inde lenfatik metastaz, %25'inde ise uzak organ metastazı bulunur. Birçok vakada memede kitle bulunmazken, tanısı cilt biyopsisi ile netleşir. Bu nedenle tanı sıklıkla mastit ile karışabilir. Radikal bir tedavi süreci gerektirir (44).

- **Filloides Tümörü (Sistosarkoma Filloides)**

Memenin bağ dokusundan fibroepitelyal bir köken alan Filloides Tümörü tüm meme kanserleri arasından %1'den daha nadir görülür. Tamamı invaziv özellik

göstermeyen bu grup tümörlerin %30'u malign, %10-15'i borderline ve %55-60'ı benign karakterdedir. Hızlı büyüyen ve büyük kitlelere yol açan bir tümördür (44).

2.4.4. Meme Kanserin Evrelemesi

Meme kanserinde evreleme klinik olarak (fizik muayene ve görüntüleme) yapılır ancak patolojik evreleme definitif cerrahi sonrası incelenen patoloji materyalinin tümör karakteri ve lenfatik yayılımı değerlendirilerek belirlenir. Meme kanserinde primer tümörün boyutu (T), lenf nodlarının tutulumu (N) ve uzak organ metastazlarının varlığı (M) değerlendirilir, bu evreleme sistemine TNM sınıflandırılması denir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından en sık şekilde kullanılan ve dünya genelinde kabul gören evreleme yöntemi budur (45).

TNM evrelemesi özellikli vakalarda cTNM (klinik evreleme) ve pTNM (patolojik evreleme) gibi bazı ön ve son ekler alabilir. Bunlar : “m” son eki multipl primer tümör olduğunu, “y” ön eki sistematik neoadjuvan tedavi aldığını ve “r” ön eki ise rekürren bir tümör olduğunu gösterir (45).

TNM Kategorisi	Açıklama
T	PRİMER TÜMÖR
TX	Primer tümör tespit edilemiyor
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ (Kanser sınırlı epitel hücrelerinde)
T1	Tümör 2 cm'den küçük
T1mic	Mikroinvazif kanser (2 mm'den küçük)
T1a	Tümör 1 mm'den küçük, ancak 5 mm'den büyük değil

TNM Kategorisi	Açıklama
T	PRİMER TÜMÖR
T1b	Tümör 5 mm'den büyük, ancak 10 mm'den küçük
T1c	Tümör 10 mm'den büyük
T2	Tümör 2 cm ile 5 cm arasında
T3	Tümör 5 cm'den büyük
T4a	Tümör cilt, göğüs kası veya göğüs duvarına yayılmış
T4b	Tümör göğüs duvarı, pektoral kaslar veya derin cilt (subkutan yağ) içine yayılmış
T4c	Tümör göğüs cildinin yüzeyine ya da en azından kısmen cildin üstüne yayılmış
T4d	Tümör yerel olarak yayılmış ama yer değiştirmiş veya fiksasyonla birlikte
N	BÖLGESEL LENF NODLARI
pNX	Regionel lenf nodları değerlendirilemedi
pN0	Lenf nodu tutulumu yok
pN1mi	Mikrometastatik lenf nodu (0.2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük)
pN1a	1-3 lenf nodunda metastaz
pN1b	Internal mammarian lenf nodu metastazı
pN1c	Aksiller ve internal mammarian lenf nodlarındaki toplam metastaz
pN2a	4-9 aksiller lenf nodu veya intramammarian lenf nodlarında metastaz
pN2b	Aksiller ve internal mammarian lenf nodlarındaki toplam 10'dan fazla metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraclaviküler lenf nodu metastazı veya iç meme nodu metastazı
M	UZAK METASTAZ
M0	Uzak metastaz yok
cM0(i+)	Mikroskopik satellit veya mikroskopik invazyon bulunuyor, fakat makroskopik hastalık yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 3. TNM Sınıflaması (45)

Evre Grubu	TNM Kategorileri	Açıklama
Evre 0	Tis, T1mic, T1a	Karsinoma in situ ve mikroinvazif kanser
Evre I	T1, T1b, T1c	Tümör 2 cm'den küçük
Evre IA	T1a, T1b, T1mic	Tümör 1 mm'den küçük, ancak 5 mm'den büyük değil
Evre IB	T1c	Tümör 10 mm'den büyük
Evre II	T2, T3, PN1 (PN1a, PN1b, PN1c)	Tümör 2 cm ile 5 cm arasında veya lenf nodu metastazı
Evre IIA	T2, PN1 (PN1a, PN1b, PN1c)	Tümör 2 cm ile 5 cm arasında veya 1-3 lenf nodu metastazı
Evre IIB	T3	Tümör 5 cm'den büyük
Evre III	T4a, T4b, T4c, T4d, PN2 (PN2a, PN2b), PN3	Lokal olarak yayılmış tümörler veya yaygın lenf nodu metastazı
Evre IIIA	T0, T1, T2, T3, PN2 (PN2a, PN2b)	Yerel olarak yayılmış tümörler ve az sayıda lenf nodu metastazı
Evre IIIB	T4a, T4b, T4c, T4d, PN3	Lokal olarak yayılmış tümörler ve yaygın lenf nodu metastazı
Evre IIIC	Herhangi bir T, PN3	Lenf nodu metastazı yaygın olan herhangi bir tümör
Evre IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1	Uzak metastazlar mevcut

Tablo 4. Meme Kanseri Evreleme (45)

2.4.5. Meme Kanseri Hormonal Parametreler ve Moleküler

Markerlar

Meme kanserinin hormonal parametreleri, tümör hücrelerinin östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2/neu) gibi hormon reseptörlerine olan duyarlılığını belirtir. Bu parametrelerin belirlenmesi, hastalığın biyolojik özelliklerini anlamak ve tedaviyi yönlendirmek için kritiktir (39).

- **Östrojen Reseptörü (ER):** Östrojen reseptörü, meme kanseri hücrelerinde bulunan bir reseptördür ve östrojen hormonuna

bağlanarak hücre büyümesini uyarır. ER pozitif meme kanseri, östrojen reseptörlerinin varlığına işaret eder ve bu tür tümörler genellikle östrojen hormonunu hedef alan hormonal tedaviye yanıt verir. ER'nin keşfinden önce tüm meme kanserlerinin endokrin tedaviye duyarlı olduğuna inanılıyordu ancak günümüzde tümörün patolojik değerlendirmesi sonucunda hangi hastaların endokrin tedavi alması gerektiği öngörülebilme (46).

- **Progesteron Reseptörü (PR):** Progesteron reseptörü, progesteron hormonuna bağlanarak hücre büyümesini düzenler. PR pozitif meme kanseri, progesteron reseptörlerinin varlığını gösterir ve bu da hormonal tedavi seçeneklerine yanıt verme olasılığını artırır (1).
- **HER2/Neu:** İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2/neu), hücre büyümesini ve bölünmesini kontrol eden bir proteindir. Bu protein erb-B2 geninin bir ürünüdür ve reseptörün ekstrasellüler alanı hücre yüzeyinde, intrasellüler alanı ise bir tirozin kinaz enzimi ile ilişki halinde bulunur. HER2 pozitif meme kanseri, HER2/neu geninin aşırı aktif olduğunu ve agresif bir seyir gösterir, ancak hedefe yönelik tedavilerle başarılı bir şekilde yönetilebilirler (1).

Moleküler markerlar, meme kanserinin alt tiplerini tanımlamak için kullanılan biyolojik belirteçlerdir. Bu markerlar, tümörün biyolojik davranışını ve prognozunu tahmin etmede yardımcı olur. Bazı önemli moleküler markerlar şunlardır (1,47):

- **Ki67:** Ki-67 veya MKI67 (Kiel 67 çoğalmasının işaretçisi) olarak da bilinen Antijen Kiel 67, insanlarda MKI67 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Antijen KI-67, hücresel proliferasyon ve ribozomal RNA transkripsiyonu ile ilişkili nükleer bir proteindir. Ki67, hücrelerin bölünme hızını gösteren bir protein belirteçidir. Yüksek Ki67 düzeyleri, tümörün hızlı büyüme eğiliminde olduğunu gösterebilir ve agresif bir hastalık seyrini işaret edebilir (47).
- **p53:** p53 geni, hücrelerin DNA hasarını algılamasına ve onarılmasına yardımcı olan bir gen olarak bilinir. p53 mutasyonları, kanser hücrelerinin kontrolsüz büyümesine ve kanser gelişimine katkıda bulunabilir (48).
- **BRCA1 ve BRCA2:** BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları, meme kanseri riskini artırabilir. Bu gen mutasyonları, meme kanseri hastalarının genetik profilini belirlemek ve uygun tedavi seçeneklerini değerlendirmek için genetik testlerde kullanılır (48).

Tüm bu hormon parametreleri ve moleküler markerlar değerlendirilerek 2011 yılında St.Gallen Konsensus'u yayımlandı;

Evre Grubu	Hormonal Reseptörler	HER2 Durumu	Ki67 Proliferasyon İndeksi	Prognoz	Tedavi Önerisi
Luminal A	ER ve/veya PR pozitif	HER2 negatif	<20%	İyi	Hormonal tedavi
Luminal B (HER2-)	ER ve/veya PR pozitif	HER2 negatif	≥20%	Orta	Hormonal tedavi veya ek HER2-negatif tümör tedavisi

Evre Grubu	Hormonal Reseptörler	HER2 Durumu	Ki67 Proliferasyon İndeksi	Prognoz	Tedavi Önerisi
Luminal B (HER2+)	ER ve/veya PR pozitif	HER2 pozitif	Herhangi bir	Kötü	Hormonal tedavi ve HER2-hedefli tedavi (örneğin, trastuzumab)
HER2 Zengin	ER ve PR negatif	HER2 pozitif	Herhangi bir	Kötü	HER2-hedefli tedavi (örneğin, trastuzumab)
Üçlü Negatif (TNBC)	ER, PR ve HER2 negatif	Herhangi bir	Herhangi bir	Çok Kötü	Kemoterapi ve/veya immünoterapi

Tablo 5. Meme Kanseri Hücresel Tip ve Luminasyon (49)

2.4.6. Meme Kanseri Tanı Ve Tarama Yöntemleri

- **Hasta Öyküsü**

Meme hastalığı düşünülen bir hastada öncelikle sorgulanması gereken şeyler hasta yaşı, menarş yaşı, gebelik öyküleridir. Sonrasında ise hastanın önceden almış olduğu hormon tedavileri, göğüs bölgesine aldığı radyoterapi, oral kontraseptif kullanımı olup olmadığı, oofektomi olup olmadığı öğrenilmelidir. Mevcut meme hastalığına yönelik ise ağrı, meme başı akıntısı, ele gelen kitle varlığı ve cilt değişikliği başlangıç zamanlarıyla birlikte sorgulanmalıdır. Eğer malignite şüphesi olan bir hasta ise kilo kaybı, kemik eklem ağrısı ve solunum patolojileri irdelenmelidir (44).

- **Fizik Muayene**

Hasta dik oturur pozisyonda iken muayene başlanmalı iki meme arasında asimetri varlığı, cilt düzensizlikleri, deri çekintileri, meme başı inversiyonu gözlenmelidir. Ellerin baş arkasına kaldırılması gibi hareketlerle cilt çekintileri daha da belirginleşebilir. Meme cildindeki ödem (portakal kabuğu görüntüsü)

dikkatle değerlendirilmelidir. Meme başı akıntısı olan hastalarda akıntının spontane mi yoksa provoke edildiğinde mi olduğuna bakılır ve akıntının hangi saat kadranı trasesinde olduğu not edilir. Meme başı akıntısından kültür ve smear alınabilir. Daha sonrasında hasta sırt üstü yatırılarak hangi taraf muayene edilecekse o taraf elini başının arkasına koyması istenir. Memenin tüm kadranları parmak pulpası ile göğüs duvarı arasında sıkıştırılarak dikkatli şekilde muayene edilir, kitle tespit edilmesi halinde saat kadranı olarak yönü, areolaya uzaklığı ve kitle boyutu not edilir. Kitlenin düzgün sınırlı olup olmaması, mobilitesi ve yumuşak veya sert oluşu malignite şüphesi açısından önem taşımaktadır (32).

Meme muayenesi sonrasında lenf nodlarının muayenesine geçilmeli ve aksiller bölge dikkatli bir şekilde palpe edilmelidir. Sonrasında supraklavikular ve infraklavikular lenf nodları da özenle muayene edilmeli, patolojik lenf nodu varlığında mutlaka not alınmalıdır (32).

- **Görüntüleme**

Tarama mamografisi, meme kanserinin erken tanı ve tedavisinde günümüzde büyük önem arz etmektedir. Amerikan Kanser Cemiyeti (American Cancer Society) halen 40 yaş üstü kadınların yıllık mamografik tarama yapılmasını ve hasta sağlığının iyi olması durumunda buna devam edilmesini önermektedir (50). Mamografi sonuçlarının standardize edilmesi için 1986 yılında American Collage of Radiology tarafından BIRADS (Breast Imaging Reporting And Data Systems) sınıflaması ortaya konmuştur (51).

BI-RADS Kategorisi	Tanım	Açıklama	Tedavi Önerisi
0	Ek görüntüleme veya değerlendirme gerektirir	Görüntülerde eksiklikler veya belirsizlikler vardır. Ek görüntüleme veya değerlendirme gerekmektedir.	Ek görüntüleme veya değerlendirme yapılmalıdır.
1	Negatif	Görüntüler normaldir, herhangi bir anormallik gözlenmemiştir. Bu sonuç, rutin tarama sonucu olarak kabul edilir.	Takip ve düzenli mamografi taramaları önerilir.
2	Benign bulgu	Görüntülerde benign (iyi huylu) bir bulgu tespit edilmiştir. Takip önerilir, ancak anormal bir durum tespit edilmemiştir.	Takip ve düzenli mamografi taramaları önerilir.
3	Olası benign (muhtemelen iyi huylu) bulgu	Görüntülerde olası benign bir bulgu vardır, ancak takip önerilir. Anormal bir durum olabilir, ancak kanser olasılığı düşüktür.	Takip ve düzenli mamografi taramaları önerilir.
4	Şüpheli bulgu	Görüntülerde şüpheli bir bulgu vardır ve biyopsi önerilir. Anormal bir durum tespit edilmiştir ve kanser riski daha yüksektir.	Biyopsi yapılmalıdır, tedavi planlaması biyopsi sonucuna göre yapılmalıdır.
5	Yüksek şüpheli bulgu	Görüntülerde yüksek şüpheli bir bulgu vardır ve biyopsi gereklidir. Kanser olasılığı yüksektir ve hızlı bir şekilde değerlendirme yapılmalıdır.	Acil biyopsi yapılmalı ve hızlı bir şekilde tedavi planlaması yapılmalıdır.
6	Tanısal olarak doğrulanmış lezyon	Görüntülerdeki lezyon zaten tanısal olarak doğrulanmıştır. Önceden bilinen bir kanser veya başka bir durum vardır.	Tedavi planı, lezyonun doğasına ve hastanın durumuna bağlı olarak belirlenir. Önceden tanısal olarak doğrulanan lezyonun tedavisi gereklidir.

Tablo 6. BIRADS Sınıflama Sistemi (51)

Ultrasonografi, mamografide belirlenen kitlelerin solid ya da kistik olması ayırımında ve mamografinin çok duyarlı olmadığı genç hasta ve dens memelerin

değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yapan operatöre bağımlı olması nedeniyle uygun bir tarama aracı olarak kullanımı önerilmemektedir, yanlış pozitiflik oranı mamografiye kıyasla daha yüksektir (52).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) meme hastalıklarının değerlendirilmesinde artan sıklıkla kullanılan bir tetkiktir. Özellikle dens meme dokusunu değerlendirilmesinde önemli bilgiler vermektedir. Primer tümörün belirsiz olduğu metastatik aksiller lenf nodu olması durumunda veya primer tümörün net değerlendirilemediği durumlarda oldukça kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir. Aynı zamanda meme implantı olan hastalarda da MR görüntüleme tercih edilmektedir. Rutin tarama açısından pahalı bir görüntüleme yöntemi olması nedeniyle günlük pratikte kullanımı tercih edilmemekle birlikte ACS meme kanseri gelişimi için yüksek risk taşıyan hastalarda (>%20-25) 30 yaşından itibaren yıllık MR taraması önermektedir. MR görüntüleme mamografiden daha sensitif olsa da tarama açısından mamografiye olan net bir üstünlüğü gösterilememiştir (52).

PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografi), iki farklı görüntüleme tekniğini bir araya getiren bir görüntüleme yöntemidir. PET, vücudun metabolik aktivitesini görselleştirmek için 18-florodeoksiglukoz (FDG) kullanıldığı ve metabolik aktivitenin gözlemlendiği bir görüntüleme tekniğidir. PET ve BT, bir araya getirilerek, vücuttaki hücrel metabolizma ve anatomik yapıların aynı anda detaylı bir şekilde görüntülenmesini sağlar. PET-BT, meme kanseri tanısında ve evlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu görüntüleme tekniği, primer meme tümörünün yanı sıra lenf nodu metastazlarını ve uzak metastazları tespit etmek için değerlidir. PET-BT, meme kanserinin evlendirilmesinde cerrahi

planlama ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda PET-BT, meme kanseri tedavisine yanıtın izlenmesinde de kullanılır. Kemoterapi veya radyoterapi gibi tedavilere yanıtı değerlendirmek için kullanılan PET-BT, tedavi sonrası tümör aktivitesindeki değişiklikleri izlemek ve nüks riskini değerlendirmek için önemlidir (52).

PET-MR da aynı PET-BT görüntüleme mantığıyla çalışır, 18-FDG ile metabolik aktivite belirlenerek MR'ın yüksek görüntüleme özellikleri ile birleştirilir. PET-BT'ye göre yumuşak dokuda daha kaliteli görüntü sunması ile öne çıkmaktadır ancak yüksek maliyeti ve uzun görüntüleme süresi gibi bazı dezavantajları mevcuttur (52).

Görüntüleme Tekniği	Avantajlar	Dezavantajlar
Mammografi	- Erken evre meme kanserlerini tespit edebilir. - Hızlı ve düşük maliyetlidir. - Standart tarama yöntemidir.	- Genç kadınlarda yoğun meme dokusu nedeniyle etkinliği azalabilir. - Radyasyon maruziyeti vardır. - Sahte pozitif ve sahte negatif sonuçlar olabilir.
Ultrasonografi (USG)	- Meme dokusunun elastik özelliklerini değerlendirebilir. - Genç kadınlarda ve hamilelerde tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir.	- Operatör bağımlıdır, deneyim gerektirir. - Yoğun meme dokusunda görüntü kalitesi düşebilir. - Derin lezyonları tespit etmede sınırlı olabilir.
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)	- Yüksek kontrast sağlar, yumuşak dokuları detaylı olarak görüntüler. - Radyasyon içermez. - Genç kadınlar ve yüksek riskli hastalarda tercih edilen bir yöntemdir.	- Yüksek maliyetlidir. - Yüksek kontrast nedeniyle sahte pozitif sonuçlar alınabilir. - Uzun süreli taramalar ve dar alanlarda sınırlamaları vardır.
Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	- Metabolik aktiviteyi görselleştirebilir, metastatik lezyonları tespit edebilir. - Tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir.	- Yüksek maliyetlidir. - Radyasyon maruziyeti vardır. - Görüntüleme sırasında hasta hareketsiz olmalıdır. - Sahte pozitif sonuçlar alınabilir.

Tablo 7. Meme Kanserinde Görüntüleme Teknikleri (39)

- **Biyopsi**

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), meme dokusundaki şüpheli lezyonlardan küçük bir iğne (22-gauge) ile doku örneği alınmasını içeren minimal invaziv bir işlemdir. Bu yöntem genellikle görüntüleme eşliğinde (ultrason veya mamografi) yapılır ve lokal anestezi altında gerçekleştirilir. İnce iğne biyopsisi genellikle lezyonun doğasını belirlemek için kullanılır ancak sadece sitoloji bakılabildiği için, histolojik özellikler ve tümörün hormon profili hakkında bilgi vermez. Bu nedenle cerrahi tedavi gerekliyse öncesinde kor biyopsi gerekmektedir (1).

Kor biyopsi, meme dokusundaki lezyonun tamamının veya büyük bir kısmının çıkarılmasını sağlayan daha invaziv bir işlemdir. Bu yöntemde, lokal anestezi altında, lezyonun tamamı veya büyük bir kısmı 14 veya 16-gauge bir iğne yardımıyla çıkarılır. Kor biyopsi genellikle lezyonun tipini, gradeini, hormon profilini ve moleküler markerları hakkında bilgi verir ve cerrahi planlamak için kullanılır (1).

Eksizyonel biyopsi (cerrahi biyopsi), meme dokusundaki lezyonun tamamen çıkarılmasını sağlayan bir cerrahi işlemdir. Bu yöntemde, lokal anestezi altında, lezyon cerrahi olarak çıkarılır ve patolojik olarak incelenir. Eksizyonel biyopsi genellikle lezyonun tam olarak değerlendirilmesi için yeterlidir ancak diğer biyopsi türlerine göre hasta konforu düşük, işlem maliyeti yüksektir (1).

2.4.7. Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi (SNLÖ)

Sentinel lenf nodu örneklemesi meme kanserinin ipsilateral aksiller lenfatik sisteme yayılıp yayılmadığını ortaya koyan bir cerrahi prosedürdür. Son yıllarda popülaritesi artmış olan SLNÖ yapılan çalışmalarda %97 ila %93 arasında değişen duyarlılık ve %85 ila %99 arasında değişen özgüllükle yüksek etkinliğini göstermiştir (53,54). Ek olarak, SLNÖ, neoadjuvan kemoterapi ve metastatik göğüs kanseri gibi senaryolarda devam eden değerlendirme ile erken göğüs kanserinin ötesinde standart bir araç haline gelmiştir (55). Bu yöntemle negatif sentinel lenf noduna sahip hastalarda aksiller diseksiyonun morbiditesinden kaçınılır ve nod-pozitif hastalığı bulunan hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonundan (ALND) fayda görecektir durumlar tanımlanabilir (55).

İşleme başlamadan önce meme dokusuna ve tümör etrafına radyoaktif işaretli kolloid, %1'lik isosulfan mavisi veya patent blue enjekte edilir. Uygun bekleme süresini takiben cerrahi sırasında cerrah boyanmış lenfatik kanalları takip ederek sayısı genellikle 1-4 olan sentinel lenf nodlarına ulaşılır ve eksize eder. Eğer radyoaktif kolloid kullanılmışsa uygun gamma-prob kullanılarak sentinel lenf nodunun yeri tayin edilir. SLNÖ cerrahisi için yanlış negatiflik oranı, NSABP B-32 çalışmasında belirtildiği gibi %0-%10 arasındadır (56).

Pozitif lenf nodu bulunan hastaların yaklaşık %50'sinde, sentinel nod, tek pozitif noddur. Pozitif sentinel nod varlığında, tedavi rehberleri tamamlayıcı ALND'ü standart olarak dikte ederler; bu da çoğunlukla tamamlayıcı level I ve II aksiller diseksiyonla yapılır. Pozitif sentinel nodları olan hastalarda ALND standart pratik olsa da, pozitif sentinel nodu olan tüm hastalarda ALND ihtiyacı

sorgulanmaktadır çünkü birçok hastada sentinel nod sıklıkla tek pozitif noddur. Pozitif sentinel nodları olan hastaların değerlendirildiği çalışmaların bir meta-analizi, hastaların %53'ünde ALND'da ek pozitif nodların saptanmadığını göstermiştir (57). Sentinel nodda mikro metastatik hastalık varlığında, non-sentinel nod tutulum oranı %20'dir ve izole tümör hücresi bulunan hastalarda bu oran %12'den azdır. Bu bulgular, pozitif sentinel nodu bulunan seçilmiş hastalarda ALND'nun atlanabilmesine neden olmuştur. 1998-2004 yılları arasında SEER verileri analizi, sentinel nod pozitif bulunan hastaların %16'sına ALND yapılmadığını göstermiştir. Bu hastalar daha çok düşük-grade, ER-pozitif tümöre sahip yaşlı hastalardı. Bu zaman süreci sırasında, sentinel nod içerisinde mikro metastaz, bulunan ve ALND yapılmayan hastaların oranı %21'den %38'e yükselmiştir. 1998-2005 yılları arasında National Cancer Data Base verilerinin bir derlemesi de benzer bulgular göstermiş, sentinel nod-pozitif hastalığı olan hastaların %20.8'inde ALND yapılmamıştır. Aksiller rekürrens oranları veya sağ kalım açısından sadece sentinel nod cerrahisi geçiren ve ALND yapılan hastalar arasında fark izlenmemiştir (58,59).

2.4.8. Meme Kanserinin Tedavisi

Meme kanseri tedavisi hastalığın evresine, tümör alt tipine ve hormon profiline göre dört ana başlıkta incelenebilir;

- Evre 0 (DKİS ve LKİS)
- Evre 1 ve 2 (Erken invaziv meme kanseri)
- Evre 3 (Lokal ileri meme kanseri)

- Evre 4 (Metastatik meme kanseri)

Bu evrelerin yanında hastanın yaşı, genel sağlık durumu, ek hastalıkları da dikkate alınmalıdır. Cerrahi, radyoterapi, sistemik kemoterapi ve hormon tedavisi gibi seçenekler hastaya özel şekilde planlanmalıdır (40).

Evre 0 (DKİS ve LKİS) Tedavisi

DKİS yeni tanı meme kanserlerinin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır ve sıklıkla taramam mamografisinde tanı almaktadır. Genellikle mikrometastaz kümeleri halinde eksprese olan DKİS nadiren kitle lezyonu ile tanı almaktadır. İnvaziv kanser prekürsörü olan DKİS lezyonlarının çıkarılması tedavinin primer amacıdır. Uzak metastaz ihtimali çok düşük (<%1) olduğundan sistemik KT'ye gerek duyulmaz. Hastalığın memedeki yaygınlığı, histolojik grade, hormon profili ve hastaya ait epidemiyolojik faktörler dikkate alınarak cerrahi tercih belirlenir (meme koruyucu cerrahi veya basit mastektomi). Meme koruyucu mastektomi (lumpektomi) tercih edilen hastalarda tedaviye lokal radyoterapi eklenmelidir. NSABP B-17 çalışmasında MKC'ye eklenen 50 Gy adjuvan radyoterapinin lokal nüks oranını %30.8'den %14.9'a geriletliği, invaziv kanser gelişimini ise %16.4'ten %7.1'e azalttığı ortaya konmuştur (60). Hormon pozitif hastalık olması durumunda adjuvan hormon tedavisi başlanmalıdır. Postoperatif 5 yıl Tamoksifen verilen hastalarda lokal nüks riskinin %9'dan %6'ya gerilediği, kontralateral kanser riskini ise %47 azalttığı görülmüştür (60). DKİS nedeniyle opere edilen hastalara aynı zamanda SLNÖ cerrahisi eklenmesi de önerilmektedir. Çünkü biyopsi tanısı

DKİS olan hastaların postoperatif patoloji sonuçları incelendiğinde %20 oranında invaziv kanser odaklarına rastlanmıştır (58).

LKİS tanısı alan hastalarda ise durum bundan farklıdır. İnvaziv kanser prekürsörü değil, risk faktörü olarak kabul edilen LKİS için günümüzde takip önerilmektedir. LKİS tanısı alan hastalarda invaziv meme kanseri gelişme ihtimali her iki memede de benzerdir (58).

Evre 1-2 (Erken Meme Kanseri) Tedavisi

Erken meme kanseri olan hastalarda neoadjuvan tedavi ihtiyacı olmadığı kabul edilir ve temel tedavi prensibi cerrahidir. Hastanın tercihi, genel durumu ve kitlenin özellikleri doğrultusunda basit mastektomi, modifiye radikal mastektomi (MRM), meme koruyucu mastektomi, görüntüleme eşliğinde işaretlenmiş segmenter mastektomi (lezyon palpe edilemiyorsa) ve cilt-areola koruyucu mastektomi gibi seçenekler mevcuttur. Preoperatif tetkiklerinde aksilla-negatif hastalıkta intraoperatif SLNÖ yapılması erken meme kanseri tedavisinde rutin tedavi protokolüne girmiştir. SLNÖ sonucuna göre aksiller diseksiyon kararı verilmektedir, istisna olarak 0,2-2mm arası lenf nodu metastatik tutulumu olan hastalar için adjuvan RT yeterli olup ALND önerilmemektedir. SLNÖ pozitif olan hastalarda ise Level 1-2 aksiller diseksiyon yapılmalıdır. Meme koruyucu cerrahiler sonrasında lokal RT tedaviye rutin eklenmekle birlikte, kanserin moleküler markerları ve hormon profili doğrultusunda hormon tedavisinden fayda görmektedir (40).

Evre 3 (Lokal İleri Meme Kanseri) Tedavisi

Evre III meme kanseri, lokal invazif tümörlerin büyük olduğu ve lenf nodlarında yaygın metastazın olduğu evreyi ifade eder. Tedavi stratejisi, tümörün histopatolojik özellikleri, moleküler alt tipleri ve hastanın genel sağlık durumu dikkate alınarak belirlenir. Cerrahi müdahale, lokal kontrol sağlamak ve sistemik tedaviye yanıtı değerlendirmek için önemlidir. Sistemik tedaviler, tümörün boyutunu küçültmek ve operabiliteyi artırmak için önemlidir ve bu sebeple hastalara neoadjuvan KT önerilmektedir. Radyoterapi, lokal nüks riskini azaltmak ve semptomatik metastatik lezyonları kontrol etmek için uygulanabilir. Seçilmiş hasta grupları adjuvan hormon tedavisinden de fayda görmektedir (1,40).

Evre 4 (Metastatik Meme Kanseri) Tedavisi

Evre IV meme kanseri, uzak organlara metastaz yaptığı evreyi ifade eder ve sistemik tedavi odaklı bir yaklaşım gerektirir. Tedavi, semptomların kontrol edilmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve hastalığın ilerlemesinin engellenmesi üzerine odaklanır. Kemoterapi, hormonal terapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi, sistemik hastalığın kontrolünde önemli rol oynar. Palyatif cerrahi veya radyoterapi, semptomların kontrolü ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması için değerlendirilebilir (1,40).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 2013-2023 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda meme kanseri nedeniyle meme cerrahisi yapılan ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanan toplamda 630 hastanın verileri incelendi, bu hastalardan 87 tanesi çalışma kriterlerine uygun bulundu. Preoperatif PET görüntülemelerinde aksiller tutulumu olmayan ancak intraoperatif SLNÖ frozen incelemesinde en az 1 adet metastatik lenf nodu görülen hastaların verileri kaydedildi. Tüm hastalara preoperatif olarak detaylı meme ultrasonografisi, mamografi ve PET tetkikleri yapıldı. Preoperatif değerlendirmede klinik ve radyolojik olarak metastatik lenf nodu saptanmayan tüm hastalara operasyon esnasında sentinel lenf nodu biyopsisi yapıldı. Optimal ameliyathane şartlarında, anestezi indüksiyonunu takiben tümör olan memeye subareolar ve tümör lokalizasyonuna uygun şekilde cilt altına 5ml %1 derişime sahip İzosulfan mavisi enjekte edilerek minimum 15 dakika beklendi. Bekleme süresini takiben uygun insizyon yapılarak boyalı lenf nodlarına ulaşıldı ve eksize edildi. Eksize edilen boyalı sentinel lenf nodları “frozen” patolojik incelemesi için ivedilikle laboratuvara gönderildi. İntraoperatif değerlendirilen patoloji sonuçlarına göre ALND kararı alınarak uygulandı.

Hasta verileri Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (22.05.2023- Karar No:438) onayı alındıktan sonra toplanarak değerlendirmeye alındı. Hasta verileri hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları üzerinden toplandı. Cerrahi eksizyon materyallerine ait patoloji raporları, sentinel lenf nodu biyopsisinin frozen ve patoloji raporları, preoperatif incelemede çekilen PET

raporları incelendi. Tümörler alt tiplerine ve gradelerine göre ayrıldı, hastaların demografik bilgileri, tümör tipleri, neoadjuvan tedavi alıp almadıkları, ER yüzdeleri, PR yüzdeleri, Ki67 yüzdeleri, MBR skorları, sentinel metastatik ve reaktif lenf nodu sayıları, aksiller diseksiyon yapılıp yapılmadığı, aksiller diseksiyon ile çıkarılan metastatik ve reaktif lenf nodu sayıları ayrıntılı şekilde retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri;

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- İnvaziv meme karsinomu tanısı alması
- Preoperatif tetkiklerinde aksiller metastaz görülmemiş olması
- Operasyonda yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinde en az 1 adet metastatik lenf nodu olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- İn Situ Karsinom tanısı olan hastalar
- 18 yaşından küçük olmak

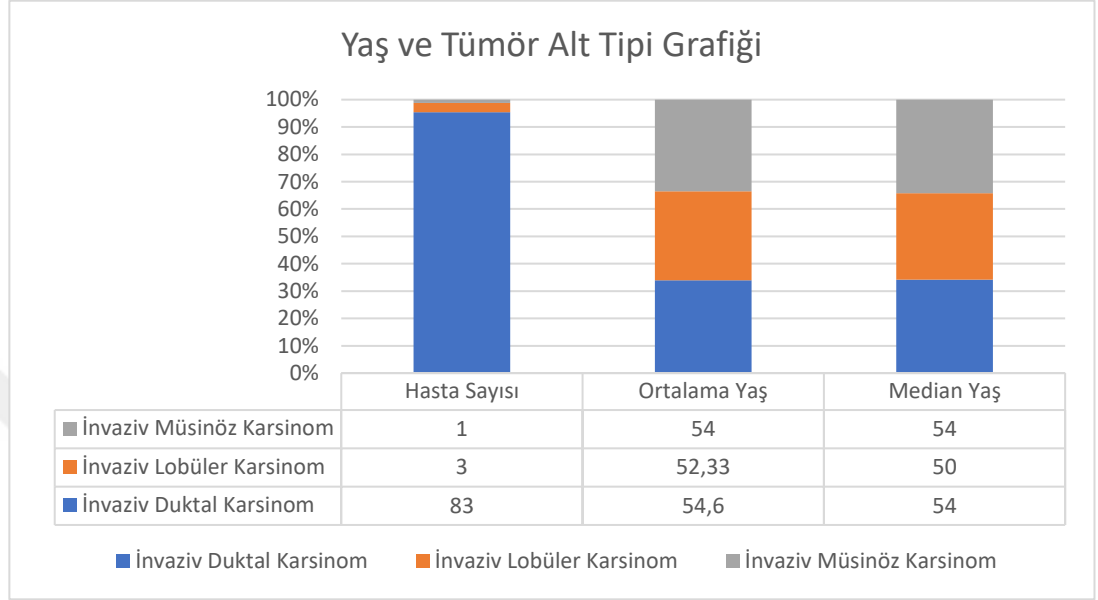
3.1.İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 23.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ve kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri analiz edildi ve sayısal parametreler medyan (IQR), kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi için Kolmogrov-Smirnov

testi, histogram analizleri ve skewness/kurtosis verileri kullanıldı. Sayısal veriler normal dağılım özelliği göstermediğinden istatistiksel metod olarak nonparametrik testler kullanıldı. Parametrik varsayımlar karşılanmadığından iki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Witney U testi, bağımsız çoklu grup karşılaştırılması için Kruskal-Wallis-H testi kullanıldı. Sayısal parametreler arası korelasyon ilişkisi için Spearman's korelasyon analizi testi uygulandı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin analizi için Fisher'in kesin testi ya da genişletilmiş hali Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. ER%, Ki67% ve ER/Ki67 biomarkerlarının meme kanseri ayırt ediciliğini ölçmek için işlem karakteristik eğrisi (ROC) çizilmiştir. ROC altında kalan alan güven aralıkları ile verilmiştir. Kategorik gruplar-sayısal parametreler arasındaki ilişkiler boxplot grafikleri ile özetlenmiştir. Çalışmanın tümünde tip-I hata oranı % 5 olarak baz alınmış ve $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

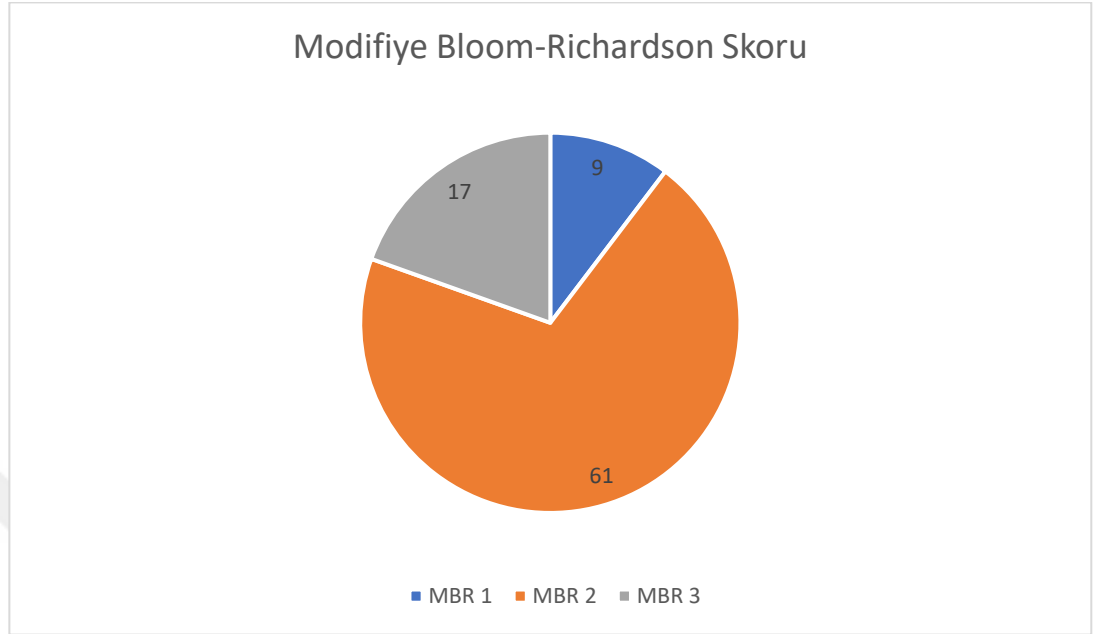
4. BULGULAR

Çalışma evrenimiz olan 630 hasta arasından çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 87 hasta verileri örneklem grubunda incelendi. 87 hastanın tamamı kadın olup (%100), hastaların yaş ortalaması $53,24\pm0,5$ 'tir (ortanca 53, minimum:31 maksimum:79). 87 hastanın 83 tanesi invaziv duktal karsinom, 3 tanesi invaziv lobüler karsinom ve 1 tanesi invaziv müsinöz karsinom alt tipine sahip hastalardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbiri neoadjuvan tedavi almadı.



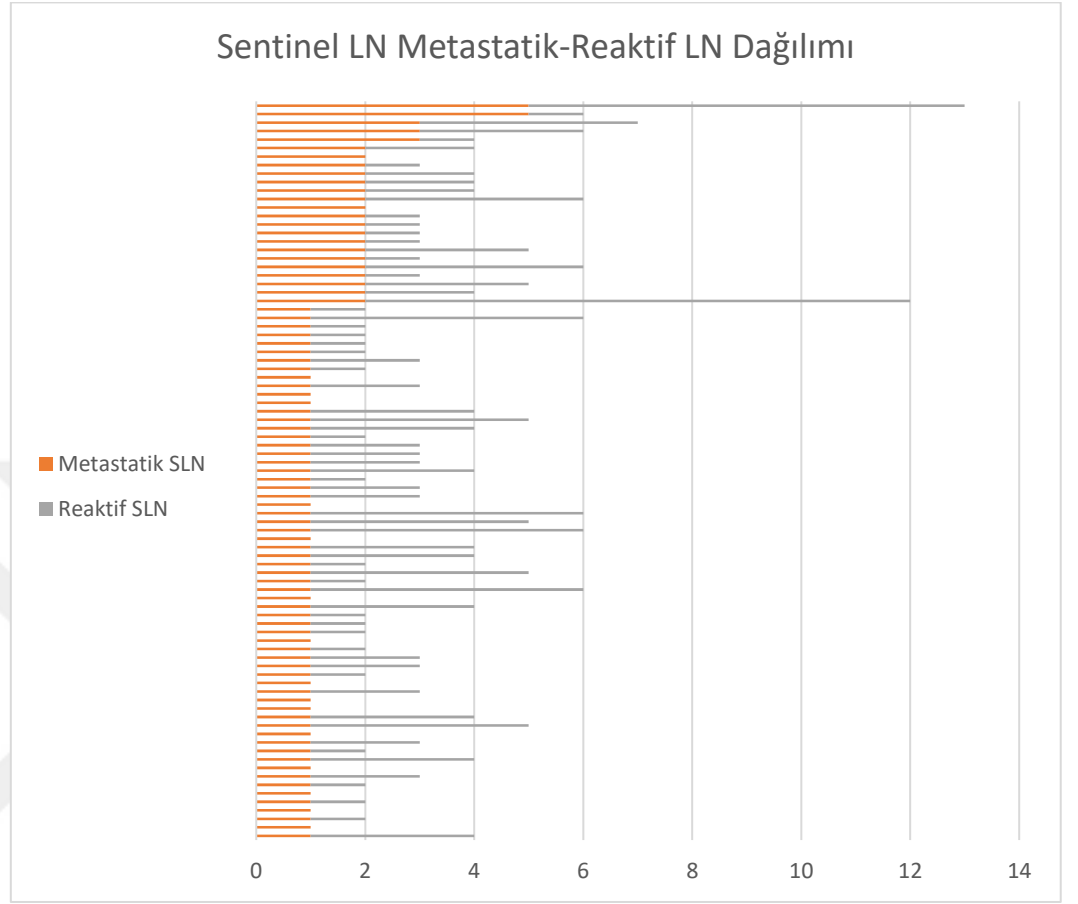
Grafik 5. Yaş ve Tümör Alt Tipi Grafiği

Örneklem grubundaki hastalar Modifiye Bloom-Richardson (MBR) skoruna göre ayrıldığında; 9 hasta (%10,3) MBR 1, 61 hasta (%70,1) MBR 2 ve 17 hasta (%19,5) MBR 3 skoruna sahipti.



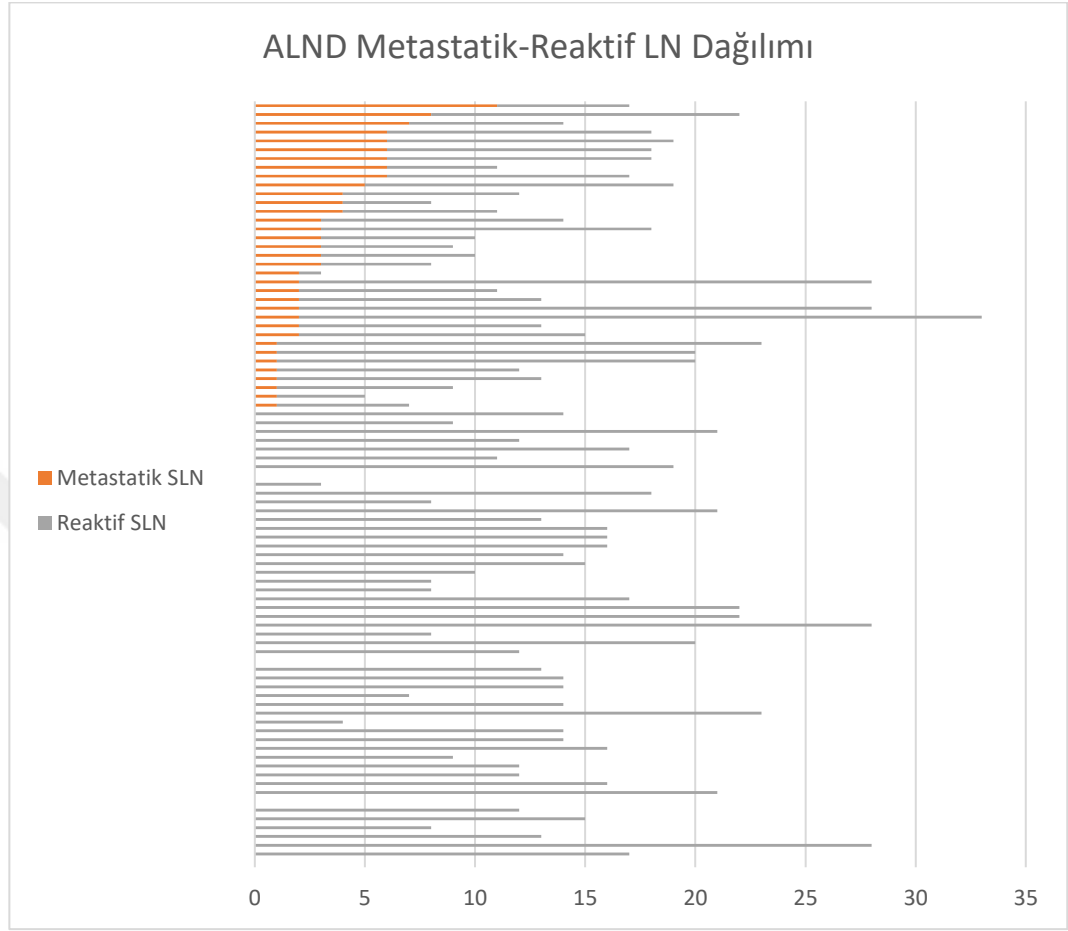
Grafik 6. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Modifiye Bloom-Richardson Skoru

Hastadan eksize edilerek intraoperatif “frozen” patolojik çalışma için laboratuvara gönderilen lenf nodu sayısı ortalama 3,26 (ortanca:3, minimum:1, maksimum:13). Gönderilen sentinel lenf nodlarının %42,02 metastatik lenf nodu, %57,97’si reaktif olarak raporlanmıştır.



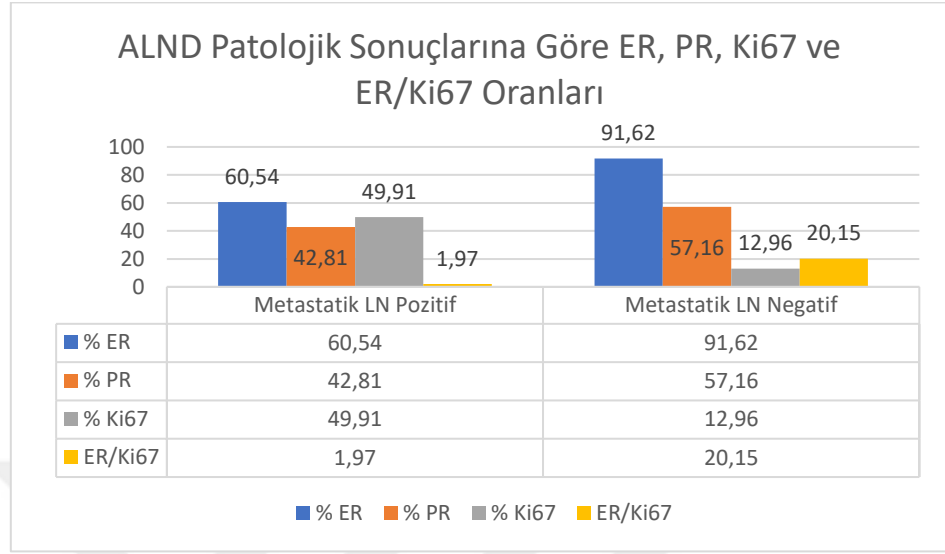
Grafik 7. SLNÖ Sonucunda Metastatik ve Reaktif Çıkan LN Dağılımı

87 hastanın 84'üne aksiller diseksiyon (ALND) yapılmış, aksiller diseksiyon spesmenleri incelendiğinde 35 hastada en az 1 adet metastatik lenf nodu (%40,2) saptanmıştır.

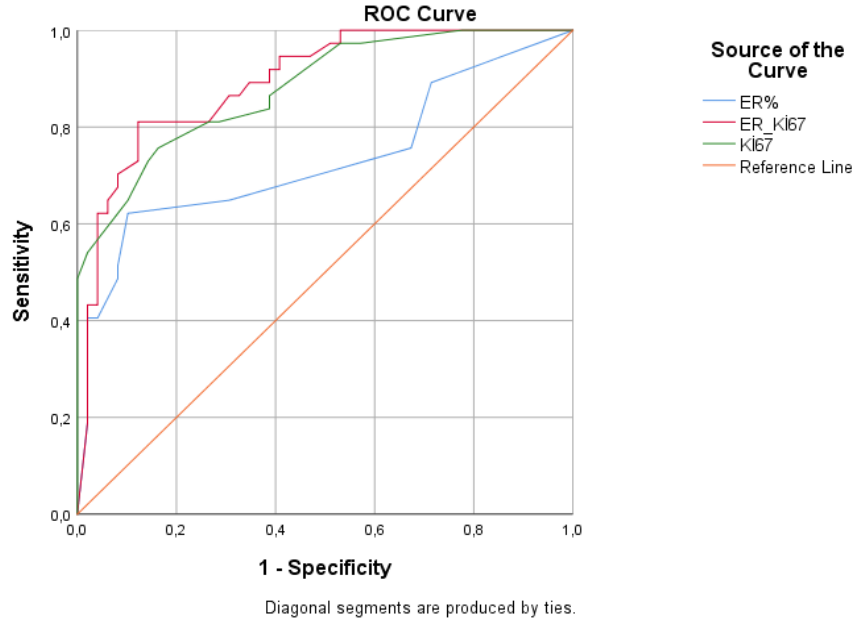


Grafik 8. ALDN Sonucunda Metastatik ve Reaktif Çıkan LN Dağılımı

Aksiller diseksiyon materyallerinin patolojik incelemelerinde metastatik lenf nodu bulunan hastaların ER yüzdeleri ortalama $60,54 \pm 1,53$, PR yüzdeleri ortalama $42,81$, Ki67 yüzdeleri ortalama $49,91 \pm 1,23$, ER/Ki67 oranları ortalaması 1,97'dir. Aksiller diseksiyon materyallerinin patolojik incelemelerinde metastatik lenf nodu bulunmayan hastaların ER yüzdeleri ortalama $91,62$, PR yüzdeleri ortalama $57,16$, Ki67 yüzdeleri ortalama $12,96 \pm 1,23$, ER/Ki67 oranları ortalaması 20,15'tir.



Grafik 9. ALND Patoloji Sonuçlarına Göre ER, PR, Ki67 ve ER/Ki67 Oranları



Grafik 10. ER%, Ki67% ve ER/Ki67 ROC Eğrisi

ER/Kİ67 değeri için Youden indeksinin en yüksek olduğu nokta kesim noktası olarak belirlenmiştir. Buna göre ER/Kİ67 değeri 3,0833 değerine eşit ya da büyükse bireyler aksiller metastaz var küçükse yok olarak sınıflandırılmıştır. Bu kesim noktasında duyarlılık (bireyde aksiller metastaz varken ER/Kİ67 değeri 3,0833 değerine eşit ya da büyükse axmetn var olarak sınıflandırıldığında: Doğru pozitif oranı) 0.811 ve seçicilik (bireyde axmetn yokken ER/Kİ67 değeri 3,0833 değerden küçükse axmetn yok olarak sınıflandırıldığında: Doğru negatif oranı) 0.878 olarak bulunmuştur.

Test	AUC (%95)	Cut-off	Sensivite (%)	Spesifite (%)
ER/Ki67	0,893	3,0833	0,811	0,878

Tablo 8. ER/Ki67 oranının ROC eğrisindeki cut-off değeri

	AUC (95% GA)	p-değeri
ER%	0,732 (0,617-0,847)	<0.001
Kİ%	0,882 (0,813-0,952)	<0.001
ER/Kİ67	0,893 (0,826-0,96)	<0.001

Tablo 9. ER%, Ki67% ve ER/Ki67 Oranının ROC Analizi Sonuçları ve p-

Değerleri

If ROC = 0,5	This suggests no discrimination (i.e., we might as well flip a coin)
If $0,7 \leq \text{ROC} \leq 0,8$	This is considered acceptable discrimination
If $0,8 \leq \text{ROC} \leq 0,9$	This is considered excellent discrimination
If $\text{ROC} \geq 0,9$	This is considered outstanding discrimination

Tablo 10. ROC Analizi hakkında genel bilgi (61)

ER/Ki67 oranının aksiller metastaza etkisini öngörmeye kullanılabilişliğini değerlendirmek amacıyla da ROC analizi yapıldı. ER/Ki67 cut-off değeri 3,0833 olarak kabul edildiğinde area under the curve (AUC) değeri 0,893 olarak hesaplanması nedeniyle ER/Ki67 oranının aksiller metastatik LN varlığını öngörme açısından güçlü bir anlamlılığa sahip olduğu saptandı (Tablo 8.)

ER% ayırt ediciliği kabul edilebilir, Ki67% ve ER/Kİ ayırt ediciliği üstün düzeydedir.

5.TARTIŞMA

Günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkan meme kanserinde tanı ve tedavi yöntemleri oldukça gelişmiş olmasına rağmen meme kanseri tanısı alan hastaların prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biri aksiller lenf nodu metastazı olmasıdır. Aksiller lenf nodu metastazı olan hastaların prognozları daha kötü, sağ kalım süreleri daha kısıtlı ve morbiditeleri daha yüksek olarak bulunmuştur (62). Aksiller metastazı olan hastalarda hem daha agresif cerrahi tedavilerin hem de sistemik veya lokal medikal tedavilerin gerekliliği yadsınamaz bir role sahiptir (62). Ballal ve arkadaşlarının yaptığı 745 hastalık bir çalışmada aksiller metastazı olan hastalara uygulanan aksiller lenf nodu diseksiyonunun hastalık seyrinde ciddi morbiditeye yol açtığı, birçok komplikasyon açısından risk faktörü oluşturduğu görülmüştür (63). Aynı çalışmada sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda çok daha az morbidite görülmüştür (63). ALND işleminin bu denli çok morbiditeye sebep olması ve hastanın hayatında kısıtlayıcı bir role sahip olması tedavi protokolleri açısından modern cerrahi dünyasını daha az invaziv tekniklere yönlendirmiş, bu bağlamda SLNÖ günden güne daha da öne çıkan bir cerrahi yöntem olarak standart tedavi algoritmasındaki yerini almıştır. Motomura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SLNÖ uygulamasının birçok hasta için aksiller diseksiyona ihtiyaç duyulmadan negatif aksiller lenf nodunu göstermedeki etkinliği net bir şekilde ortaya konmuş ve bu hastaların aksiller diseksiyon sebepli morbiditelerinin önlendiği görülmüştür (64). Benzer bakış açısıyla aksiller metastazları saptamak için invaziv olmayan yöntemler de değerlendirilmiş, özellikle metastatik hastalık hakkında günümüzde en etkili görüntüleme yöntemi

olan PET-CT ile invaziv yöntemler karşılaştırılmıştır. Heusner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FDG PET-CT görüntülemesinin aksiller lenf nodu metastazını öngörme konusunda duyarlılığı %60 civarında ve özgüllüğü yaklaşık %90 bulunmuştur. Böylelikle invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin aksiller metastaz açısından tanısal olmaktan ziyade sentinel lenf nodu biyopsisi için endikasyonları genişleten tetkikler olduğu yorumu yapılmıştır (65). Patolojik incelemelerin gelişmesi, moleküler biyomarkerların tanımlanması, meme kanserinde hormon profillerinin ortaya konmasıyla birlikte aksiller metastazların preoperatif dönemde tanı alabilmesi için yeni umutlar yeşermiştir. Özellikle östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, HER-2 pozitifliği ve Ki67 yüzdesi bu açıdan en fazla değerlendirilen parametrelerdir. Xan ve arkadaşlarının 60 hastayla yaptığı bir çalışmada primer tümörden bakılan ER, PR, HER2 ve Ki67 düzeylerinin nodal metastazlar hakkında önemli bilgiler verdiği görülmüş ve bu tümör karakteristiği ile birlikte bu biyomarker düzeyleri değerlendirilerek aksiller nodal metastaz olup olmadığı hakkında öngöründe bulunulabileceği belirtilmiştir (66). Wang ve arkadaşlarının otomatize ultrason ve Ki67 düzeyini kombine ederek aksiller lenf nodu metastazını öngörme amacıyla yaptığı çalışmada USG ve Ki67 kombine edildiğinde aksiller metastaz varlığı açısından pozitif tahmin değeri (PPV) %66,08 ve negatif tahmin değeri (NPV) %79,93 olarak raporlanmıştır(67). Benzer çalışmalar ER pozitifliğinin meme kanseri prognozunda ve aksiller lenf nodu metastazındaki etkileri açısından da yapılmıştır. Rossi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ER, PR ve HER2'nin hastalık prognozu ve aksiller metastazı üzerine etkileri araştırılmış; ER pozitifliğinin aksiller metastaz üzerine %10-30 oranında

etki ettiği gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış bir başka çalışma ise Khande ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılmıştır: 60 hastayla yapılan bu çalışmada primer meme kanseri olan kadınlardaki senkron aksiller metastaz durumu ER, PR, HER2/neu ve Ki67 profilleri ile karşılaştırılmış, aksiller metastaz ile ilişkili k-değeri ER için 0,79, PR için 0,75, HER2/neu için 0,89 ve Ki67 için 0,6 olarak bulunmuştur (68). Tüm bu çalışmaların ışığında meme kanseri ve aksiller metastaz ilişkisini ameliyat öncesinde ngrmemizde yardımcı olan birçok hormon parametresi, moleküler biyomarker ve görüntüleme yöntemi mevcuttur. Her ne kadar bu yöntemlerle aksiller metastaz durumuna dair kuvvetli tahminlerimiz olsa da bu parametreler ve tetkikler yeterli olamamakta ve güncel kılavuzlarda da belirtildiği gibi sentinel lenf nodu biyopsisine ihtiyaç duymaktayız (69). Preoperatif tetkiklerinde aksiller metastaz riski düşük olan hasta gruplarında sentinel lenf nodu biyopsisi sonucunun da negatif gelmesi aksiller metastaz riskini neredeyse tamamen ortadan kaldırmaktadır (70). Bu konudaki asıl tartışma ise preoperatif tetkiklerinde aksiller metastaz bulgusu olmayan ancak sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif gelen hasta grubunda gündeme gelmektedir. SLN pozitif olan tüm hastalarda ALND yapılp yapılmayacağı birçok çalışmada irdelenmiş; henüz bir konsensus oluşturulamamıştır. Wang ve arkadaşlarının 2250 hastayı taradıkları geniş çaplı bir çalışmada 2250 meme kanseri hastasının tamamında sentinel lenf nodu örnekleme yapılmış 627 hastada en az 1 adet metastatik sentinel lenf nodu saptanmıştır, bu 627 hastadan sadece 283 hastaya ALND uygulanmıştır. ALND diseksiyonu uygulanan 283 hastadan 124 tanesinde non-sentinel lenf nodu metastazı görülmüş (ortalama 2 adet non-sentinel metastatik LN görülmüş) olup

bunun sentinel lenf nodu pozitifliği oranı (SLN-PR) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; SLN-PR>0,33 olan hasta grubunda non-sentinel lenf nodu metastazı açısından riskli bulunmuştur (71). Cai ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 2488 meme kanseri hastası incelenmiş, 443 hastanın SLNÖ sonucunda en az 1 adet metastatik lenf nodu çıkmasına rağmen ALND yapıldığında sadece 167 hastada non-sentinel aksiller LN metastazına rastlanmıştır (72). Yüksek hasta volümüne sahip bu çalışmalarda da görüleceği gibi SLNÖ yapılan hastaların oldukça düşük bir kısmı ALND uygulamasına ihtiyaç duymakta ve ALND yapılan hastaların da yarısından fazlasında non-sentinel metastatik lenf nodu bulunmamaktadır (71,72). Öte yandan bu konuda diğer bir tartışma konusu ise aksiller lenf nodu metastazı bulunan her hastaya ALND yapılıp yapılmayacağıdır. Bu konuda yapılmış olan en büyük çalışmalardan biri olan ACOSOG Z0011 çalışmasında aksiller metastazları olan 891 hasta değerlendirilmiş, randomize kontrollü 2 gruba ayrılmıştır: aksiller diseksiyon yapılan grup (420 hasta) ve yapılmayan grup (446 hasta). Her iki gruba da tedavi süreci boyunca aynı sistemik tedaviler uygulanmış, gruplar arasında cerrahi tedavi dışında farklı tedavi protokolü verilmemiştir. ALND yapılan grupta 6.3 yıl boyunca yapılan takiplerde rekürrens oranı %27.3, uzak metastaz oranı %13.9, ölüm oranı %14.1 iken ALND yapılmayan grupta rekürrens oranı %25.9, uzak metastaz oranı %12.6, ölüm oranı %9.7 olarak hesaplanmış ve bu parametrelerin üçünde de anlamlı farklılık bulunmamıştır (73). Benzer bir çalışma olan AMAROS çalışmasında ise SLNÖ pozitif olan 4806 meme kanseri hastası değerlendirilmiş, hastalar iki gruba ayrılmıştır; ALND yapılan grup (744 hasta) ve

ALND yapılmayıp aksiller radyoterapi (ART) alan grup (697 hasta). Hastaların 10 yıllık takibinde ALND yapılan grupta rekürrens oranı %13,4, uzak metastaz oranı %5.1, dermatolojik komplikasyon oranı %25.1, lenfödem oranı %40.4, hastalıksız sağkalım oranı %82.3 iken ART grubunda rekürrens oranı %15.9, uzak metastaz oranı %5.9, dermatolojik komplikasyon oranı %20.7, lenfödem oranı %22.1, hastalıksız sağkalım oranı %82.5 olarak raporlanmış olup lenfödem görülme riski dışındaki parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır (74).

Bizim çalışmamızda sentinel lenf nodu örnekleme yapılan 631 hasta değerlendirdik ve bu hastalardan 184'ünde en az 1 adet metastatik sentinel lenf nodu saptandı. Metastatik sentinel lenf nodu olan 184 hastanın 87'sinin preoperatif tetkiklerinde (fizik muayene, USG ve PET) aksiller metastaz lehine bulgusu mevcut değildi. Preoperatif nodal hastalık bulgusu olmamasına rağmen metastatik sentinel lenf nodu saptanan 87 hastaya ALND uygulandı; sonucunda ise 50 hastada (%57,4) aksiller metastatik LN görülmedi, 10 hastada (%11,4) 1 adet metastatik non-sentinel LN, 8 hastada (%9.1) 2 adet metastatik non-sentinel LN ve 19 hastada (%21.8) 3 ve üzeri metastatik non-sentinel LN saptandı. Çalışmada tümörlerin hormon profilleri (ER, PR yüzdeleri) ve moleküler marker (Ki67) incelemeleri yapılarak, bulunan veriler bu parametrelerin preoperatif tetkiklerde aksiller metastaz bulgusu olmayıp metastatik sentinel lenf nodlarına sahip hastalarda aksiller non-sentinel LN metastazları için prediktif rolünü ortaya koymuştur (pER: 0,732, pKi67: 0,882, pER/Ki67: 0,893). ER/Ki67 oranı için yaptığımız ROC analizinde cut-off değeri olarak bulduğumuz 3,0833 değerinin üstünde bir orana

sahip olan hastalarda metastatik sentinel lenf nodu olsa dahi non-sentinel aksiller metastaz ihtimali anlamlı şekilde düşük olduğu gösterilmiştir.

6.SONUÇ

Preoperatif PET görüntülemesinde aksiller tutulumu olmamasına rağmen sentinel lenf nodu örneklemede metastaz saptanan meme kanseri hastalarında ER/Ki67 oranının 3,0833 üzerinde olmasının, non-sentinel aksiller metastaz ihtimalinin anlamlı derecede düşük olduğunun bir göstergesi olduğunu saptadık. Çalışmamızda ER/Ki67 oranının prediktif bir parametre olarak kullanımının tek başına ER veya Ki67'den daha anlamlı olduğunu gösterdik. Çalışmamızın klinik tedavi sürecinde özellikle aksiller lenf nodu diseksiyonu yapıp yapılmayacağı konusunda arada kalan hastaların yönetimine katkısı olabileceği inancındayız. Ancak bu çalışmanın en önemli kısıtlaması meme kanseri alt tip heterojenitesinin yetersizliği ve hasta sayısıdır. Bu nedenle mevcut bulguların daha geniş hasta kitleleri üzerinde değerlendirilmesi gerekmektedir.

7.KAYNAKÇA

1. Kerja EPT. Sabiston Textbook of Surgery, 21st edition. Angewandte Chemie International Edition, 6(11), 951–952. 1967;13(April):15–38.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49.
3. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. The Lancet. 2017 Feb 25;389(10071):847–60.
4. Tickle C, Jung H. Embryonic Mammary Gland Development. Encyclopedia of Life Sciences. 2016 Nov 15;1–10.
5. Howard BA, Veltmaat JM. Embryonic mammary gland development; A domain of fundamental research with high relevance for breast cancer research. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2013 Jun;18(2):89–91.
6. embrionic development of human breast - SciSpace Literature Review [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Available from: <https://typeset.io/search?q=embrionic%20development%20of%20human%20breast>
7. Shermak MA. Congenital and developmental abnormalities of the breast. Management of Breast Diseases. 2010;37–51.

8. Magotra R, K.Razdan S, Sharma RR. DEVELOPMENT OF HUMAN MAMMARY GLAND - A PRENATAL STUDY. J Evol Med Dent Sci. 2012 Dec 17;1(6):1019–25.
9. Gusterson BA, Stein T. Human breast development. Semin Cell Dev Biol. 2012;23(5):567–73.
10. Javed A, Lteif A. Development of the Human Breast. Semin Plast Surg [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 27];27(1):5. Available from: /pmc/articles/PMC3706056/
11. Le TC, Berlin KD, Benson SD, Eastman MA, Bell-Eunice G, Nelson AC, et al. Heteroarotinoids with Anti-Cancer Activity Against Ovarian Cancer Cells. Open Med Chem J. 2007 Dec 19;1(1):11–23.
12. Prendergast PM. Anatomy of the breast. Cosmetic Surgery: Art and Techniques. 2013 Jan 1;47–55.
13. BREAST ANATOMY - SciSpace Literature Review [Internet]. [cited 2024 Feb 28]. Available from: <https://typeset.io/search?q=BREAST%20ANATOMY>
14. Darlington AJ. Anatomy of the breast. Digital Mammography: A Holistic Approach. 2015 Jan 1;3–10.
15. Johnson MC. Anatomy and physiology of the breast. Management of Breast Diseases. 2010;1–36.
16. Breast Anatomy | Breast Surgeon Central Coast [Internet]. [cited 2024 Apr 6]. Available from: <https://www.drmaryling.com.au/breast-anatomy>

17. Vessels of the breast | Musculoskeletal Key [Internet]. [cited 2024 Apr 6]. Available from: <https://musculoskeletalkey.com/vessels-of-the-breast/>
18. Gould SF. Anatomy of the Breast. Lactation [Internet]. 1983 [cited 2024 Feb 28];23–47. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4613-3688-4_2
19. Lawrence RA. Anatomy of the Breast. Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession. 2022 Jan 1;38–57.
20. Living without Lymph Nodes | OT Zone Inc. [Internet]. [cited 2024 Apr 6]. Available from: <https://www.otzone.co.za/living-without-lymph-nodes/>
21. Postlewait LM, Teshome M, Adesoye T, DeSnyder SM, Lim B, Kuerer HM, et al. Contralateral Axillary Metastasis in Patients with Inflammatory Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021 Dec 1;28(13):8610–21.
22. Tse G, Tan PH, Schmitt F. Anatomy and Physiology of the Breast. *Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast*. 2013;1–5.
23. Lagopoulos M. Anatomy of the breast. *Interventional Ultrasound of the Breast*. 2007 Dec 26;11–22.
24. Breast Anatomy [Internet]. [cited 2024 Apr 6]. Available from: <https://www.mickeymed.com/article/thebreast>
25. Hall JE (John E, Hall ME (Michael E. Guyton and Hall textbook of medical physiology. [cited 2024 May 2];1132. Available from:

<https://www.nobelkitabevi.com.tr/fizyoloji/7909-guyton-medical-physiology14th-edition.html>

26. Ashley SW, Cance WG, American College of Surgeons. ACS surgery 7. :1860.
27. Lawrence RA, Lawrence RM. Physiology of Lactation. Breastfeeding [Internet]. 2011 [cited 2024 May 2];62–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437707885100033>
28. Cross BM, Breitwieser GE, Reinhardt TA, Rao R. Cellular calcium dynamics in lactation and breast cancer: From physiology to pathology. Am J Physiol Cell Physiol. 2014 Mar 15;306(6).
29. Lawrence RA. Physiology of Lactation. Breastfeeding [Internet]. 2022 [cited 2024 May 2];58–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323680134000031>
30. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and physiology of the breast during pregnancy and lactation. Adv Exp Med Biol. 2020;1252:3–7.
31. 8 Concentrations of estradiol, progesterone, cortisol, oxytocin, and... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Concentrations-of-estradiol-progesterone-cortisol-oxytocin-and-prolactin-in-the-blood_fig3_234082917
32. Townsend Jr CM. SABISTON TEXTBOOK OF SURGERY INTERNATIONAL EDITION THE BIOLOGICAL. 2021 [cited 2024 May 2];119–34. Available from:

<https://www.nobelkitabevi.com.tr/genel-cerrahi/7957-sabiston-textbook-of-surgery-9780323640633.html>

33. 75 | Basicmedical Key [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://basicmedicalkey.com/75-2/>
34. Dahl L. Anatomy and Physiology of Breastfeeding. Clinician's Guide to Breastfeeding. 2015;17–34.
35. Bray Bsc F, Laversanne | Mathieu, Hyuna |, Phd S, Ferlay J, Siegel Mph RL, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024 Apr 4 [cited 2024 May 3]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21834>
36. Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2024 May 3]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
37. Breast Cancer Facts and Statistics 2024 [Internet]. [cited 2024 May 3]. Available from: https://www.breastcancer.org/facts-statistics?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwltKxBhDMARIsAG8KnqX_jz1uWuX8nWYrApQCSn3GDgg5yRF8SFbeQfAPIvUXF1nt6Eze1aQaAjRpEALw_wcB
38. Preventing cancer [Internet]. [cited 2024 May 3]. Available from: <https://www.who.int/activities/preventing-cancer>
39. Wyld Lynda, Markopoulos Christos, Leidenius Marjut, Senkus-Konefka Elzbieta. Breast cancer management for surgeons : a European multidisciplinary textbook.

40. Bonadonna G, Hortobagyi GN, Valagussa Pinuccia. Textbook of breast cancer : a clinical guide to therapy. 2006;411.
41. Das D. Breast Cancer Classification: A Review. Int J Health Sci Res. 2022 Oct 17;12(10):140–9.
42. Mohammed AA. The clinical behavior of different molecular subtypes of breast cancer. Cancer Treat Res Commun. 2021 Jan 1;29.
43. Meme Kanseri Tipleri (Çeşitleri) | turkcerrahi.com [Internet]. [cited 2024 May 6]. Available from: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-kanseri/tipleri-cesitleri/>
44. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, et al. Schwartz’s principles of surgery.
45. Amin MB, Frederick ;, Greene L, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA Cancer J Clin [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Oct 29];67(2):93–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21388>
46. Henderson IC. Breast cancer: fundamentals of evidence-based disease management.
47. Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. J Cell Physiol [Internet]. 2006 Mar [cited 2024 May

- 8];206(3):624–35. Available from:
<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:22770145#id-name=S2CID>
48. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, et al. Schwartz's principles of surgery. [cited 2022 Oct 24]; Available from:
https://books.google.com/books/about/SCHWARTZ_S_PRINCIPLES_OF_SURGERY_2_volum.html?hl=tr&id=-jiQDwAAQBAJ
 49. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. Breast Care [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 May 8];6(2):136. Available from: /pmc/articles/PMC3100376/
 50. Wilmore DW (Douglas W, American College of Surgeons. ACS surgery : principles and practice. 2003 [cited 2022 Oct 24];1717. Available from:
https://books.google.com/books/about/ACS_Surgery.html?hl=tr&id=tfFLAQAAIAAJ
 51. Mercado CL. BI-RADS Update. Radiol Clin North Am. 2014;52(3):481–7.
 52. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Radiol Clin North Am. 2002;40(3):409–30.
 53. Jiang Y, Li J, Chen B, Bao Y, Luo C, Luo Y, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Mapped With Carbon Nanoparticle Suspensions in Patients With Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2022 Mar 28;12.

54. Iturralde-Rosas Priego P, Gomezpedroso-Rea J, Angel Mancera-Resendiz M, Stuht-Lopez D, Ubiergo-Garcia M. Sentinel Lymph Node Biopsy Efficacy in Breast Cancer: A 4-year Experience Report. *J Cancer Treat Res*. 2022;10(1):8.
55. Dermal invasion matters in breast cancer sentinel lymph node biopsy results. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2022;
56. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, Weaver DL, Ashikaga T, Bryant J, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2004 [cited 2024 May 9];11(3 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15023753/>
57. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2024 May 9];106(1):4–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16329134/>
58. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V., Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2011 Feb 9 [cited 2024 May 9];305(6):569–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304082/>
59. SEER Breast Cancer Data | IEEE DataPort [Internet]. [cited 2024 May 3]. Available from: <https://ieee-dataport.org/open-access/seer-breast-cancer-data>

60. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2011 Mar 16 [cited 2024 May 9];103(6):478–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398619/>
61. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. *Applied Logistic Regression* [Internet]. 2000 Sep 13 [cited 2024 May 13]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/0471722146>
62. Zhang L, Ma L, Geng C, Jia Y, Wang X, Liu Y. [Correlation between extranodal invasion in axillary lymph node metastasis and prognosis of breast cancer patients]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 May 14];46(8):525–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28810291/>
63. Ballal H, Hunt C, Bharat C, Murray K, Kamyab R, Saunders C. Arm morbidity of axillary dissection with sentinel node biopsy versus delayed axillary dissection. *ANZ J Surg* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 May 14];88(9):917–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392828/>
64. Motomura K, Komoike Y, Nagumo S, Kasugai T, Hasegawa Y, Inaji H, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary lymph node dissection in breast cancer. *Breast Cancer* [Internet]. 2002 Oct [cited 2024 May 14];9(4):337–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12459716/>
65. Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S, Koeninger A, Otterbach F, Hamami ME, et al. Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in

- breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2009 [cited 2024 May 14];36(10):1543–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19415270/>
66. Xi X, Huang XW, Yuan HZ, He C, Ni J, Yang FL. Biomarker heterogeneity between primary breast cancer and synchronous axillary lymph node metastases. *Oncol Lett* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 May 14];20(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33014152/>
 67. Wang Q, Li B, Liu Z, Shang H, Jing H, Shao H, et al. Prediction model of axillary lymph node status using automated breast ultrasound (ABUS) and ki-67 status in early-stage breast cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 May 14];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36031602/>
 68. Khande T, Joshi A, Khandeparkar SS, Kulkarni M, Gogate B, Kakade A, et al. Study of ER, PR, HER2/neu, p53, and Ki67 expression in primary breast carcinomas and synchronous metastatic axillary lymph nodes. *Indian J Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 14];57(2):190. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445323/>
 69. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2024 May 14];314(15):1599–614. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501536/>

70. Surgery for Breast Cancer | Breast Cancer Treatment | American Cancer Society [Internet]. [cited 2024 May 14]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer.html>
71. Wang X, Zhang G, Zuo Z, Zhu Q, Wu S, Zhou Y, et al. Sentinel Lymph Node Positive Rate Predicts Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *J Surg Res* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 May 14];271:59–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34839110/>
72. Cai SL, Wei RM, Han L, Chen XG, Gong GX, Lin XQ, et al. Risk factors of non-sentinel lymph node metastasis in 443 breast cancer patients with sentinel lymph node-positive. *Medicine* [Internet]. 2022 Jul 22 [cited 2024 May 14];101(29):E29286. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35866760/>
73. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2017 Sep 12 [cited 2024 May 15];318(10):918–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898379/>
74. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, Van De Velde CJH, et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023

AMAROS Trial. J Clin Oncol [Internet]. 2023 Apr 20 [cited 2024 May 15];41(12):2159–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36383926/>

8. ÖZET

Amaç: Çalışmamız preoperatif görüntülemelerinde aksiller tutulumu olmayıp sentinel lenf nodu örneklemesinde metastaz saptanan hastalarda ER/Ki67 oranı ile aksiller non-sentinel lenf nodu metastazı ihtimalinin ön görülerek hastalarda morbidite yaratan aksiller diseksiyon ihtiyacının en aza indirilmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Sentinel lenf nodu örnekleme yapılan 631 hasta taranarak pre-operatif PET görüntülemesinde aksiller tutulumu olmadığı halde sentinel lenf nodu biyopsisinde metastaz saptanan 87 hastanın hormon profilleri ve moleküler biyomarkerların incelendi. Aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan bu hastaların patolojik sonuçları, aksiller metastatik non-sentinel lenf nodu varlığı ve sayıları araştırılarak hastaların ER yüzdesi, Ki67 yüzdesi ve ER/Ki67 oranları ile korelasyon sağlandı. ER/Ki67 oranı için aksiller metastaz şüphesi açısından cut-off değeri belirlendi ve bu değerin üzerindeki değere sahip olan hastalarda yapılmış olan aksiller diseksiyon işleminin gerekliliği araştırıldı.

Bulgular: Preoperatif PET görüntülemesinde aksiller metastazı olmayan ancak SLNÖ’de sentinel lenf nodu metastazı saptanan ve bu nedenle ALND uygulanan 87 hastanın %57.4’ünde sentinel dışında metastatik lenf nodu saptanmadı, %11.4’ünde 1 adet, % 9.1’inde 2 adet ve %21.8’inde 3 ve üzeri metastatik non-

sentinel lenf nodu saptandı. Bu hastalarda incelenen ER/Ki67 oranları ile yapılan eşleştirmede ise ER/Ki67 oranı için yaptığımız ROC analizinde cut-off değeri olarak bulduğumuz 3,0833 değerinin üstünde bir orana sahip olan hastalarda metastatik sentinel lenf nodu olsa dahi non-sentinel aksiller metastaz ihtimali anlamlı şekilde düşük olduğu gösterildi.

Sonuç: PET görüntülemesinde aksiller tutulumu olmayan hastaların sentinel lenf nodu örneklemesinde metastaz olması durumunda hastanın ER/Ki67 oranının yüksek olması ($>3,0833$) aksiller metastaz varlığı ihtimalinin düşük olduğunu gösteren bir parametre olarak kullanılabilir. Böylelikle borderline hastalarda morbidite ve mortaliteye katkısı sınırlı olacak/olmayacak hastalarda aksiller diseksiyondan kaçınmak için yardımcı bir parametre olabilir.

9.ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to minimize the need for axillary dissection, which causes morbidity in patients with no axillary involvement in preoperative imaging but with metastasis detected in sentinel lymph node (SLN) sampling, by predicting the likelihood of axillary non-sentinel lymph node metastasis through the ER/Ki67 ratio.

Materials and Methods: We reviewed 631 patients who underwent sentinel lymph node sampling. Among these, 87 patients who had no axillary metastasis sign on preoperative

PET imaging but had metastasis detected in the sentinel lymph node biopsy were selected for analysis. The hormone profiles and molecular biomarkers of these patients were examined. Pathological results of these patients, who underwent axillary lymph node dissection (ALND), were investigated for the presence and number of metastatic non-sentinel lymph nodes. Correlations were established with the patients' ER percentages, Ki67 percentages, and ER/Ki67 ratios. A cut-off value for the ER/Ki67 ratio was determined concerning the suspicion of axillary metastasis. The necessity of axillary dissection in patients with values above this cut-off was evaluated.

Results Among the 87 patients who had no axillary metastasis on preoperative PET imaging but had metastasis in the SLN biopsy and therefore underwent ALND, 57.4% had no metastatic lymph nodes other than the sentinel node, 11.4% had one metastatic node, 9.1% had two metastatic nodes, and 21.8% had three or more metastatic non-sentinel lymph nodes. In the matching analysis of ER/Ki67 ratios of these patients, it was demonstrated that in patients with an ER/Ki67 ratio above the cut-off value of 3.0833, determined by ROC analysis, the likelihood of axillary non-sentinel lymph node metastasis was significantly lower despite the presence of a metastatic sentinel lymph node.

Conclusion: In patients with no axillary involvement on PET imaging, the presence of metastasis in sentinel lymph node sampling, combined with a high ER/Ki67 ratio (>3.0833), can be used as a parameter indicating a low likelihood of axillary metastasis. Thus, this parameter may help avoid axillary dissection in borderline cases which the positive contribution to morbidity and mortality would be limited or non-existent.

10.ETİK KURUL ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	[Redacted]							
	TELEFON	[Redacted]							
	FAKS	[Redacted]							
	E-POSTA	[Redacted]							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Kanseri Tanılı Hastalarda ER/KI-67 Oranının Aksiller Metastaz Üzerine Prediktif Etkisi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÖBÜT							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Genel Cerrahi Anabilim Dalı / GÜTF							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları -Uzmanlık tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.05.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ				☐				
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU				☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 438 Toplantı tarihi: 22.05.2023								
	Meme Kanseri Tanılı Hastalarda ER/KI-67 Oranının Aksiller Metastaz Üzerine Prediktif Etkisi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI				Prof. Dr Ebru ARHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla İlişkisi	Katılım	İmza			
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	[Redacted]			
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	[Redacted]			
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	[Redacted]			
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	[Redacted]			

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÖYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[REDACTED]
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÖYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[REDACTED]
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÖYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[REDACTED]
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÖYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ.Bil Univ Ankara Eği Araşt.Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	[REDACTED]
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÖYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[REDACTED]
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÖYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[REDACTED]
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÖYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[REDACTED]
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÖYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[REDACTED]
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÖYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[REDACTED]
Av. İlknur YILDIZ ÖYE	Hukukçu	Ankara İ. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[REDACTED]
Nejla CAN GÜLER ÖYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş. Gn.Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[REDACTED]

