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

SENTİNEL LENF NODU METASTAZI OLAN MEME KANSERLİ HASTALARDA NON-SENTİNEL LENF NODU METASTAZI İHTİMALİNİ BELİRLEMEDE KULLANILAN NOMOGRAMLARIN RETROSPEKTİF VALİDASYON ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. SEÇİL SOYDAN ÖZKAPTAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. OSMAN KURUKAHVECİOĞLU

ANKARA
HAZİRAN 2011

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

SENTİNEL LENF NODU METASTAZI OLAN MEME KANSERLİ HASTALARDA NON-SENTİNEL LENF NODU METASTAZI İHTİMALİNİ BELİRLEMEDE KULLANILAN NOMOGRAMLARIN RETROSPEKTİF VALİDASYON ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. SEÇİL SOYDAN ÖZKAPTAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. OSMAN KURUKAHVECİOĞLU

ANKARA
HAZİRAN 2011

KISALTMALAR

AD	:	Aksiller Disseksiyon
cm	:	santimetre
İHK	:	İmmünohistokimya
KALND	:	Komple Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
LN	:	Lenf Nodu
LVI	:	Lenfovasküler İnvazyon
mm	:	milimetre
MSKCC	:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Non-SLN	:	Non-Sentinel Lenf Nodu
NSLNM	:	Non-Sentinel Lenf Nodu Metastazı
OMS	:	Genel Metastaz Boyutu (*Overall Metastasis Size*)
SLN	:	Sentinel Lenf Nodu
SLNB	:	Sentinel Lenf Nou Biyopsisi

İÇİNDEKİLER

KABUL SAYFASI

KISALTMALAR

İÇİNDEKİLER

1. **GİRİŞ** **1**

2. **GENEL BİLGİLER** **3**

2.1. **Meme Kanseri** **3**

2.1.1. Tanı sırasında evre **4**

2.1.2. Türkiye'de meme kanseri **5**

2.1.3. Uygulanan cerrahi tedavi **5**

2.2. **Memenin Cerrahi Anatomisi** **6**

2.2.1. Makroskopik Anatomi **6**

2.2.2. Mikroskopik Anatomi **7**

2.2.3. Meme Kadranları **10**

2.2.4. Meme İnervasyonu **11**

2.2.5. Memenin Kan Dolaşımı **12**

2.2.6. Lenfatik Drenaj **14**

2.2.7. Aksiller Lenf Nodları **15**

2.2.8. Mamarya İnterna Lenf Yolu **17**

2.3. **Meme Kanserinde Evreleme** **17**

2.3.1. TNM Sınıflaması: **17**

2.3.2. TNM'ye Göre Evreleme **19**

2.4. **Aksiler Diseksiyon** **19**

2.4.1. Meme Kanserinde Aksiller Disseksiyonun Yeri ve Amacı **19**

2.4.2. Aksiler Anatomi **21**

2.4.3. Aksiler Disseksiyon Tekniği **23**

2.4.4. Meme Koruyucu Cerrahide Aksiller Disseksiyon **31**

2.4.5. Aksiller Disseksiyon Komplikasyonları **31**

2.5. **Sentinel Lenf Nodlarının Meme Kanserindeki Önemi** **34**

2.5.1. Sentinel Lenf Nodu **34**

2.5.2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi **35**

2.5.3. SLN Biyopsisinde Mavi Boya Yöntemi **36**

2.5.4. Sentinel Lenf Nodu Metastazları **38**

2.5.5. Non-Sentinel Lenf Nodu Metastastazları **38**

2.5.6. Non-SLN Metastazlarını Tahmininde Kullanılan Testler **39**

2.5.7. Nomogram nedir? **40**

2.5.8. Nomogramlarda Kullanılan Veriler **40**

3. **GEREÇ VE YÖNTEM** **53**

3.1. **Hasta Özellikleri** **53**

3.2. **Hasta Verileri** **53**

3.3. **Validasyon Çalışması** **54**

3.4. **İstatistiksel Analiz** **54**

4. **BULGULAR** **55**

4.1. **Nomogramların Validasyonu** **55**

4.1.1. MSKCC **55**

4.1.2. Cambridge **56**

4.1.3. Gür et al. **58**

4.1.4. Tenon **59**

4.1.5. Stanford **60**

4.2. **Ki-kare Analizi** **61**

5. **TARTIŞMA** **63**

6. **SONUÇ** **74**

7. **KAYNAKLAR** **75**

8. **ÖZET** **80**

9. **SUMMARY** **82**

10. **ÖZGEÇMİŞ** **84**

1. GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve tüm kadın kanserlerinin %23'ünü oluşturmaktadır. Meme kanseri için mevcut cerrahi tedavi yöntemleri mastektomi ve meme koruyucu cerrahidir. Meme kanserinin lenfatik progresyonu büyük oranda aksiller lenf nodlarına olmaktadır. Meme kanserlerinde metastaz, primer tümörden SLN'lere, oradan da non-SLN'lere doğru sıralı olarak meydana gelmektedir. Metastaz bulunan Sentinel lenf nodlarının toplam adedi önemli bir prognostik bilgidir. Aksiller lenf nodu tutulumu halen progresif hastalığı gösteren en önemli işaret olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle aksilla değerlendirmesi, uygulanacak ileri tedavi yönetiminde de yol gösterici rol oynar. Bununla birlikte aksiller disseksiyon, hastaya ek morbidite getirme ihtimali olan bir işlemdir ve agresif disseksiyon özellikle kolda lenfatik dönüşü belirgin şekilde engelleyerek fonksiyonel anlamda uzuv yetersizliği hatta kaybına neden olabilir. Her ne kadar SLN metastazlı meme kanseri hastaları için standart tedavi halen komple aksiler lenf nodu disseksiyonu (KALND) olsa da, tespit edilebilir SLN metastazları olan her hastada, KALND uygulanması konusu hala sorgulanmaktadır.

Son yıllarda meme kanseri cerrahisinde yıldızı parlayan bir yöntem olarak sentinel lenf nodu biyopsisi ortaya çıkmış, ancak tüm dünyada rutin kullanımına geçilmiş değildir. SLN biyopsisi prosedürü pek çok çalışmada doğrulanmış ve kanserde bölgesel lenf nodu ilişiğinin değerlendirilmesi için kesinliği yüksek sonuçlar verdiği görülmüştür..Bu yöntemle ilgili uzun vadeli ve geniş katılımlı prospektif çalışmalar gerçekleştirilene kadar da aksiller diseksiyon uygulamasına standart teknik olarak devam edileceği beklenebilir.

SLN biyopsisinin cerrahi onkoloji alanında hızla kabul görmesi ve yaygın kullanımına bağlı olarak standart hale getirilemeyen ve üzerinde tartışılagelen birçok konu mevcuttur. En

cok tartışılan konular arasında, SLN ve non-SLN metastazını etkileyen faktörler ve aksiller disseksiyondan kaçınılabilecek hasta gruplarının belirlenmesi yer almaktadır.

SLN'lerin durumu kalan lenf nodlarının durumunu büyük ölçüde yansıtabildiğinden, pozitif SLN'li vakalarda, hastalığın diğer aksiller lenf nodlarına da yayılmış olabileceği varsayımıyla, genellikle KALND uygulanmaktadır. Ancak SLN'ler dışındaki nodlarda metastaz olup olmadığını kesin olarak KALND uygulamadan tahmin etmeyi sağlayacak bir yöntem mevcut değildir..Pozitif SLN'lu hastaların yaklaşık %50'sinde ek nodal metastaz olmadığı görülmektedir. Bu nedenle pek çok hastanın, tedavisine katkı sağlamayacağı halde, gereksiz yere KALND geçirmekte olduğu savunulmaktadır.

Birçok grup, non-SLN'larında hastalığın görülmesini etkileyebilen primer tümör ve metastazının histopatolojik karakteristiklerini belirlemişlerdir. Literatürdeki beş farklı non-SLN metastaz tahmin yöntemi incelendiğinde kullanılan parametrelerin patolojik tümör boyutu, nükleer grade, pozitif SLN sayısı, negatif SLN sayısı, SLN inceleme metodu, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, lenfovasküler invazyon durumu, tümör multifokalitesi, SLN mikro veya makrometastaz durumu, pozitif SLN oranı, genel metastaz boyutu, en büyük SLN metastaz boyutu, tümör konumu, hasta yaşı ve tümör tipi olduğu görülür.

Bu çalışmada, tek merkezli retrospektif bir veritabanında pozitif sentinel lenf nodu (SLN)' biyopsili meme kanseri hastalarındaki 'non-sentinel lenf nodu metastazını (NSLNM) tahmin etmekte kullanılan beş farklı modelin validasyonunu ile birlikte kendi hasta popülasyonumuzda NSLNM insidansında etkili tümör özelikleri belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve tüm kadın kanserlerinin %23'ünü oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GLOBOCAN 2008 veritabanı tahminine göre, 2015 yılında meme kanserli yeni hasta sayısı 1.620.000, meme kanserinden kaybedilecek kadın sayısı 540.000 olacaktır. Türkiye'de ise beklenen yeni hasta sayısı 12.000, meme kanserinden kaybedilecek kadın sayısı ise 5.300 olarak öngörülmüştür. [1]

1990-2002 arasındaki oniki yıllık süre içerisinde, dünyada meme kanserinin sıklık ve mortalite oranlarında %25'lik artış görülmektedir. Ancak, bunun aksine gelişmiş olan ülkelerden ABD'de son 25 yıl içerisnde mortalitede %50 azalma görülmüştür. Bu, tarama ile erken tanı ve etkin tedaviye bağlanmaktadır.[2]

Meme kanseri sıklığı ciddi bir coğrafi farklılık göstermektedir. Gelişmiş olan ülkeler en sık, Doğu Asya'daki az gelişmiş ülkeler en az meme kanseri görülen ülkelerdir.Yaşa göre standardize edildiğinde, Kuzey Amerika'daki oran 76,7/100.000 iken, Doğu Asya'da bu oran 25,3/100.000 kadardır.[1] Bununla birlikte orta ve alt gelir düzeyindeki ülkelerde meme kanseri sıklığında belirgin artışlar görülmektedir. Dünya'daki meme kanseri sıklığı, 1990 yılından itibaren her yıl %0,5'lik artış göstermektedir. Çin'deki yıllık artış oranı ise, %3-4 civarındadır. Hindistan'da 15 yıl önce serviks kanseri en sık kanser iken, bugün meme kanseri en sık görülen kadın kanseri olmuştur. [2]

Meme kanserli hastalarda tüm evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları, gelişmiş ülkelerde %83 iken, gelişmekte olan ülkelerde %53 olarak bildirilmektedir. Aradaki bu önemli fark, gelişmiş olan ülkelerde tarama mamografisi sayesinde erken tanı ve daha iyi tedavi olanakları ile açıklanabilir. Meme kanseri mortalite oranı; gelişmiş olan ülkelerde

%27,5 (190.000 ölüm / 690.000 olgu), az gelişmiş ülkelerde ise %39'dür (269.000 ölüm / 690.000 olgu).[1]

2.1.1. Tanı sırasında evre

Meme kanserinin erken tanısı için, kadınların meme kanserinin farkında olması (eğitim), kendi kendini muayene, klinik muayene ve tarama mamografisi gereklidir. Bunları birbirinden ayırmak mümkün değildir. [2]

Kendi kendini muayene ile ilişkili yapılan çalışmalara göre bu yöntemin uygulanması mortalite oranını azaltmamıştır. Ancak, saptanan tümör çapında küçülmeyi sağlamıştır. Sadece klinik meme muayenesinin erken tanıdaki yeri ve mortaliteye etkisini belirleyen bir klinik çalışma henüz yapılmamıştır.[2]

Meme kanseri mortalitesini azaltan tarama yöntemi mamografidir. Bu konuda yapılan ve yayımlanmış olan tüm çalışmalar dikkate alındığında, mortalitede %35'e varan azalma görülmektedir. En fazla azalma 50 yaşından sonra mamografi yapılan kadınlarda görülmektedir.[2]

Hindistan Ulusal Kanser Enstitüsünün sonuçlarına bakıldığında, hastaların %76'sı tanı sırasındaki Evre III ve IV'tür. Batı Afrika ülkesi olan 20 milyonluk Gana'da da hastaların nerdeyse tamamında ileri evrede tanı konulmaktadır. Ukrayna'da, ABD desteği ile yapılan ve 4.000 kadını içeren bir tarama projesinde, lokal ileri meme kanserinde %50'ye yakın bir azalma görülmüştür. [2]

Özellikle gelişmiş ülkelerde meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. Gelişmekte olan ülkelerde de meme kanseri büyük bir hızla artmaktadır, Çin'de bir yılda

meme kanseri görülme sıklığındaki artış %3-4'ü bulmaktadır. Türkiye'de ise bu oran, ülkenin batı bölümlerinde 50/100.000 iken, doğu bölgelerinde 20/100.000'dir.[4]

2.1.2. Türkiye'de meme kanseri

2.1.2.1. Sıklık

Ülkemizde henüz düzenli bir meme kanseri kayıt programı olmadığından, kesin sıklığının belirlenmesi güçtür. Ancak mevcut verilere göre, doğu bölgelerimizde 20/100.000, batı bölgelerimizde ise 40-50/100.000 oranında bir sıklığın olduğu tahmin edilmektedir. Bu sıklık farkı, batı Türkiye'deki yaşamın Avrupa'dakine benzerliğinden kaynaklanmaktadır. Kadınlardaki 4 kanserden biri memede yerleşmekte olup, meme kanseri en sık kanserden ölüm nedenidir.[2]

2.1.2.2. Tanı sırasındaki evre

Doğu Anadolu'da tanı sırasındaki evrenin daha çok lokal ileri ve metastatik meme kanseri olduğunu söyleyebiliriz. Dicle Üniversitesinde yapılan bir çalışmada, Evre I-II meme kanseri oranı %21, Evre III-IV meme kanseri oranı ise %79'dur. İstanbul Tıp Fakültesi Meme Ünitesi'ndeki verilere göre Evre I-II meme kanseri oranı %83 olup, bu oran batı ülkelerindekine benzerdir. Antalya ve İzmir'de de erken evre meme kanseri oranı %50'den fazladır. Bu bölgesel farklılık, eğitim, kültürel, ekonomik nedenler, muayene ve mamografi olanaklarının daha fazla olması, menopoz klinikleri ve halkın öncelikleri ile ilgili olabilir..[2]

2.1.3. Uygulanan cerrahi tedavi

Ülke genelinde mastektomi tercih edilen tedavidir. Dicle Üniversitesinde meme koruyucu cerrahi oranı %5 kadar iken, İstanbul Tıp Fakültesi'nde bu oran %60'a

ulaşmaktadır. Ege Üniversitesinde %30, Akdeniz Üniversitesi'nde %20,[2] Gazi Üniversitesi'nde ise %21 civarındadır.

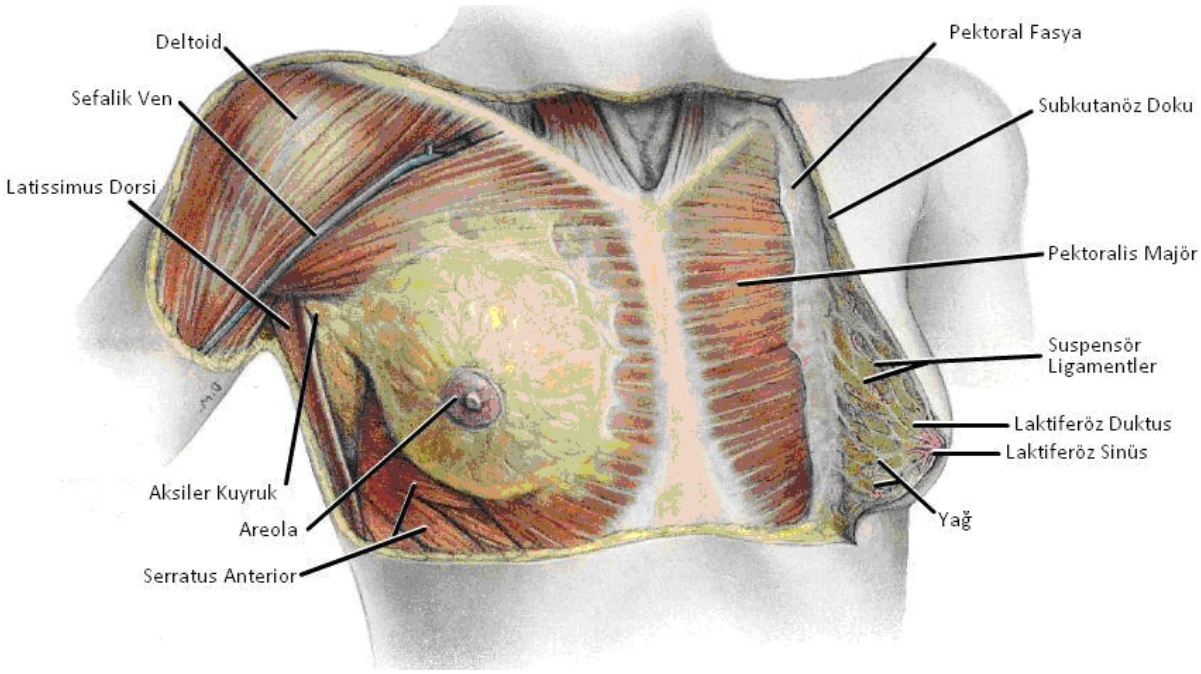
2.2. Memenin Cerrahi Anatomisi

Modifiye bir ter bezi olan meme embriyolojik hayatta, aksiller bölgeden inguinal bölgeye uzanan süt çizgileri üzerinde gelişir. Bu gelişim döneminden sonra postnatal dönemde erkekte çok az ek gelişim görülür ve meme bezleri rudimenter olarak kalır. Kadınlarda ise hormonlar tarafından düzenlenen meme gelişimi devam eder. Puberte öncesinde hemen hemen sadece duktal yapılardan meydana gelirken, pubertede fibroadipoz elemanlar artar, duktuslar uzar ve küçük areolar tomurcuklar oluşur. Meme dokusu 20 yaş civarında gelişimini büyük ölçüde tamamlar. Ancak tam matürasyona gebelikte ulaşır.[5]

Kırk yaş civarında ise memede atrofik değişiklikler başlar. Her menstrual siklus sırasında, over hormonlarının düzeyine bağlı olarak meme dokusunda yapısal değişiklikler meydana gelir. Gebelik ve laktasyon sırasında ise sadece fonksiyonel aktivite artmaz, aynı zamanda glandüler yapıların miktarında da artış olur. Süt üretimi ve salgısı, hipofiz bezinden salgılanan prolaktin ile plasentadan salgılanan somatomammotropin hormonları sayesinde olur. Menopoz sırasında ise hormon düzeylerindeki değişimler ile meme dokusunun gland içeriği azalıp involüsyona uğrar ve yerini yağ ve bağ dokusuna bırakır.[5]

2.2.1. Makroskopik Anatomi

Matür kadın memesi, süperiorda ikinci ya da üçüncü kaburgalar seviyesinden meme altı kıvrımına kadar uzanır. Lateralinde, anterior ya da mid-aksiller çizgi, medialinde sternumun lateral sınırı yer alır. Memenin üst yarısı özellikle de üst dış kadranı memenin geri kalan bölgelerinden daha fazla glandüler doku içerir (Şekil 1).[5]



Şekil 1. Memenin makroskopik anatomisi [33]

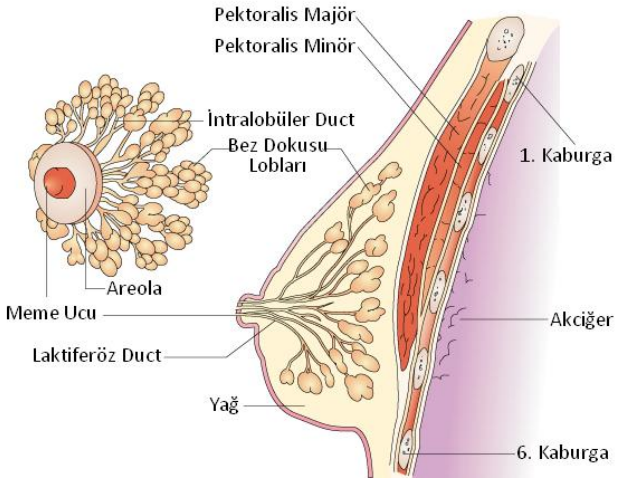
Anterior toraks duvarının süperfisyal fasyası üzerinde yerleşim gösteren meme, tubuloalveolar tipte glandüler doku içeren 10-20 adet lobdan oluşur. Loblar arasında bulunan fibröz bağ dokusu destek görevi görürken, yağ dokusu boşlukları doldurur. Cilt altı bağ dokusu tüm glandı çevreleyerek loblar ve lobüller arasında septa şeklinde uzanımlar gösterir. İnterlobüler aralık yağ dokusundan zengindir. İntralobüler aralıkta ise bağ dokusu daha fazla, yağ dokusu daha azdır. Süperfisyal fasyanın yüzeyel tabakasından, yani hipodermisten meme parankimine doğru uzanan fibröz bağ dokusu kalınlaşmalarına *Cooper* ligamanları adı verilir. Bu ligamanlar dermise bağlanarak meme dokusuna destek görevi görürler.[5,37]

2.2.2. Mikroskopik Anatomi

Meme glandının duktal ve lobüler üniteleri subkütan yağ dokusu içersinde yer alır. Bezin kendisini meydana getiren 10–20 adet lob meme başı apeksinde sonlanan birer duktal açıklığa sahiptir.[5, 37]

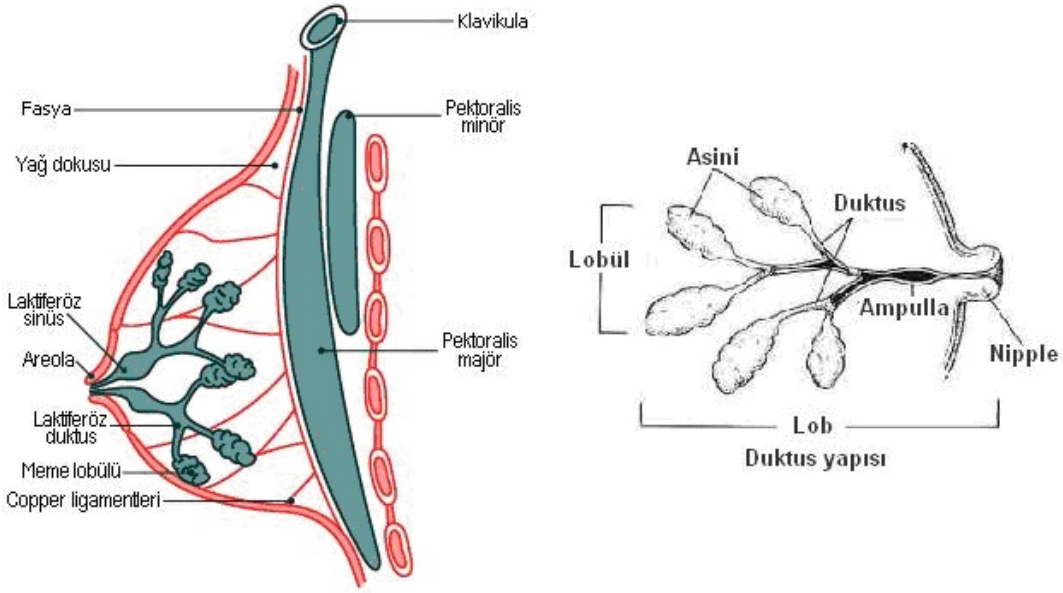
2.2.2.1. Areola Kompleksi

Meme başı, dördüncü interkostal aralık seviyesinde yer alır ve areola ile çevrelenmiştir. Areolanın ortasında bir nod şeklinde olup, düz kas lifleri ve elastik doku içerir. Yüzeyi epidermis ile döşelidir. Laktifer duktuslar meme başına açılırlar (Şekil 2). Meme başını çevreleyen areola 10–18 mm çaplıdır. Meme başı ve areolada sebase ve apokrin bezler mevcuttur. Areola yüzeyinde bulunan küçük çıkıntılara 'Montgomery tüberkülleri adı verilir. Bunlar büyük sebase bezler olan Montgomery bezlerinin duktuslarının açıldığı bölgelerdir.[5,37]



Copyright © 2005 Lippincott Williams & Wilkins. Instructor's Resource CD-ROM to Accompany *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*, Seventh Edition.

Şekil 2. Duktolobüler anatomi



Şekil 3. Duktolobüler anatomi

2.2.2.2. İnaktif Meme Dokusu:

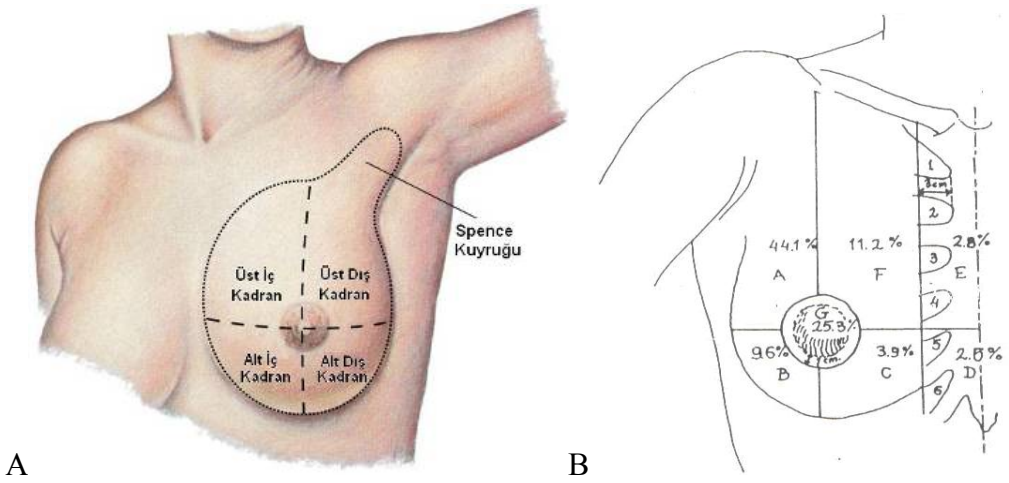
Erişkin bir kadında meme dokusu dallanan tubuloalveolar glandlardan meydana gelen 10–20 adet lobdan oluşur. Bu tubuloalveolar glandlar aslında dermise ait modifiye ter bezleridir. Lobların her biri 0,1–1,75 mm çaplı birer laktifer duktus ile sonlanır. Bunlar meme başında 0,4–0,7 mm çaplı birer orifise açılırlar. Her bir duktus areola altında dilate bir bölüm içerir. Bunlara laktifer sinüs adı verilir. Laktifer duktuslar dallanarak subsegmental ve terminal duktuslara dönüşürler (Şekil 3). Terminal duktuslar gevsek bir bağ dokusu stroma ile çevrelenmişlerdir. Memenin fonksiyonel olarak en aktif bölümü olan terminal duktal-lobüler ünite (TDLU) kısa terminal duktus bölümünden ve asinüsten (alveol) meydana gelir. Laktifer duktuslar orifislerine yakın bölümlerde stratifiye skuamöz epitel ile döşelidirler. Duktusu döşeyen epitel, laktifer sinüs içerisinde iki sıralı kuboidal hücrelerden oluşan bir yapıya dönüşür. Duktus sisteminin geri kalanı tek sıralı kolumnar ya da kuboidal epitel hücreleri ile döşelidir. Epitel hücreleri bazal membran üzerinde yerleşim gösterirler. Bazal membranın iç tabakası bazal lamina adını alır. Meme dokusunda tubuloalveolar glandların sekretuar

hücreleri, duktusların epitel ve myoepitel hücreleri bazal lamina üzerindedirler. Myoepitel hücreleri, epitel hücreleri ile bazal membran arasında bir tabaka oluştururlar. Bu hücreler sekretuar bölgelerde de mevcut olmakla birlikte geniş duktuslarda daha belirgindirler.[5,37]

Memenin sekretuar kısmı yaşa bağlı olarak ve gebelik ile laktasyon dönemlerinde değişim gösterir. İnaktif glandda, glandüler komponent azdır. Bu bölüm hemen hemen sadece duktal elemanlardan oluşur. Menstrual siklus sırasında, inaktif meme dokusu hafif derecede değişime uğrar. Siklusun erken dönemlerinde duktuslar lümen içermezler, kordlar seklinde uzanırlar. Östrojen uyarısı altında, ovülasyon döneminde sekretuar hücreler yüksek kolumnar şekle dönüşürler, asinüs lümenlerinde az miktarda sekresyon görülmeye başlar ve bağ dokusunda sıvı ve lipid birikimi meydana gelir. Daha sonra, hormonal uyarı gerilediğinde gland inaktif haline geri döner.[5]

2.2.3. Meme Kadranları

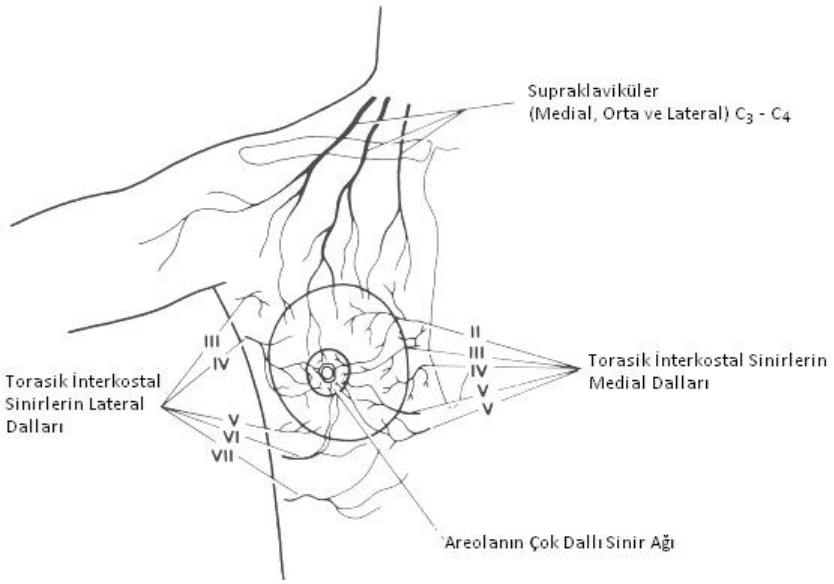
Meme hastalıklarının yerini belirtmek için meme şemaları kullanılır. Bu şemalarda memenin temel olarak 5 kadrana ayrıldığı görülür. Buna göre; A (üst dış kadran), B (alt dış kadran), C (alt iç kadran), F (üst iç kadran), G ise areolayı sembolize eder (Şekil 4). Memenin şekli ve büyüklüğü bireyden bireye göre değişir. Bazen aynı bireyde bile her iki memenin şekli ve büyüklüğü farklı olabilir.[6]



Şekil 4. Meme kadranları (A) ve kadranlara göre meme kanseri görünme yüzdeleri(B)

2.2.4. Meme İnervasyonu

Memenin duyu sinirleri ikinci-altıncı interkostal sinirlerin anterior kutanöz dallarıdır. Sadece memenin süperior bölümünde sınırlı bir alanın duyusunu servikal pleksustan gelen dallar sağlar (Şekil 5).[6]

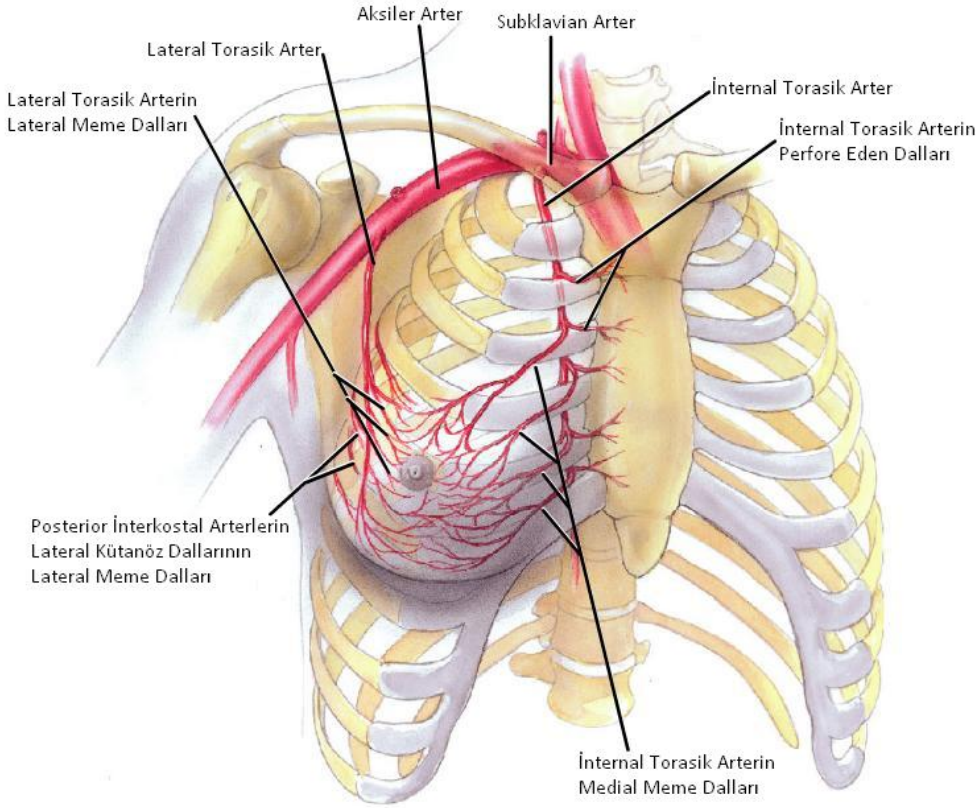


Şekil 5. Meme inervasyonu.

2.2.5. Memenin Kan Dolaşımı

2.2.5.1. Arteriyal Dolaşım:

Memenin arteriyal beslenmesini sağlayan üç ana arter vardır. İnternal torasik (internal mammarya) arterin perforan dalları, Posterior interkostal arterlerin lateral dalları ve aksiller arterin dalları (Şekil 6).[6]



Şekil 6. Meme arteryal dolaşımı

2.2.5.2. Venöz Dolaşım:

Memenin venöz drenajı, meme kanserinin metastazı açısından önemlidir. Venöz damarlar, arterler ve lenfatik damarlara eşlik ederler. Ana venöz drenaj aksillaya doğrudur. Süperfisyal venlerin meydana getirdiği geniş ağ meme üzerindeki cilt yüzeyinden seçilebilir. Meme başı çevresindeki venler anatomik bir halka meydana getirirler. Bu halkaya sirkulus

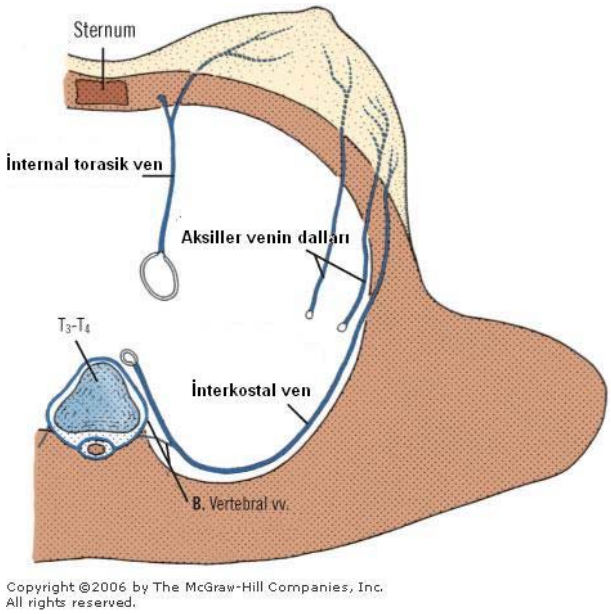
venozus adı verilir. Buradan ve meme parenkiminden gelen venler, kanı memenin periferine, oradan da internal torasik, aksiller ve internal jügüler venlere ulaşırlar. Toraks duvarının ve memenin venöz drenajını sağlayan üç ana ven grubu vardır (Şekil 7).

1) İnternal torasik venin perforan dalları: memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar, internal torasik vene, bu ven de brakiosefalik vene katılır.

2) Aksiller ven ile bağlantılı dallar: Basilik ve brakial venler birleşerek aksiller veni oluştururlar. Aksiller arterin medialinde uzanan aksiller vene memeden bir ya da iki adet pektoral dal katılır. Aksiller ven birinci kostanın proksimalinde subklavian ven olur.

3) Üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları:

İnterkostal venler posteriorda vertabraların venöz sistemi ile bağlantılıdırlar. Bu sistem azigoz vene ve bu yolla brakiosefalik vene katılır. Anteriorda ise internal torasik venler yoluyla brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar.[6]



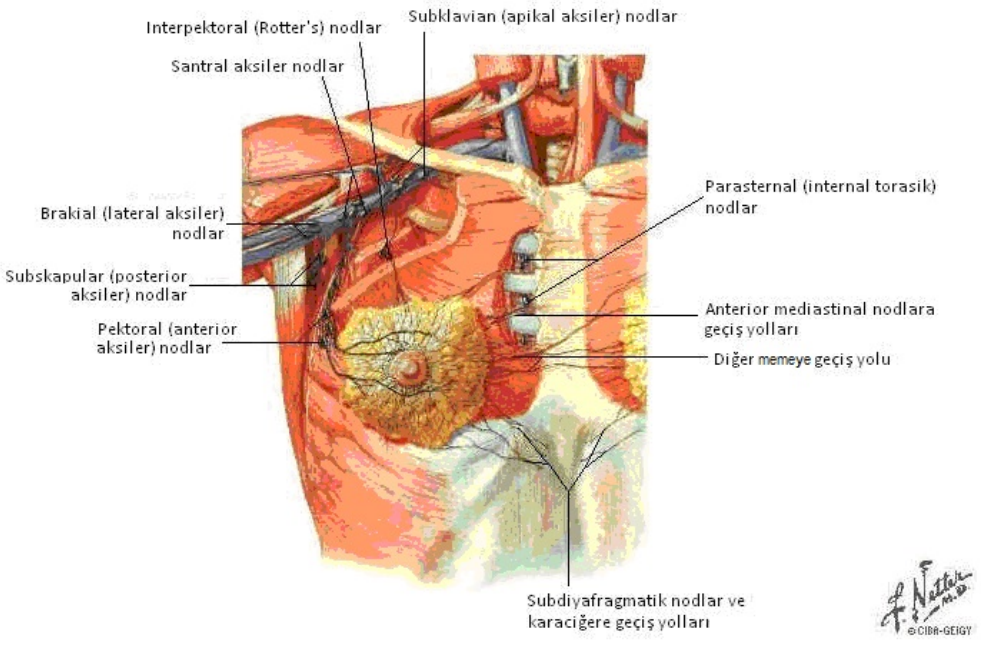
Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Şekil 7. Memenin venöz dolaşımı

2.2.6. Lenfatik Drenaj

Meme lenf ve lenf akımı yönünden zengin bir organdır. Memenin lenfatik sistemi meme derisinden ve meme glandına ait olan lenfatiklerden oluşur. Meme derisinin lenfatilkleri epidermisin altında subepitelyal pleksusu oluştururlar. Bunlar; kapaksız vertikal ince lenf yolları, dermanın altındaki subdermal pleksus, toraks dış yan kısmındaki ve vücudun diğer kesimlerindeki cilt lenfatikleri ile birleşirler. Subdermal pleksus meme bası ve areolanın lenfatik sistemini oluşturan subareolar (*Sappey's*) pleksus ile birleşir. Bu pleksus aynı zamanda, ciltten ve memenin orta kesiminden de lenf alır. Memeyi birbiri ile ilişkisi olan üç lenfatik damar grubu drene eder (Şekil 8). [6]

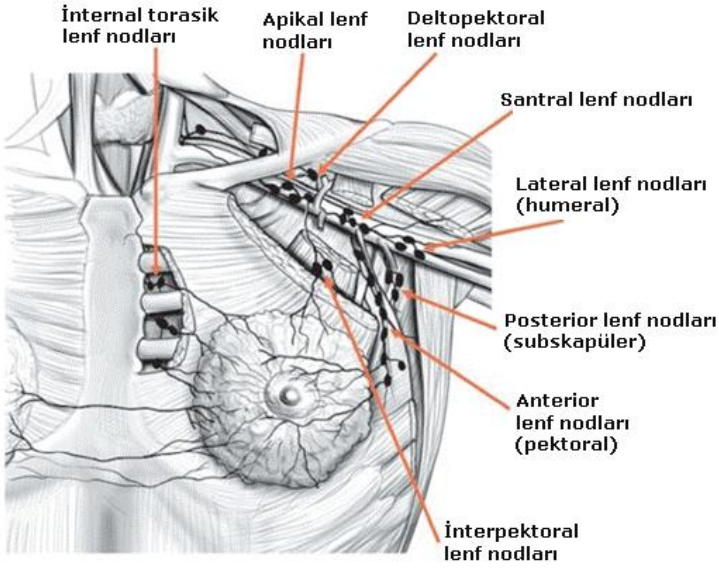
İnterlobüler kesimden oluşan ve laktifer kanalları takip eden lenf damarları. Meme dokusunu ve santral bölümünün üstündeki deri kesimini drene eden damarlar, areola altına bir pleksus oluştururlar. Meme dokusunun arka kısmındaki pleksus küçük damarlarla arkadaki derin fasyaya drene olur. Bezin medial kısmındaki damarlar ise parasternal nodlara giden lenf yolları ile birleşirler.[6]



Şekil 8. Meme lenfatik drenajı

2.2.7. Aksiller Lenf Nodları

Memenin lenfatik drenaj sisteminin izlediği primer yol aksiller lenf ganglionlarından geçer. Aksiller lenf ganglionları altı grupta incelenir (Şekil 9). [6]



Şekil 9. Aksiler lenf nodları

1. **Aksiller ven grubu:** Lateral grup olarak da bilinir. Aksiller venin orta ve arka bölümünde yerleşmiş dört-altı adet lenf bezini içermektedir. Lenfin büyük çoğunluğu ekstremitenin üst bölgesinden gelir.

2. **Eksternal veya pektoral grup:** Muskulus pektoralis minörün alt kenarı boyunca yerleşir. Lenf meme dokusundan gelir ve santral nodlara drene olur. Bazen subklavya grubuna drene olur.

3. **Skapular, posterior veya subskapular grup:** Skapulanın lateral kenarında yerleşir. Altı-yedi adet lenf bezini içerir. Boyun bölgesinin omuzun ve gövdenin arka kısmının lenfini de drene eder. Santral veya subklaviküler lenf nodlarına dökülür.

4. **Santral grup:** Aksillanın tabanında, yağ dokusu içersinde üç ila dört adet büyük lenf bezini içerirler. Hem bulundukları yer hem de her bölgeden lenf alması nedeniyle santral grup olarak adlandırılırlar. Apikal gruba drene olurlar.

5. **Subklaviküler grup:** Apikal grup da denir. Aksilla apeksinde bulunur. Altı ile oniki adet lenf bezi içerir ve diğer grupların hepsinden lenf alır. Buradan gelen efferent yollar subklavian trunkusu oluştururlar. Bu da internal juguler vene, subklavian vene veya ikisinin birleşme yerine dökülür. Sol tarafta ise duktus torasikus ile birleşir.

6. **İnterpektoral veya Rotter ganglionları:** Muskulus pektoralis majör ve minör arasında bir-iki adet lenf bezinden oluşur. Buradan, santral ve subklavian nodlara ulaşır.

Aksilla lenf ganglionları, cerrahlar arasındaki kullanım ve anlama kolaylığı sağladığı için muskulus pektoralis minör ile ilişkilerine göre üç gruba ayrılırlar.

a. **Level I -** Muskulus pektoralis minörün dış yanında olanlar.

b. **Level II -** Muskulus pektoralis minörün altında kalanlar.

c. **Level III -** Muskulus pektoralis minörün medialinde kalan lenf nodlarıdır.

Bu lenf ganglionlarından gelen lenfatik akım aksillada, subklaviküler ganglion grubunda sonlanır. Meme dokusunun arka kısmındaki pleksus küçük damarlarla arkadaki derin fasyaya drene olur. Bezin medial kısmındaki damarlar ise parasternal nodlara giden lenf yolları ile birleşirler (Şekil 9).[6]

2.2.8. Mamarya İnterna Lenf Yolu

Parasternal grup olarak da bilinir. Memenin lenfatik akımının %3-25'i mammaria interna lenf nodlarına drene olur. %75-97'si aksiller lenf yollarına drene olmaktadır. İnternal mammarya lenf nodları, toraks ön duvarında, 2., 3. ve 4. interkostal aralıklar arasına denk gelen parasternal bölgede, sayıları üç ila sekiz arasında değişen lenf ganglionlarıdır. Bu nodlar daha çok memenin santral ve medial bölümünden drenaj alırlar.[6]

2.3. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserlerinde evreleme klinik ve patolojik olarak yapılır. Klinik evrelemede, hemen hemen her merkezde UICC (Union International Contre Cancere) ve AJCC (American Joint Commitee on Cancer)'nin TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltukaltı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir.

2.3.1. TNM Sınıflaması:

Primer Tümör T

Tx :Primer tümör değerlendirilemeyebilir.

To :Primer tümör bulgusu yok.

Tis :Tümör bulgusu olmayan Paget hastalığı. İnsitu tümör.

T1 :Tümör 2 cm veya daha küçük.

T1a :Tümör 0,5 cm veya daha küçük.

T1b :Tümör 0,5 cm'den daha büyük,fakat 1 cm'yi aşmamış.

T1c :Tümör 1 cm'den büyük fakat,2 cm'yi aşmamış.

T2 :Tümör 2 cm'den büyük, fakat 5 cm'yi aşmamış.

T3 :Tümör 5 cm'yi aşmış.

T4 :Tümörün boyutu ne olursa olsun deri ya da, toraks duvarına doğrudan ulaşmış.

T4a :Toraks duvarına ulaşmış.

T4b :Meme derisinde ödem (Peau d'orange dahil), ülserasyon , tümörlü memede yandaş deri lezyonları.

T4c :T4a + T4b

T4d :İnflamatuar kanser.

Paget hastalığında kitle varsa T'yi kitlenin büyüklüğü tayin eder. T ölçümünde tümörün en büyük boyutu göz önüne alınır.

Bölgesel Lenf Bezleri: N

Nx :Bölgesel lenf bezleri değerlendirilmeyebilir (örn. Daha önce çıkarılmıştır)

No :Bölgesel lenf bezi metastazı yoktur.

N1 :Aynı taraf koltuk altında bir ya da fazla mobil lenf bezinde metastaz.

N2 :Aynı taraf koltuk altında bir ya da fazla lenf bezinde metastaz; fakat bu lenf bezleri birbirlerine ya da etraf dokulara yapışık.

N3 :Tümörün bulunduğu taraftaki mammaria interna lenf bezi grubuna metastaz

Uzak Metastazlar: M

Mx :Uzak metastazların varlığı değerlendirilemeyebilir.

M0 :Uzak metastaz yok.

M1 :Uzak metastazlar mevcut.

2.3.2. TNM'ye Göre Evreleme

Tablo 1. TNM evreleri

Evre 0	T_{is}	N_o	M_o
Evre I	T_1	N_o	M_o
Evre IIA	T_0	N_o	M_o
	T_1	N_1	M_o
	T_2	N_o	M_o
Evre IIB	T_2	N_1	M_o
	T_3	N_o	M_o
Evre IIIA	T_0	N_2	M_o
	T_1	N_2	M_o
	T_2	N_2	M_o
	T_3	N_1	M_o
	T_3	N_2	M_o
Evre IIIB	T_4	Herhangi N	M_o
	Herhangi T	N_3	M_o
Evre IV	T ve N olursa olsun M1 içeren tüm hastalar		

2.4. Aksiler Diseksiyon

2.4.1. Meme Kanserinde Aksiller Disseksiyonun Yeri ve Amacı

Meme kanserinin lenfatik progresyonu büyük oranda aksiller lenf nodlarına olmaktadır. Aksiller lenf nodu tutulumu halen progresif hastalığı gösteren en önemli işaret olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle aksilla değerlendirmesi adjuvant tedavi yönetiminde de yol gösterici rol oynar. Son yıllarda meme kanseri cerrahisinde yıldızı parlayan bir yöntem olarak sentinel lenf nodu biyopsisi oldukça sık uygulanır hale gelse de, tüm dünyada rutin kullanımına geçilmiş değildir. Bu yöntemle ilgili prospektif çalışmaların uzun süreli takip sonuçları alınıncaya kadar da aksiller disseksiyon uygulamasına birçok merkezde standart teknik olarak devam edileceği öngörülebilir. [7]

Aksiller disseksiyonun lokorejyonel kontrol sağlamak yanında ve belki daha çok doğru evrelendirme ve bu yolla hangi hastalara adjuvan tedavi verilmesi gerektiğine karar verme sürecine katkısı büyüktür. Bu durum özellikle T evresi küçük olup çok sayıda aksiller lenf nodu metastazı olan hastalar için çarpıcı evre değişikliklerine neden olur. Böylece hastanın sağ kalım süresinin belirgin olarak etkilenme riski ortaya çıkmaktadır. [7]

Bununla birlikte aksiller disseksiyon, hastaya ek morbidite getirme ihtimali olan bir işlemdir ve agresif disseksiyon özellikle kolda lenfatik dönüşü belirgin şekilde engelleyerek fonksiyonel anlamda uzuv yetersizliği hatta kaybına neden olabilir. Aksiller disseksiyon sonrası üst ekstremite ile ilgili şikayetlerin sıklığı çeşitli çalışmalarda %50-70 ile %100 arasında verilmektedir. Bu şikayetler ağrı, uyuşukluk, omuz hareketlerinde kısıtlılık, karıncalanma hissi, güçsüzlük ve lenfödem gelişimi olarak sıralanabilir.[7]

Agresif bir aksiller disseksiyon, aksiller uzanım gösteren kimi sinirsel yapıların kesilmesi, lenfatik dışı yumuşak doku kütlesinde artan kayıp ve olası lenfatik kaçakları azaltmak için daha uzun süreli kol immobilizasyonu ihtimalini arttırabilir ve bu da lenfödem dışı kol morbiditesine önemli katkılar yapabilir. Aksiller disseksiyonun yetersiz olması durumunda ise gerçek evrenin gerisinde kalındığı kaygısı ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, aksiller disseksiyon yapılması düşünülen klinik olarak nod negatif hastalarda ne kadar geniş bir disseksiyon uygulanması gerektiği konusu tartışmaya açık kalmıştır. [7]

Altı noddan daha azını disekte eden bir aksiller örnekleme evreleme için yeterli sayılmamaktadır ve komple aksiller disseksiyonun yerine uygulanmamalıdır. Patolog bir aksiller disseksiyon örneğinde genellikle 15-25 civarında nodu tanımlayıp inceleyecektir. Toplam aksiller nod sayısı kişiden kişiye ve patolojik incelemeye gösterilen özene bağlı olarak değişmektedir. [7]

2.4.2. Aksiler Anatomi

Aksilla, üst ekstremite ve klavikula ile toraks duvarı arasında üçgen piramid biçiminde bir boşluktur. Piramidin tabanını; deri ve bunun altında aksiller fasya yapar. Apeks, servikoaksiller kanaldan boyundaki posterior üçgene uzanan bir açıklıktır. Servikoaksiller kanal, önde klavikula, arkada skapula, medialde 1. kosta ile çevrilidir. Boyundan gelen damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Ön duvar; pektoralis majör ve minör ile bunları saran klavipektoral fasya'dan oluşur. Arka duvar; subskapüler kas ve kısmen de teres majör ile latissimus dorsiden yapılıdır. İç duvar; kostalar ve kostalar arası kaslar ile bunları örten serratus anteriordan oluşmuştur. Dış duvar ise ön ve arka duvar kaslarının yapıştığı humerusun intertüberküler sulkusu ile korakobrakialis ve biseps kaslarından meydana gelmiştir.[8]

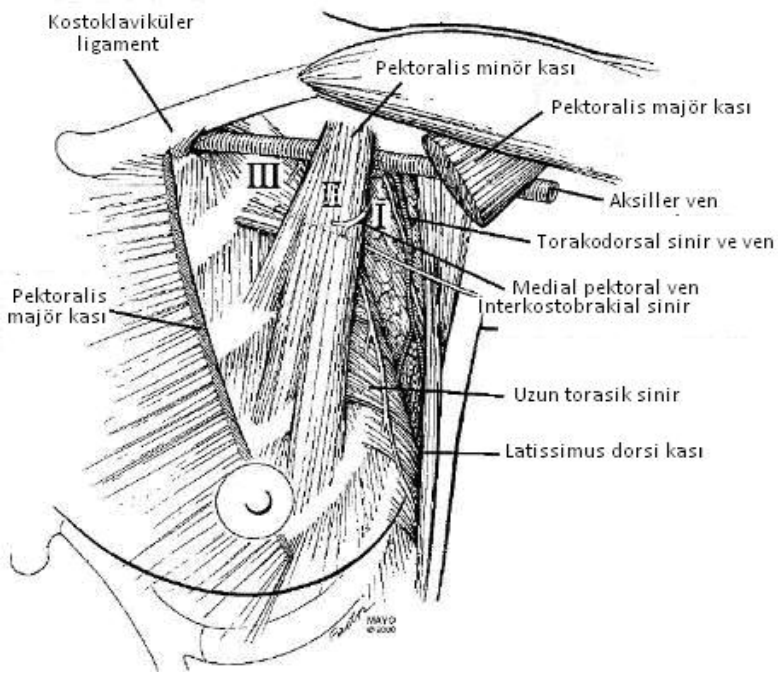
Aksillada meme duvarı ve kola giden damarlar, aksiller arter ve ven ile bunların dalları, sinirler, brakial pleksusun infraklaviküler bölümü ve dalları, bazı interkostal sinirlerin lateral dalları, lenf düğümleri, yağ dokusu ve gözeli doku bulunur. Damar ve sinirler; aksiller kılıf denilen kalın bağ dokusundan yapılmış bir kılıf içindedirler. Bu kılıf boyundan başlayarak gelir; sinir ve damarlar dallara ayrılıp distale ilerledikçe yavaş yavaş ortadan kalkar. Vena subklavia 1. kosta üzerinden geçerken vena aksillaris adını alır. Bu noktada fasya klavipektoralis'in bir yaprağı 1. kosta ile klavikula arasında uzanarak ligamentum kostoklavikulare'yi (ligamentum kostokondralis = *Halsted* ligamanı) oluştururlar. Burası aksiller disseksiyonun en üst noktasını oluşturur. Aksiller arter ve ven, bu ligaman ile latissimus dorsi tendonu arasında uzanır. Klavipektoral fasya klavipektoralis 2 tabaka halinde pektoralis majör ve minör kaslarını önden ve arkadan sarar. Yüzeyel olanı pektoral fasyadır.[8]

Pektoralis majör ve bu fasya birlikte kesilip çıkarılırsa, altta ikinci bir fasya tabakası görülür. Bu tabakaya kostakorakoid fasya denilir. Üstte klavikuladan başlar, iki yaprak

halinde hemen klavikulanın altında bulunan ve ona paralel subklavius kasını içine alır. Sonra subklavius kası ile pektoralis minör arasındaki boşluğu örter. Burası aksillanın apikal veya Level-III lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır; burada sefalik ven, lateral pektoral sinir ve torakoakromiyal arterin bazı dalları fasyayı delerek yüzeye çıkarlar. Bundan sonra klavipektoral fasya yeniden iki yaprağa ayrılıp pektoralis minörün üstten bir kısmını içine alır; burada aksillanın orta bölümünün veya Level-II lenf düğümü bölgesinin ön duvarını oluşturur. Tekrar tek yaprak halinde aşağıya doğru iner ve aksilla tabanını oluşturan aksiller fasyaya yapışır. Burası da Level-I lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır. Klavipektoral fasyanın üst bölümüne kostakorakoid fasya, alt bölümüne korakoaksiller fasya da denilmektedir[8,34]

2.4.2.1. Level I, II ve III Aksiller Lenf Nodları

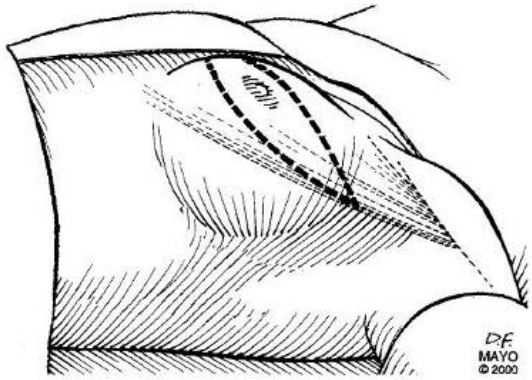
Torasik inletteki en yüksek aksiller lenf nodlarının alınması konusundaki tartışmalara rağmen, Level I, II ve III nodların alınmasına devam edilmektedir. Alçak nodlar olarak da bilinen Level I nodlar, pektoralis minör kasının lateralinde yer alırlar. Orta nodlar veya Level II nodlar pektoralis minör kasının posteriorunda, yüksek veya Level III nodlar ise pektoralis minör kasının medialinde yer alırlar (Şekil 10). [9]



Şekil 10. Aksiler anatomi, Level I, II ve III ve anatomik komşulukları [22]

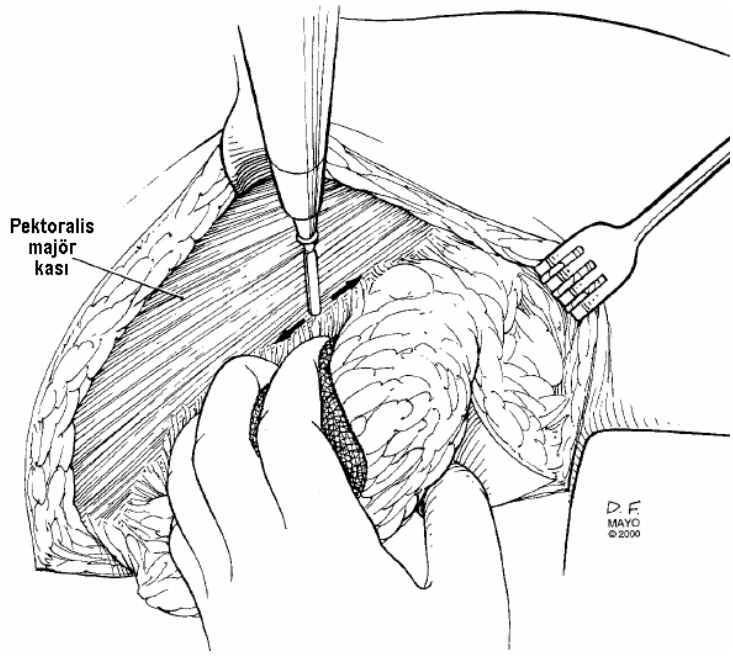
2.4.3. Aksiler Disseksiyon Tekniği

Aksiller lenf bezi disseksiyonunun yapıldığı başlıca hastalık meme kanseridir. Ancak bundan başka özellikle üst ekstremitede yerleşmiş yassı epitel hücreli karsinom ve malign melanom için de aksiller disseksiyon yapılmaktadır. Aksiller disseksiyon eğer meme operasyonu ile birlikte yapılıyorsa (bazı meme koruyucu operasyonlar hariç) bunun için ayrı bir insizyon gerektirmez. Memedeki operasyon için yapılan kesi ile beraber aksiller disseksiyon yapılır. Ancak izole aksilla disseksiyonlarında cilt insizyonu; aksiller kıl foliküllerinin bitiminden, medialde pektoralis majör dış kenarından lateralde latissimus dorsi dış kenarına kadar olacak şekilde yapılır (Şekil 11). [9]



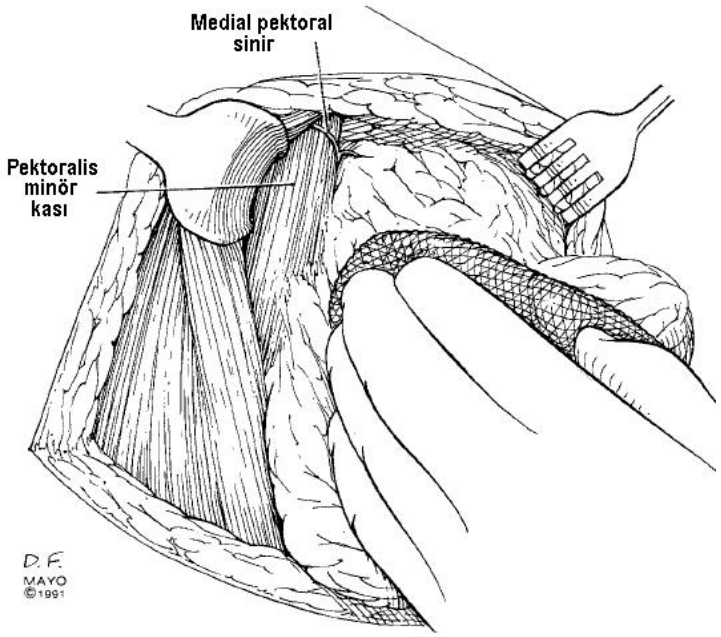
Şekil 11. Mastektomi insizyonu

Daha sonra flepler; medialde pektoralis majör kası kenarına lateralde ve alt dış kısımda latissimus dorsi kası referans olacak şekilde kaldırılır. Üst flepler kaldırılırken dikkat edilmesi gereken nokta fasya aksillarisin burada kıllı deri bölgesinde cilde çok yakın seyretmesidir. Bu yüzden kıllı deri bölgesinde fleplerin inceliği kıl köklerinin ve yağ bezlerinin görüleceği şekilde ince olmalıdır. Fleplerin üst sınırı ise pektoralis majör ile deltoideus kasının kesişme yerine kadar olmalıdır (Şekil 12). [9]



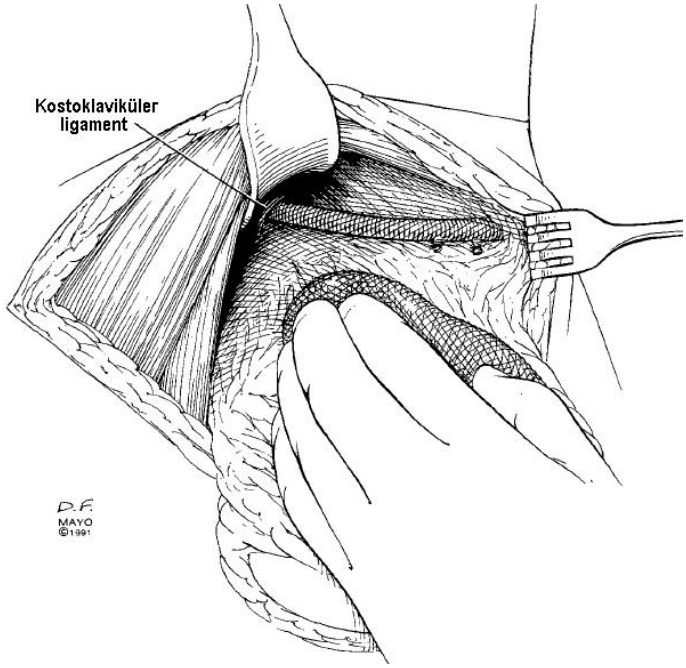
Şekil 12. Pektoralis majör kası üzerinden meme dokusunun diseksiyonu

Daha sonra disseksiyona pektoralis majör kasının lateral kenarından devam edilir. Kas yukarı ve dışa ekarte edilerek interpektoral bölge diseke edilir. Bu bölgenin disseksiyonu pektoralis minör kasının humerusa yapıştığı yere kadar devam eder. Burada dikkat edilmesi gereken nokta pektoralis majör kasının motor sinirleri olan n. pektoralis medialis ve lateralis'in korunmasıdır (Şekil 13). Medial olanı pektoralis minör'ün iç kenarını dolanarak pektoralis majör'e gelir. Diğeri ise genellikle m. pektoralis minör'ü delerek kasa ulaşır. Lateral sinir m. pektoralis majör'ün toraks duvarına yakın kesiminde, medial sinir ise kasın dış kesiminde ve pektoralis minör içinde dağılır. Bu sinirlerin ikisinin de kesilmesi halinde zamanla m. pektoralis majör'ü atrofiye uğratır, bu da meme duvarında önemli bir şekil bozukluğuna neden olur. Genelde medial sinir kolayca korunabilir, fakat lateral olanı korumak için dikkat gerekir. Bundan sonra tam bir aksiller disseksiyon yapabilmek için pektoralis minör kasının ya eksize edilmesi veya baş kısmının humerusa yapıştığı yer olan prosessus korakoideus'dan kesilmesi gerekmektedir. Bu işlemlerden biri yapıldıktan sonra koltukaltında a. ve v. aksillaris, üzerindeki fasya altında bütün uzunluğunca görüş alanına gelir. M. pektoralis minör kesildikten sonra hastanın kolu omuzdan 90°C'lik bir açıyla kaldırılıp ön kol ameliyat masası siperliğine tespit edilirse m. pektoralis majör'ün gevşemesi sağlanır. Bundan sonra kas içe ve yukarıya çekilir.



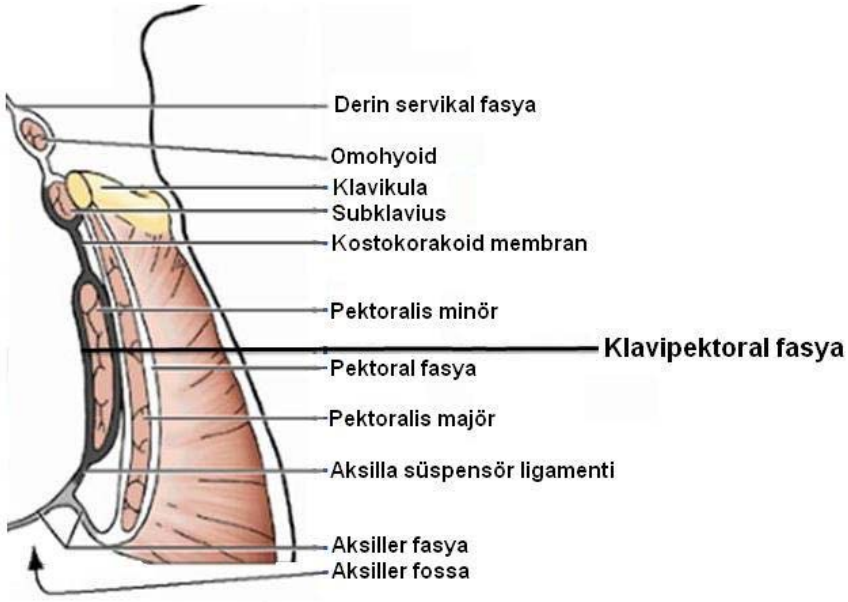
Şekil 13. Medial Pektoral sinirin bulunması

Aksiller bölgedeki lenf bezi disseksiyonuna apeksten başlanır. Burada sınır m. subklavius tendonu hizasında *Halsted* ligamanından başlar. Apeks bölgesinde fasya klavipektoralis (Şekil 14), kostokorakoid fasya, pleksus brakialis üzerinde v. aksillaris'den yaklaşık 1 cm kadar yukarıda venaya paralel olarak kesilir ve diseke edilir (Şekil 15).



Şekil 14. Level II ve III nodlarının diseksiyonu

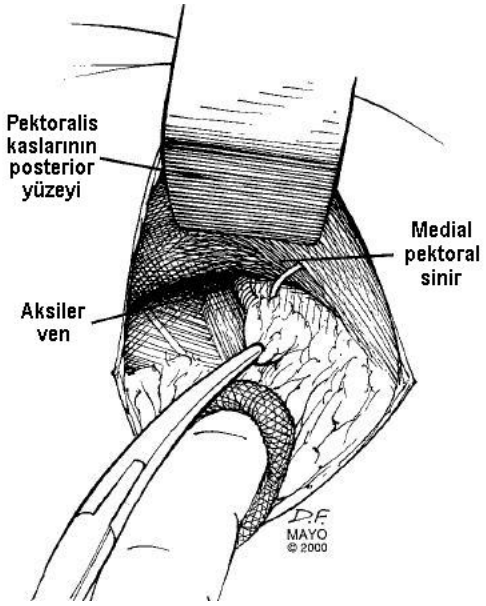
Venanın alt kısmı ince uçlu penslerle diseke edilerek gözeli dokudan arındırılır. Pleksus brakialis üzerinde ve üst kısmındaki gözeli dokunun çıkartılmasına gerek yoktur. Çünkü bu bölgede lenf nodu gösterilememiştir. Yalnız torakoacromiyal damarların çıkış yerinde v. aksillaris üst kısmında bir iki nod bulunmuştur. Bu damarlar kesilirken gözeli doku pleksus brakialis üzerinden diseke edilerek spesimene dahil edilmelidir



Şekil 15. Klavipektoral fasya

Damarların kesilişinde bunlara yandaşlık eden sinir korunmalıdır, çünkü bu medial anterior torasik sinir (n. pektoralis lateralis), pektoralis majör'e gider ve pektoralis minör içinden geçer (Şekil 10 ve 16). Torakoakromiyal damarlar kesildikten sonra toraks duvarında kostalar üzerinde korakoid fasya da kesilerek apeks aksiller lenf bezleri üstte ve dışta aksiller venden, içte ise toraks duvarından ayrılmış olur. Apeks aksillanın diseke edilen en uç noktası lenf sızıntısını önlemek için bağlanmalıdır. Aksiller ven ile meme duvarı arasındaki olukta torakodorsal damarları çaprazlayacak olan interkostal II. ve III. sinirlerin yan dalları olan n. interkostabrakialis (genelde iki tane) vardır. Bu iki interkostabrakial sinir koltukaltı santral grubu lenf nodları arasından geçtikleri için korunmaları cerrahi teknik açısından gereksizdir. Fakat sınırlı cerrahi girişimlerde, aksiller örnekleme veya Level I, II disseksiyonlarında bu

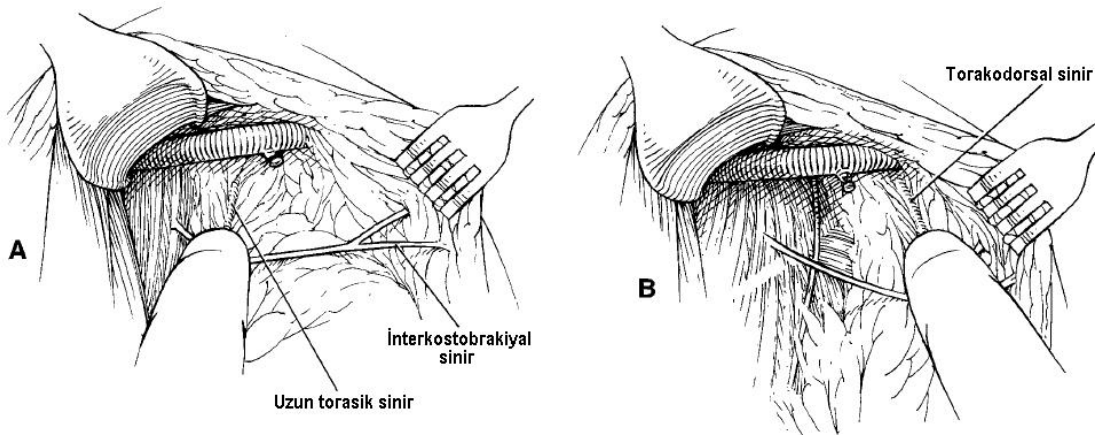
sinirler korunabilmektedir. Kesildiklerinde kolun iç yüzünde uzun süre hissizlik ve keçeleşmelere neden olur.



Şekil 16. Aksiller ven ve medial pektoral sinirin diseksiyonu.

İnterkostabrakial sinirlere rastlanıldığında disseksiyon kitlesine bitişik a. torasika lateralis görüş alanına gelir (Şekil 17). Bu damar tutulup kesilmeli ve birkaç lenf nodu barındırabilen çevresindeki gözeli doku ile birlikte disseksiyon materyaline katılmalıdır. Böylece disseksiyon aşağıda m. latissimus dorsi ile m. serratus anterior çaprazlaşma noktasına kadar sürdürülür. Bu bölgede disseksiyon devam ederken meme yan duvarında m. serratus anterior üzerinde ve fasya altında n. torasikus longus ayırdedilmelidir. Sinirin her iki yanına bistüri ile fasyada kesi yapılarak sinir bütün uzunluğunca serbestleştirilir ve disseksiyon kitlesinden ayrılır. Koltukaltı disseksiyonunda kesinlikle korunması gereken anatomik oluşum n. torasikus longus'dur (Şekil 17). N. torasikus longus'un kesilmesi skapula lata denilen deformitenin oluşmasına neden olur. Disseksiyona yukarıdan aşağıya, içten dışa a. v. subskapularis ve n. torakodorsalis görüş alanına girinceye kadar devam edilir. Bu son sinir ve damarlar koltukaltı lenf nodlarının santral ve skapular grupları içinden geçerler. Bu gruplar meme ve üst ekstremite kanserlerinde metastazların en sık görüldüğü alt gruplardır.

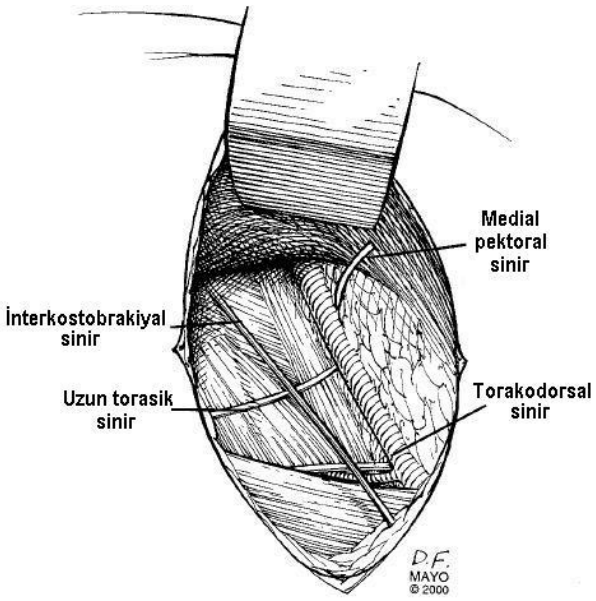
Bu yüzden özellikle radikal mastektomide bunlar disseksiyon kitlesine alınırlar. Yalnız a. subskapularis çıkış noktasının altında a. sirkumfleksa skapula dalını verir. Arter bu dalı verdikten sonra tutulup kesilir.



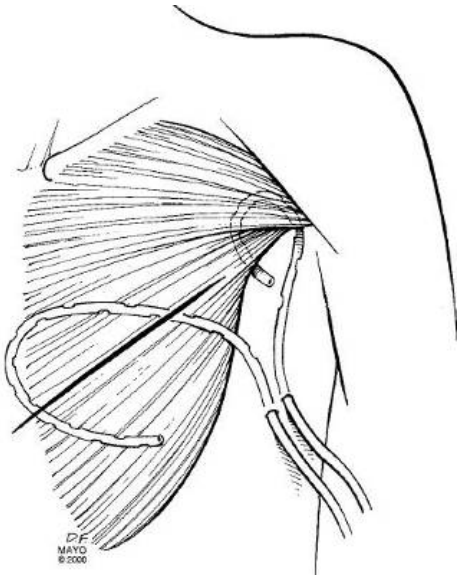
Şekil 17. A.) N. Torasikus longus ve İnterkostabrakial sinir, B.)N. Torakodorsalisin bulunması

Vena için de aynı işlem yapılır. N. torakodorsalis pleksus brakialis'den çıkar, aksiller damarların altından geçerek torakodorsal damarlara eşlik eder ve m. subskapularis üzerinde dışa doğru giderek m. latissimus dorsi dış kenarından kasa girer. Sinir vena altından görüş alanına girdiği yerde kesilip disseksiyon kitlesine katılır. Bu kesilmeden dolayı m. latissimus dorsi'de paralizi oluşur. Işlev açısından bunun etkisi kolun addüksiyon ve içe rotasyonunda kişinin farkedemeyeceği kadar küçük bir bozukluk olacaktır. Ancak bugün hemen her cerrah bu siniri koruma çabasındadır. Disseksiyonun bu evresinde çıkarılacak doku kitlesi yukarıda v. Aksillaris'den ve içte de toraks duvarından ayrılmış ve tabanını içte m. subskapularis dışta m. teres majör ve m. latissimus dorsinin yaptığı üçgen biçimindeki kas kitlesi yastıkçık üzerinde bulunmaktadır. Kural olarak disseksiyon yine içten dışa, yukarıdan aşağıya devam edecektir. Artık geriye ameliyat materyalinin son bağlantılarından ayrılıp çıkartılması kalmıştır. Yalnız m. latissimus dorsi ile m. serratus anterior'un kesiştiği yer ve dış kenar yakınlarında disseksiyon yapılan alanda oldukça fazla ven ortaya çıkar. Bunlar çoğu zaman kesilir. Eğer n. torakodorsalis korunacak ise m. latissimus dorsi'ye girişini izleyebilmek için

ameliyat alanının kansız olmasına dikkat etmek gerekir (Şekil 18). Disseksiyon materyali dışarı alındıktan sonra titiz bir kanama kontrolü yapılmalı ve ameliyat alanı birkaç kez yıkanmalıdır. Fleplerin kapatılmasından önce koltukaltı boşluğuna emici dren (hemovak veya redon) yerleştirilip fleplerin alt kenarından dışarı alınır. Yara kenarları sentetik absorbabl dikişlerle deri altı dikilerek yaklaştırılır. Drenlerin uçlarının koltukaltının en tepe noktasına konulmamasına dikkat edilmelidir (Şekil 19). Böyle bir dren yerleştirilmesinden sonra koltukaltı derisi apeks aksilla'ya kadar çekilir ve ameliyat sonrası dönemde hem çirkin bir görünüş ortaya çıkar hem de o bölgede masserasyonu ve dolayısıyla lenf ödemi kolaylaştırır. Drenler v. aksillaris yakınına da yerleştirilmemelidir. Çünkü oluşturulan negatif basınçla bağlanan veya yakılan ven ağızları açılabilir ve aynı zamanda kesilmiş olan lenfatiklerden lenf sıvısının sürekli çekilmesine neden olur. Günlük drenaj 50 cc altına inince drenler alınır (Şekil 19). Drenler alındıktan sonra flepler altında birikinti olursa enjektörle boşaltılır. Koltukaltı disseksiyonundan sonra dren konulmadan yaranın kapatılması ve birikintinin zaman zaman enjektörle boşaltılması da bir başka yöntemdir. Fakat bu yöntem yaygınlık kazanmış değildir.



Şekil 18. Aksiller diseksiyon sonrası, interkostobrakiyal, long torasik, medial pektoral ve torakodorsal sinirin görünümü



Şekil 19. Mastektomi sonrası aksiler alana ve flep altına birer adet negatif basınçlı dren yerleştirilmesi

2.4.4. Meme Koruyucu Cerrahide Aksiller Disseksiyon

Aksiller kıl foliküllerinin bitiminden üste m. Pektoralis majör kası kenarı, altta arka aksiller çizgiye uzanan, yaklaşık 5-6 cm'lik insizyon yapılır. Flepler kaldırıldıktan sonra aksille lenf nodları bir önceki bölümde anlatıldığı şekilde tamamlanır.

2.4.5. Aksiller Disseksiyon Komplikasyonları

Literatüre baktığımızda sadece son bir yıl içerisinde meme kanseri ile ilgili 10.000'den fazla çalışmanın yayımlandığını görmekteyiz. Detaylı inceleme yapıldığında, son yıllara kadar en az ilgi duyulan konunun meme kanseri tedavisi sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar, bunların nedenleri, tedavisi, önlemeye yönelik tedbirler ve hasta yaşam kalitesi üzerine etkileri ile ilgili olduğu görülmektedir. Ancak, gelişmiş ülkelerde, tüm yaşam süresi boyunca her sekiz kadından birinin meme kanseri olduğunu ve meme kanserli kadınların erken tanı ve etkin bir tedavi ile çok uzun bir süre yaşadığını göz önüne alırsak, artık sadece meme kanserinin tedavisinin değil, meme gibi kadınlar için cinsel bir obje ve

vücut imgesi olarak kabul gören bir organın kanseri sonucu kadınlarda gelişebilecek olan fizyolojik ve psikolojik problemlerin de ortak ilgi konusu olması gerektiği kaçınılmazdır.[4]

En sık meme kanseri nedeniyle yapılan aksiller disseksiyonun komplikasyonları şu şekilde sıralanabilir.

2.4.5.1. Seroma:

Aksiller disseksiyondan sonra hemen her hastada, özellikle koltuk altı bölgesinde sıvı koleksiyonu meydana gelir. Bu koleksiyonun oluşumu direkt olarak aksiller disseksiyonun düzeyi ile ilişkilidir. Komple aksiller disseksiyon yapılan hastalarda parsiyel aksiller disseksiyon yapılanlara göre daha fazla ve uzun süren seroma oluşumu görülür. Seroma ile aksiller lenf nodlarının sayısı arasında da ilişki vardır. Ayrıca kol hareketlerine erken başlama, egzersizler, şişmanlık, yaş gibi faktörlerin seromayı kolaylaştırıcı etkileri olmadığı gibi buna karşılık kompresyon bandları gibi önlemler de azaltıcı etkiye sahip değildir. Seromanın uzun sürmesine sekonder olarak enfeksiyon gelişmesi riski de daha fazladır. Bütün bunlara bağlı olarak, hastanede kalış süresi ve maliyet artışı olacaktır. Ameliyat sonrası flepler altında seröz birikintiyi azaltmak için tetrasiklin skleroterapisi ve fibrin *glue* denenmiş fakat yaygın kullanım bulamamıştır.[8]

2.4.5.2. Kolda lenfödem:

Aksiller disseksiyon sonrası kolda lenfödemin gelişmesi %7-63 arasında değişmektedir. Kolda lenf ödeme etki eden faktörler arasında; aksiller disseksiyonun genişliği, aksiller venin üzerindeki gözeli dokunun disseksiyonu, metastatik lenf bezlerinin sayısı, aksillaya ve supraklaviküler bölgeye radyoterapi uygulanması, ameliyat sonrası yara iyileşmesinde gecikme, flep nekrozları ve enfeksiyonu sayabiliriz. Özellikle ameliyat sonrası

dönemde oluşan kronik lenfödemden sorumlu en önemli iki faktör, radyoterapi ve geçirilmiş enfeksiyondur.[8]

2.4.5.3. Ağrı:

Özellikle kol ve omuz ağrıları çok görülmektedir. Bu genellikle yapılan ameliyat ile ilgilidir ve kısa sürede geçer. Ancak interkostobrakial sinirlerin kesildiği hastalarda; uzun süreli olarak kol iç kesiminde uyuşukluk, hissizlik, kabalaşma ve ağrı şikayetleri oluşur. Bundan başka hastalarda; meme duvarında belli bir yere dokunulunca olan ağrı şikayeti de oluşabilir. Hatta bazı hastalarda fantom şeklinde ağrılar dahi oluşabilmektedir. Bu ağrının oluşmasında ise nörinomlar suçlanmaktadır.[8]

2.4.5.4. Yara enfeksiyonu:

Görülme sıklığı %5-23 arasında değişmektedir. Özellikle önce biyopsi ardından operasyon yapılan hastalarda daha sık görülmektedir. Bunda etkili faktörler arasında; seromanın uzun sürmesi sonucu drenlerin geç alınması, flep nekrozu, ileri yaş, beslenme bozukluğu, diyabet ve asepsiye dikkat edilmemesi gelmektedir.[8]

2.4.5.5. İntraoperatif komplikasyonlar:

En önemli ve tehlikeli komplikasyon aksiller arter veya venin yaralanmasıdır. Aksiller arterin yaralanması daha önemli ve tehlikelidir. Aksiller ven yaralanması durumunda aksiller venin tamamının bile bağlanması sadece kolda geçici bir süre ödeme neden olmaktadır. Ayrıca vasküler yaralanmaların primer onarım ile üstesinden gelinebilmektedir. Aksiller ven yaralanmalarında dikkat edilecek diğer bir önemli nokta da hava embolisidir. Bu bakımdan ven yaralanmalarında hava embolisini önlemek için distal kesimin, kanamanın önlenmesi için ise proksimal kesimin tutulması önem taşımaktadır. Damar yaralanmalarından başka komple

aksiller disseksiyon esnasında; interkostabrakial, pektoralis medialis ve lateralis sinirlerinin kesilme ihtimali de daha yüksektir.[8]

2.4.5.6. Cilt nekrozu:

Özellikle mastektomi ameliyatları ile beraber yapılan aksiller disseksiyon vakalarında en fazla ön aksiller hat boyunca aksiller çukurda görülen cilt nekrozu da postoperatif dönemde görülen komplikasyonlardan biridir. Nekrozun debridmanı sonucu oluşan ve sekonder iyileşmeye bırakılan bu bölgenin iyileşmesi de eklem bölgesine gelmesi nedeniyle uzun süre almakta ve bu durum hasta ve hekim açısından sıkıntı doğurmaktadır.[8]

2.4.5.7. Lenfanjiyosarkoma:

Aksiller disseksiyona ek olarak bu bölgeye radyoterapi alan hastalarda uzun vadede %1-2 vakada görülen nadir bir komplikasyondur.[8]

2.4.5.8. Pnömotoraks:

Özellikle ameliyat esnasında interkostal bölgede oluşan kanamaların kontrolünde koterin kullanılması veya iyatrojenik olarak oluşan bir komplikasyondur[34]

2.5. Sentinel Lenf Nodlarının Meme Kanserindeki Önemi

2.5.1. Sentinel Lenf Nodu

Sentinel lenf nodu, aksilladaki lenfatik akımı alan ilk lenf nodu olarak tanımlanır. SLN'nde metastatik tutulumun olmaması durumunda teorik olarak, aksillada bulunan ve sentinel olmayan lenf nodları (non-SLN) olarak adlandırılan diğer lenf nodlarında da metastazın olmayacağı düşünülmektedir. [10]

2.5.2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

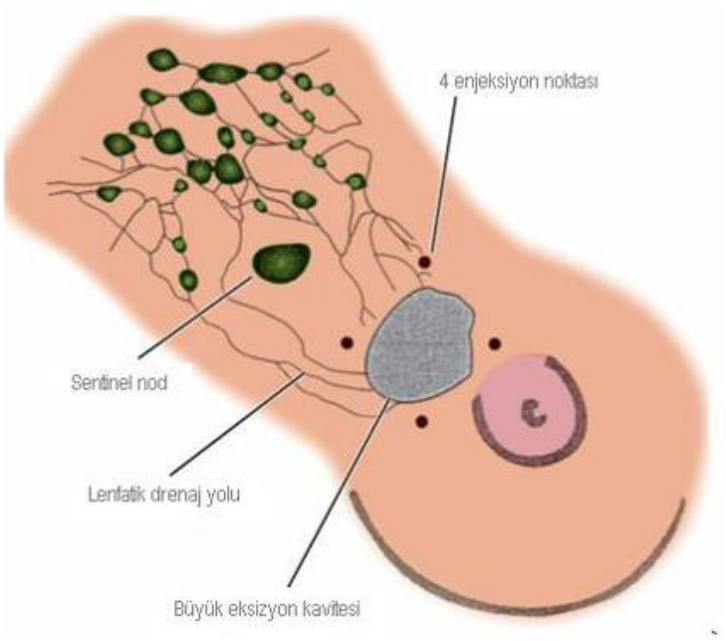
SLN biyopsisinin rutin aksiller disseksiyona alternatif bir yöntem olarak ortaya çıkmasına karşın, bu konudaki gelişim oldukça hızlı olmuştur. Sonuç olarak SLN biyopsisinin rutin aksiller disseksiyona bağlı lenfödem, kolda ağrı, uyuşukluk gibi komplikasyonların azalması yanında, hastanede kalış sürelerinin kısalması, maliyet oranlarının azalması ve adjuvan tedavinin de doğru ve kesin olarak belirlenmesine imkan tanıdığı belirlenmiştir [4]

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB) klasik aksiller disseksiyona (AD) ait morbiditeleri giderebilecek ve en az AD kadar doğru bilgi sağladığına inanılan, yeni bir cerrahi uygulamadır. Yöntemin esas amacı, bölgesel lenfatik yayılımı doğru belirlemek, lenf nodu metastazı olmayan meme kanserli olgularda gereksiz AD'nu ve ona bağlı morbiditeyi önlemek; bir anlamda "negatif aksilla"yı belirlemektir. Meme kanserinin aksiller yayılımını tespit etmede SLNB'nin komple aksiller lenf nodu disseksiyonu (KALND) kadar değerli olduğu gösterilmiş ve SLNB klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda birçok gelişmiş merkezde, belirli oranda yanlış negatiflik olasılığı göz ardı edilmekle birlikte, artık standart bir tanı yaklaşımı haline gelmiş durumdadır [4].

Ne var ki, uygulama tekniği anlamında üzerinde uzlaşılan bir standart henüz mevcut değildir. Kavramsal olarak, SLN, "tümörün ulaştığı ilk bölgesel lenf nodu" anlamına gelirken; teknik anlamda hangi özelliklerin SLN olarak kabul edilmesi gerektiği konusu belirsizdir. Yani "gerçek sentinel lenf nodu" kavramı teknik anlamda netleşmiş değildir. Sözgelimi, mavi boya yönteminde, SLN olarak kimileri boyalı lenf nodlarını esas alırken; kimileri boyanmış lenfatik kanalla birlikte boyanmış lenf nodlarını esas almaktadır. Radyopartikul yönteminde ise kimileri "*in-vivo*" ölçümü esas alırken, kimileri de "ex-vivo" ölçümü göz önünde tutmaktadır. Daha da ilerisi, kimileri ise gerçek SLN konusunda "boyalı

+ sıcak" olanı tercih etmektedir. Sayısal empedans değeri olarak "lenf nodu/arka plan aktivitesi" oranında da idealin ne olduğu belirsizdir. [11]

Arka plan aktivitesine ulaşana dek, çıkarılması gereken maksimum lenf nodu sayısı, lenfatik haritalamada tercih edilecek bileşiğin tipi, dozu ve enjeksiyon zamanı gibi noktalar da belirsizliğini korumaktadır. Son olarak, mevcut bileşiklerin enjeksiyon yeri de teknik anlamda yanıt bekleyen bir konudur. Lenfatik haritalama amacıyla kullanılan bileşiklerin, peritümöral bölgeye; subdermal bölgeden subareolar bölgeye kadar farklı uygulama yerleri bulunmaktadır. Sözkonusu bileşiklerin tiplerinin uygun enjeksiyon bölgelerinin neresi olduğu konusunda henüz bir uzlaşıya varılmamıştır.[11]



Şekil 20. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi, peritümöral dört kadrana enjeksiyon

2.5.3. SLN Biyopsisinde Mavi Boya Yöntemi

Ameliyathane ortamında uygun cerrahi hazırlığı takiben, insizyondan 15 dakika önce 2–5 ml hacimde mavi boya (arınık % 2 isosulfan mavisi veya % 2,5 metilen mavisi) tümör/kavite çevresi dermis altına ya da 4 kadranda areola altına 20 G iğne ile enjekte edilir.

Yaklaşık 5–10 dakikalık masaj uygulaması sonrasında, aksiller deriden kesi uygulanır. Hemostaza ozen gosterilerek maviye boyalı lenf kanalları bulunur ve ince disseksiyon ile ulaştığı mavi boyalı lenf nodu/nodlari bulunur ve SLN olarak eksize edilir (Şekil 20).

İncelemeye alınan sentinel ve non-sentinel lenf nodları, deneyimli bir Patolog tarafından bol kesit uygulanarak; - standart boya uygulamasının yanı sıra -, immunohistokimyasal olarak da incelenir.[11]

2.5.3.1. SLN Biyopsisinde Radyonükleotid Yöntemi

Operasyondan 2-6 saat önce 200 μCi Tc99m nanocolloid (Nycomed Amersham SorinR), 0,5 ml hacimde, 21 G iğne ile, peritümöral, perikaviter, peritümöral, subdermal yollarla enjekte edilir. Enjeksiyondan sonraki birkaç saniye içinde dinamik; 5., 15, 30., 60. ve 120. dakikalarda statik görüntüler elde edilir. Bu amaçla çift başlıklı ve cok amaçlı düşük enerjili kolimatörü bulunan gamma kamera kullanılır. Lenfosintigrafik olarak görüntülenen sentinel lenf nodu bu aşamada gamma prob yardımı ile belirlenir ve cilt üzerindeki en yüksek empedans noktası, "zor silinir" bir kalemle işaretlenir.

Ameliyathane ortamında, olgulara uygun pozisyon sağlanmasını takiben, ciltteki maksimum sayısal ve akustik empedansın bulunduğu nokta yeniden işaretlenir. Bu noktadan 2–4 cm cilt insizyonu uygulanır. Elle tutulur gamma prob yardımı ile yüksek aktivite gösteren lenf nodu/nodları, arka-plan aktivitesine ulaşılana dek eksize edilir. Yüksek aktivite gösteren lenf nodları "*ex-vivo*" olarak da doğrulandıktan sonra "Sentinel lenf nodu" olarak kabul edilir ve ayrı bir taşıma kabı ile patolojiye gönderilir.[11]

2.5.4. Sentinel Lenf Nodu Metastazları

SLN biyopsisinin cerrahi onkoloji alanında hızla kabul görmesi ve yaygın kullanımına bağlı olarak standart hale getirilemeyen ve üzerinde tartışılagelen birçok konu mevcuttur. En cok tartışılan konular; 1) SLN ve non-SLN metastazını etkileyen faktörler 2) Histopatolojik incemede en uygun yöntemler 3) Mikrometastazların klinik önemi 4) Aksiller disseksiyondan kaçınılabilecek hasta gruplarının belirlenmesi.[34]

Nodal yayılım için günümüzde kabul edilmiş paradigmaya göre metastaz, primer tümörden SLN'lere, oradan da non-SLN'lere doğru sıralı olarak meydana gelmektedir.[3] Metastaz bulunan Sentinel lenf nodlarının toplam adedi önemli bir prognostik bilgi olup, artan pozitif nod adedi kötü bir sağkalım habercisidir. Bu husus yeni Amerikan Ortak Kanser Komitesinin (AJCC) altıncı baskı evreleme sisteminde de belirtilmiştir. Burada pozitif nodların sayısının N1, N2, ve N3 hastalığını belirlediği, ve bunun sonucu hastanın bulunduğu safhayı gösterdiği bildirilmektedir.[12]

2.5.5. Non-Sentinel Lenf Nodu Metastastazları

SLN'lerin durumu kalan lenf nodlarının durumunu büyük ölçüde yansıtabildiğinden, pozitif SLN'li vakalarda, hastalığın diğer aksiller lenf nodlarına da yayılmış olabileceği varsayımıyla, genellikle KALND uygulanmaktadır. Ancak SLN'ler dışındaki nodlarda (non-SLN) metastaz olup olmadığını kesin olarak KALND uygulamadan tahmin etmeyi sağlayacak bir yöntem mevcut değildir.. Literatürde, pozitif SLN'li hastalar arasında non-SLN metastazı insidansı için %20-70 araşığında değişen oranlar bildirilmiştir. [28]

2.5.6. Non-SLN Metastazlarını Tahmininde Kullanılan Testler

SLN biyopsisi prosedürü pekçok çalışmada doğrulanmış ve kanserde bölgesel lenf nodu ilişiğinin değerlendirilmesi için kesinliği yüksek sonuçlar verdiği görülmüştür. SLN biyopsisi histopatolojik olarak negatif olan hastalar için aksiller tutulumun gözden kaçırılmış olma riski düşüktür. Bu nedenle, tek başına SLN biyopsisi birçok kurum tarafından aksilla evrelemesi için, komple aksiller lenf nodu disseksiyonu (KALND) ile ortaya çıkabilen morbiditeden kaçınmayı sağlayan güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Her ne kadar SLN metastazlı meme kanseri hastaları için standart tedavi halen KALND olsa da, tespit edilebilir SLN metastazsları olan her hastada (özellikle ilave hastalık riski düşük olanlarda), KALND uygulanması konusu hala sorgulanmaktadır.[12]

Birçok grup, non-SLN'larında hastalığın görülmesini etkileyebilen primer tümör ve metastazının histopatolojik karakteristiklerini belirlemişlerdir. En sık analiz edilen parametreler primer tümör boyutu ve SLN metastaz boyutudur. Yapılan çalışmaların çoğunda bu değişkenlerden en az birinin non-SLN metastazlarının tahmininde değer taşıdığı belirlenmiştir. [12]

Literatürdeki çalışmalara bakarak herhangi bir hasta için non-SLN metastazını tahmin etmek zordur. Herhangi bir karakteristik için risk tahminleri çalışmadan çalışmaya büyük farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar, çalışmalara katılan nispeten küçük hasta popülasyonlarına veya riski etkileyen diğer faktörler yönünden popülasyonlar arasındaki farklara dayandırılabilir. Ayrıca, literatürde genelde kullanılan tek değişkenli bildirim yöntemleri nedeniyle çok sayıda hasta karakteristiğine aynı anda risk tahminleri uygulamak zordur.[12]

2.5.7. Nomogram nedir?

Bir kaç değişken arasındaki bağlantının özel çizelge kağıdı üzerinde gösterilidiği cetvellere nomogram adı verilir.

2.5.8. Nomogramlarda Kullanılan Veriler

Literatürdeki beş farklı non-SLN metastaz tahmin yöntemi incelendiğinde kullanılan parametrelerin patolojik tümör boyutu, nükleer grade, pozitif SLN sayısı, negatif SLN sayısı, SLN inceleme metodu, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, lenfovasküler invazyon durumu, tümör multifokalitesi, SLN mikro veya makrometastaz durumu, pozitif SLN oranı, genel metastaz boyutu, en büyük SLN metastaz boyutu, tümör konumu, hasta yaşı ve tümör tipi olduğu görülür (Tablo 2).[13]

Tablo 2. Nomogramlarda kullanılan parametrelerin değer aralıkları.

	DEĞER ARALIĞI				
Patolojik Tümör Boyutu	≤2	2 - 5	5<		0,1-11cm
Nükleer Grade	I	II	III		
Pozitif SLN Sayısı	1	2	3	4	≥5
Negatif SLN Sayısı	1	2	3	4	≥5
SLN Inceleme metodu	SSHE	Rutin HE	Frozen Yapıldı	Frozen Yapılmadı	
Östrojen Reseptör Durumu	Pozitif	Negatif			
Progesteron Reseptör Durumu	Pozitif	Negatif			
Lenfovasküler İnvazyon Durumu	Var	Yok			
Tümör Multifokalitesi	Evet	Hayır			
SLN'de mikro veya makrometastaz	Mikro	Makro	Yok		
SLN+/Toplam SLN	<0,5	0,5 ≤ - <1,0	1		
OMS (Genel Metastaz Boyutu)	0,2 ≤	0,2 - 2,0 mm	≥ 2 mm		
En Büyük SLN Metastazının Boyutu	0,2 ≤	0,2 - 2,0 mm	≥ 2 mm		
Tümör Konumu	ÜİKda	ÜİKda Değil			
Yaş	20-91				
Tümör Tipi	Duktal	Lobular			

İncelenen tahmin yöntemleri aşağıda ayrıntılı biçimde değerlendirilecektir ancak özet olarak MSKCC nomogramı patolojik tümör boyutu, nükleer grade, pozitif SLN sayısı, negatif SLN sayısı, SLN inceleme metodu, östrojen reseptör durumu, lenfovasküler invazyon (LVI) durumu, tümör multifokalitesi, tümör konumu, hasta yaşı ve tümör tipi parametrelerini kullanmaktadır. Tenon skoru patolojik tümör boyutu, SLN mikro veya makrometastaz durumu, pozitif SLN oranı, Cambridge modeli nükleer grade, pozitif SLN oranı ve genel metastaz boyutu, Gür et al. ise LVI durumu, pozitif SLN oranı ve genel metastaz boyutu parametrelerini kullanmaktadır. Stanford nomogramı ise patolojik tümör boyutu, LVI durumu ve en büyük SLN metastazının boyutunu kullanır (Tablo 3). [3,12, 13,14, 15,]

Tablo 3. Mevcut 5 nomogramda kullanılan parametreler[12]

	MSKCC	Tenon	Cambridge	Stanford	Gür. et. al.
Patolojik Tümör Boyutu	+	+		+	
Nükleer Grade	+		+		
Pozitif SLN Sayısı	+				
Negatif SLN Sayısı	+				
SLN inceleme metodu	+				
Östrojen Reseptör durumu	+				
Progesteron Reseptör durumu					
Lenfovasküler İnvazyon Durumu	+			+	+
Tümör Multifokalitesi	+				
SLN'de mikro veya makrometastaz		+			
SLN+/Toplam SLN		+	+		+
OMS (Genel Metastaz Boyutu)			+		+
En Büyük SLN Metastazının Boyutu				+	
Tümör Konumu	+				
Yaş	+				
Tümör Tipi	+				

2.5.8.1. MSKCC Nomogramı

MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) nomogramı ile hastanın risk tahmininin, aynı anda hastaya özgü çok sayıda parametreyi değerlendirerek, daha kişiselleştirilmesini sağlayacak bir araç geliştirilmeye çalışılmıştır. Daha kesin ve kişiselleştirilmiş bir tahminle hem hekim hem de hastanın daha ileri aksiller disseksiyonun artı ve eksilerini değerlendirebilmesinin sağlanması amaçlanmaktadır.

12 Eylül 1996 ile 20 Eylül 2002 arasında Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)'da gerçekleştirilen 4790 SLN biyopsi vakası prospektif olarak MSKCC Meme Kanseri Sentinel Lenf Nodu Veritabanına girilmiştir. Bu vakalar arasında, daha önce sistemik tedavi görmemiş klinik negatif aksillalı primer invazif meme karsinomu vakaları, SLN biyopsisinde metastatik hastalık belirlenen vakalar ve en az 10 nodun incelendiği KALND geçirmiş vakalar belirlenmiştir. 1075 vakadan oluşan bir altküme oluşturulmuştur. KALND uygulanmadığı için toplam 140 vaka çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma popülasyonu retrospektif ve prospektif olarak iki gruba bölünmüştür. Retrospektif gruba 12 Eylül 1996 ile 24 Nisan 2001 arasında SLN biyopsisi geçiren vakalar, prospektif gruba ise 25 Nisan 2001 ile Eylül 2002 arasında SLN biyopsisi geçiren vakalar dahil edilmiştir.

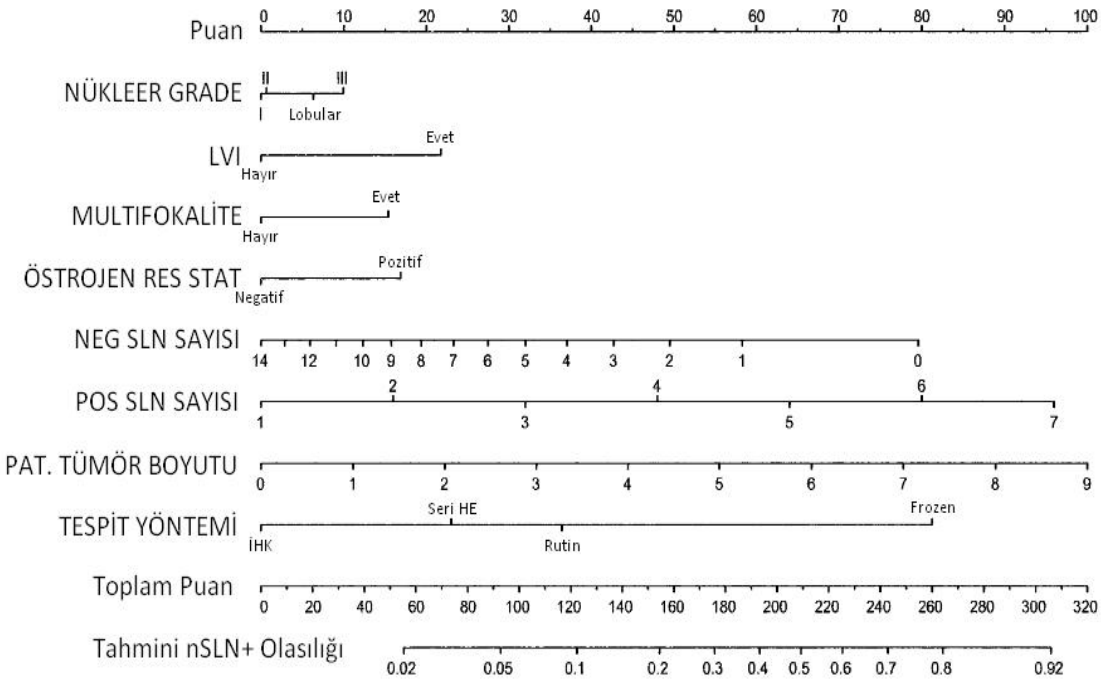
Veritabanındaki her vakadan yaş, invaziv karsinomun patolojik boyutu (cm), tümör tipi (duktal ve lobular karsinom), nükleer grade, lenfovasküler invazyon durumu, primer tümörün multifokalitesi, östrojen reseptör durumu, SLN metastaz inceleme yöntemi, pozitif SLN sayısı ve negatif SLN sayısı klinik verileri değerlendirilmiştir. Lobular karsinomlara genellikle bir grade verilmediğinden, tümör tipi ve nükleer grade parametresi, duktal karsinom: nükleer grade I, duktal karsinom: nükleer grade II, duktal karsinom: nükleer grade III ve lobular karsinom olarak sınıflandırılmıştır.

Modelin rutin olarak "*frozen section*" analizi yapmayan merkezlerde de kullanımını sağlamak amacıyla SLN inceleme metodu için 3 farklı değişken (rutin histopatoloji (Rutin), seri *sectioning* (seri Hemotoksilin ve Eosin), immunohistokimya (İHK)) atanabilen ikinci bir model de geliştirilmiştir. Bu modelde metastatik hastalığın *frozen-section* analizi veya rutin histopatoloji ile belirlendiği nodlar "rutin" olarak kategorize edilmektedir. Progesteron reseptör durumu ve, histolojik grade ve AJCC T evresi verisi de toplanmıştı ancak bunlar östrojen reseptör durumu, nükleer grade ve patolojik tümör boyutu ile korelasyonları yüksek olduğundan modele katkı sağlamayacakları belirlenmiştir.

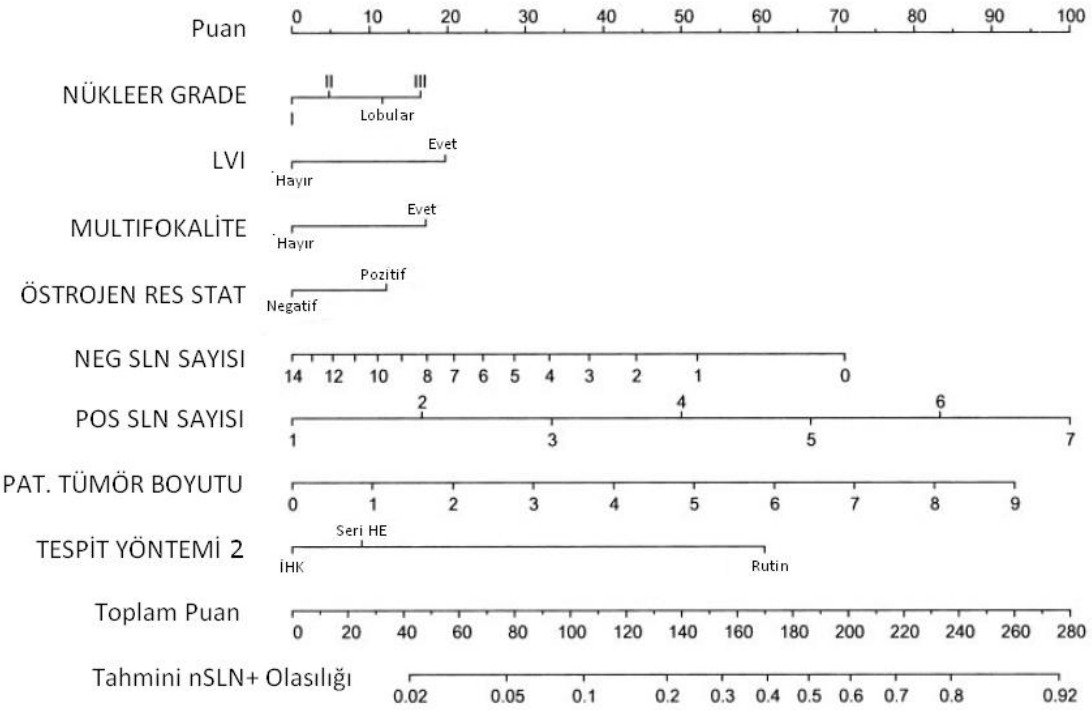
Retrospektif grupta hasta verileri kullanılarak bir nomogram oluşturulmuş ve prospektif gruptaki hastalarda doğrulanmıştır. 702 hastadan oluşan retrospektif popülasyonda çok değişkenli lojistik regresyon kullanılırak non-SLN metastazı olabilirliği ile her parametrenin ilişkisi analiz edilmiş ve tüm parametreler kullanılarak bir nomogram oluşturulmuştur. Bu model, 373 hastadan oluşan prospektif grupta kullanılarak her bireyin pozitif non-SLN pozitif olma ihtimali tahmin edilmiştir. Model performansı ROC eğrisi altındaki alan hesaplanarak değerlendirilmiştir. [13]

2.5.8.2. Nomogramın Uygulaması

Nomogramın her iki versiyonu da 11 satırdan oluşmaktadır. 2 ile 9. satırlar arasındaki parametre değerleri 1. satıra yansıtılarak her satır için bir puan belirlenir. Bu puanlar toplanarak 10. satırda işaretlenir. 10. satırdaki nokta, yine bir dik çizgi çekilerek 11. satırdaki skala üzerinde hasta parametre değerlerine karşılık gelen non-SLN metastaz olasılık değeri bulunur. Ayrıca, bu nomograma www.mskcc.org/nomograms adresinden erişilerek her hasta için parametre değerleri girilerek non-SLN metastaz olasılığı hesaplanabilmektedir (Şekil 21-22).[12]



Şekil 21. MSKCC Nomogramı



Şekil 22. *Frozen section* uygulamayan merkezler için MSKCC nomogramı

2.5.8.3. Cambridge Modeli

Cambidge modelinin geliştirildiği çalışmanın amacı, MSKCC nomogramını Cambidge Meme Ünitesinde tadavi edilmiş hastalara uygulayarak tahmin kesinliğini değerlendirmek ve tahmin kesinliğini yükseltmek için ilave patolojik faktörler içeren modifiye bir tahmin yöntemi geliştirmekti. Bu çalışmada, 118 kadının pozitif sentinel lenf nodları vardı ve KALND geçirmişlerdi. Bu modelin geliştirilmesinde MSKCC nomogramından daha fazla parametre kullanılarak bir veritabanı oluşturulmuştur. Bu parametreler: histolojik tümör tipi, nükleer grade, östrojen resptör, lenfovasküler invazyon, multifokalite, alınan SLN sayısı, pozitif SLN sayısı, negatif SLN sayısı, pozitif SLN oranı, en büyük metastaz boyutu, genel metastaz boyutu, kesit (slice) sayısı, pozitif dilim sayısı, pozitif kesit oranı, IHK ile tespit, metastaz bölgesinde kapsül bağlantısı ve eksrakapsüler ekstansiyondur.

MSKCC nomogramı 118 hastada NSLNM riskini tahmin etmek için kullanılmıştır. Risk tahminleri NSLN tümör varlığı ya da yokluğu ile karşılaştırılmıştır. Nomogramın tahmin gücü ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak değerlendirilmiştir. MSKCC nomogramı Cambrdige hastalarında uygulandığında ROC eğrisi altındaki alan 0.68'dir.

Cambridge verisine basamaklı lojistik regresyon uygulanmasıyla, histolojik grade'i, genel SLN metastazının maksimum boyutu ve metastatik sentinel nodların oranını birleştiren son bir model oluşturulmuştur. Bu üç faktör için ayarlama yapıldıktan sonra diğer faktörlerin hiçbiri tahminde yarar sağlamamıştır. Lojistik regresyon katsayıları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Cambridge modeli giriş parametreleri

Değişken	Regresyon Katsayısı (%95 GA)	p değeri
Histolojik Grade	0.61 (−0.03, 1.26)	0.050
Genel Metastaz Boyutu (OMS)	0.11 (0.01, 0.22)	0.027
Pozitif SLN oranı	2.15 (0.65, 3.65)	0.004

Bu katsayılarla non-SLN'larda metastaz olasılığını tahmin etmek için aşağıdaki formül geliştirilmiştir.

$$p = \frac{1}{1 + \exp\left[4.19 - 0.62 \times G - 0.11 \times OMS - 2.15 \times P\right]}$$

G = primer tümörün histolojik grade, OMS = Genel Metastaz Boyutu, P = Pozitif SLN

Cambridge verisinden üretilen model oldukça basittir. Sadece primer tümörün histolojik grade'i, genel SLN metastazının maksimum boyutu ve metastatik sentinel nodların oranını kullanılır.[3]

Dış validasyon için veri bulunmamasına rağmen 5 katlı validasyon sonunda ROC eğiris altındaki alan 0.84 olarak hesaplandı. 10 katlı validasyon sonucunda ise ortalama %76 olarak hesaplandı.[3]

2.5.8.4. Gür et al. Modeli

Bu modelin amacı, çok merkezli bir çalışmada, pozitif SLN biyopsili meme kanseri hastalarındaki NSLNM metastazındaki 4 farklı nomogramın tahmin yeteneğini değerlendirmekti. Türkiye'deki yedi farklı meme kanseri tedavi merkezinde SLN biyopsisi geçirmiş meme kanseri hastaları retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. ALND geçirmiş 607 SLN pozitif hasta değerlendirilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi almış hastalar çalışmaya katılmamıştır.

Toplanan parametreler tümör boyutu, nükleer grade ve tümör tipi, pozitif SLN sayısı, negatif SLN sayısı, SLN inceleme metodu, östrojen reseptör durumu, lenfovasküler invazyon, genel metastaz boyutu mikrometastaz ve tümör multifokalitesidir.

Literatürdeki mevcut nomogramların çalışmaya konu olan hasta popülasyonda NSLNM tahmininde etkinliğini değerlendirmek ve geliştirilecek yeni modelin bunlara göre performansını belirlemek amacıyla MSKCC nomogramı 596 hastaya (AUC=0.700), Cambridge modeli 495 hastaya (AUC=0.711), Tenon modeli 537 hastaya (AUC=0.582) ve Stanford modeli 538 hastaya (AUC=0.730) uygulanmıştır. Veri eksikliği nedeniyle her model tüm hastalara uygulanamamıştır. Bir modelin mükemmel validasyonu için ROC değerinin her iki veri seti arasında kusursuz bir eşleşmeye karşılık gelmesi gerekir. Bu yapılabilir değildir. AUC 0.5 ise yazı tura atmakla eşdeğer, AUC 0.7-0.8 arasında ise "iyi", 0.81-0.9 arasında ise "mükemmel" olarak kabul edilir.

Gür et. al. Verilerine hastalarına uygulanan MSKCC nomogramı için sekiz parametreyi içeren hesaplama yapılmıştır. Tenon, Cambridge ve Stanford modelleri için ise 3'er parametre kullanılmıştır. Tenon'da 0-7 arasında puan verilmiş, 3.5'in altında ise NSLNM metastaz olasılığı %97.3, 4'ün altında ise %94.7'dir. Cambridge'de ortalama genel metastaz boyutu (OMS)'nu standartlaştırmak için metastatik tümör boyutu 2mm'nin altında ise OMS 2mm kabul edilmiştir.

Her faktöre gore pozitif non-SLN olmasının olabilirliği ki-kare testiyle değerlendirilmiştir. NSLNM için bir tahmin yöntemi oluşturmak için basamaklı çoklu lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

Tek değişkenli analizde tümör boyutu, toplam SLN sayısı, SLN inceleme yöntemi, pozitif SLN oranı, OMS (genel SLN metastaz boyutu), SLN mikrometastazı, LVI ve

multifokalite, NSLN metastazında istatistiksel olarak önemli olarak görülmüştür. Bu değişkenler üzerinde de çok değişkenli analiz uygulanmıştır.

Çok değişkenli analiz sonucunda LVI, OMS ve pozitif SLN oranı parametrelerinin non-SLN metastazlarının tahmininde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bunlar arasında en önemlisinin LVI olduğu görülmüştür. non-SLN'larında metastazı tahmin etmek için geliştirilen formül bu çok değişkenli analiz sonuçlarına göre oluşturulmuştur.

Bu çalışmada geliştirilen formül Cambridge modeline çok benzerdir. Her iki formül de OMS ve pozitif SLN oranını kullanmaktadır. Bu çalışmaya katılan bazı vakalarla ilgili OMS ve mikrometastaz boyutu ile ilgili verilerin eksik olması nedeniyle 2mm'den küçük OMS değerleri 2mm olarak hesaplamaya katılmıştır. Geliştirilen formül aşağıda verilmiştir.[13]

$$p = \frac{1}{1 + \exp\left[3.46 - 0.10 \times OMS - 0.90 \times P - 1.85 \times L\right]}$$

OMS = Genel Metastaz Boyutu, *P* = Patolojik Tümör Boyutu, *L* = Lenfovasküler İnvazyon

Bu formül Gür et. al. çalışma popülasyonuna uygulandığında AUC değeri 0.8023 olarak belirlenmiştir ki bu da iyi bir ayrım yeteneğini göstermektedir. [13]

2.5.8.5. Stanford Modeli

MSKCC nomogramının kullanım alanı, karmaşıklığı ve hasta ile ilgili tüm bilgiler elde yoksa uygulanamaması nedeniyle, kısıtlıdır. MSKCC nomogramı büyük bir örnek popülasyona dayandırılmış olsa da tahmindeki doğruluğu ve tümör karakteristikleri farklı hasta popülasyonları veya akademik araştırma amacı olmayan hastanelerde uygulanması konusu tartışmalıdır. Stanford modelinin amacı Kuzey California ve Oregon'dan 16 hastaneden derlenen SLN hasta verileri kullanılarak non-SLN metastazını tahminde yardımcı olacak yeni bir araç geliştirmektir. Bu amaçla üç farklı model geliştirilerek MSKCC

nomogramı ile karşılaştırılmıştır. Böylece daha kolay kullanılan ve daha iyi sonuçlar veren bir model ortaya çıkarılmıştır.

Non-SLN durumunü tahmin etmek için 13 özellik ayrı ayrı incelenmiştir. Bu özellikler, hasta yaşı, tümör histolojisi, tümör boyutu (sürekli bir değişken ve AJCC T evresi olarak) , tümör grade, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, HER2/neu (c-erb-B2), anjiyolenfatik invazyon durumu, alınan SLN sayısı, pozitif SLN sayısı, nodal metastaz boyutu ve nodal metastaz belirleme yöntemidir (H&E veya İHK).. Tek değişkenli analiz, ki-kare istatistik ve *Wilcoxon rank* toplamlarıyla gerçekleştirilmiştir. Çok değişkenli analiz için ağaç-tabanlı (tree based) sınıflandırma ve lojistik regresyon yapılmıştır. Ayrıca, bazı parametrelerin birbirine bağımlı olabileceklerini düşünerek RP-ROC ve CART yöntemleriyle çok değişkenli analiz gerçekleştirilmiştir.

Non-SLN durumu için tahmin modeli oluşturulurken tek değişkenli analizde önemli olduğu görülen tümör boyutu, tümör grade, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, anjiyolenfatik invazyon, SLN metastaz boyutu ve SLN metastaz tespit yöntemi parametreleri kullanılmıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde üç tümör karakteristiğinden elde edilen iki kompozit değişkenin önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Bunlar: 1) anjiyolenfatik invazyon varlığında SLN metastaz boyutu, ve 2) tümör boyutuyla SLN metastaz boyutunun karesidir.

Stanford modelinde hastaların tahmin sonuçları 4 risk grubuna bölünerek değerlendirilmiştir. Buna göre düşük risk grubu %10 ve altında, orta risk grubu %30-%45 arasında, yüksek risk grubu yaklaşık %60 ve çok yüksek risk grubu ise %90 ve üstü olarak kabul edilmiştir.[8]

2.5.8.6. Tenon Skoru

Bu çalışmada Mayıs 2001- Mayıs 2003 tarihleri arasında klinik negatif aksiller nodlu invaziv meme kanserli 337 hastaya SLN biyopsisi yapılmıştır. İlk 73 hastaya sistematik olarak (öğrenme safhası) SLN biyopsisi, sonrasınd ise biyopsi sonucu pozitif de olsa negatif olsa, yanlış negatiflik oranını hesaplayabilmek için KALND uygulanmıştır. Kalan 264 hastada aynı işlem sırasında KALND sadece imprint sitolojide SLN pozitif olarak belirlenen veya primer tümörün 20mm'den büyük olduğu belirlenen hastalara uygulanmıştır. H&E ve İHK sonucunda SLN'de tümör hücrelerinin belirlendiği vakalarda ikinci bir operasyon yapılmıştır. SLN bulunamadığı durumlarda da KALND uygulanmıştır.

Her hasta için toplanan klinik veriler yaş, invaziv karsinomun patolojik boyutu (mm), tümör tipi, nükleer grade, lenfovasküler invazyon, östrojen/progesteron reseptör durumu, pozitif SLN sayısı ve SLN metastaz türü (makrometastaz, mikrometastaz veya izole tümör hücresi) bilgilerini içermekteydi. Her faktör, önce non-SLN metastazı ile anlamlı bir ilişki için, tek başlarına test edilmiştir. Sürekli değişkenler, bir tek değişkenli lojistik regresyon modelinde, analiz edilmiştir. İkili değişkenler ise, Pearson ki-kare testi veya Fisher exact testi kullanılarak analiz edilmiştir. Bu analizlerde anlamlı olduğu tespit edilen değişkenler ise bir çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. p değeri 0.05'ten düşük bir olan değişkenler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bunun ardından KALND geçirmiş metastatik SLN'li hastaların verilerinden bir aksilla puanlama sistemi geliştirilmiştir. Her değişkenin non-SLN metastazı olabilirliği (likelihood) ile ilişkisini analiz etmek için çok değişkenli lojistik regresyon kullanılmış ve aksilla puanlama sistemi tüm değişkenlere dayandırılmıştır.

Tek değişkenli analizde non-SLN metastazı ile histolojik primer tümör boyutu ($p<0.0001$), SLN metastazını belirleme yöntemi (H ve E, İHK) ($p<0.02$), pozitif SLN sayısı

($p<0.049$), pozitif SLN'lerin toplam alınan SLN sayısına oranı ($p<0.0001$) ve lenfovasküler invazyon arasında anlamlı bir ilişki görüldü. Lojistik regresyonda ise non-SLN metastazı ile histolojik primer tümör boyutu ($p<0.006$), SLN'de makrometastaz ($p<0.02$) ve pozitif SLN'lerin toplam alınan SLN sayısına oranı ($p<0.03$) daha yüksek bir non-SLN metastazı olabilirliği arasında anlamlı bir ilişki görüldü.

Bu çok değişkenli analiz sonuçlarına bağlı olarak, SLN biyopsisin pozitif olan hastalarda-SLN metastazını tahmin etmek için, 0-7 aralığında bir aksilla puanlama sistemi geliştirilmiştir. Puanlama sistemi üç değişkenden oluşmaktaydı. Bu değişkenler, pozitif SLN sayısının alınan toplam SLN sayısına oranı, SLN'de makrometastaz varlığı ve histoloik primer tümör boyutudur (Tablo 5).

Her değişkene bir puan değeri atanmıştır. Bu puanlama sistemi aşağıdaki tabloda görülebilir. 3.5 veya daha düşük puan toplayan hastaların negatif non-SLN'leri olması ihtimali %97.3'dir. 4.0 veya daha düşük puan toplayan hastaların negatif non-SLN'leri olması ihtimali ise %94.7'dir. Böylece bu hastalarda KALND uygulanmasından kaçınılabileceği düşünülebilir.[10]

Tablo 5. Tenon modeli puan skalası

	+SN/alınan toplam SN sayısı	Makrometastaz	Histolojik primer tümör boyutu
1	**2**	**-**	**-**
0.5-1.0	**1**	**-**	**-**
<0.5	**0**	**-**	**-**
VAR	**-**	**2**	**-**
YOK	**-**	**0**	**-**
<10mm	**-**	**-**	**0**
11-20mm	**-**	**-**	**1.5**
>20mm	**-**	**-**	**3**

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Özellikleri

Vakalar Ocak 2007- Mart 2011 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalın'nda meme kanseri için SLN biyopsisi geçirmiş 197 hastadan SLN metastazı görülen 42'si dahil edilmiştir. SLN metastazı tespit edilen 42 hastanın tamamına KALND uygulanmıştır. SLN ve non-SLN durumları hakkında patolojik veriler tamdır. Bu hastalara ait 26 parametre retrospektif olarak çıkarılmıştır. Bu parametreler literatürdeki çalışmalarda kullanılan ve tahminde katkısı olduğu bildirilmiş faktörlerdir. [3,12,13,14,,15]

3.2. Hasta Verileri

Daha önce de belirtildiği gibi, MSKCC nomogramı patolojik tümör boyutu, nükleer grade, pozitif SLN sayısı, negatif SLN sayısı, SLN inceleme metodu, östrojen reseptör durumu, lenfovasküler invazyon durumu, tümör multifokalitesi, tümör konumu, hasta yaşı ve tümör tipi parametrelerini kullanmaktadır. Tenon skoru patolojik tümör boyutu, SLN mikro veya makrometastaz durumu, pozitif SLN oranı, Cambridge modeli nükleer grade, pozitif SLN oranı ve genel metastaz boyutu, Gür et al. ise LVI durumu, pozitif SLN oranı ve genel metastaz boyutu parametrelerini kullanmaktadır. Stanford nomogramı ise patolojik tümör boyutu, LVI durumu ve en büyük SLN metastazının boyutunu kullanır (Tablo 3).

Bu çalışmada derlenen parametreler ise patolojik tümör boyutu, nükleer grade, pozitif SLN sayısı, negatif SLN sayısı, alınan toplam SLN sayısı, negatif lenf nodu (LN) sayısı, alınan toplam LN sayısı, SLN inceleme metodu, tümör disseksiyon metodu, östrojen reseptör durumu ve yüzdesi, progesteron reseptör durumu ve yüzdesi, lenfovasküler invazyon durumu, tümör multifokalitesi, SLN'de mikro veya makrometastaz bulunması, pozitif

SLN'lerin toplam alınan SLN'lere oranı, genel SLN metastaz boyutu, tümörün konumu, hastanın yaşı, tümör tipi, c-erb-B2 durumu ve non-SLN pozitifliği ve sayısıdır.

3.3. Validasyon Çalışması

ALND uygulanan hastalar incelendiğinde 42 hastanın 14'ünde non-SLN metastazı tespit edildi. Hastaların tamamının tanısı infiltratif duktal karsinom idi. Hastalara, SLNB %1'lik izosülfan mavisi kullanılarak yapıldı. Yönteme bağlı herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı. Hastaların hepsine MSKCC, Tenon, Stanford, Cambridge ve Gür et. al.'ın geliştirdiği nomogramlar uygulandı ve non-SLN pozitiflik riskleri belirlendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan hasta grubunda bu nomogramların duyarlılık ve özgüllük oranları belirlendi. Önerilen yüzdelerle karşılaştırıldı. Daha sonra, non-SLN pozitifliğini bizim serimizde predikte eden parametreler belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS v13 kullanıldı. Nomogram özgüllük ve duyarlılık belirlemede ROC testi kullanıldı. Non-SLN metastazını predikte eden faktörleri belirlemede Pearson ki-kare ve Fisher exact tesi kullanıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

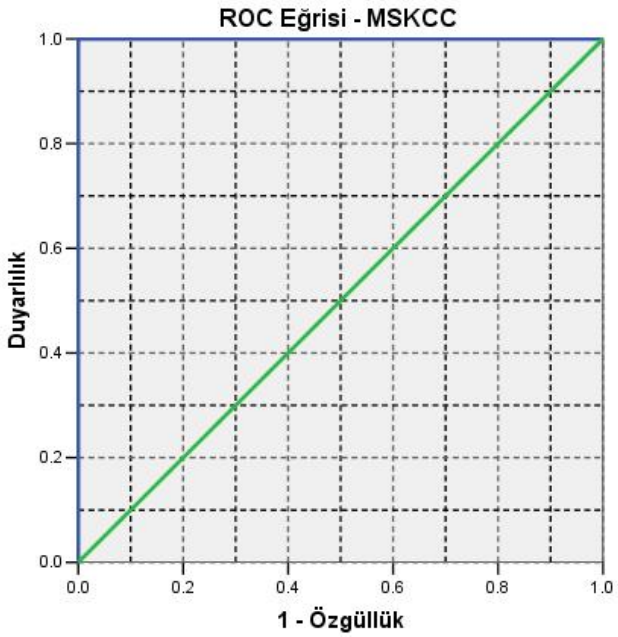
4.1. Nomogramların Validasyonu

ROC eğrisi duyarlılığı (doğru pozitif oranı) 1-özgüllük'e (yanlış pozitif oranı) göre gösterir. Mümkün olan iyi tahmin, ROC uzayının sol üst köşesindeki, yani %100 duyarlılık ve %100 özgüllük (1-özgüllük= % 0), bir noktaya karşılık gelir. Bir modelin mükemmel validasyonu için ROC değerinin her iki veri seti arasında kusursuz bir eşleşmeye karşılık gelmesi gerekir ki bu yapılabilir değildir. ROC değeri 0.5 olan bir model, yazı tura atışı ile eşdeğerdir. 0.7-0.8 arasındaki bir ROC değeri "iyi", 0.81-0.90 arasındaki bir değer ise mükemmel ayrıştırma yeteneği gösterir.

p değeri 0.05'ten küçük bir değer istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.1.1. MSKCC

Hasta verilerinden elde edilen MESKCC nomogram tahminleri ile non-SLN metastaz verileri ROC eğrisi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Şekil 23). Analizde eğri altında kalan alan (AUC) 1, asimptotik önemlilik ise 0'dır. 0.05'ten küçük bir asimptotik önemlilik değeri modelin rastgele bir karardan daha güçlü bir tahmin aracı olduğunu gösterdiğinden, MSKCC modelinin bizim hastalarımıza da uygulanabileceği görülmektedir.



Şekil 23. MSKCC ROC Eğrisi

Modelin bizim hasta grubumuza uygulandığında elde edilen duyarlılık-(1-özgüllük) sonuçları incelendiğinde en uygun kesme (cut-off) değeri %53 olarak görülmektedir. Buna gore eğer %53'lük bir MSKCC tahmini elde edilirse pozitif non-SLN olan bir vaka %100 ihtimalle doğru teşhis edilmiş olur ve 0 ihtimalle non-SLN negatif olan bir vaka yanlış olarak pozitif tahmin edilmiş olur (Tablo 6).

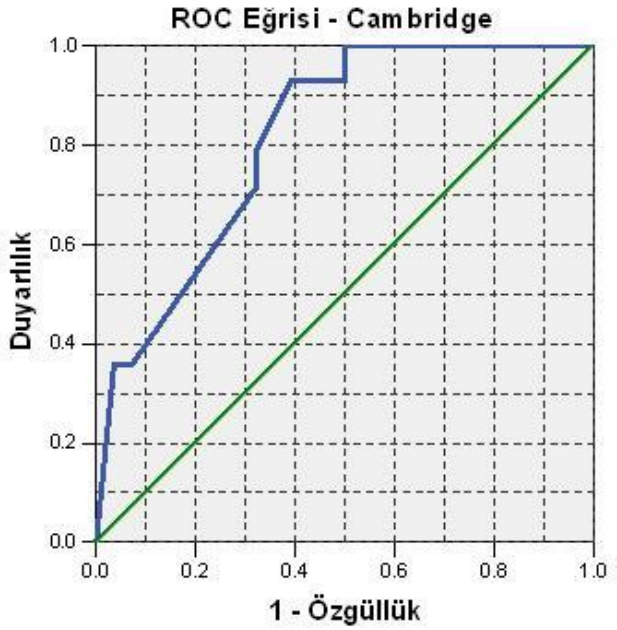
Tablo 6. MSKCC nomogramı modeli duyarlılık ve özgüllük değerleri

Büyük veya eşitse Pozitif	Duyarlılık	Özgüllük	p - değeri
47.0000000	%100	%89.3	<0,001
53.0000000	%100	%100	<0,001

4.1.2. Cambridge

Hasta verilerinden elde edilen Cambridge skorları ile non-SLN metastaz verileri ROC eğrisi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Şekil 24). Analizde eğri altında kalan alan (AUC) 0,.814, asimptotik önemlilik ise 0,001'dir. 0.05'ten küçük bir asimptotik önemlilik değeri

modelin rastgele bir karardan daha güçlü bir tahmin aracı olduğunu gösterdiğinden, Cambridge modelinin bizim hastalarımıza da uygulanabileceği görülmektedir.



Şekil 24. Cambridge modeli ROC eğrisi

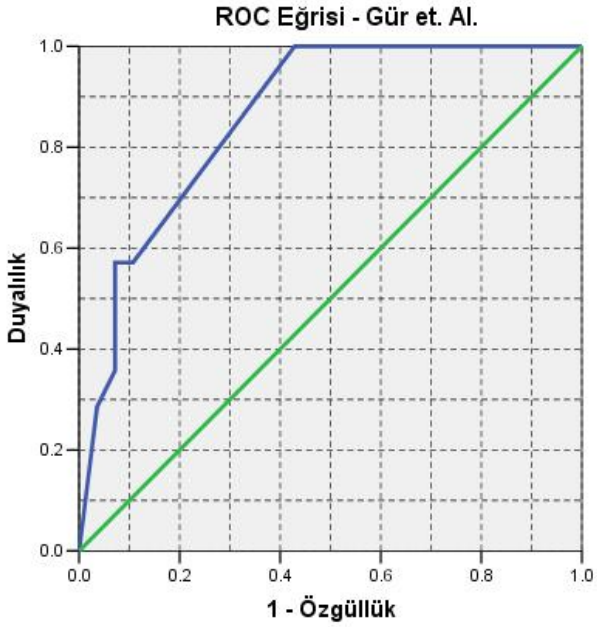
Modelin bizim hasta grubumuza uygulandığında elde edilen duyarlılık-(1-özgüllük) sonuçları incelendiğinde en uygun kesme (cut-off) değeri %18 olarak görülmektedir. Buna gore eğer %18'lik bir Gür et al. tahmini elde edilirse pozitif non-SLN olan bir vaka %100 ihtimalle doğru teşhis edilmiş olur ve %50 ihtimalle non-SLN negatif olan bir vaka yanlış olarak pozitif tahmin edilmiş olur (Tablo 7).

Tablo 7. Cambridge modeli duyarlılık ve özgüllük değerleri

Büyük veya eşitse Pozitif	Duyarlılık	Özgüllük	p - değeri
18.0	%100	%50	0.001
20.5	%92,9	%50	0.001

4.1.3. Gür et al.

Hasta verilerinden elde edilen Gür et al. modeli skorları ile non-SLN metastaz verileri ROC eğrisi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Şekil 25). Analizde eğri altında kalan alan (AUC) 0.861, asimptotik önemlilik ise 0'dır. 0.05'ten küçük bir asimptotik önemlilik değeri modelin rastgele bir karardan daha güçlü bir tahmin aracı olduğunu gösterdiğinden, Gür et. al. modelinin bizim hastalarımıza da uygulanabileceği görülmektedir.



Şekil 25. Gür et. al. modeli ROC eğrisi

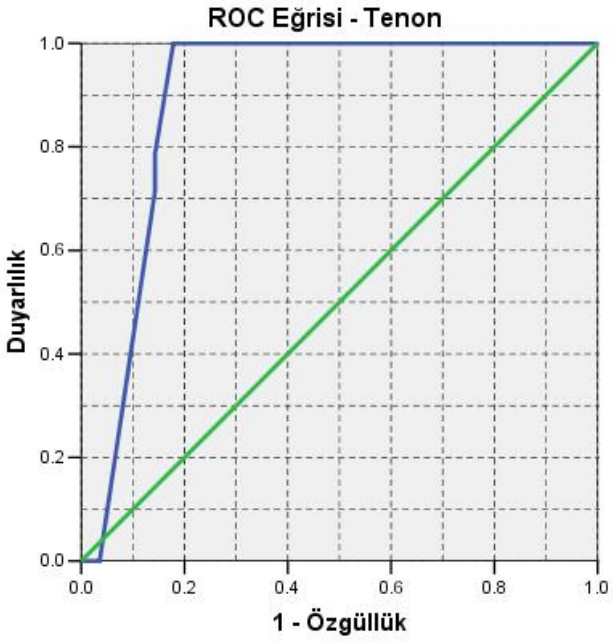
Modelin bizim hasta grubumuza uygulandığında elde edilen duyarlılık-(1-özgüllük) sonuçları incelendiğinde en uygun kesme (cut-off) değeri %17.5 olarak görülmektedir. Buna gore eğer %17.5 bir Gür et al. tahmini elde edilirse pozitif non-SLN olan bir vaka %57.1 ihtimalle doğru teşhis edilmiş olur ve %10.7 ihtimalle non-SLN negatif olan bir vaka yanlış olarak pozitif tahmin edilmiş olur (Tablo 8).

Tablo 8. Gür et. al. modeli duyarlılık ve özgüllük değerleri

Büyük veya eşitse Pozitif	Duyarlılık	Özgüllük	p-değeri
7.5000000	%100	%57,1	<0,001
17.5000000	%57,1	%89,3	<0,001

4.1.4. Tenon

Hasta verilerinden elde edilen Tenon skorları ile non-SLN metastaz verileri ROC eğrisi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Şekil 26). Analizde eğri altında kalan alan (AUC) 0.892, asimptotik önemlilik ise 0'dır. 0.05'ten küçük bir asimptotik önemlilik değeri modelin rastgele bir karardan daha güçlü bir tahmin aracı olduğunu gösterdiğinden, Tenon modelinin bizim hastalarımıza da uygulanabileceği görülmektedir.



Şekil 26. Tenon modeli ROC eğrisi

Modelin bizim hasta grubumuza uygulandığında elde edilen duyarlılık-(1-özgüllük) sonuçları incelendiğinde en uygun kesme (cut-off) değeri 4.25 olarak görülmektedir. Buna gore eğer 4.25'lik bir Tenon skoru elde edilirse pozitif non-SLN olan bir vaka %78.6

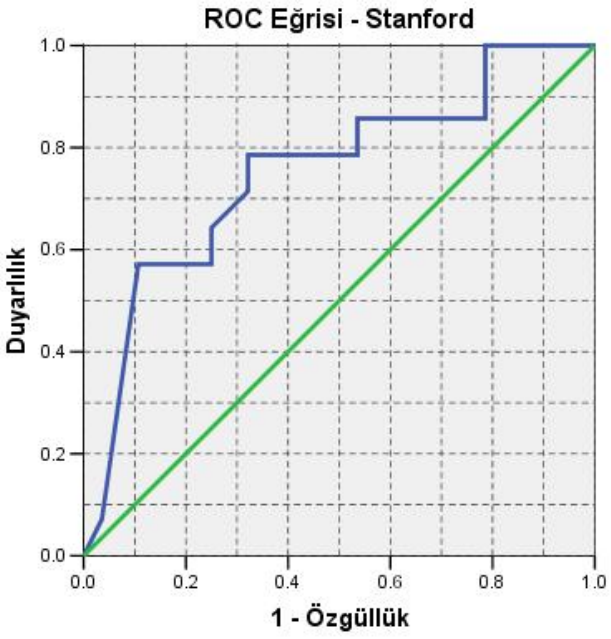
ihtimalle doğru teşhis edilmiş olur ve %14.3 ihtimalle non-SLN negatif olan bir vaka yanlış olarak pozitif tahmin edilmiş olur (Tablo 9).

Tablo 9. Tenon modeli duyarlılık ve özgüllük değerleri

Büyük veya eşitse Pozitif	Duyarlılık	Özgüllük	p-değeri
3.750	%100	%82,1	<0,001
4.250	%78,6	%85,7	<0,001

4.1.5. Stanford

Hasta verilerinden elde edilen Stanford tahminleri ile non-SLN metastaz verileri ROC eğrisi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Şekil 27). Analizde eğri altında kalan alan (AUC) 0.751, asimptotik önemlilik ise 0.009'dır. 0.05'ten küçük bir asimptotik önemlilik değeri modelin rastgele bir karardan daha güçlü bir tahmin aracı olduğunu gösterdiğinden, Stanford modelinin bizim hastalarımıza da uygulanabileceği görülmektedir.



Şekil 27. Stanford modeli ROC eğrisi

Modelin bizim hasta grubumuza uygulandığında elde edilen duyarlılık-(1-özgüllük) sonuçları incelendiğinde en uygun kesme (cut-off) değeri %52 olarak görülmektedir. Buna gore eğer %52'lik bir Stanford tahmini elde edilirse pozitif non-SLN olan bir vaka %78.6 ihtimalle doğru teşhis edilmiş olur ve %32.1 ihtimalle non-SLN negatif olan bir vaka yanlış olarak pozitif tahmin edilmiş olur (Tablo 10).

Tablo 10. Stanford modeli duyarlılık ve özgüllük değerleri

Büyük veya eşitse Pozitif	Duyarlılık	Özgüllük	p-değeri
48.0000000	%78,6	%64,3	0.009
52.0000000	%78,6	%67,9	0.009

4.2. Ki-kare Analizi

Patolojik tümör boyutu, nükleer grade, pozitif SLN sayısı, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, lenfovasküler invazyon durumu, tümör multifokalitesi, makrometastaz varlığı, pozitif SLN oranı ve c-erb-B2+ parametrelerinin non-SLN pozitifliği ile ilişkisini belirlemek amacıyla ki-kare testi yapılmıştır.

Analiz sonuçlarına göre Patolojik Tümör Boyutu (29.625, p=0.029), pozitif SLN sayısı (9.071, p=0.029), lenfovasküler invazyon durumu (10.408, p=0.001) non-SLN metastazı görülmesiyle yüksek ilişki göstermiştir. Diğer değişkenleri de kapsayan analiz sonuçları Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Ki-kare analizi sonucu tahminde etkili olduğu belirlenen değişkenler.

	Değer	p
Patalojik Tümör Boyutu	**29.625**	**0.029**
Nukleer Grade	2.368	0.306
Pozitif SLN Sayısı	**9.071**	**0.028**
Östrojen Resptör Statüsü	1.050	0.306
Progesteron Reseptör Statüsü	1.481	0.224
Lenfovasküler Invazyon Durumu	**10.408**	**<0.001**
Tümör Multifokalitesi	1.393	0.238
Makrometastaz	0.000	1.000
Pozitif SLN Oranı	11.850	0.158
c-erb-B2 Pozitifliği	0.425	0.515

NSLNM tahmin ederken hangi parametrelerin anlamlı olduğu yukarıda sonuçları verilen ki-kare analizi ile tespit etmeye çalıştık. Buna göre Patolojik Tümr Boyutu, Pozitif SLN sayısı ve Lenfovasküler İnvazyon durumu anlamlı olarak bulunmuştur. Dolayısıyla, bu çalışmadaki hasta populasyonuna uygun bir nomogramda bu üç değişkenin mutalaka yer almasının gerektiği düşünülmektedir.

5. TARTIŞMA

Aksiler lenf nodu durumu meme kanserli hastalar için en önemli prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) geleneksel olarak aksiller lenf nodu durumunu değerlendirmek için kullanılan başlıca yöntem olmuştur ancak ciddi morbiditeye neden olabilmektedir. Bu nedenle, opere edilebilen meme kanserli hastalarda aksillanın yönetimi, özellikle cerrahi disseksiyonun kapsamı konusunda, klinik onkoloji alanındaki en tartışmalı konulardan biri haline gelmiştir.[3]

Krag et al. ve Giuliano et al. tarafından ilk olarak 1990'larda tanıtılan Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi, erken-evrede klinik nod negatif meme kanserli hastalarda aksiller nod evrelemesi için yeni tedavi standardı haline gelmiştir. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi aksillanın yüksek kesinlikle değerlendirilmesi için, ALND'nin neden olduğu morbiditeden büyük ölçüde kaçınılmasını sağlayabilecek, bir yöntemdir.[3]

Klinik olarak negatif meme kanserinde aksiller evreleme, Türkiye'de birçok meme kanseri tedavi merkezinde 1998 yılından beri SLN biyopsisi ile gerçekleştirilmektedir. SLN'nin değerlendirilmesinde yaygın olan yaklaşım, intraoperatif *frozen section*"dır ve onun pozitife dönmesi durumunda acil KALND, Türkiye'de tercih edilen metoddur.[13] Günümüzde pozitif SLN bulunursa, SLN'leri metstatik hastalık için pozitif olan hastalar için KALND veya radyoterapi gibi ileri tedavi opsiyonları vardır[1] ancak KALND ile devam edilmesi önerilmektedir.

Hastaların %40-70'i arasındaki bir kısmında SLN, tutulmuş olan tek aksiller noddur.[12] NSLNM oranları Türk meme kanseri populasyonunda %45-50 olup dünya ortalamasına yakındır.[13]Pek çok uzman SLN metastazı belirlenebilen tüm hastalara, özellikle de non-SLN metastaz riski düşük olanlara, ALND uygulanmasının gerekliliğini sorgulamaktadır.[3]

Dahası, ilave nodal hastalığın (rutin analizde belirlenenler dahil) rezeksiyonunun klinik etkisi halen bilinmemektedir. Bazıları subklinikal nodal hastalığın cerrahiyle çıkarılmasının küçük ancak sıfırdan büyük bir sağkalım faydası sağladığını savunmakta olsa da, başkaları, mevcut adjuvant sistemik terapi ve radyasyon tedavisinin hastaların çoğunu yeterince tedavi edeceğini savunmaktadır. [12]

SLN biyopsisi sonrasında ALND uygulanmasına karşı olanlar, ALND'nin yararının minimal olduğu görüşündedir. Ayrıca pozitif SLN'lu hastaların yaklaşık %50'sinde ek nodal metastaz olmadığı görülmektedir. Bu nedenle pek çok hastanın, tedavisine katkı sağlamayacağı halde, gereksiz yere ALND geçirmekte olduğu savunulmaktadır. Bunun yanında, SLN metastazı görülen hastalara, ek nodal metastaz olsa da olmasa da, genellikle sistemik tedavi uygulanmaktadır. Ayrıca Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) sonrası uygulanan radyasyon terapisi ek nodal hastalığın kontrolüne de katkıda bulunabilmektedir.[12] KALND'nin, SLN metastazlı ancak ilave non-SLN metastazı riski düşük olan hasta altkümesinde gereksiz olabileceği önerilmiştir.[3] Böyle bir hasta altkümesinin belirlenebilmesi için ilave hastalığı isabetli olarak tahmin edebilecek bir yönteme ihtiyaç vardır.[3]

Pozitif SLN biyopsisi sonrasında ALND uygulanmasına taraftar olanlar ise, ileri düzeyde aksiller disseksiyonun tedavide kritik önem taşıdığını savunmaktadır. Söz konusu nodların toplam adedi önemli bir prognostik bilgi olup, artan pozitif nod adedi kötü bir sağkalım habercisidir. Bu husus yeni Amerikan Ortak Kanser Komitesinin (AJCC) altıncı baskı evreleme sisteminde de belirtilmiştir. Burada pozitif nodların sayısının N1, N2, ve N3 hastalığını belirlediği, ve bunun sonucu hastanın bulunduğu safhayı gösterdiği bildirilmektedir. Ayrıca, pozitif SLN biyopsiden sonra ALND uygulayanlar, bunun sağladığı ilave bilginin adjuvant kemoterapiye yönlendirmek suretiyle hastaların yararına olabileceğini savunmaktadırlar. Bunun yanında, residüel nodal hastalık bulunan hastaların yaklaşık

yarısında, ALND'nin iyileşmeye olumlu etki yapabildiği tartışılmaktadır. Böylece, rekürrens ve nihayetinde uzak hastalık gelişebilecek bölge ortadan kaldırılmış olmaktadır. Bu konuda yapılmış randomize çalışmaların meta-analizi, klinik açıdan nod-negatif hastalarda %5.4 oranında sağkalımda bir artışı ortaya çıkarmıştır.[12]

Meme kanseri cerrahisindeki eğilim, gereksiz hasta morbiditesini önlemeyi amaçlayan daha koruyucu yöntemlere doğru gelişmektedir. Bu eğilim, daha koruyucu yöntemlerin, uzun vadeli hastalıksız sağkalım ve mortaliteye olumsuz bir etkileri olmadığı yönündeki delillere dayanmaktadır. Nodal yayılım için günümüzde kabul edilmiş paradigmaya göre metastaz, primer tümörden SLN'lere, oradan da non-SLN'lere doğru sıralı olarak meydana gelmektedir. Dolayısıyla, SLN negatif tümörlerde KALND uygulanmayabilir.[3]

Son olarak, SLN-pozitif kadınların bir altgrubunda KALND yapılmasından vazgeçilmesinin ne kadar emniyetli bir karar olduğunu henüz gösterilememiştir. Pozitif SLN'li kadınları ALND geçirmek veya geçirmemek yönünden randomize eden American College of Surgeons Oncology Group Protocol Z0011 (ACOSOG Z0011) çalışması doğrudan bu meseleyi incelemek için tasarlanmıştı ancak "daha fazla cerrahi istemeyen" hastalar koluna katılım azlığı nedeniyle bu denemeye kayıtlar dondurulmuştur. Yine de, daha önce kayıt yaptırmış olan hastaların takibi sürdürülmektedir. Bu nedenle, SLN mikrometastazının hasta tedavi sonuçlarına etkisi hala belirsizdir. Daha fazla veri elde edilene dek, SLN biyopsilerinde metastatik hastalık belirlenen kadınlar için KALND en emniyetli seçenek olarak kabul edilebilir.[3]

Son patolojide pozitif bir SLN belirlediğinde hekimler ve hastaların karşı karşıya bırakıldıkları tartışma budur. Aksillada ilave hastalık bulunması olasılığının isabetli olarak tahmin edilebilmesi, ileri tedavi konusundaki karar verme sürecine büyük destek

sağlayabilir.[12]Bu nedenle, SLN tutulumu olup da non-SLN tutulumu bulunmayan hastaları belirleyebilmek yararlı olacaktır. Bu düşük riskli grubun belirlenmesi için nodal yayılımın kesin biçimde tahmin edilebilmesine dayalıdır.[3] Bu durum, SLN metastazlı bazı hastalarda ALND'den kaçınabilmek amacıyla, non-SLN metastazını tahmin etmekte kullanılabilecek tahmin faktörleri ile ilgili çalışmalar yapılmasına yol açmıştır.[15] Ancak günümüze dek gerçekleştirilmiş çalışmalarda bu grup güvenilir biçimde henüz tanımlanamamıştır.[3]

Birçok grup, non-SLN'larında hastalığın görülmesini etkileyebilen primer tümör ve metastazının histopatolojik karakteristiklerini belirlemişlerdir. Birçok çalışmada, SLN tutulumu olan hastaların aksiller non-SLN durumunu tahmin etmekte potansiyel olarak yararlı olabilecek faktörler incelenmiş ve çok sayıda patolojik faktörün pozitif SLN biyopsisi varlığında daha yüksek non-SLN tutulumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[12,14,3,15,13] Bu parametreler arasında primer tümörle ilgili faktörler (histolojik tümör tipi, invaziv karsinom boyutu, histolojik grade, lenfovasküler invazyon varlığı ve östrojen reseptör statüsü) ile nodla ilgili faktörler (metastaz belirleme yöntemi, metastaz boyutu, ekstranodal ekstansiyon, pozitif SLN sayısı ve negatif SLN sayısı) sayılabilir.[3] En sık analiz edilen parametreler primer tümör boyutu ve SLN metastaz boyutudur. Yapılan çalışmaların çoğunda bu değişkenlerden en az birinin non-SLN metastazlarının tahmininde değer taşıdığı belirlenmiştir.[12] Ancak literatürdeki çalışmalara bakarak herhangi bir hasta için non-SLN metastazını tahmin etmek zordur. Herhangi bir karakteristik için risk tahminleri çalışmadan çalışmaya büyük farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar, çalışmalara katılan nispeten küçük hasta popülasyonlarına veya riski etkileyen diğer faktörler yönünden popülasyonlar arasındaki farklara dayandırılabilir. Ayrıca, literatürde genelde kullanılan tek değişkenli bildirim yöntemleri nedeniyle çok sayıda hasta karakteristiğine aynı anda risk tahminleri uygulamak zordur.[12]

Bu nedenle, birden fazla risk faktörü ile ilgili bilgiyi kullanarak pozitif SLN biyopsili meme kanseri hastalarında non-SLN metastaz riskini tahmin etmekte kullanılacak nomogramlar geliştirilmiştir.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramı 2003 yılında yayımlanmış ve uluslararası kabul görerek, NSLNM'nin önceden tahmin edilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. MSKCC nomogramının, tümör boyutu, tümör grade, pozitif SLN sayısı, negatif SLN sayısı, SLN mtastaz belirleme yöntemi, östrojen reseptör statüsü, LVI durumu ve tümör multifokalitesi parametrelerini içermektedir.[13]

Tenon (Fransa), Cambridge (İngiltere), Stanford-(ABD) ve Gür et. al. (Türkiye) tarafından dört ilave nomogram geliştirilmiş ve yayımlanmıştır. Sekiz yerine üç patalojik parametre kullanılan bu nomogramlar, MSKCC'den daha az karmaşıktır ancak henüz yaygın olarak kabul görmemişlerdir.[14,3,15,13]

Tenon hastanesinde Barranger et. al. tarafından geliştirilen Tenon puanlama sisteminde üç parametre kullanılır (0-7 arasında): histolojik tümör boyutu, SLN'de mikro veya makrometastaz ve pozitif SLN oranı. Pal et. al. tarafından Cambridge Üniversitesi'nde geliştirilen formülde, tümör grade, OMS ve pozitif SLN oranı kullanılmaktadır. Stanford üniversitesi tarafından 2008 yılında geliştirilen modelde tümör boyutu, LVI, ve en geniş SLN metastazının boyutunu kullanmaktadır. Gür et. al. tarafından 2010 yılında Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu MF08-01 Protokolu, kapsamında gerçekleştirilen çalışmada geliştirilen formülde LVI, OMS ve pozitif SLN oranı kullanılmaktadır.[3,13,14,15]

MSKCC nomogramın patalojik parametrelerin tamamının bilinmediği durumlarda uygulanamayacağı gibi bir sınırlamasının olduğu rapor edilmiştir. Her ne kadar bazı Avrupa ülkelerinde doğruluğunun validasyonu yapılmış olsa da, farklı popülasyonlardaki hasta

karakteristikleri ve tedaviye yaklaşımlar aynı değildir.[13] Bazı çalışmalarda nomogram sınırlı bir tahmin kesinliği sağladığı sergilemiştir.[3]

MSKCC modelinin bir takım sınırlamaları vardır. KALND'de çıkarılan nodlar sadece rutin patolojik analizle incelenmiştir.. Diğer araştırmacılar, eğer non-SLN'ler seri *sectioning* ve İHK ile incelenirse KALND'de non-SLN metastazı belirlenen hasta oranlarının yükseldiğini göstermiştir. İleri patolojik analizle değerlendirmenin modeli değiştireceği açıktır.[12]

MSKCC modelinin bir başka sınırlaması da verilerinde nodal metastazda boyutunun belirlenmemiş olmasıdır. AJCC Kanser Evreleme El Kitabı, 6. baskısında artık önemli bir evre (dolayısıyla prognoz) belirleyici faktör olarak metastaz boyutu da yer almaktadır. Ancak birçok vakaya, nod içindeki malignant hücrelerin dağılım örüntüsündeki farklılıklar nedeniyle, bir boyut atamakta güçlük çekilmiştir. MSKCC çalışmasında kullanılan verilerdeki bir diğer potansiyel zayıflık da, özellikle ilave non-SLN metastazı riski düşük olarak görülen bazı hastaların KALND geçirmemiş ve dolayısıyla modele katılmamış olmalarıdır.[12] Son olarak, elbette ki bu model mükemmel değildir. İlk modelde ROC eğrisi altında kalan alan prospektif popülasyonda 0.77'dir. Bu da demektir ki, eğer rasgele biçimde iki kadın seçecek olursak ve bu kadınların birinde en az bir pozitif non-SLN varsa, diğerinde ise tümü negatifse, nomogram %77 ihtimalle pozitif kadın için daha yüksek bir olasılık tahmin edecektir.[13]

MSKCC nomogramının validasyonu amacı ile birlikte farklı bir hasta popülasyonuna daha uygun bir model oluşturmayı amaçlayan çalışmalardan bir diğeri de Cambridge Üniversitesi çalışmasıdır. MSKCC nomogramı bu çalışma grubuna uygulandığında AUC değeri %68 olarak hesaplanmıştır. Bu değer literatürde bildirilmiş %74-77 aralığındaki performanslara yakın olsa da, %70'in altndaki değerler iyi bir performans olarak

nitelenemeyeceğinden, MSKCC nomogramının Cambridge hasta popülasyonunda yetersiz bir performans sağladığı sonucuna varılmıştır. Cambridge hasta popülasyonunda baskın olan tahmin faktörlerinin belirlenmesinin ardından, sadece üç değişkene dayalı daha basit bir formül gelitirilerek bu popülasyon üzerinndeki performansı sınanmıştır.[3]

Model için dış validasyon verisinin bulunmamasna rağmen, beş katlı çapraz validasyonda modelin ROC eğrisi altıdaki alanı (AUC) %94 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, geliştirilen modelin, Cambridge hasta popülasyonunda, MSKCC nomogramına göre daha iyi bir tahnin yetneği sağladığını göstermiştir. Bu modelin bağımsız ve daha büyük bir veritabanında validasyonunun yapılması ve muhtemelen iyileştirilmesi arzulanabilir. [3]

Gür et al. çok merkezli çalışmada pozitif SLN biyopsili meme kanseri hastalarındaki NSLNM tahmini için kullanılan 4 farklı nomogramın tahmin yeteneklerini ölçmektedir. MSKCC nomogramının çok sayıda çalışmada validasyonu gerçekleştirilmiştir.[13,16,17,18,19,20-23]Literatürdeki 16 validasyon çalışmasının 5'i dışında tümünde MSKCC nomogramının AUC değeri 0.7'nin üzerindedir. MSKCC aynı zamanda Stanford tarafından valide edilmiştir (AUC=0.77), ancak Cambridge tarafından valide edilemiştir (AUC=0.68). Gür et. al'ın çok merkezli çalışmasında MSKCC nomogramı Türk meme kanseri popülasyonunda NSLNM olasılığını başarılı biçimde tahmin edebilmiştir. Gür'de *frozen section* yöntemi %97.6 hastaya uygulanmıştır ve SLN metastazı *frozen section* yöntemiyle %94'ünde belirlenmiştir.

Cambridge modeli henüz, Gür et al. çalışması dışında, başka merkezlerde valide edilmemiştir. Stanford'ın validasyonu ise gerçekleştirilmiştir. Gür et al çalışmasındaki hastaların OMS ve mikrometastaz ortalamalarının Cambridge ve Stanford'dan farklı olmasına rağmen, her iki model de Türk meme kanseri popülasyonunda NSLNM olasılığını başarıyla tahmin edebilmiştir. Cambridge AUC değeri 0.71, Stanford'ın AUC'si ise 0.73

olarak hesaplanmıştır. Gür, Tenon'un da validasyonunu gerçekleştirmiştir (AUC = 0.582) ancak Tenon skoru çalışma popülayonunda kötü performans sergilemiştir.[13]

Validasyon çalışmasının ardından geliştirilen ve Cambidge modeline benzer üç değişkenli modelin çalışmaya dahil Türk meme kanseri popülasyonunda AUC değeri 0.8023 olarak belirlenmiştir ki bu da çalışmada kullanılan diğer modellerin üzerinde iyi bir tahmin yeteneğini göstermektedir.[13]

Tenon hastanesinde gerçekleştirilen çok değişkenli analizde, SLN metastazının boyutunun, non-SLN durumu için en iyi tahmin faktörü olduğu düşünülmektedir ($p < 0.01$). SLN mikrometastazlı (<2mm) kadınların sadece %14'ünde non-SLN metastazı görülürken SLN makrometastazlı (2mm) kadınlarda bu oran %40 olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada, primer tümör boyutunun da belirgin şekilde non-SLN tutulumu riskini ekilediğini gösterilmiştir. Hesaplanan risk tahmini, pT1a,b tümörlü hastalarda %0, pT1c tümörlü hastalarda %17 ve 20mm'den büyük tümörlü hastalarda %67 olarak gözlenmiştir. Chu ve ark. tarafından bildirilen 157 vakalık dizide non-SLN tutulumu oranı T1b tümörlerde %13 iken T2 tümörlerde %38 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada belirlenen üçüncü tahmin faktörü ise pozitif SLN'lerin alınan tüm SLN içindeki oranıdır ($p < 0.03$). Günümüze dek yapılmış çalışmaların sadece birinde bu parametre incelenmiştir.[15] Pozitif SLN'li 702 hastayı kapsayan çalışmalarında Van Zee et. al., negatif SLN sayısının non-SLN durumuyla belirgin bir ilişkisi olduğunu bulmuşlardır ($p < 0.001$).[12]

Lenfovasküler invazyon, kötü prognozu gösteren bir faktördür ve nodal evre ile korelasyonu vardır. Tenon çalışmasında da, sadece tek değişkenli analizde de olsa, pozitif SLN'li hastalarda daha yüksek non-SLN tutulum ihtimali ile belirgin olarak ilişkiliydi ($p < 0.006$). Lenfovasküler invazyonun non-SLN tutulumuyla ilgili bağımsız bir risk faktörü olduğu nadiren belirlenmiştir.[15]

Tenon hastanesi, çok değişkenli analiz sonuçlarına göre belirlenen üç ana tahmin faktörüne dayalı olarak, bir aksilla puanlama sistemi geliştirmiştir. Diğer çalışmalarla elde edilebilen risk yüzdelerinin aksine bu model 0 – 7 aralığında bir risk puanı sunmaktadır. Tenon hasta popülasyonuna uygulandığında, 3.5 veya daha düşük puan toplayan hastaların negatif non-SLN'leri olması ihtimali %97,3'dir. Kullanımı, bu yönteden diğer modellerden biraz daha zor olan bu modelin, bir başka zayıf yanı da nodal metastaz derecesini hesaba katmamasıdır. Literatürde genel olarak, SLN metastaz boyutunun non-SLN metastazı için önemli bir tahmin parametresi olduğu düşünülmektedir. Bu skorun diğer bir sınırlaması da, tahminde güçlü bir faktör olan, SN metastazının ekstrakapsüler ekstansiyonunu hesaba katmamasıdır. Bunun nedeni ise, yazarların kurumlarında SLN metastazının eksrakapsüler ekstansiyonunun görüldüğü vakalara ALND uygulanması gerektiğine inanıldığından söz konusu çalışmaya dahil edilmemiş olmalarıdır.[10]

Tenon grubundaki pozitif SLN'li hastaların yaklaşık üçte birinde non-SLN metastazı vardır. Bu da ALND'nin bu gruptaki pozitif SLN'li hastaların çoğununda bir yarar sağlamadığını göstermektedir. Pozitif SLN biyopsisi sonrasında yapılan KALND'nin hastaların klinik sonuçları üzerinde belirgin herhangi bir etkisi olup olmadığını belirlemeyi sağlayacak prospektif randomize denemelerin sonuçları elde edilene kadar bu model kullanılabilir ve ALND'den kaçınılabilecek bir hasta altgrubu belirlenmesine yardımcı olabilir. Ancak pozitif SLN biyopsili ve 3,5'ten küçük veya eşit aksilla puanı olan hastalara ALND yapılmasından vazgeçilmesini önerilebilinmesi için bu modelin prospektif olarak çok sayıda hastadan oluşan bir gruba uygulanması gerekir.[10]

Nomogramların uygulandıkları merkezler veya hasta gruplarına gore farklı performans sergilemesinin başlıca nedeni SLN'lerin histopatolojik değerlendirmesinde farklı yöntemler kullanılması, disseke edilen SLN sayılarının farklılığının yanında yaş ve

mikrometastaz gibi parametrelerin kullanımıdır. SLN olarak alınan nod sayıları ve SLN metastazlarının intraoperatif değerlendirme yöntemleri merkezden merkeze farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenlerle, bir nomogram, en iyi performansı, geliştirildiği merkezde göstermektedir ve diğer merkezlerde kullanımının değerlendirilerek doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.[13]

Nomogramların uygulandıkları merkezler veya hasta gruplarına göre farklı performans sergilemektedir. Bu durumun başlıca nedenleri, SLN'lerin histopatolojik değerlendirmesinde farklı yöntemler kullanılması, disekte edilen SLN sayılarının farklılığının yanında yaş ve mikrometastaz gibi parametrelerin kullanımıdır. SLN olarak alınan nod sayıları ve SLN metastazlarının intraoperatif değerlendirme yöntemleri merkezden merkeze farklılık gösterebilmektedir.[3,12,13,14,15]

Bu nedenlerle, bir nomogram, en iyi performansı, geliştirildiği merkezde göstermektedir ve diğer merkezlerde kullanımının değerlendirilerek doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.[13] Ayrıca, ırklar arası meme kanseri biyolojisi farklılık gösterdiğinden, bu nomogramların değişik ırklarda denenmesi gerekli olup ancak özgüllük ve duyarlılıklarına bakılarak kullanılıp kullanılmayacaklarına karar verilebilir.

Bu nedenle biz de kendi hasta grubumuzda literatürde tanımlanmış nomogramlar kullanılarak uygunluklarını belirlemeyi amaçladık. Yapılan çalışmada bizim hasta grubumuzda nomogramlar değerlendirildiğinde:

MSKCC nomogramına göre %100 duyarlılık ve %100 özgüllük sağlamak için kesme noktası %53 olmaktadır ki bu oran oldukça yüksektir. Kabul edilebilir bir oran değildir.

Cambridge nomogramında ise %100 duyarlılık ve %50 özgüllük için kesme noktası %18'dir. Duyarlılık oldukça iyidir ancak özgüllük ise %50'dir ki bu yanlış pozitiflik oranı

oldukça yüksektir. %18'lik risk üzerindeki hastalarda %50'lik yanlış sonuç kabul edilebilir bir değer değildir.

Stanford nomogramında duyarlılığın %78,6, özgüllüğün %67,9 olduğu kesme değeri %52'dir. MSKCC gibi oldukça yüksek ve kabul edilemez bir yüzdedir.

Tenon nomogramında orjinal çalışmada 3,5 altındaki skorda negatif non-SLN oranı %97,3'tür. Bizim çalışmada da 3,75'lik skorda %100 duyarlılık ve %82 özgüllük saptanmıştır ki bu oranlar orjinal çalışma ile benzerlik göstermektedir. Vaka serisinin sayısı düşük olduğu için kesin bir sonuç verilememekle birlikte kullanılması uygun bir nomogram olduğunu söyleyebiliriz.

Gür et. al. nomogramında ise %100 duyarlılık ve %57 özgüllük için kesme değeri %7,5 iken %57 duyarlılık ve %89 özgüllük için kesme değeri %17,5'tir. %7,5'lik kesme değerinde duyarlılık %100 iken özgüllük yani yanluş pozitiflik oranı %50 civarındadır.

Non-SLN pozitifliğini belirlemek için daha önceki nomogramlarda kullanılan parametreler ve meme kanserinde kullanılan prediktif değerler istatistiksel olarak değerlendirildi. Sonuç olarak patolojik tümör boyutu, pozitif SLN sayısı ve LVI durumu değerleri non-SLN pozitifliğini belirlemede en değerli parametreler olarak belirlenmiştir. Non-SLN pozitifliğini tahmin etmek için kullanılacak olan nomogramda patolojik tümör boyutu, pozitif SLN sayısı ve LVI durumunun kullanlması gereken parametreler olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

- Nomogramlar geliştirildikleri merkezde en güvenilir ve uygun sonuçları vermektedir.
- Nomogramlar geliştirildekleri toplum için uygundur ve farklı ırklarda kullanıldıklarında aynı sonuçları vermeyebilirler.
- Nomogramların oluşturulması için yapılan çalışmalarda vaka sayısı kısıtlı olduğu için genel uygulamada kullanılması mümkün olmamaktadır.
- Mevcut nomogramlar SLN pozitif gelen ve tamamına KALND yapılan 42 hastalık vaka serimizde denenmiştir. Tenon haricindeki nomogramların bizim hastalarımızda non-SLN pozitifliği tahmininde yetersiz olduğu tespit edilmiştir.
- Tenon nomogramında bulunan kesme değeri orjinal makalede önerilenle eşdeğer bulunmuştur.
- Bizim 42 vakalık hasta serimizde patolojik tümör boyutu, pozitif SLN sayısı ve LVI durumu değerlerinin non-SLN pozitifliğini tahminde mutlak kullanılması gerektiği saptanmıştır.
- Nomogramların oluşturulmasına ve farklı ülkelerde yapılan validasyon çalışmalarına rağmen SLN pozitif olan hastalarda KALND yapılmayan grubun uzun dönem sonuçları bilinmemektedir.Bu sebeplerle kullanılmaları hala akademik çalışmalar düzeyindedir.

7. KAYNAKLAR

1. *Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: URL: http://globocan.iarc.fr*

2. *Özmen V, Dünya'da Ve Türkiye'de Meme Kanseri. Meme Sağlığı Dergis. 2008; 1:vii-x*

3. *Provenzano PE, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. British Journal of Surgery 2008; 95: 302–309*

4. *Özçınar B, Güler SA, Özmen V, Güllüoğlu BM, Kocaman N, Özkan M, et. al. Meme Kanserinde Lokal/Bölgesel Tedavi Sonrasi Görülen Komplikasyonlar ve Bunların Hasta Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri. Meme Sağlığı Dergisi. 2010 Cilt: 6 .Sayı: 1: 9-16*

5. *Baylan E, Meme Kanserli Hastalarda Sentinel Lenf Nodu Patolojik Tayini ve Prognostik Önemi. Uzmanlık Tezi. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü. İstanbul. 2007*

6. *İşgör A. Meme ile ilgili genel bilgiler. Available from: URL: http://www.adnanisgor.com/meme3genell bilgikonu.html*

7. *Can MF, Görgülü S, Yağcı G, Açıkel CH, Uzar Aİ, Peker Y et. al. Aksiller Lenf Nodu Negatif Meme Kanserli Hastalarda Çıkarılan Lenf Nodu Sayısının Prognostik Önemi. Fırat Tıp Dergisi 2007;12(2): 102-106*

8. *Bulak H, Aksiler Disseksiyon, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri. 2000. 20*

9. *Martin JK. Axillary Dissection. Operative Techniques in General Surgery. Vol 2. No 2 (June). 2000: pp 152-160*

10. *Özçınar B, Müslümanoğlu ME, İğci A, Gürdal SO, Yavuz E, Keçer M et. al. Clinical Importance Of Micrometastasis in Sentinel Lymph Node. Meme Sağlığı Dergisi. 2009. Cilt: 5 Sayı: 4; 204-207*

11. *Koçdor ME, Sevinç Aİ, Bekiş R, Canda T, Saydam S, Harmancooğlu Ö. Bekçi Lenf Düğümü Biyopsisinde Farklı Enjeksiyon Tekniklerinin Başarı Oranları. Meme Sağlığı Dergisi. 2007. Cilt: 3 Sayı: 3*

12. *Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK. A Nomogram for Predicting the Likelihood of Additional Nodal Metastases in Breast Cancer Patients With a Positive Sentinel Node Biopsy. Annals of Surgical Oncology. 10(10):1140–1151*

13. *Gür AS, Unal B, Özbek U, Özmen V, Aydoğan F, Gökgöz S. Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. EJSO. 36. 2010. p.30-35*

14. *Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S. et. al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. BMC Cancer. 2008. 8:66*

15. *Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. Breast Cancer Research and Treatment. 2005. 91: 113–119*

16. *Moghaddam Y, Falzon M, Fulford L, Williams NR, Keshtgar MR. Comparison of three mathematical models for predicting the risk of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. British Journal of Surgery. 2010. 97: 1646–1652*

17. *Sanjuan A, Escaramis G, Vidal-Sicart S, Illa M, Zanon G, Pahisa J. Predicting Non-Sentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Involvement: Evaluation of Two Scoring Systems. The Breast Journal. Volume 16 Number 2. 2010. 134–140*

18. *Fougo JL, Afonso M, Senra FS, Dias T, Leal C, Araújo C. Et. al. Predictive factors for non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel node: should we consider sentinel node-related factors?. Clin Transl Oncol. 2009. 11:165-171*

19. *Douglas-Jones GA, Newcombe RG, Mansel RE. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. European Journal of Cancer. 40, 2004. 1731–1737*

20. *Hanley JA, McNeil BJ. The Meaning and Use of the area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. Radiological Society of North America Inc. Radiology. vol.148, No:1, Apr. 1982, p.29-36*

21. *van la Para RFD, Ernst MF, Bevilacqua JLB, Mol SJJ, Van Zee KJ, Broekman JM et. al. Validation of a Nomogram to Predict the Risk of Nonsentinel Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients with a Positive Sentinel Node Biopsy: Validation of the MSKCC Breast Nomogram. Ann Surg Oncol, 2009. 16:1128–1135*

22. *Hidar S, Harrabi İ, Benregaya L, Fatnassi R, Khelifi A, Benabdelkader A. Validation of nomograms to predict the risk of non-sentinels lymph node metastases in North African Tunisian breast cancer patients with sentinel node involvement. The Breast, 20 (2011) p.26-30*

23. *Coutant C, Rouzier R, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, Seince N et. al. Validation of the Tenon breast cancer score for predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis: a prospective multicenter study. Breast Cancer Res Treat, 2009. 113:537–543*

24. *Baron M, Teig B, Laberge-Le Couteulx S. Breast cancer. Against models to predict non-sentinel lymph node status. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 38. 2010. 637–639*

25. *Scow JS, Dengim AC, Hoskin TL, Reynolds C, Boughey JC. Assessment of the Performance of the Stanford Online Calculator for the Prediction of Nonsentinel Lymph Node Metastasis in Sentinel Lymph Node-Positive Breast Cancer Patients. Cancer, Sept. 15, 2009, p.4064-4070*

26. *Jamal MH, Rayment JH, Meguerditchian A, Doi SAR, Meterissian S. Impact of the Sentinel Node Frozen Section Result on the Probability of Additional Nodal Metastases as Predicted by the MSKCC Nomogram in Breast Cancer. Jpn J Clin Oncol, 2010,*

27. *Aktekin A, Güneş P, Sağlam A. Meme Karsinomlu Ve Sentinel Lenf Nodu Tutulumu Olan Hastalarda Sentinel Olmayan Lenf Nodu Tutulumunu Etkileyen Faktörler. Meme Sağlığı Dergisi, 2008 Cilt: 4 Sayı: 1, p.34-37*

28. *Kapur U, Rubinas T, Ghai R, Sinacore J, Yao K, Rajan PB. Prediction of nonsentinel lymph node metastasis in sentinel node–positive breast carcinoma. Annals of Diagnostic Pathology, 11, 2007, 10–12*

29. *Werkoff G, Lambaudie E, Fondrinier E, Levèque J, Marchal F, Uzan M et. al. Prospective Multicenter Comparison of Models to Predict Four or More Involved Axillary Lymph Nodes in Patients With Breast Cancer With One to Three Metastatic Sentinel Lymph Nodes. Journal of Clinical Oncology, Volume 27, Number 34, 2009, p.5707-5712*

30. *D'Eredità G, Troilo LV, Giardina , Napoli A, Rubini G, Fischetti F et. al. Tommaso Berardi, "Sentinel Lymph Node Micrometastasis and Risk of Non–Sentinel Lymph Node Metastasis: Validation of Two Breast Cancer Nomograms. Clinical Breast Cancer, Dec. 2010, p.445-451*

31. *van den Hoven GP. Kuijt, AC. Voogd, M,. van Beek PM, Roumen R. Value of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in clinical decision making for sentinel lymph node-positive breast cancer. British Journal of Surgery, 2010; 97: 1653–1658*

32. *Zaralı O, N Karaman, Cihangir Ozaslan, Sevinc Huseyinova, Mehmet Altınok, "Long-Term Complications Associated with Mastectomy and Axillary Dissection - Mastektomi ve Aksiller Disseksiyon Sonrası Uzun Dönem Komplikasyonlar ", Acta Oncologica Turcica 2009; 42: 17-23*

33. *Deifalla AH, Surgical Anatomy of the Breast. CMMS, Arabian Gulf University, 2010 (İnternet)*

34. *Özmen V, Karanlık H, Asoğlu O, İğci, Muslumanoğlu, M. Kecer, S. Tuzlalı, A. Mudun, M. Parlak. Sentinel Lenf Nodülünde Mikrometastaz Olan Meme Kanserli Hastalarda Aksiller Disseksiyon Gerekli Midir?. Meme Sağlığı Dergisi. 2005 Cilt:1 Sayı:1; 12-17*

35. *Demirbaş SF, Yıldırım Ş, Kurt Y, Akın ML, Erken ÇT. Evre Meme Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Yeri; Aksiller Disseksiyonun Yerini Alabilir mi?. Erciyes Tıp Dergisi, (Erciyes 119 Medical Journal) 26 (3) 119-125, 2004*

36. *Tomak L, Bek Y. İşlem karakteristik eğrisi analizi ve eğri altında kalan alanların karşılaştırılması. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 26 , 2009*

37. *Taneri F, Kurukahvecioglu O, Akyurek N, Tekin EH, İlhan MN, Çifter Ç. Microanatomy of Milk Ducts in the Nipple. Eur Surg Res, 2006;38:545–549*

38. *Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. Ann Surg Oncol 2005;12:654–9.*

39. *Smidt ML, Strobbe LJ, Groenewoud HM, der Wilt GJ, Van Zee KJ, Wobbes T. Can surgical oncologists reliably predict the likelihood for non-SLN metastases in breast cancer patients? Ann Surg Oncol, 2007;14:615–20.*

8. ÖZET

Sentinel Lenf Nodu Metastazı Olan Meme Kanserli Hastalarda Non-Sentinel Lenf Nodu Metastazı İhtimalini Belirlemede Kullanılan Nomogramların Retrospektif Validasyon Çalışması

Bu çalışma tek merkezli retrospektif bir veritabanında pozitif sentinel lenf nodu (SLN)' biyopsili meme kanseri hastalarındaki 'non-sentinel lenf nodu metastazını (NSLNM) tahmin etmekte kullanılan beş farklı modelin validasyonunu gerçekleştirmek ve kendi hasta popülasyonumuzda NSLNM insidansında etkili tümör özeliklerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Ocak 2007- Mart 2011 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda meme kanseri için SLN biyopsisi geçirmiş 197 hastadan SLN metastazı görülen 42'si ile ilgili 26 parametre incelenmiştir. Hasaların tamamında KALN uygulanmıştır. Hastalara MSKCC, Stanford, Cambridge, Tenon ve Gür et. al. tarafından geliştirilmiş tahmin modelleri uygulanmıştır. Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi altındaki alan, her bir nomogram için hesaplanmıştır. Ayrıca Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher exact test.i kullanılarak bizim popülasyonumuzda NSLNM tahmininde en yüksek etkiye sahip parametreler belirlenmiştir.

Pozitif SLN'li 42 hastadan 14'ünde non-SLN metastazı bulunmaktaydı. MSKCC, Cambridge, Stanford, Tenon ve Gür et. al. modellerinden bizim hasta serimize en uygun değerler Tenon modelinden elde edilmiştir. Ki-kare analizinde; genel patolojik tümör boyutu, lenfovasküler invazyon (LVI) ve pozitif SLN sayısı, non-SLN pozitifliğini tespitte istatistiksel olarak anlamlı bulundu..

Tenon modelinde verilen düşük riskli grup ile bize bulunan skorlar sırasıyla 3,5 ve 3,75 idi ancak diğer modellerde yanlış pozitiflik değerleri kabul edilemeyecek kadar yüksek ya da özgüllük ve duyarlılık değerleri düşüktü. Kendi popülasyonumuzdaki tümör özellikleri üzerinde yapılan incelemede patolojik tümör boyutu, pozitif SLN sayısı ve LVI durumu pozitif non-SLN tahmininde mutlak kullanılması gereken parametreler olarak belirlendi. Hasta sayısı azlığı nedeniyle bulunan sonuçlar daha büyük serilerde tekrar kontrol edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Sentinel lenf nodu, Non-sentinel lenf nodu, Metastatik meme kanseri

9. SUMMARY

Retrospective Validation of Nomograms Used In the Prediction of Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients With Sentinel Lymph Node Metastasis

The aim of this study was to validate five models used to predict non-sentinel lymph node metastasis (NSLNM) in patients positive at SLN biopsy in a single center retrospective database and to identify tumor characteristics effective in the prediction of NSLNM incidence in our own patient population.

Twenty-six parameters related to 42 patients diagnosed with positive SLN's out of 197 patients who have undergone SLN biopsy for breast cancer between January 2007 and March 2011 at the Gazi University School of Medicine, Department of General Surgery have been examined. All patients have received Completion Axillary Lymph Node Dissection (CALND). The predictive models developed by the MSKCC, Stanford University, Cambridge University, Tenon Hospital and Gür et. al. have been applied. The area under the *Receiver Operating Characteristics* (ROC) curve has been calculated for all the nomograms. In addition, parameters with the highest predictive effect in our population have been determined using the Pearson chi-squared and Fisher exact tests.

Fourteen of 42 SLN positive patients had non-SLN metastasis. Among the MSKCC, Cambridge, Stanford, Tenon and Gür et. al models, the best predictive values were obtained from the Tenon model. In chi-squared analysis, pathological tumor size, lymphovaskuler invasion (LVI) status and the number of positive SLN's were found to be statistically significant in the prediction of non-SLN positivity.

Scores for the low risk group in the original series and our series for the Tenon model were 3.5 and 3.75 respectively but the false positive rates for the other models were either unacceptably high or their sensitivity and specificity values were unacceptably low. In our evaluation of tumor characteristics for our population, pathological tumor size, LVI status and the number of positive SLN's detected were determined to be parameters which must be used in the prediction of non-SLN metastasis. Due to the limited size of the patient population used in this study, our findings should be verified in larger series..

Keywords: Sentinel lymph node, Non-sentinel lymph node, Metastatic breast cancer

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı **:** Seçil

Soyadı **:** Soydan Özkaptan

Doğum Yeri ve Tarihi **:** Ankara, 22 Mart

Eğitim:

- 2011 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D. ,Uzmanlık Eğitimi
- 2003 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Doktoru

Yabancı Dili **:** İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri

Soydan-Özkaptan, S., Leventoğlu, S., Ege, B., Bozkurt, S., Menteş, B., Aytaç, B. Modifiye Hanley prosedürü ile atnalı (horseshoe) fistül tedavisi: Gazi Üniversitesi deneyimleri. Seçkin Sözel Bildiri. XIII. Ulusal Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi. 18-22 Mayıs 2011