PRİMER MEME TÜMÖRÜNÜN BOYUT, SUBTİP, Kİ-67 İNDEKSİ VE PET-CT'DEKİ SUV-MAX DEĞERİNİN AKSİLLER STATUSUN PRE-OPERATİF DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ YERİ

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

PRİMER MEME TÜMÖRÜNÜN BOYUT, SUBTİP, Kİ-67 İNDEKSİ VE PET-CT'DEKİ SUV-MAX DEĞERİNİN AKSİLLER STATUSUN PRE-OPERATİF DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ YERİ

Dr. Yunus ANACUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

PRİMER MEME TÜMÖRÜNÜN BOYUT, SUBTİP, Kİ-67 İNDEKSİ VE PET-CT'DEKİ SUV-MAX DEĞERİNİN AKSİLLER STATUSUN PRE-OPERATİF DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ YERİ

2021

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

PRİMER MEME TÜMÖRÜNÜN BOYUT, SUBTİP, Kİ-67 İNDEKSİ VE PET-CT'DEKİ SUV-MAX DEĞERİNİN AKSİLLER STATUSUN PRE-OPERATİF DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ YERİ

Dr. Yunus ANACUR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fazilet ERÖZGEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimime katkılarını esirgemeyen, daima yol gösteren klinik şefimiz değerli hocam Op. Dr. Muzaffer AKINCI'ya,

Gerek eğitimim konusunda gerekse tez hazırlığı sürecinde daima yanımda olan, yardımlarını asla esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Fazilet ERÖZGEN başta olmak üzere, üzerimde emekleri büyük tüm eğitim görevlisi, başasistan, uzman ağabeylerime ve ablalarıma,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve diğer sağlık çalışanlarımıza,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi zorlu Genel Cerrahi asistanlığım süresince de gücüm ve desteğim olan, varlığımı borçlu olduğum anne ve babama, beraber büyüdüğümüz ancak her konuda olduğu gibi eğitim hayatımda da önderliğini asla esirgemeyen, yol gösteren kıymetli büyüğüm, ağabeyim Av. Sebahaddin ANACUR'a, karakterleri ve başarılarıyla bizleri daima gururlandıran, aynı zamanda meslektaşlarım olan değerli kardeşlerim Dr. Büşra ANACUR ve İstanbul Tıp Fakültesi öğrencilerinden Dr. Ahmet Melih ANACUR'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLOLAR DİZİNİ v

RESİMLER vi

ÖZET vii

ABSTRACT viii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Memenin Embriyoloji ve Anatomisi 2

2.1.1. Meme Embriyolojisi 2

2.1.2. Meme Anatomisi 3

2.1.2.1. Memenin Arteri ve Venleri 5

2.2. Lenf Nodu'nun Anatomik Yapısı 6

2.2.1. Memenin Lenfatik Drenajı 6

2.3. Memenin İnervasyonu 9

2.4. Aksilla 10

2.5. Meme Kanseri 11

2.5.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi 11

2.5.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri 11

2.5.3. Meme Kanserinde Evreleme ve Prognoz 14

2.6. Meme Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemleri 18

2.6.2. Ultrasonografı 20

2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme 21

2.6.4. Meme Kanseri Tanı ve Evrelemesinde PET/CT 22
3. MATERYAL VE METOD 23
3.1. Verilerin Analizi: 23
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 32
KAYNAKLAR 38
ÖZGEÇMİŞ 48
ETİK KURUL SAYFASI 49

KISALTMALAR

ACR : American College of Radiology

ACS : American Cancer Society

AJCC : American Joint Commitee on Cancer

BI-RADS : Breast Imaging Reporting and Data System

ER : Östrojen

MG : Mamografi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

PR : Progesteron

SLN : Sentinel Lenf Nodu

USG : Ultrasonografi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. AJCC Kanser TNM Sınıflaması 14

Tablo 2. Meme Kanserinde TNM Sınıflaması 15

Tablo 3. Değişkenlere Ait Ortalama ve Standart Sapma Değerleri 24

Tablo 4. Hastalara Uygulanan İşlemlerin ve Sonuçlarının Dağılımları 24

Tablo 4. Devam 25

Tablo 4. Devam 26

Tablo 4. Devam 27

Tablo 5. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile Çeşitli Değişkenlerin Karşılaştırılması .. 27

Tablo 6. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile CA SUB Tiplerinin Karşılaştırılması 28

Tablo 7. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile Yapılan Ameliyatların Karşılaştırılması 28

Tablo 8. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile USG'de Aksilla Durumunun Karşılaştırılması 29

Tablo 9. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile MG'de Aksilla Durumunun Karşılaştırılması 29

Tablo 10. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile MR'da Aksilla Durumunun Karşılaştırılması 29

Tablo 11. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile PET Aksilla Durumunun Karşılaştırılması 30

Tablo 12. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile TM Grade Durumunun Karşılaştırılması 30

Tablo 13. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile Aksilla Biyopsi Durumunun Karşılaştırılması 30

Tablo 14. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile İn SİTU CA Varlığının Karşılaştırılması 31

ŞEKİLLER

Şekil 1.Glanduler Loblar, Laktiferöz Duktuslar ve Laktiferöz Sinüsler (Macéa, 2006) 4

Şekil 2. Memenin Vasküler Yapısı (Blood supply of female reproductive system, 2012) 5

Şekil 3. Lenf Nodları (Hadley, 2007)..... 9

Şekil 4. Memenin İnervasyonu (Macéa, 2006) 10

ÖZET

Amaç: Araştırmanın amacı; yapılacak olan meme kanseri ameliyatlarında, ameliyat öncesi dönemde tümörün boyut ve moleküler özelliklerinin ve yapmış olduğumuz radyolojik incelemelerin aksillaya yapacağımız girişimde etkisini tespit etmektir.

Materyal ve Metot: Çalışma retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı türde bir çalışmadır. Çalışmanın örneklemini 01.02.2016 ile 31.12.2020 yılları arasında genel cerrahi kliniğinde meme kanseri tanısıyla yatmış ve cerrahi girişim yapılmış 81 kadın hasta oluşturmaktadır. Hastalara ait veriler (ameliyat öncesi tümörün boyutu, Ki-67 indeksi, subtip ve PET-CT'de SUV-Max değeri ve varsa aksiller metastazdaki SUV-Max değerleri) arşiv ve laboratuvar bilgilerinden derlenmiştir.

Bulgular: Nihai aksilla patoloji sonucu PET aksilla SUV max, MR'da aksilla durumu, PET aksilla durumu ve aksilla biyopsi durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: PET/CT histolojik örneklemeye tam bir alternatif olmamakla birlikte seçilmiş hastalarda preoperatif dönemde uygulandığında önemli bir klinik role sahip olabilir. Bunun için bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Ki-67, PET-CT, Subtip, SUV-Max

ABSTRACT

Objective: Purpose of the research; to determine the effect of the size and molecular features of the tumor and the radiological examinations we have performed on the axilla in the breast cancer surgeries to be performed.

Materials and Methods: The study is a retrospective, cross-sectional and descriptive study. The sample of the study consists of 81 women who were hospitalized with the diagnosis of breast cancer in the general surgery clinic between 01.02.2016 and 31.12.2020 and underwent surgical intervention. Patient data (preoperative tumor size, Ki-67 index, subtype and SUV-Max value in PET-CT and SUV-Max values in axillary metastasis, if any) were compiled from archive and laboratory information.

Results: A statistically significant difference was found in the comparison of the final axilla pathology result, PET axilla SUV max, axilla status on MR, PET axilla status and axilla biopsy status ($p<0.05$).

Conclusion: Although PET / CT is not a complete alternative to histological sampling, it may have an important clinical role when applied in the preoperative period in selected patients. For this, more studies are needed in this area.

Keywords: Breast Cancer, Ki-67, PET-CT, Subtype, SUV-Max

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda %30 görülme sıklığı ile en sık görülen malign tümör olup %18 ile kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1). Erkeklerde de izlenmekle birlikte kadınlarda 100 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir (2). Ancak meme kanserine bağlı mortalite birçok ülkede giderek azalmaktadır. Bu durumun en önemli nedeni taramada kullanılan görüntüleme yöntemleri ile meme kanserine erken evrede tanı konulabilmesidir. Özellikle erken evre meme kanserleri, gelişmiş ülkelerde %80 den fazla sağ kalıma sahip hatta potansiyel olarak tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bunun yanı sıra sürekli geliştirilen medikal tedaviler de meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltmıştır (3).

Yaşam kalitesinin arttırılması ve ortalama yaşam süresinin uzatılması açısından erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Erken tanı için tarama yöntemleri geliştirilmiştir. Mamografi (MG), toplum taramasında kullanılan ve meme kanserine bağlı ölümleri azalttığı gösterilen tek görüntüleme yöntemidir. Meme ve aksilla incelemesinde MG dışındaki temel görüntüleme yöntemleri ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. MRG, meme incelemesi için en sensitiv yöntemdir (4).

Meme kanseri evrelemesinde günümüzde AJCC (American Joint Commitee on Cancer) tarafından belirlenen TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamada tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz durumu dikkate alınmaktadır (5).

Meme kanserli olgularda aksiller lenf nodu tutulumu, prognozun belirlenmesi ve tedavi yöntemine karar verilmesi açısından oldukça önemlidir. Aksiller tutulumu göstermede günümüzde yaygın olarak Sentinel Lenf Nodu (SLN) biyopsisi kullanılmakta olup bu yöntem yüksek doğruluk oranına sahiptir ve daha az invaziv bir yöntem olarak aksiller lenf nodu diseksiyonunun yerini almıştır (6). Bununla birlikte, aksiller evreleme non-invaziv görüntüleme yöntemleri ile yapılabildiği taktirde SLN biyopsisi zorunluluğu da azaltılabilir (7).

Araştırmanın amacı; yapılacak olan meme kanseri ameliyatlarında, ameliyat öncesi dönemde tümörün boyut ve moleküler özelliklerinin ve yapmış olduğumuz radyolojik incelemelerin aksillaya yapacağımız girişimde etkisini tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyoloji ve Anatomisi

2.1.1. Meme Embriyolojisi

Dördüncü gelişim haftasında midklavikular-pubik hatta yer alan süt çizgisi üzerinde iki adet meme sırtı adı verilen ektodermal kalınlaşma meydana gelir. Beşinci hafta boyunca meme sırtları alttaki dermis tabakasındaki primer tomurcuklara doğru büyür (8). Fetal gelişimin 5.haftasında ektodermden belirginleşen 2. ventral banttan vücut duvarı boyunca aksilladan uyluğun proksimal kısmının medial yönüne kadar iki taraflı bir kalınlaşma görülür. Bunlar potansiyel meme bezi dokusunu temsil eden meme çıkıntıları ve süt kanalları olarak adlandırılır. Birçok memelide bu hat boyunca birçok meme bezi gelişir. Bununla birlikte insanlarda bu hattaki gelişen meme dokularının çoğu kaybolur. Eğer bu regresyonda hata olması durumunda aksesuar meme ve aksesuar meme başı oluşur. Ektoderm 15-20 adet dal şeklinde mezenkim içerisine doğru yürüyerek primer meme dokusunu oluşturur. Bu dallardan epitelyal kordlar gelişir ve bu kordlar mezenkim tarafından sarılır. Fetal yaşamın son 8 haftasında, kanallar kanalize olur ve bezin başlangıç noktasındaki epidermis, içine laktif tübüllerin açıldığı bir çukur, meme çukurunu oluşturur (9). Daha sonra, gelişimin 12. haftası civarında, birkaç adet sekonder tomurcuk, meme çukuruna doğru birleşen duktusların içine dallanan primer tomurcuklardan gelişir (8). Meme çukurundan meme başı ve areola gelişir. Areolada rudimenter süt kanalları olduğu düşünülen Montgomeri bezleri yer alır. Meme sırtlarının seyri boyunca bir veya daha fazla sayıda meme başı (politeli) ya da meme dokusu (polimasti) gelişebilir (10).

Doğumda meme dokusu rudimenter duktal sistemden oluşur ve puberteden önce vücudun gelişimine paralel olarak büyür. Puberte sırasında hormonlar ve büyüme faktörlerinin etkisiyle kadın meme dokusu belirgin proliferasyona uğrar. Bu dönemde meme, yağ yastığı içerisindeki primer duktuslar ve sekonder dallar içeren bir yapıdan oluşmaktadır. Sekonder lateral duktal dallar, fibroblast açısından zengin intralobüler stroma içine gömülmüş çok sayıda kör sonlanan duktus içeren terminal duktal-lobüler birimlere giden terminal duktuslara açılır (11).

Kadınlarda gebelik boyunca laktasyona hazırlık amacıyla meme dokusunda değişiklikler meydana gelir. İlk olarak sekonder ve tersiyer duktal dallanmada belirgin

bir artış izlenir. Daha sonra laktasyon sırasında süt salgılayan alveollerde gelişme meydana gelir. Ayrıca vaskülarizasyon artar ve alveolusların etrafı kapiller ağ ile çevrelenir. Hamileliğin sonunda ve çoğunlukla laktasyon döneminde, alveoller yağ yastığının büyük kısmını işgal eder ve sekretuar aktivite gösterir. Bu değişiklikler progesteron ve prolaktin etkisiyle gerçekleşir. Progesteron dallanma artışından ve alveologenezisten sorumludur. Prolaktin ise süt sentezini ve salgılanmasını sağlamak üzere alveollerin farklılaşmasında etkilidir (12).

Alveoller laktasyon dönemine kadar inaktif haldedir. Doğumdan sonra progesteronda izlenen hızlı düşüş laktogenezin devamını sağlar. Emzirme ile meme başındaki duyu reseptörleri uyarılarak sinir impulsları harekete geçer ve bu uyarılar hipotalamusa iletilir. Böylece prolaktinin sentezi ve salınımı sağlanır. Laktogenez için gerekli diğer bir hormon olan oksitosin hipotalamusta sentezlenir ve posterior hipofizde depolanır. Oksitosin memedeki myoepitelyal hücrelerin kontraksiyonunu sağlar. Bu şekilde laktiferöz duktuslara ve sinüslere süt salınımı gerçekleşir (13). Emzirme kesildikten sonra duktal sistemde involüsyon süreci başlar. Menopozal dönemde glanduler epitelin ve interlobuler bağ dokunun yerini yağ doku alır (10).

2.1.2. Meme Anatomisi

Meme, göğüs duvarının subkutanöz tabakası (superfisyal fasya) ile pektoralis majör kası arasına yerleşmiştir. Superiorda 2. kosta, inferiorda 6-7. kosta, lateralde ön aksiller çizgi ve medialde sternumun lateral kenarına kadar uzanmaktadır. Posteriorda pektoralis majör, serratus anterior, eksternal oblik kaslar ve rektus abdominis kaslarının kranial parçasına ait fasya ile ilişkilidir (14, 15).

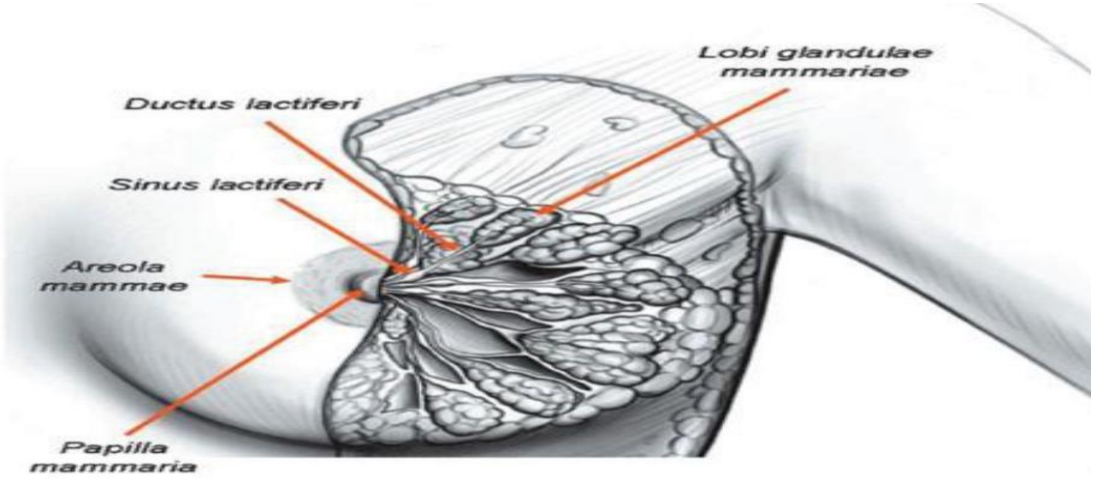
Meme pektoral fasianın önünde lokalizedir ve submammaryan bir alan ile pektoral fasiadan ayrılmaktadır. Bu alanın varlığı, pektoral fasianın altında bulunan pektoralis majör, 4 serratus anterior ve eksternal oblik kas grupları ile ilişkili olarak memenin mobilitesini rahatça sağlamaktadır (16).

Meme yüzeyden derine doğru dört farklı kısımdan oluşur. En yüzeyde cilt, areola ve papilla yer alır. Daha sonra sırasıyla subkutanöz tabaka, glanduler doku ve retromammarian doku izlenir. Cilt kalınlığı 0,5-2 mm arasında değişir. Areola, papillayı çevreleyen ve boyutları değişken olan pigmente alandır. Areola üzerinde areolar (Montgomery) tüberküller denen kabarıklıklar izlenir (14, 15).

Meme her biri birkaç lobülden oluşan yaklaşık 15-20 lobdan oluşur. Memenin her bir lobu bir majör duktus içerisine açılır. Majör duktuslar dar bir ağızla meme başının ampullasına açılır. Meme başı aerola kompleksinin hemen altında her majör duktusun genişlemiş kısmı laktiferöz sinüs yer alır. Bu sinüsler çok katlı yassı epitel ile sarılı iken, majör duktuslar çift kat kübik epitel ile minör duktuslar ise tek katlı silindirik ya da kübik epitel ile döşelidir (17).

Glanduler doku, apeksi areolar alana ve tabanı pektoral kasa bakan üçgen şekilli bir alandır. Radyal olarak dizilmiş 15-20 adet lobdan oluşur ve bu yapılar bağ dokudan oluşan septalar ve yağ dokusu ile birbirlerinden ayrılır (Şekil 1). Loblar, lobül adı verilen 20-40 adet daha küçük fonksiyonel birimlerden oluşur. Her bir lobül ait olduğu lobun duktusuna dökülür ve bunlar da birleşerek laktiferöz duktusları meydana getirir. Laktiferöz duktuslar, laktiferöz sinüs adı verilen sakküler genişlemeler yaparak papillaya açılır (Şekil 1) (14, 18, 19).

Glanduler doku üst dış kadranda daha belirgin olmak üzere memenin üst yarısında daha yoğundur. Meme dokusu bazen aksillaya doğru uzanım gösterebilir. Bu parçası aksiller kuyruk (Spence kuyruğu) olarak adlandırılır. Erkek memesi, 4. interkostal mesafede midklavikular çizgi üzerinde yer alır. Glandüler bileşeni genellikle gelişmez, bu nedenle organ rudimenterdir ve içerdiği yağ dokusu miktarı azdır (10).



Şekil 1.Glanduler Loblar, Laktiferöz Duktuslar ve Laktiferöz Sinüsler (20)

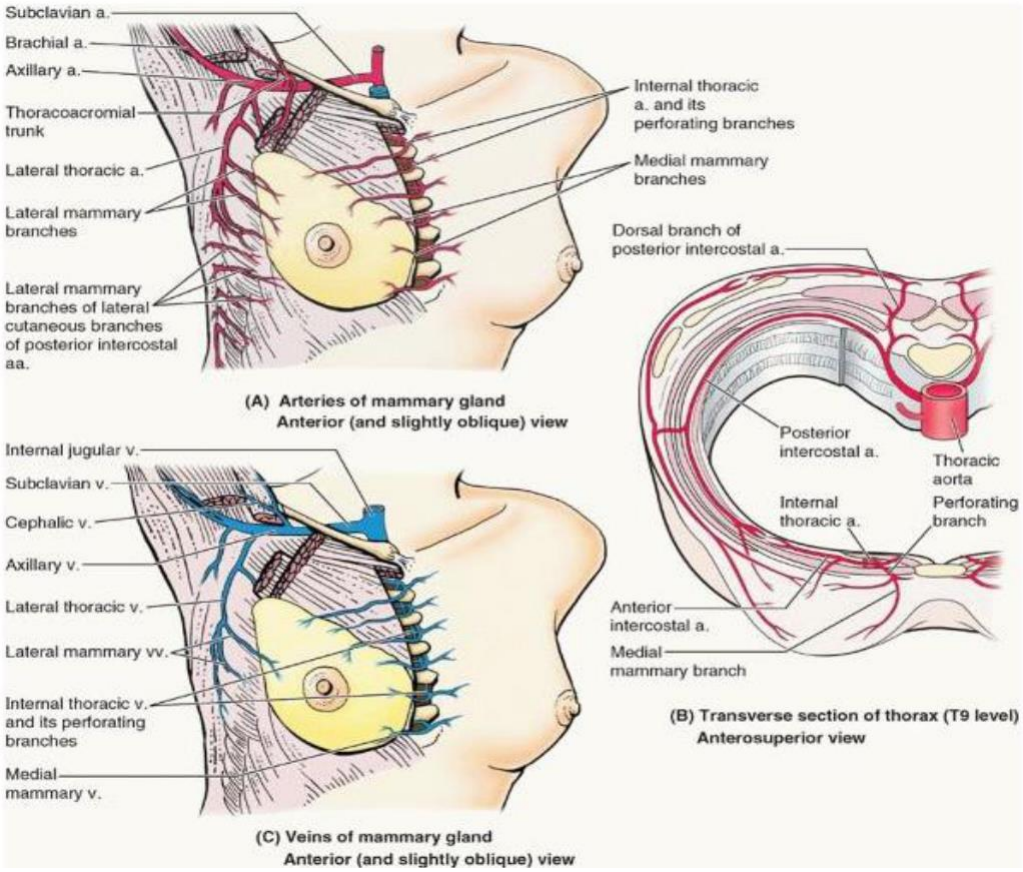
2.1.2.1. Memenin Arteri ve Venleri

Meme 3 farklı arterden beslenir. Bunların kendi aralarında yaygın anastomozu vardır.

1. İnternal torasik arter
2. Aksiller arter
   -superior torasik arter
   -torakoakromiyal arter ve pektoral dallar
   -lateral torasik arter
3. İnterkostal arterler 3,4,5

Memenin venleri arterleri takip eder.

1. İnternal torasik ven
2. Aksiller ven
3. İnterkostal venler (21)



Şekil 2. Memenin Vasküler Yapısı (22)

2.2. Lenf Nodu'nun Anatomik Yapısı

Lenf nodları, lenf damarları boyunca yerleşen ve lenfatik drenajı sağlayan yapılardır. Kapsül, retiküler stroma, lenfositler, kan ve lenf damarları ile sinirlerden oluşur. Kapsül, sıkı bağ dokusundan meydana gelir ve hilusu oluşturur. Hilusta lenf noduna giren kan damarları ve efferent lenf damarı bulunur. Afferent lenfatikler ise dış yüzeyden giriş yapar. Retiküler stroma, retiküler fibrillerden oluşur ve kapsül ile sınırlandırılır. İçerisinde lenfositler ve lenfoid dokuyu oluşturan diğer hücreler bulunur (10).

Lenf nodu üç kısımdan oluşur; korteks, parakorteks ve medulla. Kortekste primer ve sekonder folikülleri içeren lenfosit agregatları bulunur. Primer foliküller küçük lenfositlerden, sekonder foliküller ise germinal merkez ve mantle zondan meydana gelir. Parakorteks, korteks ile medulla arasına lokalizedir. Medullada geniş lenfatik sinüsler ile ayrılmış hücre kordonları bulunur (23).

2.2.1. Memenin Lenfatik Drenajı

Memede birbiriyle ilişkili 4 tane lenfatik pleksus tanımlanmıştır; dermis tabakasında kutanöz pleksus, yüzeyel subkutanöz bölgede subkutanöz pleksus, pektoralis majör kası fasyasının içinde fasyal pleksus, meme dokusu içinde glanduler pleksus. Areolanın hemen altında yer alan ve laktiferöz duktuslara eşlik eden subkutanöz pleksus, subareolar (Sappey's) pleksus olarak bilinir ve glanduler pleksus ile ilişkilidir. Fasyal pleksus ise stromal fibröz fasiküllere eşlik eden lenfatikler aracılığıyla subkutanöz pleksusla bağlantılıdır (14, 19).

Aksiller bölge lenf nodları, pratik olarak kullanılmakta olan üç düzeye ayrılmıştır. Bu sınıflamada topografik olarak pektoralis minör kası esas alınmaktadır. Pektoralis minör kasının lateralinde ya da alt sınırında yer alan lenf nodları level-1 lenf nodları olarak adlandırılır. Pektoralis minör kasının posteriorunda yer alan lenf nodları level-2 lenf nodları ve son olarak da pektoralis minör kasının medialinde ya da üst sınırının üzerinde yer alan lenf nodları level-3 lenf nodları olarak tanımlanmıştır (Şekil 3). Ancak bu tanımlama uluslararası anatomi terminolojisinde bu şekilde yer almadığı gibi yetersiz olduğu da düşünülmüştür (17).

Derin ve yüzeyel (kutanöz) lenfatik sistem, lateral ve medial efferent lenfatik damarlar aracılığıyla sırasıyla aksilladaki ve internal torasik arter komşuluğundaki lenf

nodlarına dökülür (Şekil 3). Medial efferent damarlar kontralateral memedeki lenfatikler ile anastomoz yapabilir. Böylece intermammarian lenfatik anastomoz sağlanır. Bu durum memedeki neoplazinin kontralateral aksiller lenf nodlarına metastazını açıklamaktadır (14, 15).

Fasyal pleksus meme drenajına önemli bir katkı sağlamamakla birlikte asıl yolakta obstrüksiyon olması durumunda alternatif yol olarak işlev görür. Fasyal pleksus lenfatikleri, pektoralis majör ve minör kaslarını delen efferentlere ve oradan da apikal aksiller lenf nodlarına drene olur. Tarifli transpektoral drenaj yolağında sayısı 1-4 arasında değişen, pektoral kaslar arasında yer alan ve torakoakromial damarlara eşlik eden lenf nodu grubu yer alır. Bu grup interpektoral (Rotter's) lenf nodları olarak bilinir. İnternal torasik damarlara eşlik eden lenf nodlarının memenin medial kadranlarından lenfatik akım aldığına dair bir inanış olsa da çalışmalar bilateral aksiller ve internal torasik lenf nodlarının tüm kadranların drenajını sağladığını göstermiştir. Ancak aksiller drenajın belirgin üstünlüğü vardır (14).

Meme lenfatikleri, bazen interkostal damarlara eşlik ederek kosta başı düzeyinde yer alan interkostal lenf nodlarına ve oradan da duktus torasikusa drene olurlar. Bazen de abdominal lenfatik damarlar (Gerota'nın paramammarian yolağı) aracılığıyla subdiyafragmatik pleksusa dökülürler (14, 18, 19).

Meme lenfatik sistemlerinin arasındaki bağlantıların çok ve yoğun olması lenfatik akımın seyri konusunda ve akımın durması neticesinde retrograd yol ile tümörün metastaz yapabileceği alanları konusunda bilgi sahibi olmamıza yardımcı olmuştur (24).

Supraklavikular Lenf Nodları

Bu grup, göğüs boşluğundaki organların enflamasyonu veya tümöral hastalıklarının teşhisinde ve tedavi seçiminde önemli rol oynarlar. Sağ akciğerin tamamı, sol akciğerin alt lobu ile lingular segmentinden gelen lenf sıvısı sağ supraklavikuler lenf nodlarına açılır. Sol akciğerin üst lobunun lenfatikleri ise duktus torasikus ile sol supraklavikuler lenf nodlarına açılır. Sol supraklavikuler lenf nodları ile duktus torasikus arasında lenfatik bağların oluşması klinik açıdan önemlidir. Bu bağlantılar sayesinde meydana gelen sol angulus venozustaki lenf nodu değişiklikleri, mide ve bağırsakların malign tümörlerinin tanısında ve evrelemesinde anlamlıdır.

Efferent damarları, aksiller lenf nodlarının efferentleri ile birleşerek subklavian trunkusu oluşturur (25).

Aksiller Lenf Nodları

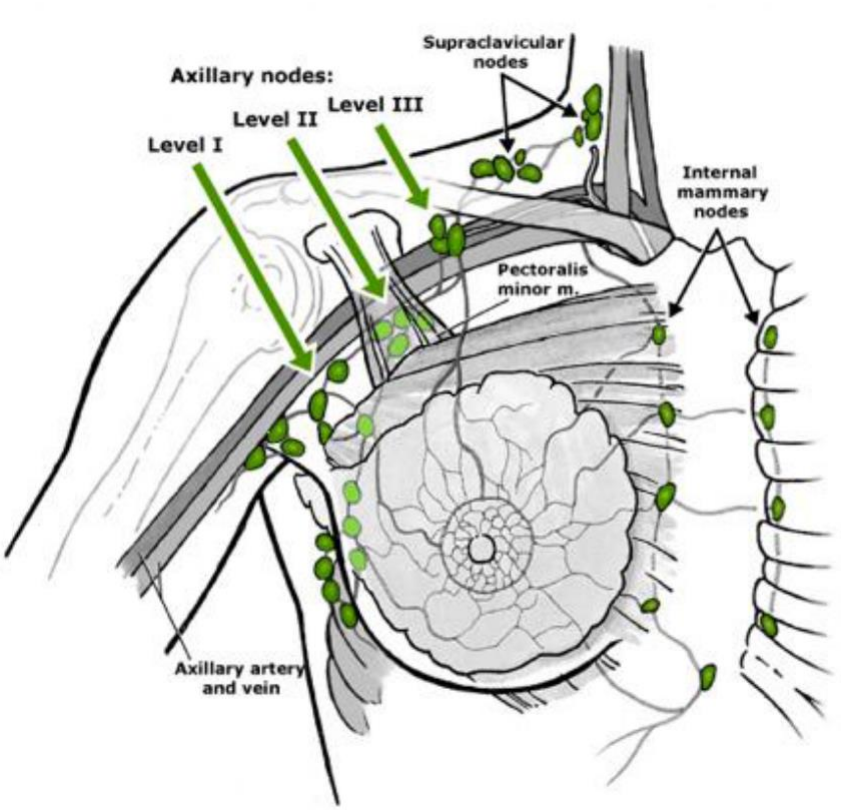
Aksiller kavitede bulunan ve sayıları 20-30 arasında değişen lenf nodu grubudur. Klasik olarak 5 adet grup tanımlanmıştır; anterior (pektoral), posterior (subskapular), lateral (humeral), santral ve apikal (14, 18, 19, 26). Cerrahide, pektoralis minör kası ile ilişkilerine göre aksiller lenf nodları 3 seviyeye ayrılmaktadır. Bunlar level I (inferior), level II (medium) ve level III (apikal) olarak sınıflandırılmıştır. Level I lenf nodları pektoralis minör kasının lateral kenarı komşuluğunda, level II lenf nodları bu kasın posteriorunda, level III lenf nodları ise kasın medial kenarı komşuluğunda yerleşmektedir (27). Ancak FCAT (Federative Committee on Anatomical Terminology), uluslararası anatomik terminolojide bu sınıflandırmayı kabul etmemektedir. Anatomik açıdan bakıldığında level I anterior (pektoral), posterior (subskapular) ve lateral (humeral) aksiller lenf nodlarını içerir. Level II, santral ve bazı apikal aksiller lenf nodlarından oluşur (20). AJCC, interpektoral lenf nodlarını da bu gruba dahil etmektedir (27). Level III ise apikal aksiller lenf nodlarını içerir (20).

İnterpektoral ve Deltopektoral (İnfraklavikular) Lenf Nodları

Bu lenf nodu grupları aksillada yer almazlar ancak yakın komşulukları nedeniyle değerlendirmeye dahil edilmeleri gerekir (14, 18, 19, 26).

Göğüs Duvarının Lenf Nodları

Paramammarian, parasternal, interkostal ve superior frenik lenf nodları olarak gruplanırlar. Paramammarian lenf nodları meme dokusunun çevresinde özellikle iki memenin arasında yer alırken, parasternal lenf nodları sternumun arka yüzünde internal torasik arter boyunca yerleşim gösterirler. İnterkostal aralıkların vertebral kolona yakın bölgelerinde aynı adı taşıyan interkostal lenf nodları yer alır. Superior frenik lenf nodları ise supradiyafragmatik alanda superior frenik arter komşuluğunda bulunur (14, 18, 19, 26).

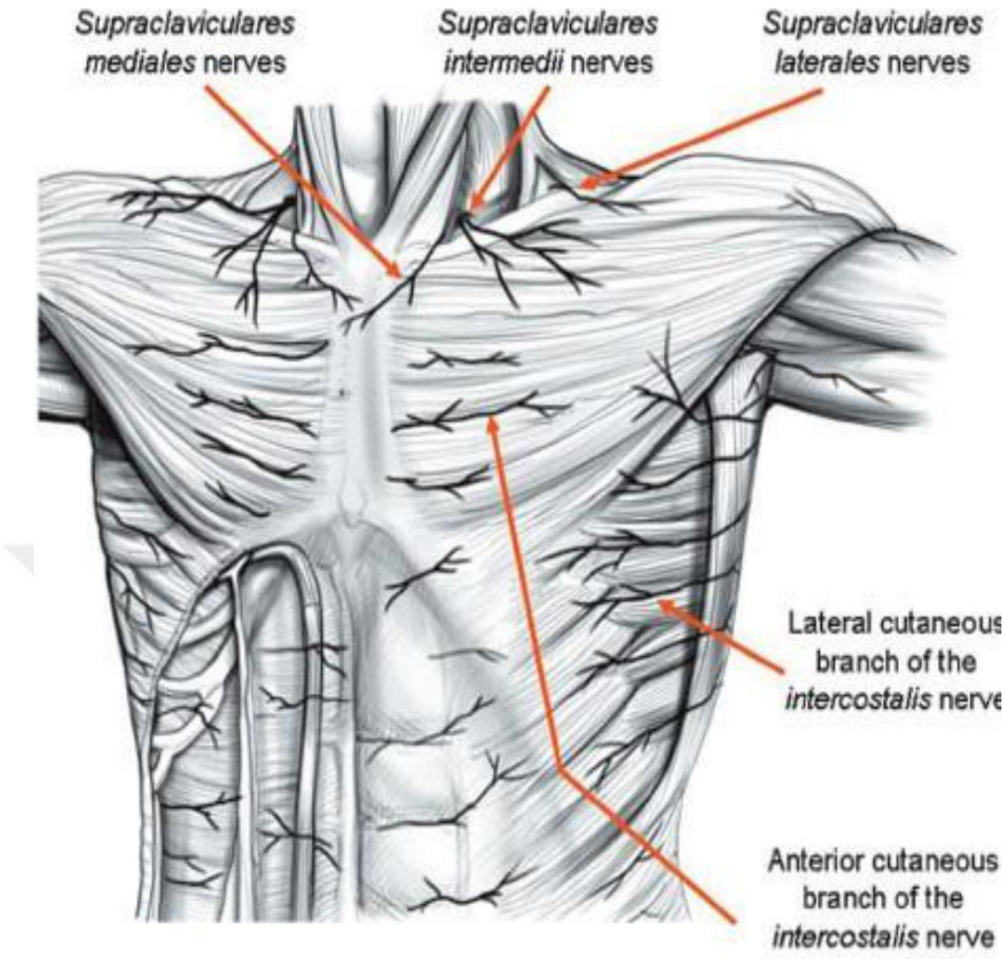


Şekil 3. Lenf Nodları (28)

2.3. Memenin İnervasyonu

Memenin inervasyonu ilgili sinirlerden kaynaklanan medial, lateral ve superior mammarian dallar aracılığıyla gerçekleşir (Şekil 4). Medial mammarian dallar 2-6. interkostal aralıktaki interkostal sinirlerden çıkan anterior kutanöz dallar tarafından oluşturulurken, aynı düzeyden çıkan lateral kutanöz dallar ise lateral mammarian dalları oluşturur. Farklı olarak 2. interkostal (interkostobrakial) sinirin lateral kutanöz dalı aksilladan çıkarak kolun superior medial yüzünün inervasyonunu sağlar. Superior mammarian dallar, memenin kranial kesimlerinin büyük kısmını inerve eder ve servikal pleksustan kaynaklanan dallar tarafından oluşturulur (14, 18, 19, 26).

Tariflenen sinirlerden gelen sempatik lifler memenin vazomotor kontrolünü sağlar, ancak sekretuar fonksiyonlar hormonal mekanizmalarla kontrol edilir. Memede parasempatik inervasyon yoktur (13, 29).



Şekil 4. Memenin İnervasyonu (20)

2.4. Aksilla

Aksilla piramidal şekilli bir yapıdır. Apeksi subklavius kası, klavikula ve 1. kosta arasında kalan boyun tabanına açılırken tabanını aksiller fasya oluşturur. İçerisinde aksiller arter-ven, brakial pleksus ve lenf nodları bulunur. Aksillanın anterior duvarını pektoralis majör ve minör kasları, klavipektoral fasya ve klavikula; posterior duvarını subskapularis, teres majör ve latissimus dorsi kasları ile skapula oluşturur. Aksillanın medial duvarını serratus anterior kası ve ilk 4 kosta oluştururken, lateral duvarını korakobrakialis ve biseps kasının kısa başı sınırlandırır (30).

2.5. Meme Kanseri

2.5.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri neredeyse tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir. Bununla birlikte meme kanseri insidansı Orta Doğu, Asya ve Afrika'da 27/100.000; Avusturalya, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da 85-94/100.000 arasında değişmektedir. Fransa, Avrupa'da hastalığın en yoğun görüldüğü merkezlerden biridir (31). Bu uluslararası farklılıklar muhtemelen sanayileşmenin sonucu olarak toplumsal değişimler ile ilişkilidir. Ayrıca doğum yaşı, vücut yağlanma oranı, beslenme alışkanlıkları, üreme ve emzirme alışkanlıkları gibi farklılıklar uluslararası değişkenliklerin nedenleri arasındadır (32). Birçok ülkede meme kanserinin görülme sıklığı 40 yılı aşkın süredir artarken, ABD, Kanada, Avusturalya gibi bazı ülkelerde 2000 yılından beri azalma görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde kadın kanser ölümlerinin ilk sırasında akciğer kanseri, 2.sırada meme kanseri gelmekteyken; geriye kalan ülkelerin neredeyse tamamında meme kanseri ilk sırada yer almaktadır. ABD'de 1999'dan 2007'ye kadar yılda insidans yaklaşık %1,8 azalma göstermiştir. Bu azalmanın önemli bir nedeni 1999 yılından önce tanı almamış hastaların 1999 yılı ve sonrasında tarama yöntemlerinin gelmesi ile tanı alması, taramanın yaygınlaşması ve bilinirliğinin artması ile azalmanın devam ettiği görülmüştür (33). Yıllara göre değerlendirildiğinde mortalitede özellikle gelişmiş ülkelerde azalma görülmektedir (31). Mortalitedeki bu azalmanın meme kanseri taramasında iyileşme ve adjuvan tedavideki iyileşmeden kaynaklandığı düşünülmektedir (34).

2.5.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri risk faktörleri yaş,ailesel-genetik faktörler, yaşam tarzı faktörleri, ırk-etnik köken, reprodüktif faktörler ve diğer faktörler şeklinde gruplandırılabilir.

Yaş: Meme kanseri görülme sıklığı yaş ile birlikte artar. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) datalarına göre bir kadının;

1- Doğumdan 49 yaşına kadar – %2,0

2- 50-59 yaş arasında – %2,3

3- 60-69 yaş arasında – %3,5

4- 70 yaşından sonra – %6,7

5- Tüm hayatı boyunca – %12,4 meme kanserine yakalanma riski mevcuttur (35).

Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 100 kat fazla görülür. ABD 'de 2019 yılında 270.000 kadın hastaya meme kanseri tanısı konmuşken, erkek meme kanseri tanısı 3000 olmuştur (35).

Irk: Yapılan araştırmalara göre beyaz ırkta meme kanseri görülme olasılığı siyah ırktan daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni yaşam değişiklileri ve bölgesel farklılıklar olabilir. SEER'in sonuçlarına göre, siyah ırkın meme kanseri nedeniyle hastaneye başvurusunda lokal ileri ve metastatik olma oranları daha yüksek bulunmuştur (36).

BMI: Yüksek BMI olan ve perimenapozal dönemde kilo artışı olan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı görülmüştür. Bu ilişki periferdeki yağ dokusundan östrojen öncüllerinin östrojene dönüşümü ve östrojen maruziyeti artmasıyla açıklanabilir (37).

Östrojen: Yüksek endojen östrojen seviyeleri hem premenapozal hem de postmenapozal meme kanseri riskini artırır. Postmenapozal kadınlarda östrojen düzeyi arttıkça meme kanseri ile ilişki korelasyon gösterir. Meme Yoğunluğu: Meme yoğunluğu %75 veya daha fazla olan kadınlarda, meme yoğunluğu daha az olan benzer yaştaki kadınlara göre meme kanseri riski 4-5 kat yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada meme yoğunluğunun meme kanseri mortalitesine etkisinin olmadığı saptanmıştır (38).

Kemik Mineral Dansitesi (KMD): KMD dolaşımdaki östrojen miktarına hassas bir belirteç olarak düşünülebilir. KMD yüksekliği endojen ve eksojen östrojene uzun süreli maruziyeti gösterebilir. Birçok çalışmada kemik yoğunluğu yüksek olan kadınlarda artmış meme kanseri riski mevcuttur (39).

Androjenler: Yüksek testosteron seviyeleri, menapoz öncesi ve sonrası dönemde meme kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışmada artmış androjen seviyelerinin özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanserleri için riski arttırdığı belirtilmiştir (40).

IGF-1 (İnsilün benzeri büyüme faktörü 1): Meme kanseri ile diyabet arasında net bir ilişki bulunamamış olsa da bazı çalışmalarda IGF-1 düzeyleri ile meme kanseri arasında ilişki gösterilmiştir (41).

Menarş-Menapoz: Erken yaşta menarş meme kanseri riskini artırır. Benzer özellikteki 2 kadından menarş yaşı düşük olanın meme kanseri riski fazladır. Yapılan bir çalışmada menarş başlama yaşında her 1 yıllık gecikmede, meme kanseri riskinin %5 azaldığı belirtilmiştir. Benzer özelliklerdeki kadınlarda menapoza ileri yaşta girmek meme kanseri riskini artırır. Aynı çalışmada menapoz yaşının 1 yıllık gecikmesinde meme kanseri riskinin %1 arttığı gösterilmiştir (42). Başka bir çalışmada 11 yaşının altında menarş yaşı olanların 13 yaşı üstünde olanlara göre %20 daha fazla meme kanseri riski taşıdığı, 55 yaş üstü menapoza giren kadınların ise 50 - 54 yaşından daha önce menapoza girenlere göre %12 daha fazla meme kanseri riskine sahip oldukları belirtilmiştir (43).

Doğurganlık: Doğum yapmamış kadınlar, doğum yapmış kadınlara kıyasla daha yüksek meme kanseri riski taşırlar. Hatta doğum sayısının artması meme kanseri riskini düşürdüğü fikri azımsanmayacak derecede savunulmaktadır (42). Her ne kadar doğurganlık, doğum yapmayanlara göre ilk birkaç yıl içinde meme kanseri riskini artıyor olsa da uzun dönemde meme kanserinden koruyucu etkiye sahiptir (44).

İlk Doğum Yaşı: Yaşamının daha ileri döneminde gebe kalan kadınlarda gençlere göre meme kanseri riski artmıştır. Gebelikte ve sonrasında meydana gelen hücresel farklılaşmanın meme kanserinden koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir. 40 yaşının üstündeki gebeliklerde, gebeliğin oluşmuş hücre hasarı sonrası proliferasyona daha yatkın olabileceği görüşü ile meme kanseri riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir (45).

Alkol: Yapılan çalışmalarda alkol ve tüketiminin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Günlük 5-9,9 gr alkol tüketiminin meme kanseri riskini %10 artırdığı belirtilmiştir (46).

Genetik: Ailede meme kanseri öyküsü riski artırır. Yakınlık derecesi ve hasta sayısı arttıkça risk artar. Birinci derecede bir akrabada meme kanseri görülmesi riski 2 katına çıkarır. İki akrabada öykü olması meme kanseri riskini 3 katına çıkarır (47). BRCA-1 ve BRCA-2 genleri DNA hasarının onarımı ve hasar durumunda gerekirse apoptozda görevli genlerdir. Bu 2 gendeki mutasyon meme kanseri riskini artırır. BRCA-1 mutasyonunda meme kanseri riski %45 iken BRCA-2 mutasyonunda %35'tir. Her 2 gende de mutasyon olma durumunda meme kanseri riski %50-70'lere kadar çıkmaktadır (48).

Histolojik lezyonlar: Atipili duktal hiperplazi, atipili lobüler hiperplazi, lobuler karsinoma in situ lezyonları bazı kesimler için prekürsör lezyon, bazı kesimler için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Her iki durumda da bu lezyonlarda meme kanseri riski artar. Takip ya da tedavi edilmelidir (49).

2.5.3. Meme Kanserinde Evreleme ve Prognoz

Meme kanseri evrelemesi, tanı sonrasında hastalığın yaygınlık derecesinin gösterilmesi, uygulanacak tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve prognozun değerlendirilmesi için gereklidir. Evreleme için günümüzde American Joint Commitee on Cancer (AJCC) tarafından belirlenen TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamada tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz durumu dikkate alınmaktadır (Tablo 1) (5).

Tablo 1. AJCC Kanser TNM Sınıflaması

TNM	**KRİTERLER**
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgular yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör çapı ≤ 2 cm
T1 mic	Mikroinvazyon, tümör çapı ≤ 0,1 cm
T1a	Tümör çapı 0,1-0,5 cm arasında
T1b	Tümör çapı 0,5-1 cm arasında
T1c	Tümör çapı 1-2 cm arasında
T2	Tümör çapı 2-5 cm arasında
T3	Tümör çapı> 5 cm
T4	Herhangi bir tümör boyutunda;
T4a	Göğüs duvarına yayılım (pektoral kas hariç)
T4b	Meme cildinde ödem, ülserasyon, satellit nodül
T4c	4a ve 4b
T4d	İnflamatuar meme kanseri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral, hareketli aksiller lenf nodu metastazı
N1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2-2 mm çaplı infiltre alan)
N2a	İpsilateral, birbirine ve çevre dokulara fikse aksiller lenf nodu metastazı
N2b	Klinik olarak kanıtlanmış ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı yokken kanıtlanmış internal mammarian lenf nodu metastazı varlığı

Tablo 1'in Devamı

TNM	KRİTERLER
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı
N3b	İpsilateral aksiller ve internal mammarian lenf nodu metastazı
N3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Bu evreleme sistemine göre; erken evre meme kanseri Evre 1, 2A ve 2B (T2, N1), lokal ileri meme kanseri Evre 2B (T3, N0) ve 3, metastatik meme kanseri ise Evre 4 olarak kabul edilmektedir (Tablo 2) (5).

Tablo 2. Meme Kanserinde TNM Sınıflaması

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Her T	N3	M0
Evre IV	Her T	Her N	M1

AJCC 8. baskıya göre T belirlenirken en büyük invaziv karsinomun boyutu hesaba katılır karsinoma in situ odakları hesaba katılmaz. T1, T2 olan, lenf nodu tutulumu olmayan, östrojen reseptörü pozitif ancak HER2 reseptörü negatif olan

hastalara multigen paneli bakılır ve rekürrens risk skoru 11'in altında olan hastaların prognostik evresi T ne olursa olsun evre IA gibi değerlendirilir (50).

Hastaların ortalama sağ kalım süreleri hastalığın evresi ile ilişkilidir. Beş yıllık sağ kalım oranı Evre 0 hastalarda %100 iken, Evre 4 hastalarda bu oranın %22'ye kadar düştüğü bildirilmektedir (1).

Tümör Boyutu

En büyük odak olarak hesaplanan tümör boyutu erken dönemde meme kanseri prognozunu belirten önemli bir belirteçtir. Tümör boyutu ile tutulan lenf nodu sayısında ilişki mevcuttur. Fakat bu faktörün prognostik değeri birbirinden bağımsızdır (39).

Lenf Nodu Tutulumu

Nodal tutulum meme kanserinde güçlü ve bağımsız bir prognostik faktördür. Metastaz olmaksızın bölgesel ve lokal meme kanseri hastalarında tümör boyutu T1 dahi olsa nodal tutulum olanlarda prognoz kötüdür. Ayrıca lenf nodu makrotutulumu önemli bir prognostik faktör iken, mikrotutulumda sonuç çok net değildir (51).

Metastaz

Metastatik hastalığın varlığı kötü prognostik faktördür. Klinik ya da radyolojik tanı almış olmasına bakılmaksızın bu hastaların takip ve tedavisi buna göre şekillenir.

Histolojik tip

İnvaziv duktal karsinom meme kanserleri içerisinde en sık görülen tiptir. Meme kanserlerinin yaklaşık %70-80 ini oluşturur. Sitolojik özelliklerine göre; iyi, orta ve kötü diferansiye diye 3 gruba ayrılır. İnvaziv lobuler karsinom tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5-10 'nu oluşturur. ABD'de son yıllarda lobüler karsinom insidansındaki artış, duktal karsinoma göre daha yüksektir. Daha önceleri duktal ve lobüler karsinomların benzer prognozda olduğu düşünülüyor olmasına rağmen son çalışmalarda lobuler karsinomların (bazı varyantları hariç) prognozunun duktal karsinomlara göre daha iyi olduğu görülmektedir (52).

Lenfovaskuler invazyon (LVI)

LVI tümör hücresi dışında etraftaki vasküler yapılarda kanser hücresinin görülmesini ifade eder. Lenfovasküler invazyon varlığı özellikle yüksek gradeli tümörlerde kötü prognostik faktördür. Adjuvan tedavi almamış benzer hastalarla yapılan çalışmalarda lenfovasküler invazyon lokal rekurrens ve mortalitede bağımsız

bir prognostik faktör olduğu düşünülmekteydi (53). Daha sonra yapılan çalışmalarda benzer özelliklerdeki ve herhangi bir kötü prognostik faktör taşımayan hastalarda yalnızca lenfovasküler invazyonun mortalitede etkisinin olmadığı görüşü hakimiyet kazanmaya başlamıştır (54).

Hormon Reseptör Durumu

Östrojen (ER) ve progesteron reseptör (PR)'ü nükleer transkripsiyon faktörlerileridir. Meme dokusunda hücrelerin büyümesinde, diferansiyasyonunda ve proliferasyonunda görevlidirler. İmmünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilebilirler ve tümör hücrelerinin %1'i ve fazlası hormon reseptör durumları için pozitif kabul edilir. ER ve PR pozitif hastalar hormon tedavisinden en iyi yanıt alacak hasta grubudur. ER pozitif tümörler genellikle daha iyi diferansiyedir. p53i HER1, HER2 gibi mutasyon ihtimalleri düşüktür (55). Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i ER pozitiftir. Yaklaşık %45-60'ı da PR pozitiftir. Bir hastada ER ve PR'nin ikisininde pozitifliği, sadece ER pozitif hastalarda izlenen %52'lik hormonal tedavi yanıtını %75-80 seviyelerine çıkarır (56).

Her2 Reseptör Durumu

HeR2 (c-ERB b2) geni, 17. kromozom üzerinde ve normal meme epiteli yüzeyindeki bir büyüme faktörü reseptörü olan p185 proteinini kodlar. Çalışmalar, bu genin ekspresyonunun meme kanserlerinin yaklaşık %15-20' sinde çoğaldığını ve bunun sonucunda protein ekspresyonunun yükseldiğini ortaya koymuştur (57). HER2 ekspresyonu meme kanseri için kötü prognostik bir kriterdir. Fakat tedavi algoritmasındaki değişikliklerle beraber monoklonal bir antikor olan trastuzumab tedavisi bu gruptaki hastalar için önemli bir avantaj haline gelmiştir (58).

Ki-67

Ki-67 hücre proliferasyon döngüsünde G0 fazı hariç diğer fazlarda prolifere olan hücreler tarafından eksprese edilen immunohistokimyasal olarak belirlenen bir belirteçtir. Kötü prognoz ile ilişkilidir. Yapılan metaanalizler sonucunda Ki-67 yüksek ekspresyonunun, yüksek lokal nüks ve daha düşük yaşam süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (59).

Moleküler subtipler

Hormon reseptör durumlarına göre 4'e ayrılırlar. Luminal A, hastaların yaklaşık %40'ını oluşturur. Östrojen progesteron reseptörü pozitif iken, Her2

reseptörü negatiftir. Diğer meme kanserlerine göre en iyi prognoza sahip olan gruptur (60). Luminal B, meme kanseri hastalarının yaklaşık %20'sini oluşturur. ER ve PR reseptör pozitifliğinin yanında Her2 reseptör pozitifliği mevcuttur. Luminal A'ya göre daha kötü prognoza sahiptir (61). Her2-enriched tip, ER-PR reseptör negatif Her2 reseptör pozitif olan grup olup hastaların yaklaşık %10-15'ini oluşturur (62). Triple negatif grup 3 reseptöründe negatif olduğu durumdur ve hastaların yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Kötü prognoza sahiptirler (62).

2.6. Meme Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemleri

Meme incelemesinde temel görüntüleme yöntemleri MG, US ve MRG 'dir. MG, meme kanseri tarama yöntemidir. US, MG'ye yardımcı tetkik olarak, biyopsi kılavuzluğunda ve solid-kistik lezyonların ayrımında faydalıdır. MRG ise operasyon öncesi evrelemede ve tedavi planlamasında, neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, meme koruyucu cerrahi sonrası nüks varlığında, meme rekonstrüksiyonlu hastalarda, yüksek riskli olgularda tarama amacıyla ve aksiller lenf nodu tutulumu olan okült meme kanserinin araştırılmasında kullanılmaktadır (4).

2.6.1. Mamografi

Mamografi meme değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan modalitedir. Tarama mamografisi ve tanısal mamografi olmak üzere ikiye ayrılır. Tarama mamografisinde bilateral mediolateral oblik ve kraniokaudal görüntüler olmak üzere 4 görüntü alınır ve gereklilikte spot magnifikasyonve kompresyon mamogramlar alınabilir. Mamografi palpe edilemeyen meme lezyonlarının saptanmasında en sensitif yöntemdir. Asemptomatik kadınlarda klinik olarak gizli olan meme kanserinin erken saptanabilmesi amacıyla yapılan tarama mamografisinin meme kanserine bağlı ölümleri %18-30 azalttığı bilinmektedir (63, 64).

Tanısal mamografi palpabl kitle, meme başı akıntısı gibi klinik durumlarda endikedir. Mamografi bulguları yorumlanırken amaç meme kanserini mümkün olan en erken evrede saptamakla birlikte gereksiz biyopsi işlemlerini en aza indirmektir. Bu amaçla ACR (Amerikan Radyoloji Koleji) tarafından geliştirilen BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sistemi kullanılmaktadır. BI-RADS terimler sözlüğü, meme görüntülemede meydana gelen teknokojik gelişmelere, meme kanseri tanı ve tedavisindeki farklı yaklaşımlara, kullanıcıların ihtiyaç ve önerilerine paralel olarak sürekli gelişen, yeniliklere açık bir sistemdir (65).

BI-RADS' ın önerdiği rapor sisteminde mamografi filmi yorumlanırken meme dört farklı birime yerleştirilir. Bunlar;

- Tip 1; Tama yakın yağ replasmanı gösteren meme
- Tip 2; Dağınık fibroglandüler doku
- Tip 3; Heterojen dens meme
- Tip 4; Dens meme

Mamografinin kanser saptamadaki duyarlılığı meme dansitesinin artması ile beraber düşer (66).

BI-RADS sisteminde memede görülen kitle lezyonlarının şekilleri (oval, yuvarlak, düzensiz), sınır özellikleri (keskin sınırlı, silik sınırlı, spiküle, lobüle) ve dansiteleri (yüksek dansiteli, izodens, hipodens ya da yağ dansitesinde) de değerlendirilmektedir. Bunun dışında, belirgin kitle olmaksızın normal parankim dokusunun distorsiyonu, asimetrik meme dokusu, fokal asimetri gibi yapısal bozulma bulguları da belirtilmelidir. Ciltte eşlik eden çekinti, deri lezyonu, kalınlaşma, meme başı çekintisi, aksiler lenfodenopati gibi eşlik eden bulgular da mamografi raporlamasında gözden kaçırılmamalıdır. Lezyonlar belirtildiği şekilde tanımlandıktan sonra, klinisyenlerle radyologlar arasında ortak dilin kullanımı amacıyla oluşturulmuş BI-RADS kategorisine göre sonuç yazılmalıdır.

BI-RADS 0: Ek inceleme (USG, MRG) ya da daha önceki filmler gerekmektedir.

BI-RADS 1: Negatif. Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilmektedir. Yıllık mamografi takibi önerilir.

BI-RADS 2: Benign bulgular (Meme içi lenf nodları, stabil kitleler, implantlar, benign kalsifikasyonlar). Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilmektedir. Yıllık mamografi takibi önerilir.

BI-RADS 3: Yüksek olasılıkla benign bulgular (Keskin sınırlı yuvarlak kitleler, spot kompresyonla büyük oranda kaybolan fokal asimetri, küme yapan punktat kalsifikasyonlar). Malignite olasılığı %2'den azdır. 6 ay aralıklı takip önerilir.

BI-RADS 4: Düşük malignite olasılıklı bulgular. Biyopsi gerekmektedir. BI-RADS 4 lezyonların malign olma riski %5-%95 arasında değişmektedir. Verilen risk aralığı oldukça geniş olduğundan, bu kategori alt gruplara ayrılmaktadır.

4a: Malignite şüphesi düşük lezyonlar (fibroadenomlar gibi ele gelen kitleler, komplike kistler). Biyopsi benign gelirse beklenen ile uyumlu olarak kabul edilmekte ve 6 ay aralıklarla takip önerilmektedir.

4b: Arada kalınan şüpheli lezyonlar (sınırı belirsiz kitleler gibi). Patolojik tanısının benign gelmesi halinde takip ya da eksizyonel biyopsi önerilmektedir

4c: Orta derecede şüpheli lezyonlar (sınırları belirsiz solid kitle, şüpheli kalsifikasyonlar). Biyopsi sonucunda malign gelme olasılığı yüksektir ancak sonuç benign gelirse biyopsi tekrarı ya da eksizyonel biyopsi düşünülmelidir.

BI-RADS 5: Büyük olasılıkla (%95 oranında) malign lezyonlar (spiküler kitleler çizgisel dağılım gösteren pleomorfik kalsifikasyonlar). Cerrahi öncesi perkütan biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir.

BI-RADS 6: Biyopsi ile kesin tanı almış malign patoloji (kemoterapi sonrası değerlendirilen malign meme kitlesi).

Yapılan çalışmalarda BI-RADS kriterlerinden malignite için en yüksek duyarlılığı olanların spiküler kenar ve şekilsiz biçim, ince-çizgisel ve segmental kalsifikasyonlar olduğu belirtilmektedir (67).

2.6.2. Ultrasonografı

USG, meme hastalıklarının görüntülenmesinde kullanılan önemli bir görüntüleme yöntemidir. USG, yüksek frekanslı ses dalgalarının vücutta farklı yüzeylerden geçerken dokuların yapısına göre absorbe olması veya yansıması sonucunda görüntü elde edilmesi esasına dayanır. İncelemede yüksek frekanslı (7,5-12 Mhz) lineer transduserler kullanılmaktadır. USG'nin en önemli üstünlüğü birden fazla planda inceleme yapılabilmesi ve eş zamanlı olarak değerlendirilebilmesidir. Son yıllarda prob teknolojisindeki gelişim ve bilgisayar donanımındaki ilerlemeler ile daha iyi uzaysal ve kontrast rezolüsyon sağlanmaktadır (68, 69).

American College of Radiology (ACR)' ye göre meme USG endikasyonları;

- Mamografide saptanan lezyonların karakterizasyonu,
- Mamografi görüntü alanına girmeyen veya meme dansitesi nedeniyle mamografide görüntülenememiş olan palpabl lezyonların değerlendirilmesinde,
- Palpabl kitle şikâyeti olan 30 yaş altı hastalarda, gebelikte ve laktasyondaki hastalarda ilk tanı yöntemi olarak,

- Abse ön tanısı ile gelen hastalar,
- Meme implantlarının değerlendirilmesi,
- Radyoterapi planlanmasında,
- Girişimsel işlemlere rehberlik amacıyla (ince iğne aspirasyon biyopsisi, kor biyopsi, tel lokalizasyonu işlemi, kist aspirasyonu) USG kullanılmaktadır (70).

2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG yüksek yumuşak doku kontrast rezolüsyonuna sahip olması, multiplanar ve kesitsel görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak tanıması ve kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelere oranla güvenilir olması nedeniyle memenin incelenmesinde, konvansiyonel meme inceleme yöntemlerine (mamografi ve USG) ek olarak, özellikle seçilmiş olgularda kullanılmaktadır (71).

ACR'ye Göre Meme MRG Endikasyonları

Meme kanseri için yüksek riskli hastaların taranması: Yüksek risk tanımlaması içinde yer alan olgular; aile anamnezinde meme kanseri olması, meme kanserine predispozisyon yaratan genetik öykü (BRCA mutasyonu taşıyıcıları, herediter kanser predispozan sendromları ve birinci derece akrabaları), biyopsi ile gösterilmiş yüksek riskli lezyonların varlığı (atipik duktal hiperplazi-ADH, atipik lobüler hiperplazi-ALH, LKİS, meme kanseri) ve erken yaşta mediastinal veya aksiller radyoterapi öyküsü olarak bilinmektedir.

Primeri bilinmeyen kanser: Negatif mamografi/fizik muayene bulgusu olup aksiler lenf nodu metastazı olan olgularda okkült primer meme kanserinin saptanması.

Neoadjuvan kemoterapi izlemi: neoadjuvan kemoterapi uygulanan lokal ileri meme kanserli hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.

Meme koruyucu tedavinin ve rekonstrüksyonun takibi.

Preoperatif evreleme: Biopsi kanıtlanmış meme kanserinde hastalığın lokal yayılımının saptanması.

Diğer endikasyonlar: İmplantların değerlendirilmesi, Spontan meme başı akıntısının değerlendirilmesi, mamografik ve sonografik olarak belirsiz lezyonların değerlendirilmesi, tek bir projeksiyonda izlenen mamografik anormalliğin değerlendirilmesi olarak sıralanabilir (71, 72).

2.6.4. Meme Kanseri Tanı ve Evrelemesinde PET/CT

PET, kanser görüntülemesinde giderek yaygınlaşan şekilde kullanılmaktadır. Normal veya patolojik dokuların fonksiyonlarını veya metabolik durumlarını değerlendirmek için pozitron yayan oksijen, karbon, azot veya florin radyoizitoplarının kullanıldığı noninvaziv görüntüleme tekniğidir.

Günümüzde meme kanseri olgularına uzak metastaz taramasının nasıl ve hangi hasta grubuna yapılacağı hakkında henüz bir fikir birliğine varılmamış olsa da genel kabul semptomatik hastaların ve asemptomatik 3A ve üzeri evre hastaların taranması yönündedir (73).

Meme kanseri metastazlarının varlığının, yayılımının ve lokalizasyonunun tespiti, tedavi planının belirlenmesinde anahtar rol oynayan prognostik faktörlerdir. Bazı olgularda memedeki primer tümöre uygulanacak cerrahi gereksiz olabilir, bazı olgularda ise metastaz varlığı sistemik veya kombine tedaviyi gerektirebilir. Bu nedenle, küratif amaçlı bir tedavi rejimini başlatmadan önce uzak metastaz araştırmak standart bir uygulamadır. Kemik sintigrafisi, karaciğer ultrasonu, akciğer radyogramı ve toraks BT bu amaçla yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleridir (74, 75). Son yıllarda, özellikle lokal ileri meme kanseri olgularında konvansiyonel yöntemlerin yerini almakta olan 18F-FDG PET'in uzak metastaz saptanmasında oldukça faydalı olduğu görülmüştür. 18F-FDG PET'i konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştıran çalışmalarda, 18F-FDG PET'in konvansiyonel yöntemlerle saptanamayan ve hastanın tedavi şeklini değiştiren uzak metastazları doğru bir şekilde saptadığı gösterilmiştir. PET'in bu çalışmalarda bildirilen sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla %80-100 ve %50- 97'dir (76, 77).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı türde bir çalışmadır. Çalışmanın örneklemini 01.02.2016 ile 31.12.2020 yılları arasında genel cerrahi kliniğinde meme kanseri tanısıyla yatmış ve cerrahi girişim yapılmış 81 kadın hasta oluşturmaktadır. Hastalara ait veriler (ameliyat öncesi tümörün boyutu, Ki-67 indeksi, subtip ve PET-CT'de SUV-Max değeri ve varsa aksiller metastazdaki SUV-Max değerleri) arşiv ve laboratuvar bilgilerinden derlenmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Kadın hasta
- Meme kanseri tanılı olması
- Neo-adjuvan tedavi görmemiş olması
- Metastatik tümör olmaması

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Bilateral meme kanseri
- Agresif seyreden metaplastik karsinomlar
- Neo-adjuvan tedavi görmüş veya metastatik kanser hastaları
- Herhangi bir nedenle daha önce onkolojik tedavi almış olan hastalar
- Herhangi bir nedenle daha önce aksillaya girişim yapılmış hastalar
- Genetiği pozitif hastalar (BRCA 1-2)

3.1. Verilerin Analizi:

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 22.0 programı ile analiz edilmiştir. Verilerin hangi testlerle yapılacağına karar verebilmek için normal dağılım testi (Kolmogorov-Smirnov) testi yapılmış ve verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Bu nedenle veriler parametrik olmayan testler ile yapılmıştır.

Tanımlayıcı özellikler için sayı ve yüzde, ortalama ve standart sapma analizleri, verilerin karşılaştırılmasında ise kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, kategorik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastalara ilişkin verilerin analizinden elde edilen bulgular aşağıdaki tablolarda yer almaktadır.

Tablo 3. Değişkenlere Ait Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	Ort. ± SS
Yaş	55,47±9,84
PET TM SUV Max	6,92±4,53
PET Aksilla SUV Max	2,23±4,4
Ki 67	35,95±23,9
Met'li Lenf Nodu Sayısı	1,88±4,24
Met'li Lenf Nodu Boyutu	1,47±0,84
TM Boyutu	5,32±6,95

Hastaların yaş ortalaması 55,47±9,84'tür. PET TM SUV Max ortalaması 6,92±4,53, PET Aksilla SUV Max ortalaması 2,23±4,4, Ki-67 ortalaması 35,95±23,9, Met'li Lenf nodu sayısının ortalaması 1,88±4,24, Met'li Lenf nodu boyutu ortalaması 1,47±0,84 ve TM boyutu ortalaması ise 5,32±6,95 olarak saptandı.

Tablo 4. Hastalara Uygulanan İşlemlerin ve Sonuçlarının Dağılımları

YAPILAN AMELİYAT	n (81)	%
Mastektomi + SLNB (-)	3	3,7
MKC + Aksiller Küraj	1	1,2
MKC + SLNB (-)	5	6,2
MKC + SLNB (1+)	1	1,2
Sağ Mastektomi + SLNB (-)	2	2,5
Sağ MKC + Aksiller Küraj	6	7,4
Sağ MKC + SLNB (-)	11	13,6
Sağ MRM	8	9,9
Segmental Mastektomi	1	1,2
Sol Mastektomi + SLNB (-)	6	7,4
Sol MKC + Aksiller Küraj	8	9,9
Sol MKC + SLNB (-)	8	9,9
Sol MRM	19	23,5
Sol Subkutan Mastektomi + Aksiller Küraj	1	1,2
Sol Subkutan Mastektomi + SLNB (-)	1	1,2

Tablo 4. Devam

TÜMÖRÜN YERİ	n (81)	%
Sağ Meme Alt İç Kadran	1	1,2
Sağ Meme Alt Kadran	2	2,5
Sağ Meme Areola Posterioru	1	1,2
Sağ Meme Dış Kadran	5	6,2
Sağ Meme İç Kadran	5	6,2
Sağ Meme Orta Hat	1	1,2
Sağ Meme Orta İç Kadran	2	2,5
Sağ Meme Retroareolar Alan	1	1,2
Sağ Meme Üst Dış Kadran	7	8,6
Sağ Meme Üst İç Kadran	2	2,5
Sağ Meme Üst Kadran	5	6,2
Sol Meme Alt Dış Kadran	1	1,2
Sol Meme Dış Kadran	7	8,6
Sol Meme İç Kadran	2	2,5
Sol Meme Orta Dış Kadran	1	1,2
Sol Meme Retroareolar	1	1,2
Sol Meme Üst Dış Kadran	12	14,8
Sol Meme Üst İç Kadran	19	23,5
Sol Meme Üst Kadran	6	7,4
USG'DE AKSİLLA		
Negatif	60	74,1
Pozitif	21	25,9
MG'DE AKSİLLA		
Negatif	59	72,8
Pozitif	22	27,2
MR'DA AKSİLLA		
Negatif	56	69,1
Pozitif	25	30,9
PET AKSİLLA DURUM		
Negatif	47	58
Pozitif	34	42
TÜMÖRÜN TİPİ		
İN SİTU Duktal Ca	1	1,2
İntraduktal Papiller Ca	1	1,2
İnvazif Duktal Ca	33	40,7
İnvazif Lobuler Ca	3	3,7
İnvazif Meme Ca	38	46,9
Medüller Ca	1	1,2
Müsinöz Karsinom	4	4,9

Tablo 4. Devam

TÜMÖR GRADE	n (81)	%
1	14	17,3
2	37	45,7
3	29	35,8
5	1	1,2
AKSİLLA BİYOPSİ		
Negatif	47	58
Pozitif	34	42
ER		
Negatif	11	13,6
2	1	1,2
5	2	2,5
20	1	1,2
25	1	1,2
40	3	3,7
50	1	1,2
60	1	1,2
70	2	2,5
75	1	1,2
80	6	7,4
90	9	11,1
95	8	9,9
100	34	42
PR		
Negatif	13	16
5	3	3,7
10	5	6,2
15	1	1,2
20	2	2,5
30	5	6,2
39	1	1,2
40	3	3,7
50	3	3,7
60	3	3,7
70	6	7,4
75	2	2,5
80	10	12,3
90	9	11,1
95	2	2,5
100	13	16

Tablo 4. Devam

CERB 2	n (81)	%
Negatif	42	51,9
Pozitif	39	48,1
NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİ SONUCU		
Negatif	49	60,5
Pozitif	32	39,5
İN SİTU CA VARLIĞI		
Var	61	75,3
Yok	20	24,7

Hastaların %23,5'ine sol MRM ameliyatı yapıldığı, %23,5'inin tümör yerinin sol meme üst iç kadran olduğu, USG'de aksilla durumunun %74,1'inin negatif olduğu, MG'de aksilla durumunun %72,8'inin negatif olduğu, MR'da aksilla durumunun %69,1'inin negatif olduğu, Pet aksilla durumunun %58'inin negatif olduğu, %46,9'unun İnvazif Meme Ca olduğu, %45,7 tümör Grade'nin 2 olduğu, %58'inin aksilla biyopsi sonucunun negatif olduğu, %13,6'sının ER durumunun negatif olduğu, %16'sının PR durumunun negatif olduğu, %51,9'unun CERB-2 durumunun negatif olduğu, %60,5'inin nihai aksilla patoloji sonucunun negatif olduğu ve %75,3'ünde İn Situ Ca var olduğu saptandı.

Tablo 5. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile Çeşitli Değişkenlerin Karşılaştırılması

NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİ SONUCU		n	Ort. ± SS	*p
TM Boyutu	Negatif	49	4,67±4,66	0,625
	Pozitif	32	6,31±9,46	
Ki-67	Negatif	49	34,22±24,67	0,307
	Pozitif	32	38,59±23,04	
PET TM SUV Max	Negatif	49	6,54±4,17	0,26
	Pozitif	32	7,5±5,03	
PET Aksilla SUV Max	Negatif	49	1±2,42	**<0,001**
	Pozitif	32	4,11±5,91	

***Mann-Whitney U testi**

Nihai aksilla patoloji sonucu ile tümör boyutu, Ki-67, PET Tümör Suv Max, PET aksilla SUV max ortalamaları ile yapılan analizde; PET aksilla SUV max ile nihai aksilla patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Nihai aksilla patoloji sonucu pozitif olan hastaların PET aksilla SUV max değerinin negatif olanlardan daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 6. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile CA SUB Tiplerinin Karşılaştırılması

		NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİ SONUCU		
CA SUB TİP	Toplam	Negatif	Pozitif	*p
İn Situ Duktal Ca	1 (%1,2)	1 (%2)	0	
İntraduktal Papiller Ca	1 (%1,2)	1 (%2)	0	
İnvazif Duktal Ca	33 (%40,7)	15 (%30,6)	18 (%56,3)	
İnvazif Lobuler Ca	3 (%3,7)	2 (%4,1)	1 (%3,1)	0,142
İnvazif Meme Ca	38 (%46,9)	26 (%53,1)	12 (%37,5)	
Medüller Ca	1 (%1,2)	0	1 (%3,1)	
Müsinöz Karsinom	4 (%4,9)	4 (%8,2)	0	

***Ki-Kare testi**

Nihai aksilla patoloji sonucu ile Ca sub tipleri arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 7. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile Yapılan Ameliyatların Karşılaştırılması

		NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİ SONUCU		
YAPILAN AMELİYAT	Toplam	Negatif	Pozitif	p
Sağ Meme Alt İç Kadran	1 (%1,2)	1 (%2)	0	
Sağ Meme Alt Kadran	2 (%2,5)	2 (%4,1)	0	
Sağ Meme Areola Posterioru	1 (%1,2)	0	1 (%3,1)	
Sağ Meme Dış Kadran	5 (%6,2)	4 (%8,2)	1 (%3,1)	
Sağ Meme İç Kadran	5 (%6,2)	1 (%2)	4 (%12,5)	
Sağ Meme Orta Hat	1 (%1,2)	1 (%2)	0	
Sağ Meme Orta İç Kadran	2 (%2,5)	2 (%4,1)	0	
Sağ Meme Retroareolar Alan	1 (%1,2)	1 (%2)	0	
Sağ Meme Üst Dış Kadran	7 (%8,6)	5 (%10,2)	2 (%6,3)	
Sağ Meme Üst İç Kadran	2 (%2,5)	1 (%2)	1 (%3,1)	0,278
Sağ Meme Üst Kadran	5 (%6,2)	5 (%10,2)	0	
Sol Meme Alt Dış Kadran	1 (%1,2)	1 (%2)	0	
Sol Meme Dış Kadran	7 (%8,6)	3 (%6,1)	4 (%12,5)	
Sol Meme İç Kadran	2 (2,5)	1 (%2)	1 (%3,1)	
Sol Meme Orta Dış Kadran	1 (%1,2)	1 (%2)	0	
Sol Meme Retroareolar	1 (%1,2)	1 (%2)	0	
Sol Meme Üst Dış Kadran	12 (%14,8)	4 (%8,2)	8 (%25)	
Sol Meme Üst İç Kadran	19 (%23,5)	12 (%24,5)	7 (%21,9)	
Sol Meme Üst Kadran	6 (%7,4)	3 (%6,1)	3 (%9,4)	

***Ki-Kare testi**

Nihai aksilla patoloji sonucu ile yapılan ameliyatların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 8. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile USG'de Aksilla Durumunun Karşılaştırılması

		NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİ SONUCU		
USG'de AKSİLLA	Toplam	Negatif	Pozitif	p
Negatif	60 (%74,1)	40 (81,6)	20 (%62,5)	0,055
Pozitif	21 (%25,9)	9 (%18,4)	12 (%37,5)	

***Ki-Kare testi**

Nihai aksilla patoloji sonucu ile USG'de aksilla durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 9. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile MG'de Aksilla Durumunun Karşılaştırılması

		NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİ SONUCU		
MG'de AKSİLLA	Toplam	Negatif	Pozitif	p
Negatif	59 (%72,8)	39 (%79,6)	20 (%62,5)	0,091
Pozitif	22 (%27,2)	10 (%20,4)	12 (%37,5)	

***Ki-Kare testi**

Nihai aksilla patoloji sonucu ile MG'de aksilla durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 10. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile MR'da Aksilla Durumunun Karşılaştırılması

		NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİ SONUCU		
MR'da AKSİLLA	Toplam	Negatif	Pozitif	p
Negatif	56 (%69,1)	44 (%89,8)	12 (%37,5)	**<0,001**
Pozitif	25 (%30,9)	5 (%10,2)	20 (%62,5)	

***Ki-Kare testi**

Nihai aksilla patoloji sonucu ile MR'da aksilla durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Tablodan da görüleceği üzere MR'da negatif olanlarla nihai sonucu negatif olanların oranı en yüksektir (%89,8). Anlamlı fark da buradan kaynaklanmaktadır.

Tablo 11. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile PET Aksilla Durumunun Karşılaştırılması

		NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİ SONUCU		
PET AKSİLLA DURUM	Toplam	Negatif	Pozitif	p
Negatif	47 (%58)	38 (%77,6)	9 (%28,1)	**<0,001**
Pozitif	34 (%42)	11 (%22,4)	23 (%71,9)	

***Ki-Kare testi**

Nihai aksilla patoloji sonucu ile PET aksilla durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Tablodan da görüleceği üzere PET aksilla durumu negatif olanlarla nihai sonucu negatif olanların oranı en yüksektir (%77,6). Anlamlı fark da buradan kaynaklanmakla beraber, pozitif olanların da oranı yüksek saptanmıştır (%71,9).

Tablo 12. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile TM Grade Durumunun Karşılaştırılması

		NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİ SONUCU		
TÜMÖR GRADE	Toplam	Negatif	Pozitif	p
1	14 (%17,3)	9 (%18,4)	5 (%15,6)	0,072
2	37 (%45,7)	27 (%55,1)	10 (%31,3)	
3	29 (%35,8)	13 (%26,5)	16 (%50)	
5	1 (%1,2)	0	1 (%3,1)	

***Ki-Kare testi**

Nihai aksilla patoloji sonucu ile tümör grade durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 13. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile Aksilla Biyopsi Durumunun Karşılaştırılması

		NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİSONUCU		
AKSİLLA BİYOPSİ SONUCU	Toplam	Negatif	Pozitif	p
Negatif	47 (%58)	39 (%79,6)	8 (%25)	**<0,001**
Pozitif	34 (%42)	10 (%20,4)	24 (%75)	

***Ki-Kare testi**

Nihai aksilla patoloji sonucu ile aksilla biyopsi durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Tablodan da görüleceği üzere aksilla biyopsi sonucu negatif olanlarla nihai sonucu negatif olanların oranı en yüksektir (%79,6). Anlamlı fark da buradan kaynaklanmakla beraber, pozitif olanların da oranı yüksek saptanmıştır (%75).

Tablo 14. Nihai Aksilla Patoloji Sonucu ile İn SİTU CA Varlığının Karşılaştırılması

		NİHAİ AKSİLLA PATOLOJİ SONUCU		
İN SİTU CA VARLIĞI	Toplam	Negatif	Pozitif	p
Var	61 (%75,3)	34 (%69,4)	27 (%84,4)	0,126
Yok	20 (%24,7)	15 (%30,6)	5 (%15,6)	

***Ki-Kare testi**

Nihai aksilla patoloji sonucu ile İN SİTU Ca varlığının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Amerikan Kanser Derneğinin (American Cancer Society) 2008 verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, hastaların %80'inde evre I veya II aşamasında saptanmasına rağmen akciğer kanserinden sonra ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Meme kanserini araştırmak için tanısal görüntüleme yöntemlerinin en önemli katkıları erken tanı, daha doğru ve girişim gerektirmeyen evreleme, tedaviyi takip ve prognozu belirlemede daha fazla etkinlik sağlamak olabilir (78).

Meme kanseri prognozunda öngörü değeri bulunan birçok faktör tanımlanmıştır. Klasik prognostik faktörler olan lenf nod durumu, tümör boyutu, tümörün histolojik tip ve derecesi hastanın sağkalımıyla koreledir. Bunların yanı sıra östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu, immunohistokimyasal biyomarkerlar olan c-erbB-2, p53 tümör supresyon geni ve proliferasyon belirteci Ki-67 gibi tümör hücrelerinin farklılaşmasını, agresivitesini ve metastatik kapasitesini belirleyen ve prognostik önem taşıyan biyomarkerlardır (79-82).

Meme kanserinin mortalitesinin azaltılmasında en etkili strateji erken tanıdır. Günümüzde hasta sağkalımını etkileyen tek tarama metodu tarama mamografisidir (78). Ancak yanlış negatiflik oranı %17 ile %30 arasında değişir. Duyarlılığı ırk, östrojen tedavisi, meme yoğunluğu ve yaşla yakın ilgilidir. Duyarlılık 40 yaş altında %54, 40-49 yaş arasında %77, 50-64 yaş arasında %78, 64 yaştan büyük kadınlarda ise %81'dir. Mammografinin özgüllüğü de düşük olup yapılan biyopsilerin %75-80'i benign olarak rapor edilmektedir. MRG ve USG başvurulan tamamlayıcı yöntemler olmakla beraber primer olarak anatomik değişiklileri gösterdikleri için memedeki kitlelerin benign, malign ayırımını yapabilmek için daha duyarlı yöntemlere gereksinim vardır (78, 83).

Birçok araştırmacı 18F-FDG PET'in primer meme kanserinin saptanmasındaki ve benign- malign lezyon ayırımındaki rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmalar sonucunda %80-96 arasında değişen sensitivite ve %83-100 arasında değişen spesifisite oranları ile PET/BT'nin umut vaat eden bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Ancak PET/BT'nin 1 cm'den küçük lezyonları göstermede kısıtlılıklarının olduğu, duktal karsinoma in situ gibi iyi diferansiye histolojiye sahip tümörlerin ve tübüler karsinom gibi yavaş büyüyen tümörlerin saptanmasında da yetersiz olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Yine invaziv lobuler karsinomlardaki

sensitivitesinin duktal karsinomlardan daha düşük olmasının nedeni lobuler karsinomda tümör hücre yoğunluğunun az olması ve çevre dokuya diffüz infiltrasyon göstermesi sonucu FDG tutulumunu azalmaktadır (84). Bu konuyla ilgili yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Samson ve arkadaşları PET ve meme kanseri teşhisine olan etkisi üzerine yaptıkları bir meta analizde PET'in sensitivitesini %88, spesifisitesini %80 bulmuşlar ve hastaların %12'sinde yanlış negatif sonuç bildirmişlerdir (85). Kumar ve ark. 85 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada tümör çapının 1 cm'den küçük olmasının ve düşük tümör grade'inin yanlış negatif PET/BT sonuçları için önemli belirleyiciler olduğunu vurgulamıştır (86). PET/BT'nin evre II ve III olan hastalardaki etkisini değerlendirmek amacıyla 39 hastada yapılan başka bir çalışmada ise 31 hastada primer tümörde 18F-FDG tutulumu izlenmiş (87).

Tümör boyutu meme kanserinde değerli bir prognostik faktördür. Tümör boyutu arttıkça sağ kalım azalmakta ve daha büyük boyutlu tümörler yüksek metastatik kapasite ve kötü prognoz ile ilişki göstermektedir (88, 89). Çalışmamızda PET TM SUV Max ortalaması 6,92±4,53, PET Aksilla SUV Max ortalaması 2,23±4,4, Ki-67 ortalaması 35,95±23,9, Met'li Lenf nodu sayısının ortalaması 1,88±4,24, Met'li Lenf nodu boyutu ortalaması 1,47±0,84 ve TM boyutu ortalaması ise 5,32±6,95 olarak saptandı.

Hastaların %23,5'ine sol MRM ameliyatı yapıldığı, %23,5'inin tümör yerinin sol meme üst iç kadran olduğu, USG'de aksilla durumunun %74,1'inin negatif olduğu, MG'de aksilla durumunun %72,8'inin negatif olduğu, MR'da aksilla durumunun %69,1'inin negatif olduğu, Pet aksilla durumunun %58'inin negatif olduğu, %46,9'unun İnvazif Meme Ca olduğu, %45,7 tümör Grade'nin 2 olduğu, %58'inin aksilla biyopsi sonucunun negatif olduğu, %13,6'sının ER durumunun negatif olduğu, %16'sının PR durumunun negatif olduğu, %51,9'unun CERB-2 durumunun negatif olduğu, %60,5'inin nihai aksilla patoloji sonucunun negatif olduğu ve %75,3'ünde İn Situ Ca var olduğu saptandı.

Yapılan çalışmalarda, meme kanserinin primer tanısında 18F-FDG PET/BT'nin sensitivitesi %80-96 ve spesifitesi %83-100 arasında değişmektedir. Düşük aktivite tutulumu gösteren ve hücre yoğunluğu daha az olan DCIS, ILK ve yavaş büyüyen tubuler karsinomda, 1 cm'den küçük lezyonların saptanmasında güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle meme kanserinin primer tanısında yeri kısıtlıdır fakat tümörün metabolik aktivitesini yansıtan SUV-max değerinin prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bolouri ve ark. 117 invaziv meme

kanseri olgusuyla yaptıkları çalışmada, SUV-max değeri ve yüksek kontrast wash-out oranları arasında, triple negatif kanserlerde daha yüksek düzeyde olmak üzere korelasyon saptanmıştır (76, 77, 90). Prognostik faktörler hastalık prognozunun ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. ER, PR, c erbB-2, p53, Ki-67, bcl-2 ve tümör belirteçleri önemli kabul görmüş prognostik parametreler arasındadırlar. Ki-67, tümöral dokuda hücre proliferasyonu hakkında bilgi verir. Hücre proliferasyonu hızlı olan tümörlerde, tümör yüksek gradelidir ve Ki-67 indeksi yüksektir. Ki-67 yüksekliği tümörün agresif olduğunu ve aynı zamanda hızla çoğalan malign hücrelerin neoadjuvan kemoterapiden daha yüksek fayda göreceğini öngörmemizi sağlar. Ki-67 hücre nükleusunda bulunan bir antijendir. Hücre siklusunda proliferatif fazda (G1 faz, G2 faz, S faz ve M faz) olan hücrelerde saptanır, dinlenme halinde olan (G0 faz) hücrelerde saptanmaz. Nükleer grade ve mitotik sayı ile Ki-67 indeksi arasında korelasyon mevuttur (91-93). %50'den fazla hücrede Ki-67 ekspresyonun olması rekürrens yönünden yüksek risk teşkil etmektedir (92). Bizim çalışmamızda nihai aksilla patoloji sonucu ile tümör boyutu, Ki-67, PET Tümör Suv Max, PET aksilla SUV max ortalamaları ile yapılan analizde; PET aksilla SUV max ile nihai aksilla patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Nihai aksilla patoloji sonucu pozitif olan hastaların PET aksilla SUV max değerinin negatif olanlardan daha yüksek olduğu saptandı.

Nihai aksilla patoloji sonucu ile Ca sub tipleri, yapılan ameliyatlar, USG'de aksilla durumu, tümör grade durumu, in situ ca varlığı ve MG'de aksilla durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Yüksek uzaysal rezolüsyonu,lezyonun kontrast tutma paternini demonstre etmesi ve üç boyutlu volüm hesaplamasına olanak sağlaması sebebiyle, yapılan çalışmalar kontrastlı meme MRG primer veya rekürren meme kanseri boyutlarını görüntülemede %90'lara ulaşan bir doğruluk ile lezyon boyutlarını, cerrahi ile çıkarılan tümöral doku boyutu ile benzer boyutta ölçtüğünü belirtilmektedir (91, 94). Meme kanserinin tespiti, tanısı ve evrelendirilmesinde dinamik meme MRG'nin yararlılığı birçok çalışma tarafından desteklenmektedir. Okült malinitelerin ve malin hastalıklarda ek odakların saptanmasında MRG' nin konvansiyonel tekniklerden üstün olduğu gösterilmiştir. MRG, önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Çoğu araştırmacı operasyon öncesi yapılan meme MRG' nin lokal rekürrens

insidansını azalttığını göstermiştir. Hastalığın ilk aşamasında medikal-cerrahi stratejiyi belirlemesi ve değiştirebilmesi ile optimal cerrahi planlaması sağlaması nedeniyle meme MRG çok önemli bir araç haline gelmiştir. MRG meme kanserinin lokalizasyonunu ve yayılımını, ayrıca tedaviye yanıtı gösteren doku karakteristiklerini belirleyen ve değerlendiren, böylece hasta yönetimine katkı sağlayan invaziv olmayan görüntüleme tekniğidir (95). Çalışmamızda nihai aksilla patoloji sonucu ile MR'da aksilla durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). MR'da negatif olanlarla nihai sonucu negatif olanların oranı en yüksek orana (%89,8) sahip oldukları saptandı.

Nihai aksilla patoloji sonucu ile aksilla biyopsi durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Aksilla biyopsi sonucu negatif olanlarla nihai sonucu negatif olanların oranı en yüksektir (%79,6). Anlamlı fark da buradan kaynaklanmakla beraber, pozitif olanların da oranı yüksek saptanmıştır (%75).

Son zamanlarda kemoterapi yanıt ve tedavi takibinde 18F-FDG PET kullanımını inceleyen çalışmalar, neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen farklı malign tümörlerde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Buna karşın Duch ve ark. (96) 18F-FDG tutulumu gösteren meme kanseri olguları ile yaptıkları geniş serili araştırmada, her tümörün birçok faktöre bağlı olarak kendine ait değişken bir uptake baseline'ı olduğunu bu sebeple de meme lezyonlarının ayırıcı tanısında patolojik değerlendirmeye kıyasla 18F-FDG PET'in başarısız olduğunu belirtmişlerdir. Rousseau ve ark. (97) 2 kür neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda, neoadjuvan kemoterapiye erken patolojik yanıtı 18F-FDG PET'in %89 sensitivite ve %95 spesifisite ile saptadığını ortaya koymuşlardır. Berriolo-Riedinger ve ark. (98), 47 olguda neoadjuvan kemoterapi sonrasında 18F-FDG alımındaki azalmanın, tam patolojik yanıt değerlendirilmesinde %91 sensitivite ve %86 spesifite ile erken ve güçlü bir prediktör olduğunu tespit etmişler. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda PET-BT'nin geniş boyutlu lezyonlarda tedavi yönetimindeki başarıyı arttırdığı ve ineffektif tedavi riskini minimize ettiğine dair kanıtlar vardır (96, 97). Greco ve arkadaşlarının yaptığı 167 hastalık başka bir seride, aksiller lenf nodu metastazını saptamada 18F-FDG PET için genel sensitivite %94,4, spesifisite %86,3, PPD %84, NPD %95,3 ve doğruluk %89,3 olarak bulunmuş. Araştırmacılar, 18F-FDG PET'in,

aksiller lenf nodu durumunu güvenli bir şekilde tahmin eden, ALND'den kaçınılacak hasta grubunu doğru ve güvenilir bir biçimde belirleyen noninvaziv bir yöntem olduğunu savunmuşlardır. Metastatik lenf nodlarını yüksek oranda saptaması ve kabul edilebilir derecede düşük yanlış negatiflik oranı nedeniyle PET/BT'nin aksilla evrelemesinde önemli bir dönüm noktası olduğunu vurgulamışlardır (99). Meme kanserli hastalarda metastatik lenf nodlarında anormal 18F-FDG tutulu izlenmesi nedeniyle cerrahi öncesi aksiller nodal evrelemede 18F-FDG PET'in rolünü değerlendiren eski çalışmalarda ortalama sensitivite %60, spesifisite %80, PPD %62 ve NPD %79 olarak bulunmuş (100, 101). Aynı çalışmalarda ROC analizi kullanılarak en yüksek spesifisiteye sahip SUVmax'ın 1.8 olduğu ancak spesifisitenin artmasının sensitiviteyi %32'ye düşürdüğü belirtilmiş. Sonuçta araştırmacılar, aksiller nodal evrelemede 18F-FDG PET'in erken evre hastalarda rutin kullanımının önerilmediğini ancak yüksek riskli hastalarda faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Sonraki yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da erken evre hastalarda aksiller metastazların saptanmasında PET'in sensitivitesinin düşük olduğu belirtilmiş ve SLNB desteklenmiştir (102). Çalışmamızda nihai aksilla patoloji sonucu ile PET aksilla durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). PET aksilla durumu negatif olanlarla nihai sonucu negatif olanların oranı en yüksek orana (%77,6) sahip oldukları saptandı. Bununla birlikte, pozitif olanların da oranı yüksek saptanmıştır (%71,9).

18F-FDG PET'in diğer anatomik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı anatomik değişiklikler gelişmeden fonksiyonel değişiklikleri görüntüleyebilmesidir. Ancak 18F-FDG PET'in aksiller nodal evrelemede yüksek sensitiviteye ve spesifisiteye sahip olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen (99) genel kabul edilen görüş aksiller lenf nodlarının rutin evrelemesinde aksiller nodal örneklemenin yerine kullanılabilecek yeterlilikte olmadığıdır. Çünkü mikroskobik metastazlar prognoz ve tedavi planlaması açısından oldukça önemlidir ve 18F-FDG PET sınırlı rezolüsyonu nedeniyle küçük metastazları sıklıkla atlayabilmektedir. Yine PET ile metastatik lenf nodu sayısını da göstermek mümkün olmamaktadır (84). PET'in bir diğer dezavantajı da 18F-FDG tutulumunun malign proçeslere spesifik olmamasıdır. İnfeksiyon, yeni geçirilmiş biyopsi veya cerrahi işlemlerin lenf nodlarında artmış 18F-FDG tutulumuna neden olabileceği iyi bilinmektedir. Buna rağmen günümüzde

kombine PET/BT sistemlerinin kullanılmaya başlanması ve giderek kullanımının daha yaygın bir hal alması nedeniyle sensitivite ve doğruluk oranları artmakta, ayrıca lenf nodu evrelemesinde ayrı bir öneme sahip internal mammarian ve supraklavikuler lenf nodu tutulumları daha yüksek bir doğruluk oranı ile gösterilebilmektedir.

Lokal ileri meme kanseri olan, ilerlemiş aksiller hastalığı ve semptomatik metastazları olan hastalarda hastalık yaygınlığını doğru bir şekilde saptayabildiği ve bu hastalarda aksiller metastaz olasılığı yüksek olduğundan 18F-FDG PET'in metastatik lenf nodlarını göstermede oldukça başarılı olduğu bildirilmektedir. Böylelikle USG eşliğinde lenf nodu örneklemesi yapılarak SLNB'ye gerek kalmadan hastalar doğrudan ALND'ye yönlendirilebilmektedir (102, 103).

Demirdöğen ve ark. (104) endobronşial ultrason-kılavuzluğunda transbronşial iğne aspirasyonu ile metastatik ekstra torasik malignite çalışmasından elde ettikleri sonuçlar ile PET/BT sonuçlarını karşılaştırmışlar ve her iki işlemin de birbirine yakın sonuçlar gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Şüphelenilmeyen malignitenin tespiti, evrelemeyi, prognozu ve başlangıç tedavilerinin ve yönetiminin seçimini değiştirir. Uzak metastazlar keşfedildiğinde bu, tedavi stratejisini, iyileştirici amaçtan palyatif tedavilere değiştirebilir. PET/BT'nin, tedavi yanıtını ölçmek için en sık kullanılan modalite olan BT kemik taramasından daha iyi değerlendirebileceğine dair geriye dönük kanıtlar vardır. İleriye dönük kanıtlar, tekrarlayan hastalık şüphesi olan hastalarda malignitenin tespiti için PET/BT'nin BT kemik taramasından üstün olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, PET/BT, birden çok klinik senaryoda meme kanserli hastaların yönetimini etkiler (105).

Sonuç olarak; PET/CT histolojik örneklemeye tam bir alternatif olmamakla birlikte seçilmiş hastalarda preoperatif dönemde uygulandığında önemli bir klinik role sahip olabilir. Biz meme kanserli hastalarda aksiller kürajı ve komplikasyonlarını SNLB yaparak azalttık. Belki PET/BT ile negatif aksillaları daha iyi tespit edip SNLB'yi ve aksiller küraja göre daha düşük olan SNLB komplikasyonlarında önleyebilir, aksillaya hiçbir girişim gerekmeyecek ameliyatların önünü açabiliriz. Bu konu ile ilgili daha geniş serilere ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca çalışma tek merkezli olduğundan genele yayılamaz ve bu durum bu çalışmanın sınırlılığını oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1- American Cancer Society, what are the key statistics about breast cancer? http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-key-statistics. Last revised December 31, 2013. Accessed March 20, 2013.

2- Tischkowitz MD, Hodgson SV, Fentiman IS. Male breast cancer: a etiology, genetics and clinical management. Int J Clin Pract, 2002;56(10):750-754, 2002.

3- Coleman, M.P., et al., Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol, 2008;9(8): 730-56.

4- Oeffinger KC, Fontham E, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update from the American Cancer Society. JAMA. Inpress, 2016.

5- American Joint Committee on Cancer. Breast. In: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:589.

6- Mansel RE, Fallow field L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 2006; 98:599–609.

7- Motomura K, Izumi T, Tateishi S, Tamaki Y, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI at 3T for accurate axillary staging in breast cancer. BJS, 2016; 103: 60-69

8- Larsen W.J. Embriologia umana. Idelson-Gnocchi. 2002; 330-331.

9- Ellis, H., G.L. Colborn, and J.E. Skandalakis, Surgıcal Embryology and Anatomy of The Breast and Its Related Anatomic Structures. Surgical Clinics of North America, 1993;73(4): 611-32.

10- De Benedetto, D. et al. Radiological anatomy of the breast. Italian Journal of Anatomy and Embryology, 2016;121(1): 20-36.

11- Williams J.M. Daniel C.W. Mammary ductal elongation: differentiation of myoepithelium and basal lamina during branching morphogenesis. Dev. Biol. 1983; 97:274-290.

12- Macias H, Hinck L. Mammary gland development. Interdiscip. Rev. Dev. Biol. 2012; 1:533-557.

13- Shiu R.P. The prolactin target cell and receptor. Prog. Reprod. Biol 1980.

14- Romrell L.J. and Bland K.I. Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, editors. The breast comprehensive management of benign and malignant disease. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998.

15- Netter, F. H. The Ciba collection of medical illustrations. A compilation of paintings on the normal and pathologic anatomy of their productive system. 10th ed. New Jersey: Ciba-Geigy Corporation; 1996.

16- Müslümanoğlu M. Memenin Fizyoloji, Anatomi ve Konjenital Anomalisi, İçinde: Özmen, V. et al., Meme Hastalıkları Kitabı, Güneş Tıp Kitabevi, 2012.

17- Brunicardi, F.C., Breast. 10 ed. Schwartz Principles of Surgery, 2015.

18- Lockhart R.D.; Hamilton G.F. and Fyfe F.W. Anatomy of the human body. London, Faber and Faber Limited, 1959.

19- Williams P.L.; Warwick R.; Dyson M. and Bannister L.H. Gray's anatomy. 37th ed. London, Churchill Livingstone, 1989.

20- Macéa J.R. and Fregnani J.H.T.G. Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast. Int. J. Morphol, 2006;24(4):691-704.

21- Skandalakis, J.E., J.L. Skandalakis, and P.N. skandalakis, Meme. 3th ed. Surgical Anatomy and Technique, ed. S. R, D. E, and E. Y. 2010.

22- Blood supply of female reproductive system. 2012 [cited 2020 june]; Available from: http://medicoreview.blogspot.com/2012/05/blood-supply-of-female-reproductive.html.

23- Bassett LW., Kimme-Smith C. Breast sonography: technique, equipmentand normal anatomy. Semin. Ultrasound CT MR, 1989;10:82-89.

24- Tanis, P.J., et al., Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. J Am Coll Surg, 2001;192(3): 399-409.

25- Gökmen FG. Lenfatik sistem. Sistemik Anatomi, 2003;1:373-400

26- Drake R.L.; Vogl W. and Mitchell A.W. Gray´s Anatomia clínica para estudantes. Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.

27- Greene F.L.; Page D.L.; Fleming I.D.; Fritz A.G. and Balch C.M. AJCC Cancer staging handbook. 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.

28- Hadley, G., Essential Clinical Anatomy. Journal of Anatomy, 2007;211(3): 413-413.

29- Fawcett D.W. A textbook of Histology. New York, Chapman and Hall, 1994.

30- Rosse C, Gaddum-Rosse P. Hollins head's textbook of anatomy. Lippincott Williams and Wilkins., 1997.

31- Sancho-Garnier, H. and M. Colonna, [Breast cancer epidemiology]. Presse Med, 2019;48(10): 1076-1084.

32- Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin, 2019; 69(1): 7-34.

33- Kohler, B.A., et al., Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. J Natl Cancer Inst, 2011;103(9): 714-36.

34- De Gelder, R., et al., The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. Int J Cancer, 2015;137(1): 165- 72.

35- Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin, 2020; 70(1): 7-30.

36- Richardson, L.C., et al., Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality- United States, 1999-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016;65(40): 1093-1098.

37- Key, T.J., et al., Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst, 2003;95(16): 1218-26.

38- McCormack, V.A. and I. dos Santos Silva, Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006;15(6): 1159- 69.

39- Qu, X., et al., Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat, 2013;138(1): 261-71.

40- Dorgan, J.F., et al., Prospective case-control study of premenopausal serum estradiol and testosterone levels and breast cancer risk. Breast Cancer Res, 2010;12(6): R98.

41- Key, T.J., et al., Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. Lancet Oncol, 2010;11(6): 530-42.

42- Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118.964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol, 2012;13(11): 1141-51.

43- Masi, C.M., D.J. Blackman, and M.E. Peek, Interventions to enhance breast cancer screening, diagnosis, and treatment among racial and ethnic minority women. Med Care Res Rev, 2007;64(5): 195-242.

44- Rosner, B., G.A. Colditz, and W.C. Willett, Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol, 1994;139(8): 819-35.

45- Colditz, G.A. and A.L. Frazier, Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1995;4(5): 567- 71.

46- Byrd, T.L., et al., Using intervention mapping as a participatory strategy: development of a cervical cancer screening intervention for Hispanic women. Health Educ Behav, 2012;39(5): 603-11.

47- Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet, 2001;358(9291): 1389-99.

48- Weiss, J.R., K.B. Moysich, and H. Swede, Epidemiology of Male Breast Cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2005;14(1): 20-26.

49- Morrow, M., S.J. Schnitt, and L. Norton, Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. Nat Rev Clin Oncol, 2015;12(4): 227-38

50- Mahul B., Amin, S.B.E., Frederick L. Greene, Byrd, D.R. et al., Ed. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. 2017: Springer.

51- Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin, 2017; 67(1): 7-30

52- Li, C.I., R.E. Moe, and J.R. Daling, Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. Arch Intern Med, 2003;.163(18): 2149-53.

53- Pinder, S.E., et al., Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology, 1994;24(1): 41-7.

54- Ejlertsen, B., et al., Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. J Natl Cancer Inst, 2009;101(10): 729-35.

55- Bolla, M., et al., Estimation of epidermal growth factor receptor in 177 breast cancers: correlation with prognostic factors. Breast Cancer Res Treat, 1990;16(2): 97-102.

56- Barth, R.J., Jr., et al., Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. Arch Surg, 1991;126(5): 574-7.

57- Tuzlali, S. and E. Yavuz, Prognostic and Predictive Factors, in Breast Cancer: A Guide to Clinical Practice, A. Aydiner, A. Igci, and A. Soran, Editors. 2019, Springer International Publishing: Cham. p. 171-186.

58- Seidman, A.D., et al., Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol, 2008;26(10): 1642-9.

59- Luporsi, E., et al., Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. Breast Cancer Res Treat, 2012;132(3): 895-915.

60- Loi, S., et al., Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. J Clin Oncol, 2007; 25(10): 1239-46.

61- Voduc, K.D., et al., Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol, 2010;28(10): 1684-91.

62- Cheang, M.C.U, et al., Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. Oncologist, 2015;20(5): 474-82.

63- Tuncel E. Klinik Radyoloji. Güneş & Nobel, Bursa, 2. Baskı, 2008.

64- American College of Radiology (ACR). Illustrated breast imaging reporting and data system (BIRADS), 4th ed. American College of Radiolog, Reston, VA, 2003.

65- Mandelson, MT., et al. "Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval-and screen-detected cancers." Journal of the National Cancer Institute, 2000; 13(92): 1081-1087.

66- Liberman, L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BIRADS)." Radiologic Clinics, 2002;3(40): 409-430.

67- Bassett, LW, Kim CH. "Breast imaging: mammography and ultrasonography." Magnetic resonance imaging clinics of North America, 2001; 2(9): 251-71.

68- Öztürk E, Demirkazık F.B. "Meme Ultrasonografisi (Teknik, Raporlama, Tanı Kriterleri)." Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007; 3(44): 25-38.

69- American College of Radiology. Standard for the breast ultrasound examination. Reston (VA): American College of Radiology, 2002.

70- Balcı, P. "Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknik, Tanı Kriterleri ve Yeni Gelişmeler." Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007;3(44): 39-49

71- Liberman, L. et al. "MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer." American Journal of Roentgenology, 2003; 4(180): 901-910.

72- Rausch, Dana R., and R. Edward Hendrick. "How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on your 1.5-T system." Radiographics, 2006; 5(26): 1469-1484.

73- Poggi, MM., et al. "Eighteen- year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy, Cancer, 2003; 4(98): 697-702.

74- MacDonald, SM., et al. "ACR appropriateness criteria locally advanced breast cancer." The breast journal, 2011; 6(17): 579-585.

75- Eubank, WB. "Diagnosis of recurrent and metastatic disease using F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in breast cancer." Radiologic Clinics, 2007; 4(45): 659-667.

76- Moon, DH, et al. "Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma." The Journal of Nuclear Medicine, 1998; 39(3): 431.

77- Orel, SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer, Radiology, 2001; 220(1): 13-30.

78- Sayman HB. Meme kanseri tanısında pozitron emisyon tomografisi (PET). Meme Sağlığı Dergisi, 2009; 2: 69-72

79- Szabó, Botond K., et al. "Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors." European radiology, 2003;13(11): 2425-2435.

80- Uzzan, Bernard, et al. "Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis." Cancer research, 2004; 64(9): 2941-2955.

81- Cheang, M.C.U., et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2009;101(10):736-750.

82- Weidner, N. et al. "Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma." New England Journal of Medicine, 1991;324 (1): 1-8.

83- Hendricks J. The frequency and consequences of false negative mammograms. European Journal of Cancer. 2000; 36: 44.

84- Lim HS, Yoon W, Chung TW, Kim JK, Park JG. FDG PET/CT for the Detection and Evaluation of Breast Diseases: Usefulness and Limitations. RadioGraphics. 2007; 27: 197-213.

85- Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, Aronson N. Should FDG PET be used to decide whether a patient with an abnormal mammogram or breast finding at physical examination should undergo biopsy? Academic Radiology. 2002; 9: 773–783.

86- Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. Breast Cancer Research Treatment. 2006; 98: 267–274.

87- Groheux D, Morettı JL, Baıllet G, Espıe M, Gıacchettı S. Effect of 18FFDG PET/CT imaging in patients with clinical stage II and III breast cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2008;71: 695– 704.

88- Hrung, Janie M., et al. "Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis." Academic radiology, 1999;6(7): 387-397.

89- Hollingsworth, Alan B., et al. "Breast magnetic resonance imaging for preoperative locoregional staging." The American Journal of Surgery, 2008;196(3): 389-397.

90- Bolouri, MS., et al. "Triple-Negative and Non–Triple-Negative Invasive Breast Cancer: Association between MR and Fluorine 18 Fluorodeoxyglucose PET Imaging." Radiology, 2013;269(2): 354-361.

91- Wright H, Listinsky J, Rim A, at al. Magnetic resonance imaging as a diagnostic tool for breast cancer in premenopausal women, The American Journal of Surgery, 2005;4(190): 572–575

92- Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, et al. Enhanced mass on contrast- enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast-

enhanced and diffusionweighted MR images. J Magn Reson Imaging. 2008;28: 1157–1165.

93- Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, et al. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. Magn Reson Med Sci, 2008;7: 23–29

94- Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, Lind MJ, Lowry M, Maraveyas A, Pickles MD, Tozer DJ, Turnbull LW. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. Br. J. Cancer 2006; 94: 427–435; Erratum in: Br. J. Cancer. 2006; 94: 1554.

95- Vilar LN et. al., MR Imaging findings in molecular subtypes of breast cancer according to BIRADS system. The Breast Journal, 2017;23(4): 421–428.

96- Duch J, Fuster D, Muñoz M, Fernández PL, Paredes P, Fontanillas M, Pons F. 18 F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2009;36(10): 1551-1557.

97- Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Clin Oncol, 2006;24: 5366–72.

98- Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubeau M, Coudert B, Arnould L, et al. [18F] FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007;34: 1915–24.

99-Greco M, Crippa F, Agresti R. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2- deoxy-D-glucose positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. Journal of National Cancer Institute. 2001;93: 630–635.

100- Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. European Journal of Nuclear Medicine. 1996; 23: 1588–1593.

101- Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG; PET Study Group. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast

cancer: a report of the Staging Breast Cancer with PET Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2004;22: 277–285.

102- Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographics. 2007;27: 215–229

103- Eubank WB, Mankoff DA. Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging. Seminars in Nuclear Medicine. 2004;34: 224-240.

104- Demirdöğen E, Ursavaş A, Aydın Güçlü Ö, Acet Öztürk NA, Özkaya G, Karadağ M. Diagnostic performance of EBUS-TBNA and its interrelation with PET-CT in patients with extra-thoracic malignancies, Tuberk Toraks 2020;68(3): 285-292.

105- Ulaner GA. PET/CT for Patients With Breast Cancer: Where Is the Clinical Impact? American Journal of Roentgenology. 2019;213: 254-265.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	: Yunus ANACUR
Doğum Yeri ve Tarihi	: Bingöl- 30.03.1986
Uyruğu	: T.C.
Medeni Durumu	: Bekar
İletişim Adresi	: Şehremini Mh. Ahmet Vefikpaşa Cd. No: 70 D: 9 Fatih/İSTANBUL
E-posta Adresi	: yanacur@gmail.com
Telefon	: 0 532 543 90 82
Yabancı Dil	: İngilizce

EĞİTİM BİLGİLERİ

- Özel Dicle Lisesi/Diyarbakır
- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

MESLEKİ DENEYİM

Siirt/Eruh Toplum Sağlığı Merkezi

Siirt/Eruh Aile Hekimliği 2013-2016

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2016- Halen

ETİK KURUL SAYFASI