

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**MEME KANSERİNİN PREOPERATİF ÖZELLİKLERİNİN SENTİNEL LENF NODU
METASTAZI İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Alper KURT

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2021

KOCAELİ

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**MEME KANSERİNİN PREOPERATİF ÖZELLİKLERİNİN SENTİNEL LENF NODU
METASTAZI İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Alper KURT

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nihat Zafer Utkan

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nihat Zafer Utkan

Etik Kurul Onayı: Karar No: GOKAEK-2020/12.11

Proje No: 2020/212

2021

KOCAELİ

İÇİNDEKİLER

Önsöz	4
Kısıltmalar Dizini	5
Tablolar Dizini.....	6
1.Genel Bilgiler	12
1.1 Tarihçe	12
1.2 Embriyoloji	12
1.3 Fonsiyonel Anatomi	13
1.4 Arter, ven, innervasyon ve lenfatik drenaj	13
1.5 Meme kanseri için risk faktörleri	15
1.6 Epidemiyoloji	15
1.7 Aksiller lenf nodu metastazı	16
1.8 Uzak metastaz	16
1.9 Meme kanserinin histopatolojisi	16
2. Materyal-Metod	19
3. İstatistiksel Analiz	19
4. Bulgular	20
5. Tartışma	21
6. Sonuç	25
Kaynaklar	26

Önsöz

Tıp fakültesi öğrenciliğimi ve cerrahi uzmanlık eğitimimi geçirdiğim Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, 12 yıl boyunca bilgi ve engin tecrübesinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de kendime örnek edindiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca bu uzun süreçte bana göstermiş olduğu sabır ve hoşgörüden dolayı sayın hocam Genel Cerrahi Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Zafer Utkan'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yardımcı olan, emeği geçen değerli hocalarım Nuh Zafer Cantürk, Nuri Gönüllü, Anıl Çubukçu, İsmail Erdem Okay, Oğuzhan Büyükgebiz, Ahmet Oktay Yirmibeşoğlu, Sertaç Ata Güler ve Turgay Şimşek'e;

Bana genel cerrahiyi sevdiren, eğitimimde büyük katkısı olan, bir kıdemliden daha fazlası, bir abi olarak gördüğüm Dr. Ömer Yavuz'a;

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen sevgili aileme ve dostlarıma teşekkür ederim.

Kısaltmalar

MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center

DCIS : Duktal Karsinoma İn Situ

LCIS : Lobuler Karsinoma İn Situ

ER : Östrojen Reseptörü

PR : Progesteron Reseptörü

SLNB : Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

ROC : Receiver Operating Characteristics

AUC : Area Under Curve

Tablolar

Tablo-1

Dekatlara göre yaş dağılımı		
	Sayı	Oran
<=30	8	2,0
31-40	48	12,0
41-50	104	26,0
51-60	108	27,0
61-70	78	19,5
71+	54	13,5
Toplam	400	100,0

Tablo-2

Tümör Boyutu	Sayı	Oran
<=2cm	245	61,3
2-5cm	149	37,3
>5cm	6	1,5
Toplam	400	100,0

Tablo-3

Palpablite	Sayı	Oran
yok	42	10,5
var	358	89,5
Toplam	400	100,0

Tablo-4

Tümör yerleşimi	Sayı	Oran
Üst Dış Kadran	257	64,3
Üst İç Kadran	33	8,3
Alt Dış Kadran	57	14,3
Alt İç Kadran	38	9,5
Santral	12	3,0
Yaygın	3	,8
Toplam	400	100,0

Tablo-5

Nekroz-Sentinel Lenf Nodülü Pozitiflik İlişkisi			SLNB Durumu		Toplam
			negatif	pozitif	
Nekroz	Yok	Sayı	259	72	331
		Oran	86,6%	71,3%	82,8%
	Var	Sayı	40	29	69
		Oran	13,4%	28,7%	17,2%
Toplam		Sayı	299	101	400
		Oran	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo-6

Ki67-Sentinel Lenf Nodülü Pozitiflik İlişkisi			SLNB Durumu		Toplam
			negatif	pozitif	
Ki67	Düşük	Sayı	76	14	90
		Oran	25,4%	13,9%	22,5%
	Yüksek	Sayı	223	87	310
		Oran	74,6%	86,1%	77,5%
Toplam		Sayı	299	101	400
		Oran	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo-7

Lenfatik İnvazyon -Sentinel Lenf Nodülü Pozitiflik İlişkisi			SLNB Durumu		Toplam
			negatif	pozitif	
Lenfatik invazyon	Yok	Sayı	210	46	256
		Oran	70,2%	45,5%	64,0%
	Var	Sayı	89	55	144
		Oran	29,8%	54,5%	36,0%
Toplam		Sayı	299	101	400
		Oran	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo-8

Nöral İnvazyon -Sentinel Lenf Nodülü Pozitiflik İlişkisi			SLNB Durumu		Toplam
			negatif	pozitif	
Nöral invazyon	Yok	Sayı	254	71	325
		Oran	84,9%	70,3%	81,2%
	Var	Sayı	45	30	75
		Oran	15,1%	29,7%	18,8%
Toplam		Sayı	299	101	400
		Oran	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo-9

	Nomogram \geq %50	Nomogram $<$ %50
SLNB +	64	37
SLNB -	97	202

Tablo-10

ROC curve

Değişken	Nomogram
Sınıflama değişkeni	Sentinel lenf nodülü pozitifliği

Örnek Sayısı	400
Pozitif grup	101 (25,25%)
Negatif grup	299 (74,75%)

Hastalık prevalansı (%)	25,3
-------------------------	------

Tablo-11

Area under the ROC curve (AUC)

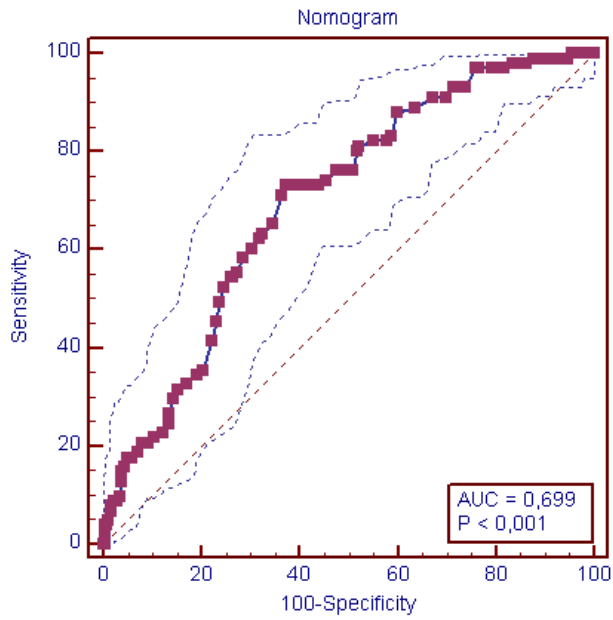
Area under the ROC curve (AUC)	0,699
Standard Error ^a	0,0285
95% Confidence interval ^b	0,652 to 0,744
95% Bootstrap CI ^c	0,646 to 0,751
z statistic	7,001
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

Tablo-12

Optimal Kriter

Optimal Kriter ^a	>0,77
95% Güvenli interval ^b	>0,728668183 to >0,89
Sensitivite	14,85
Spesifisite	96,32

Grafik-1



1.Genel Bilgiler

1.1.Tarihçe:

Meme kanseri tarihte ilk olarak Edwin Smith Cerrahi Papirus (3000-2500 M.Ö.) larında tarif edilmiş olup, tedavi edilemez olarak nitelendirilmiştir (1). Sonrasında De Medicina da Celsus erken cerrahinin öneminden bahsetmiş, ilerlemiş vakalarda ne kadar radikal müdahale edilirse, o kadar agresif biçimde yeniden büyüdüklerinden bahsetmiştir (2). Rönesans döneminde Galen meme kanserinin venler ile vücutta her iki yönde büyüdüğünden bahsetmiş ve bunu yengecin bacaklarına benzetmiştir. Günümüzde de kanser ikonu olarak yengeç kullanılmaktadır. Galen, temiz cerrahi sınırı sağlamaya yönelik rezeksiyon yapmayı önermiştir (3). 19. yüzyılda, Londra Middlesex Hastanesinde Moore, meme kanseri tedavisinde tümörün tam rezeksiyonu ve palpe edilen aksiller lenf nodlarının temizlenmesi gerektiğinden bahsetmiştir (4). 1970'lerden itibaren ek tedavi yöntemlerinin bulunmasıyla radikal mastektomiden modifiye radikal mastektomiye geçiş sağlanmıştır. Bu değişikliğe rağmen yapılan çalışmalar, hastaların genel sağkalımında düşüş olmadığını göstermiştir (5).

1.2.Embriyoloji:

Fetal gelişimin 5.-6. haftalarında, kalınlaşmış ektodermden oluşan 2 adet ventral bant oluşmaktadır (6). Ektoderm, gelişim sırasında gerileyerek sadece pektoral bölgede meme başını oluşturmaktadır. Ektoderm dokunun içe büyüyen kısmı mezenkimal dokuya dönüşerek her iki tarafta 15 ila 20 adet meme lobunu oluşturmaktadır. İnfant dönemde mezenkim dokuda proliferasyon devam eder ve duktusların oluştuğu meme çukuru büyüyerek meme başı yapısına dönüşür. Eğer meme çukurunun proliferasyonu ile cilt seviyesi üzerine yükselmesi sağlanamaz ise infantlarda %4 oranında içe dönük meme başı oluşur. Meme dokusunun gelişimi kadınlarda ergenlik sonuna kadar devam etmektedir.

1.3.Fonksiyonel Anatomi:

Meme 15 ila 20 adet lobulden oluşmaktadır (7). Dermis altında bağ dokuda fibröz bantlar (Cooper's destekleyici bağları) tüm memeyi sararak memenin şeklini oluşturmaktadır. Erişkin bir kadında meme dokusu 2-3. kosta seviyesinden başlayarak inframammaryal fold'a kadar uzanmaktadır. Arka duvarında pektoralis major, serratus anterior ve abdominal eksternal oblik kas fasyalarına ve rektus kılıfına komşu olabilmektedir. Memenin aksiller kuyruğu, ön aksiller folda kadar uzanabilir. Memenin üst dış kadranı, diğer kadrana göre daha fazla lobüle sahiptir. Meme dokusu boyutu ve yoğunluğu, hamilelik, hormonların etkileri ve yaşa bağlı olarak değişim gösterir.

Meme başı-Areola Kompleksi: Epidermis pigmentasyonu varyasyonlara sahiptir. Ergenlikte pigmentler koyulaşır ve meme başı cilt seviyesi üstündeki yerini alır. Areola da sebaköz, ter ve aksesuar glandlar bulunmaktadır. Ayrıca sirküler kas lifleri meme başı kontraksiyonunu sağlarlar. Meme başındaki dermal papillada birçok sensöryal sinir uçları ve Meissner korpuskülleri bulunmaktadır. Zengin innervasyon sayesinde infantın emmesi halinde süt oluşumu ve salınımı tetiklenmektedir.

1.4.Arter, Ven, Innervasyon ve Lenfatik Drenaj:

Memenin kanlanmasını sağlayan başlıca arterler; internal mammaryan arterin perforan dalları, posterior intercostal arterlerin lateral dalları ve aksiller arterin dalları olarak sayılabilir. Venöz dönüşümünü sağlayan başlıca venler ise; internal torasik ve posterior interkostal venlerin perforan dallarıdır. Batson ven pleksusu aracılığı ile vertebra, kafatası, pelvik kemikler ve santral sinir sisteminde olası yayılım söz konusudur.

3 ile 6. intercostal sinirlerden çıkan lateral kutanöz dallar, meme ve anterolateral göğüs duvarından sensöryal innervasyon sağlar. Bu dallar serratus anterior kasının interkostal lifleri arasından çıkmaktadır. Servikal pleksustan çıkan dallar, özellikle supraklaviküler sinirin ön dalları memenin üst kısmını innerve eder. İnterkostobrakial sinir aksiller diseksiyon sırasında izlenebilir, bu sinirin yaralanması üst kol medialinde his kaybına yol açar.

Memenin lenfatik drenajında birçok varyasyon görülmektedir. Lenfatik akım %75 oranında aksiller bölgeye olmaktadır, az bir kısmı ise perforan damarları takip ederek internal mammarian arter trasesi boyunca ilerleyip parasternal lenf nodullerine gitmektedir. Aksiller lenf nodları 6 grup olarak sınıflandırılır.

a) Aksiller ven grubu: Venin medial ve posteriorunda kalır, üst ekstremitenin lenfatik drenajının çoğunu almaktadır.

b) Eksternal mammaryan grup: Pektoral minör kası ve lateral torasik damarlar arasında yer alır ve memenin lateral kısmının lenfatik drenajının çoğunu almaktadır.

c) Skapular grup: Aksilla arka duvarı ve skapula arasındaki gruptur, daha çok arka omuz, alt boyun bölgesinden gelen lenfatik akımı almaktadır.

d) Santral grup: Aksiller lojun merkezinde bulunan, çevredeki diğer lenf gruplarından ve doğrudan memeden lenfatik drenajı almaktadır.

e) Subskapular grup: Pektoral minör kasının superior ve posteriorunda bulunur ve diğer bütün aksiller gruplardan lenfatik akım almaktadır.

f) İnterpektoral (Rotter's) grup: Pektoral minör ve majör kası arasında yer alır. Memeden doğrudan lenfatik akım almaktadır, santral ve subskapular gruba akım sağlamaktadır.

Diseksiyon sırasında Level 1-2-3 terimleri kullanılmaktadır.

Level 1- Pektoral minör kasının lateralindeki lenf nodları,

Level 2- Pektoral minör kasının altındaki lenf nodları,

Level 3- Pektoral minör kasının medialindeki lenf nodları olarak gruplandırılırlar.

1.5.Meme Kanseri için Risk Faktörleri:

Meme kanseri için en önemli risk kadın olmaktır. Bu da östrojenin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Uzun süre östrojen maruziyetine maruz kalmak meme kanserinin artışı ile ilişkilendirilir (8,9). Buna bağlı olarak; erken menarş, nulliparite ve geç menapoz meme kanseri için risk faktörleri olarak kabul edilirler. Egzersiz yapmak ve uzun laktasyon periyodu, menstural siklus sayısını azaltarak koruyucu etki yaratmaktadır. Postmenopozal periyottaki kadınlarda yağ dokusu östrojen üretiminin ana kaynağı olduğundan, bu dönemdeki obezite meme kanseri için risk faktörü olarak gösterilir. Hem çevresel, hem de tedavi amacıyla alınan radyasyon meme kanseri açısından risk faktörüdür. Hodgkin lenfoma nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda 75 kat daha fazla meme kanseri geliştiği gösterilmiştir. Alkol alımı sonrası serum östrojen seviyesi artmaktadır. Alkol tüketimi arttıkça meme kanseri görülmesinde de artış olduğu bilinmektedir (10). Uzun süreli fazla yağlı beslenmenin, serum östrojen seviyeleri arttırdığı, bu yol ile meme kanseri riskini arttırdığı belirtilmektedir.

1.6.Epidemiyoloji:

Dünya Sağlık Örgütü 2018 Globocan raporuna göre Türkiye'de 210 bin yeni kanser vakası görülmüştür. Bunların 91.000'i kadın kanserleridir ve bu sayının 22.000'ini meme kanserleri oluşturmaktadır. Bu değerlerden anlaşıldığı üzere meme kanseri, kadın kanserlerinin %24.4'ünü, tüm kanser hastalarının ise %10.6'sını temsil eder. Bu haliyle meme kanseri, ülkemizde kadın nüfusunda en sık görülen kanser türüdür.

Ülkemizde kanserden ölümler değerlendirildiğinde, ölüme neden olan ilk 5 kanser arasında yer almaktadır.

1.7.Aksiller Lenf Nodu Metastazı:

Primer meme kanseri, en sık aksiller lenf nodlarına metastaz yapar. Meme kanserinden ölen kadınların %95 inde aksiller metastazlar mevcuttur ve prognostik faktörlerin belirlenmesinde ve kür sağlanmasında en önemli etken aksiller lenf nodu metastaz varlığıdır (11). Aksiller lenf nodu negatif kadınlarda rekürren kanser görülme riski %30 un altında iken, pozitif kadınlarda bu risk %75 in üzerindedir.

1.8.Uzak Metastaz:

Kanser hücreleri hematojen yolla akciğerlere veya Batson pleksusu ile tüm vertebral sisteme yayılabilir. İmmün sistem tarafından bu kanser hücreleri genellikle elimine edilmektedir. Bu hücrelerin başarılı implantasyonları, primer kitle henüz 0.5cm'i geçince, yaklaşık olarak 27. hücre bölünmesine yol açan mutasyon sonrasında olmaktadır. İlk tedaviden 10 yıl sonraki ölümlerin en sık sebebi uzak metastazlardır (12).

1.9.Meme Kanserinin Histopatolojisi:

Karsinoma in situ: Kanser hücreleri bazal membranı geçmiyor ise in situ kanserden bahsedilir, bazal membranı invaze ediyor ise invaziv kanser olarak adlandırılırlar (13).

Lobular Karsinoma in situ: LCIS terminal duktustaki lobuler yapılardan kaynaklanır. Ortalama olarak 45 yaşında görülmektedir. Genellikle insidental olarak saptanırlar. Anatomik bir prekürsörden ziyade genel olarak her iki memede de invaziv karsinom gelişebileceği yönünde uyarı verirler. Bu sebeple hastalara koruyucu bilateral mastektomi önerilebilir.

Duktal Karsinoma in situ: Ağırlıklı olarak kadınlarda görülsede, erkek meme kanserlerinin %5 ini oluştururlar. İntraduktal karsinom olarak da isimlendirilirler. Küçük duktustaki epitelin proliferasyonu ve duktus içinde papiller büyüme ile karakterizedirler. Papiller büyüyen tümör hücreleri duktusu sonra doldururlar ve kribriform bir yapı alırlar. Zamanla lümen parçalanır ve büyüme devam eder, bu sırada

kan akımı kesintiye uğrar ve nekrotik alanlar oluşur (komedo büyüme paterni). Kalsiyum depolanmaları bu sırada ortaya çıkar ve mamografide kalsifikasyon olarak görülürler. DCIS sınıflaması genel bir konsensus olmasada nükleer grade ve nekroz varlığına göre belirlenmektedir (14). DCIS'li kadınlarda invaziv meme kanseri riski yaklaşık 5 kat artmıştır (15). İnvaziv meme kanseri, genellikle DCIS saptanan kadran ile aynı kadrandan geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle DCIS'in, meme kanserinin anatomik prekürsörü olduğu kabul edilir.

İnvaziv Meme Kanseri: Lobuler veya Duktal orijine sahiptir (14). Tüm vakaların %10 u özel tip olarak adlandırılmaktadır, kalan %80 NST (no special type) olarak adlandırılmaktadır. NST kanserler özel tiplere göre daha kötü prognoza sahiptir. Foote ve Stewart ' in sınıflamasına göre invaziv karsinom şu şekilde sınıflanmaktadır:

1. Meme nin Paget Hastalığı

Meme başında kronik, egzematöz lezyonlar ile ortaya çıkar, zamanla ülser ve akıntı gelişir. DCIS ve invaziv karsinom ile ilişkilendirilebilir. Palpe edilen kitle olmayabilir. Altta yatan DCIS veya invaziv karsinom varlığı da gözden geçirilerek operasyon planı yapılmaktadır. Mortalite altta yatabilecek lezyona bağlı olarak değişmektedir.

2. İnvaziv duktal karsinoma %60

Tarama ile tümörü tespit edilen (asemptomatik) hastalarda %25 aksiller metastaz, semptomatik olarak başvuran hastalarda ise %60 aksiller metastaz oranı ortaya çıkmaktadır. En sık 5 ve 6. dekattaki kadınlarda kitle bulgusu ile ortaya çıkmaktadır. ASCO 2020 raporunda metastaz yapmamış hastalarda 5 yıllık sağ kalım %90 oranında raporlanmıştır. Bu oran aksiller metastaz varlığında %86, uzak metastaz varlığında %27 lere kadar düşmektedir.

3. İnvaziv lobüler karsinom %10

Multifokal, multisentrik ve bilateral olarak görülebilirler. Östrojen reseptörü vakalarının %90'ında pozitifdir (16). 5 yıllık sağ kalımı metastaz yapmamış hastalarda %99 u bulabilirken, lenf nodu metastazı varlığında bu oran %85 e düşmektedir. Duktal paterne göre daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır, en sık 6. dekatta görülmektedir.

4. Medüller karsinom %4

Genellikle BRCA 1 ile ilişkilendirilmektedir. Nekroz ve hemorajiye bağlı hızlı büyüyebilirler. Bilateral olma riski %20 olarak bildirilmiştir. Vakaların %50'sinde DCIS varlığı mevcuttur. 5 yıllık sağ kalımı NST veya invaziv lobuler karsinoma göre daha iyidir. En sık 4. ve 5. dekatta görülmektedir.

5. Müsinöz (kolloid) karsinom %2

Invaziv karsinoma göre daha yaşlı nüfusta beklenmektedir. %90'ı hormon reseptörleri pozitifdir (16). Lenf nodu metastazı riski %33'tür ve 5 yıllık sağ kalım %73, 10 yıllık sağ kalım %59 olarak gösterilmiştir. Müsinöz komponenti nedeniyle patolojik incelenmesi daha güçtür. En sık 6. ve 7. dekatta görülmektedir.

6. Papiller karsinom %2

Genellikle 7. dekatta izlenmektedir. %87'sinde östrojen pozitif olarak raporlanmıştır (16). Müsinöz ve Tübüler karsinom ile benzer 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalıma sahiptirler. Postmenopozal kadınlarda ve özellikle 60 yaş üstünde görülmektedir.

7. Tubuler karsinom %2

Östrojen reseptörü vakaların %94'ünde pozitif saptanmıştır (16). Aksiller lenf nodu metastazı riski %10'dur fakat 1 veya 2 adet metastatik lenf nodunun surveyi etkilemediği gösterilmiştir. Uzak metastazlar nadir olarak görülmekte olup, uzun dönem sağ kalımı %100'e yakındır. En sık 6. ve 7. dekatta görülmektedir.

8. Nadir vakalar (adenoid kistik, squamöz hücreli ve apokrin karsinomlar, sarkom)

2. Materyal - Metod

Retrospektif randomize olarak planlanan bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı (KOÜ GOKAEK 2020/212) ve yazılı hasta onamları alındıktan sonra kliniğimizde meme kanseri tanısıyla elektif şartlarda operasyon uygulanan 400 hastanın klinik kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları incelenerek gerçekleştirildi.

Opere olan bu hastalarda, preoperatif değerlendirmedeki parametrelerin karşılaştırılması amacıyla; yaş, tümör tipi, tümör boyutu, palpabilite, tümör yerleşim yeri, tümör sayısı, nekroz varlığı, DCIS komponent varlığı, ER-PR-HER2 reseptör varlığı, Ki67 indeksi, lenfatik-nöral invazyon varlığı ve tümörün grade'i belirlenerek sentinel lenf nodülü pozitifliği ile ilişkisi değerlendirildi. Bu amaçla Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) tarafından geliştirilen meme kanserinde sentinel lenf nodülü metastaz nomogramı kullanıldı.

Kadın hastalar ve peroperatif sentinel lenf nodülü biyopsisi uygulanan hastalar çalışmaya alındı. Neoadjuvan tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi.

Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi ile kategorik değişkenlerde Fisher Exact, Yates kare testi, Pearson kare ve Monte Carlo kare testleri kullanıldı. Receiver operating curve (ROC) analizi, sentinel metastaz gruplarında, nomogram değerlerinin sensitivity, specificity ve cutoff noktalarının belirlenmesinde kullanıldı. En uygun cutoff değeri ROC analizi ve AUC (area under the curve) değerleri kullanılarak belirlendi.

$p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4.Bulgular

Çalışmaya 400 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde yaş ortalaması 55 olarak değerlendirildi (Tablo 1). Hastaların %77'sinde tümör tipi intraduktal karsinomdu. Opere edilen hastaların %61'inde tümör 2 cm den küçüktü, sadece %1,5 (6 hastada) kitle 5 cm in üzerinde idi (Tablo-2). Hastaların %89.5'unda tümör preoperatif muayenede palpe edilebiliyordu (Tablo-3). Hastaların %64.3'ünde kitle üst dış kadranda yer almaktaydı (tablo-4). Hastaların %89.3'ünde tek kitle vardı kalan hastalarda çoklu lezyonlar saptandı. Hastaların %17.2'sinde nekroz komponenti mevcut idi, sentinel lenf nodülü pozitifliği ile anlamlı bağlantı görüldü (Tablo-5). Hastaların %61'inde tümöre eşlik eden DCIS komponenti izlendi. Hastaların %82.8'inde ER pozitif, %77.5'ta ise PR pozitif izlendi. Hastaların %30'unda HER2 pozitif izlendi. Hastaların %77.5'unda Ki67 indeksi %10 un üzerinde görüldü ve sentinel lenf nodülü pozitifliği ile anlamlı ilişki bulundu (Tablo-6). Hastalarda tümör gradeleri; %27.3'ünde 1, %47.8'inde 2, %25'inde 3 olarak görüldü. Hastaların %26'sında lenfatik invazyon olduğu saptandı ve sentinel lenf nodülü pozitifliği ile anlamlı ilişki bulundu (Tablo-7). Hastaların %18.8'inde nöral invazyon izlendi ve sentinel lenf nodülü pozitifliği ile anlamlı ilişki bulundu (Tablo-8). Hastaların perop sentinel inceleme sonuçlarında 400 hastanın 101 inde sentinel lenf nodülü pozitif olarak bildirildi. Nomogram % oranı ile sentinel pozitifliği arasındaki ilişki ROC curve ile değerlendirildi. AUC 0.699, P <0.001 olarak bulundu (Tablo-10,11,12). Optimal kriter olarak nomogramda %77 ve üzeri risk oranı hesaplandı (Tablo-12). SLNB durumu ve nomogram risk oranı karşılaştırıldığında spesifite %85, sensitivite %40 olarak hesaplandı. Negatif prediktif değer olarak %68, pozitif prediktif değer olarak %63 değerine ulaşıldı. ROC curve hesaplamasında optimal kriter olarak %77 risk değerine ulaşıldı. Bu değere ulaşıldığında nomogramın spesifitesinin %96, sensitivitesinin %14.8 olduğu görüldü. (Tablo-9)

5.Tartışma

DSÖ 2018 Globocan Türkiye raporunda meme kanserleri kadınlarda %24.4 ile en çok görülen kanser tipidir. 1970'lerden önce aynı zamanda en çok ölüme sebep olan meme kanseri, erken tanı ve yeni tedavi yöntemleri ile yerini akciğer, kolon, mide ve pankreasa bırakmış ve 5. sıraya gerilemiştir.

Meme kanserinde preoperatif veriler ile aksillada metastazın varlığını saptamak birçok araştırmanın konusu olmuştur. Parametrelerin aksiller metastaz ile ilişkisini hesaplayan formüller, nomogram programları ortaya konmuştur. Mevcut hesaplamaların tüm etnik gruplarda aynı doğruluğu vermesi tartışma konusudur ve Türk popülasyonuna özgü bir nomogram hesaplaması bulunmamaktadır.

MSKCC meme kanserinde sentinel lenf nodu pozitifliği nomogram hesaplaması, uluslararası geçerliliğe sahip nomogram çalışmalarından bir tanesidir. Amerikan popülasyonu üzerinde yapılan incelemelerde hastalara ait preoperatif parametreler araştırılmış ve istatistiksel formüller yaratılmıştır (17). Bizim çalışmamızda bu nomogramın Türk popülasyonu üzerindeki geçerliliğini araştırıldı.

Bu çalışmada preoperatif olarak ulaşılabilen; yaş, tümör tipi, tümör boyutu, palpabilite, tümör yerleşim yeri, tümör sayısı, nekroz varlığı, DCIS komponent varlığı, ER-PR-HER2 reseptör varlığı, Ki67 indeksi, lenfatik-nöral invazyon varlığı, tümörün grade'i verileri ile sentinel lenf nodülü pozitifliği arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz sonucunda hasta grubumuzda; nekroz komponenti, yüksek Ki-67 indeksi, lenfatik ve nöral invazyonun sentinel lenf nodülü pozitifliği ile doğrudan ilişkisi olduğu sonucuna varıldı.

Yaş ortalamasına bakıldığında hastaların çoğunluğu, 41-50 ve 51-60 yaş ortalaması arasında idi, median değeri ise 55 olarak hesaplandı. Çin, Japonya ve Amerika ulusal kanser verileri ile karşılaştırıldığında benzer olarak bu ülkelerde de 5. dekat meme kanserinin en sık görüldüğü yaş grubu olduğu görüldü (18,19).

Çalışma sonucunda ROC curve değerini 0.699 olarak hesaplandı. MSKCC kendi popülasyonundaki hesaplamasında 0.754 olarak hesaplamıştır. MSKCC nomogramının, Amerikan popülasyonundaki kadar optimize olmasa da, kendi hasta grubumuzda da anlamlı olduğu görüldü.

Çalışmamızda SLNB durumu ve nomogram risk oranı karşılaştırıldığında spesifite %85, sensitivite %40 olarak hesaplandı. Negatif prediktif değer olarak %68, pozitif prediktif değer olarak %63 değerine ulaşıldı. ROC curve hesaplamasında optimal kriter olarak %77 risk değerine ulaşıldı. Bu değere ulaşıldığında nomogramın spesifitesinin %96, sensitivitesinin %14.8 olduğu görüldü. (Tablo-9)

Benzer şekildeki çalışmalardan, Salvatore Vieni ve arkadaşları Palermo'da 175 hastada MSKCC nomogramını kullanmış; AUC değeri 0.885, cut-off değeri %50 olarak hesaplandığında ise %81.4 spesifite, %92.3 sensitivite, %80 pozitif prediktif ve %92.9 negatif prediktif değer hesaplanmıştır (20).

Çin Halk Cumhuriyetinde Peng-fei Qiu ve arkadaşlarının Şantung'da 1227 hastada yaptığı çalışmasında ise AUC değeri 0.73, optimal kriter oranı %70 ve bu değerinde %96 spesifite oranı bulunmuştur (21).

Hasta grubumuzda sonuçların tam olarak aynı olmasa da, Asya populasyonunda yapılan sonuçlarla daha benzer özellik taşımakta olduğu görüldü. Nomogram, hasta grubumuzda yüksek spesifite sonuçları vermekte fakat Avrupa kaynaklı araştırmaların aksine düşük sensitivite değerleri göstermektedir.

Lenfovasküler invazyonu bulunan tümörlerde sentinel lenf nodu metastaz riskinin arttığı benzer çalışmalarda gösterilmiştir. Lenfovasküler invazyon ilişkisi, hem ülkemiz, hem de Kanada kaynaklı çalışmalarda bildirilmiştir. Bu alışmalar arasında Vahit Özmen ve arkadaşlarının İstanbul'da 400 hastada, MSKCC NY'da 3786 hastada yapılan çalışmalar mevcuttur. Giuseppe Viale ve arkadaşlarının Milan'da 4351 hastadan oluşan grubunda yaptığı çalışmada lenfovasküler invazyon, sentinel lenf nodulu metastazında en güçlü bağımsız parametre olarak değerlendirilmiştir. Bizim alışmamızda da lenfovasküler invazyona sahip hastalarda sentinel lenf nodülü pozitifliğinin anlamlı olarak arttığı saptandı (22,23,24,25,26,27)

Ki67 proliferasyon indeksi, meme kanserinde genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Literatürdeki benzer çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da Ki67 indeksi yüksek hastalarda, aksiller metastaz riskinin arttığı görüldü (23,24). Bu alışmalar arasında Mi Joo Chung ve arkadaşlarının Seul kaynaklı 367 hastadan oluşan grubunda Ki67 proliferasyon indeksi ile sentinel lenf nodu metastazı ilişkisi ($P = 0.038$) hesaplanmış ve anlamlı bulunmuştur. Ancak Ki67 proliferasyon indeksinin sentinel lenf nodulu pozitifliğini etkilemediğini belirten çalışmalar da literatürde mevcuttur, bunların arasında 4351 hastadan oluşan Milan grubunun çalışması da vardır (27).

Tümör nekrozu ile aksiller metastaz arasında bağlantının araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttu. Mikroinvazyon bulunan DCIS vakalarının takibinde yapılan bir çalışmada komedonekroz ile aksiller lenf nodu arasında ilişki bulunamamıştır (28).

Çalışmamızda lenfatik invazyon ve nöral invazyon, Ki67 indeks yüksekliği ve nekroz varlığı sentinel lenf nodülü pozitifliği ile ilişkili bulundu.

Meme kanserli kadınlarda; yaş, ER, PR, HER 2 durumu ve ırkın, prognozu etkilediği rapor edilmiştir. Nomogramın geliştirildiği ABD'de, Afro-Amerikan meme kanserli hastalarda triple negatif fenotip çoğunlukta iken, Asya ülkelerinde olguların çoğu ER ve PR negatif, HER2 pozitif olarak bildirilmiştir (29). Bizim çalışmamızda olguların çoğunun ER ve PR pozitif olduğu bulundu.

6.Sonuç

Hasta grubumuzda MSKCC nomogram hesaplamasında anlamlı bir ilişki bulunsa da, gereğinden fazla risk gösterdiği görüldü. Sensitivite değeri, özellikle optimal risk değerlerine ulaşıldığında batı kaynaklı çalışmalara göre belirgin olarak düşük bulundu. Benzer çalışmalarda, farklı ırklarda farklı sonuçların hesaplandığı görüldü. Bizim sonuçlarımızın, Avrupa ve Amerika popülasyonundan ziyade Asya popülasyonu üzerinde yapılan çalışmalara daha çok benzediği saptandı.

Çalışma grubumuzda ortaya çıkan farklılıklardan ötürü, Türk popülasyonunun kendine ait özelliklerinin olabileceğini ve kendimize ait bir nomogram hesaplamasının geliştirilebileceği, bunun için de benzer çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus. University of Chicago Press, 1930;405
2. Celsus AC. De Medicina (ed Loeb Classical Library Ed). Cambridge: Harvard University Press; 1935;131.
3. Beenken SW. History of the therapy of breast cancer. In: Copeland BA, ed. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorder. Philadelphia: Saunders;2004;5.
4. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. R Med Chir Soc. 1867;1:244.
5. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002;347:567-575.
6. Bland KI, Romrell LJ. Congenital and acquired disturbances of breast development and growth. In: Bland KI, Copeland EMI, eds. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Philadelphia: WB Saunders; 1998:214.
7. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. Am J Clin Nutr. 2003;77:1537S-1543S.
8. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, et al. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. J Natl Cancer Inst. 1994;86:1403-1408.
9. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, et al. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. J Natl Cancer Inst. 1997;89:766-775.
10. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. Lancet Oncol. 2007;8:292-293.

11. Reproduced with permission from Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U, et al: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients, *Cancer*. 1978 Mar;41(3):1170-1178.
12. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*. 1996;14:2738-2746.
13. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA*. 1932;99:1670.
14. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol*. 1997; 28:1221-1225.
15. Recht A, Rutgers EJ, Fentiman IS, et al. The fourth EORTC DCIS Consensus meeting (Chateau Marquette, Heemskerk, The Netherlands, 23-24 January 1998)—conference report. *Eur J Cancer*. 1998;34:1664-1669
16. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2007;9:R6
17. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3670-9
18. National Cancer Institute. Cancer stat facts: female breast cancer. [Accessed February 4th, 2018]
19. Saika K, Sobue T. Epidemiology of breast cancer in Japan and the US. *Japan Med Assoc J* 2009;52:39–44.
20. Vieni S, Graceffa G, La Mendola R, Latteri S, Cordova A, Latteri MA, Cipolla C. Application of a predictive model of axillary lymph node status in patients with sentinel node metastasis from breast cancer. A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2016 Nov;35:58-63. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.09.015. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27633450.

21. Qiu PF, Liu JJ, Wang YS, Yang GR, Liu YB, Sun X, Wang CJ, Zhang ZP. Risk factors for sentinel lymph node metastasis and validation study of the MSKCC nomogram in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Nov;42(11):1002-7. doi: 10.1093/jjco/hys150. PMID: 23100610.
22. Ramjeesingh R, Quan ML, Gardner S, Holloway CM. Prediction of involvement of sentinel and nonsentinel lymph nodes in a Canadian population with breast cancer. *Can J Surg.* 2009 Feb;52(1):23-30. PMID: 19234648; PMCID: PMC2637641.
23. Chung MJ, Lee JH, Kim SH, Suh YJ, Choi HJ. Simple Prediction Model of Axillary Lymph Node Positivity After Analyzing Molecular and Clinical Factors in Early Breast Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(20):e3689. doi: 10.1097/MD.0000000000003689. PMID: 27196477; PMCID: PMC4902419.
24. Catteau X, Koopmansch C, Maris C, Colart P, Noël JC. Predictive factors of lymph node metastasis and effectiveness of intraoperative examination of sentinel lymph node in breast carcinoma: A retrospective Belgian study. *Ann Diagn Pathol.* 2020 Dec;49:151607. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151607. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32949894.
25. Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:1-6.
26. Van den Eynden GG, Van der Auwera I, Van Laere SJ, et al. Distinguishing blood and lymph vessel invasion in breast cancer: a prospective immunohistochemical study. *Br J Cancer* 2006;94:1643-9.
27. Viale, G., Zurrada, S., Maiorano, E., Mazzarol, G., Pruneri, G., Paganelli, G., Maisonneuve, P. and Veronesi, U. (2005), Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*, 103: 492-500

28. Pimiento JM, Lee MC, Esposito NN, Kiluk JV, Khakpour N, Carter WB, Han G, Laronga C. Role of axillary staging in women diagnosed with ductal carcinoma in situ with microinvasion. *J Oncol Pract.* 2011 Sep;7(5):309-13. doi: 10.1200/JOP.2010.000096. Epub 2011 Jul 27. PMID: 22211128; PMCID: PMC3170064.

29. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer.* 2007;109:1721-8.