



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEME KANSERLİ HASTALARDA AKSİLLER DİSEKSİYON SONRASI
GELİŞEN LENFÖDEME BAĞLI CİLT VE TIRNAK BULGULARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. Mustafa Saygın DENİZ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ozan BALAKAN

Kahramanmaraş 2016



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEME KANSERLİ HASTALARDA AKSİLLER DİSEKSİYON SONRASI
GELİŞEN LENFÖDEME BAĞLI CİLT VE TIRNAK BULGULARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
Dr. Mustafa Saygın DENİZ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ozan BALAKAN

Kahramanmaraş 2016

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; bende büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Asistanlık sürem boyunca, her zaman desteğini hissettiğim, mesleğime ve hastalarımın bakışına yeni boyutlar kazandıran; tezim sürecinde maddi - manevi desteğiyle her zaman yanımda olan saygı değer hocam, sayın Yrd. Doç. Dr. Ozan Balakan'a

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Ali Çetinkaya'ya, Prof. Dr. Ekrem Doğan'a, Prof. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na, Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na, Doç.Dr. Kamile Gül'e, Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e, Doç.Dr. Özkan Güngör'e, Yrd. Doç. Dr. Orçun Altunören'e, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi'ye, Yrd. Doç. Dr. Fatih Öçal'a, Yrd. Doç. Dr. Ayten Oğuz'a, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün'e, Uzm.Dr Murat İspir'e ,

Asistanlığımın başından itibaren sadece bir eğitmen, bir öğretmen olmayan aynı zamanda bir abla, bir arkadaş olan Uzm. Dr.Yasemin C. Yavuz'a,

Tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını aldığım Uzm. Dr. Mücahit Altınışik'a

Bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz ve hastanemiz hemşirelerine personellerine,

Hayatımın her döneminde verdiğim her karara saygı duyan, koşulsuz bir şekilde beni destekleyen, arkamda 'karlı bir dağ' olan aileme ve bundan sonraki hayatımda hep yanımda olacak hayat arkadaşım Gamzem'e teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Saygın DENİZ

ÖZET

AKSİLLER DİSEKSİYON SONRASI LENFÖDEM GELİŞEN HASTALARDA EL VE TIRNAK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Meme kanseri tedavisinde sağ kalıma etkisi olmamasına rağmen aksiller diseksiyon yapılmasının nedeni aksiller lenf nodlarının en önemli prognostik belirleyici olması ve diseksiyonun bölgesel hastalığın kontrolünü sağlanmasında katkısından dolayıdır. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin planlanmasında da gereklidir. Kolda lenfödem aksiller diseksiyon sonrası görülen en önemli komplikasyondur; lenfödem ileri evrelerde kozmetik şekil bozukluğu, deri değişiklikleri fiziksel rahatsızlık ve fonksiyon yeteneği kaybına neden olabilir. İleri evrelerde kolda deri değişikliklerine neden olabilmektedir. Fakat bugüne kadar ellerde ve tırnaklarda meydana getirdiği değişikliklerle ilgili çalışma yoktur.

Çalışmamızda meme kanseri nedeniyle aksiller diseksiyon yapılmış sonrasında lenfödem gelişmiş ortanca yaşı 50 olan 69 kadın hasta alındı. Hastaların yaş operasyon tipi, eksize edilen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı cerrahi sonrası geçen süreleri kayıt altına alındı. Hastaların etkilenen kolları ve kontrol grubu olarak kabul edilen diğer taraftaki el dış yüzü, avuç içi ve tırnakları incelendi. Bulgular her iki taraf için kaydedildi ve ayrı ayrı kıyaslandı.

El sırtı ve avuç içi bulgularının karşılaştırılmasında lenfödem tarafı ile kontrol tarafı arasında kserozis, solar lentigo ve palmar hiperlinearite yönünden anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p:1;1;1). Tırnaklarda saptanan longitudinal çizgilenme (p:0.561), koilonişi (p:0.317), Beau Çizgileri (p:0.596), lökonisi (p:0.147), melanonişi (p:0.650) ve pitting (p:0.820) açısından lenfödemli taraf ile sağlıklı taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı.

Sonuç olarak, aksiller diseksiyonun el ve tırnaklardaki değişikliklerle ilişkili olmadığı düşünöldü. Bu çalışma aksiller diseksiyon sonrası gelişen lenfödem sonucu oluşabilecek el ve tırnak bulgularının incelendiği literatürdeki ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Aksiller Diseksiyon, Lenfödem, Tırnak Bulguları

ABSTRACT

EVALUATION OF HAND AND NAIL FINDINGS IN PATIENTS WHO DEVELOP LYMPHEDEMA AFTER AXILLARY DISSECTION

Breast cancer is one of the most common malign tumor all over the world, and it accounts for about 30% of all cancer in women. Although axillary dissection does not effect the survival of patients treated for breast cancer, it is performed because axillary lymph node status is the most valuable prognostic indicator, and is effective at controlling regional disease. Pathological examination of the axillary lymph nodes is also required for planning of adjuvant chemotherapy and radiotherapy. Lymphedema of the upper extremity is the most significant complication after axillary dissection and advanced stages could cause cosmetic disfigurement, cause trophic changes in the skin, physical discomfort, and loss of functional ability. However, the presence of changes in the hands and nail unit has not been reported to date.

In our study we enrolled 69 women with secondary lymphedema after axillary dissection. Age, surgery procedure, the number of removed and metastatic lymph node, level of lymphedema and time after surgery was recorded for each patient. Palm, dorsum of the hand and nails were examined on both affected arm and the contralateral arm which served as a control. Findings were notted and compared separately for both sides.

There was no significant difference with regard to frequency of xerosis, solar lentigo and palmar hyperlinearty between palm and dorsum on the lymphoedema side and the healthy side (respectively p:1;1;1)

There was no significant difference with regard to frequency of longitudinal ridging (p:0.561), koilonychia (p:0.317), Beau's Lines (0.596), leukonychia (p:0.147), melanonychia (p:0.650), and pitting (p:0.820), between the nails on the lymphoedema side and the healthy side.

As a result, it was thought that axillary dissection is not associated with changes in the hands and nails. To the best knowledge, this is the first study in literature which evaluates hand and nail findings secondary to lymphedema after axillary dissection

Keywords: Axillary Dissection, Lymphedema, Nail Findings

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Kanseri.....	3
2.2. Belirtiler.....	3
2.2.1. Meme kanserinin risk faktörleri.....	4
2.2.1.1. Yaş.....	5
2.2.1.2. Mammografik artmış meme dansitesi.....	5
2.2.1.3. Memenin benign hastalıkları.....	5
2.2.1.4. Kanser öyküsü.....	5
2.2.1.5. Fiziksel aktivite.....	6
2.2.1.6. Radyasyon.....	6
2.2.1.7. Alkol.....	6
2.2.1.8. Doğurganlık, emzirme ve hormonlar.....	6
2.2.1.9. Aile öyküsü.....	7
2.2.1.10. Genetik yatkınlık.....	7
2.2.1.11. Kendisinde meme kanseri öyküsü.....	8
2.2.2. Memenin yapısı, histopatolojisi ve sınıflandırma.....	8
2.2.2.1. Histopatolojik sınıflandırma.....	9
2.2.2.1.1. Karsinoma in-situ.....	10

2.2.2.1.2. İnvazif duktal karsinom	11
2.2.2.1.3. İnvazif lobüler karsinom.....	11
2.2.3. Evreleme	11
2.2.4. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler	14
2.2.4.1. Lenf nodu tutulumu	14
2.2.4.2. Tümör boyutu.....	14
2.2.4.3. Uzak metastaz	15
2.2.4.4. Tümör gradı	16
2.2.4.5. Yaş.....	16
2.2.4.6. Hormon reseptör durumu.....	16
2.2.4.7. HER-2 aşırı ekspresyonu	16
2.2.4.8. Tümör proliferasyon indeksi.....	17
2.2.5. Tedavi	17
2.3. Aksiller Diseksiyon.....	18
2.3.1. Aksiller diseksiyonun amacı	18
2.3.2. Aksiller diseksiyon yöntemleri.....	19
2.3.2.1. Sampling	19
2.3.2.2. Alt aksiller diseksiyon	19
2.3.2.3. I. ve II. seviye (Level I ve II) aksiller diseksiyon.....	19
2.3.2.4. Komplet aksiller diseksiyon.....	20
2.3.2.5. Sentinel lenf nodu biyopsisi.....	20
2.3.3. Aksiller diseksiyonun komplikasyonları	20
2.3.3.1. Lenfödem.....	20
2.3.3.2. Seroma	21
2.3.3.3. Yara enfeksiyonu	21
2.3.3.4. Kronik ağrı / omuz hareketlerinde kısıtlılık.....	21
2.3.3.5. Ağrılı lenfatik oklüzyon	21
2.4. Lenfödem.....	22
2.4.1. Lenfödem etyolojisi.....	22
2.4.2. Lenfödem Fizyolojisi ve Patofizyolojisi.....	23
2.4.3. Lenfödem risk faktörleri	24
2.4.4. Lenfödem evrelemesi.....	25
2.4.5. Meme kanseri tedavisine bağlı lenfödem insidansı.....	26

2.4.6. Lenfödem tanısı	27
2.4.6.1. Lenfödem ayırıcı tanısı	28
2.4.7. Lenfödem ölçüm yöntemleri	29
2.5. Deri ve Tırnak Bulguları	30
2.5.1. Deri bulguları	30
2.5.1.1. Kserozis	30
2.5.1.2. Solar lentigo	31
2.5.1.3. Palmar hiperlinearite	31
2.5.2. Tırnak değişiklikleri	31
2.5.2.1. Pitting	31
2.5.2.2. Onikoliz	31
2.5.2.3. Lökonişi	32
2.5.2.4. Longitudinal çizgilenme	32
2.5.2.5. Beau çizgileri	32
2.5.2.6. Melanonişi striata	33
2.5.2.7. Splinter hemoraji	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar	34
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	35
3.3. Lenfödem Tanısı ve Sınıflaması	35
3.4. Dermatolojik Değerlendirme	35
3.5. İstatistik	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	47
6. KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACAT:	Açıl-Ko enzim A kolesterol açıltransferaz
ASCO:	American Society of Clinical Oncology
BIG:	Breast International Group
AJCC:	American Joint Commitee of Cancer
ISL:	International Society of Lymphology
NIH:	National Institutite of Healt
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRI:	Manyetik Rezonans İnceleme
US:	Ultrason
LN:	Lenf Nodu
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
MRM:	Modifiye Radikal Mastektomi
MKC:	Meme Koruyucu Cerrahi
BI-RADS:	Breast Imaging Reporting And Data System
ER:	Östrojen Reseptör
PR:	Progesteron Reseptör
İİAB:	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LAP:	Lenfadenopati
SLNB:	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
SL:	Solar Lentigo
BÇ:	Beau Çizgisi
MS:	Melanonişi Striata
LÇ:	Longitudinal Çizgilenme

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Meme ve komşu yapılar	9
Şekil 2. Normal hücreden invazif kansere değişim	9

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Bilinen meme kanseri risk faktörlerinin genliği (34).....	8
Tablo 2. Histopatolojik tiplerde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması	10
Tablo 3. Kanser evrelemede American Joint Committee (AJC) (45).....	12
Tablo 4. Anatomik evre ve prognostik gruplar	14
Tablo 5. Meme kanserinde tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve sağkalım ilişkisi	15
Tablo 6. Evrelere Göre Sağkalım	15
Tablo 7. Lenfödem patofizyolojisi	23
Tablo 8. Lenfödemde risk faktörleri.....	25
Tablo 9. National cancer institute's common terminology criteria for adverse events..	28
Tablo 10. Hastaların demografik verileri.....	37
Tablo 11. Lenfödem evresi ile yaş arasındaki ilişki	38
Tablo 12. Lenfödem evresi VKİ arasındaki ilişki	38
Tablo 13. Lenfödem ile cerrahi sonrası geçen süre arası ilişkinin incelenmesi.....	39
Tablo 14. Lenfödem evresi ile eksize edilen lenf nodu sayısı arasındaki ilişki.....	39
Tablo 15. Lenfödem evresi ile eksize lenf nodu arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	40
Tablo 16. Kanser evresi için hastaların lenfödem durumuna göre dağılımı	40
Tablo 17. Lenfödem evresi ile metastatik lenf nodu arasındaki ilişkinin incelenmesi...	40
Tablo 18. Operasyon tipleri arasındaki farkın incelenmesi	41
Tablo 19. El sırtında kserozisin değerlendirilmesi	41
Tablo 20. El sırtında solar lentigonun değerlendirilmesi.....	42
Tablo 21. El iç yüzünde palmar hiperlinearenin değerlendirilmesi	42
Tablo 22. El iç yüzünde kserozisin değerlendirilmesi.....	43
Tablo 23. Tırnaklarda longitudinal çizgilerin değerlendirilmesi	43
Tablo 24. Tırnaklarda splinter hemorajinin değerlendirilmesi	44
Tablo 25. Tırnaklarda koilonişinin değerlendirilmesi	44
Tablo 26. Tırnaklarda beau çizgisinin değerlendirilmesi	45
Tablo 27. Tırnaklarda lökonişinin değerlendirilmesi	45

Tablo 28. Tırnaklarda melanonişi striatanin değeriendirilmesi	46
Tablo 29. Tırnaklarda pittingin değeriendirilmesi.....	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, Amerika Kanser Birliğinin verilerine göre kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve tüm kanserden ölümlerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (1). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı verilerde meme kanserinin kadınlarda görülen tüm kanser olguları içinde 2004 yılında %24.4, 2005 yılında %23.3 ve 2006 yılında %23.7 ile ilk sırada olduğu belirlenmiştir (2). Meme kanserinin sıklığı tüm dünyada artmakta iken, mortalitesi gelişmiş ülkelerde tanı ve tedavi için kullanılan yöntemlerin gelişmesine paralel olarak azalmasına rağmen düşük-orta gelirli ülkelerde artmaktadır (3). Ortalama yaşam süresinin uzaması, yaşam tarzının (çevresel faktörler, beslenme, egzersiz, stres vs.) değişmesi, tarama çalışmalarının yaygınlaşması ve kanser olgularının bildirimindeki artışlar meme kanseri insidansında artışa başlıca sebepler olarak sayılabilir (4). Günümüzde cerrahi ve radyoterapi alanındaki gelişmeler meme kanserli olguların büyük bir kısmında mortaliteyi azaltıp , hastalığa bağlı sağ kalım süresini uzatmakla beraber meme kanseri tedavisini takiben %5-42 oranında lenfödem gibi ciddi komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır (5).

Lenfödem; lenfatik dolaşımın konjenital veya edinsel bazı nedenlerle bozulması sonucu, proteinden zengin intersitisyel sıvının dermiste ve hipodermiste birikimiyle karakterize bir durumdur. Temel olarak lenf volümünün transport kapasitesinin azalması sonucu lenfatik sistemde fonksiyonel bir yetersizlik oluşumuyla ilgilidir. Intersitisyel makromoleküllerin birikimini dokulardaki onkotik basıncın artması izler ve bu daha fazla ödeme neden olur.. Lenfatiklerin dilate olmasıyla, daha ileri staza neden olacak şekilde kapaklarda yetmezlik meydana gelir (6). Uluslararası Lenfoloji Cemiyeti (ISL) ve Amerikan Kanser Cemiyeti'ne (AKC) göre sekonder lenfödem tanısı esas olarak klinikle konulur (7, 8). Lenfödem oluşumuyla beraber aylar/yıllar içinde deride kuruluk, pullanma esneklik kaybı gibi değişiklikler ve papillomatozis gözlemlenebilir (9). Lenfödem ve tırnak anomalilerini içeren nadir genetik sendromlar (10) ve %14 vakada tırnak distrofisi görülen Milroy hastalığı gibi nadir hastalıklar dışında lenfödem tırnak ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır(11) . Lenfödemle ilişkili tanımlanmış hastalıklardan en sık bahsedilene sarı tırnak sendromudur (12).

Biz bu çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Takipli meme kanserli hastalarda aksiller diseksiyon sonrası meydana gelen

tek taraflı lenfödemin hastaların ellerinde ve tırnaklarında meydana getirdiği dermatolojik değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri meme epitelinden kaynaklanan malign tümördür. Dünya çapında büyük bir halk sağlığı sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadınlarda cilt kanserleri hariç tutulduğunda en sık rastlanan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer alır. 2013 yılında kadınlarda meme kanserinin tüm kanser vakalarının % 29'unu oluşturacağı ve kansere bağlı ölümlerin % 14.3'ünden sorumlu olacağı tahmin edilmektedir. Bu da yaklaşık 232.670 yeni vaka ve 40.000 ölüm demektir. Kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme olasılığı ABD'de 8'de birdir. Son bir kaç dekatta ABD' de meme kanserine bağlı ölümlerde % 34'lük bir azalma mevcuttur (1). Bu iyileşmede erken tarama programları (13, 14), adjuvan kemoterapi rejimlerindeki gelişmeler ve tamoksifenin klinik uygulamaya girmesinin rolü büyüktür (15).

Gelişmekte olan ülkelerdeki endüstrileşme ile meme kanseri riskinde hızlı artış arasında ilişkili gözükmemektedir. Tüm dünyada meme kanseri insidansı Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da en yüksek iken Asya ve Afrika'da en düşüktür. Uluslararası bu farkların endüstrileşme sırasında ortaya çıkan sosyal değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (yağ tüketiminde değişiklikler, kilo, menarş yaşı, laktasyon, daha az doğum sayısı ve geç doğum yaşı gibi). Ayrıca östrojen reseptörü / progesteron reseptörü (ER / PR) pozitif meme kanseri sıklığı, erken evre meme kanseri, invaziv lobüler meme kanseri ve intraduktal karsinom görülme sıklığı da artmıştır. Bunun en önemli sebebi olarak erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavi alternatiflerinin çoğalmasındır (1, 13, 14, 16).

2.2. Belirtiler

Meme kanserinin en erken belirtileri hastanın kendisi ya da bir sağlık çalışanı tarafından saptanan kitle ve anormal mammogramdır. Ağrısız bir kitle olarak ta ortaya çıkabilir. Daha az sıklıkla olan belirtiler meme derisinde kalınlaşma, hassasiyet, şişlik, distorsiyon, cilt iritasyonu, spontan akıntı, ülserasyon, retraksiyon ve kızarıklığıdır (17).

2.2.1. Meme kanserinin risk faktörleri

Meme kanserli vakaların büyük çoğunluğunun etiyolojisi bilinmemektedir. Bununla birlikte çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Kadın olmanın yanı sıra, artan yaş meme kanseri için en önemli risk faktörüdür (17). Meme kanseri gelişimindeki risk faktörleri: ailesel ve genetik faktörler, demografik faktörler, reproduktif öykü, çevresel faktörlerdir. Potansiyel değiştirilebilir risk faktörleri arasında 18 yaş sonrası kilo artışı, aşırı kilo veya obezite (postmenopozal meme kanseri için), kombine östrojen ve progestin hormonu tedavisi, fiziksel hareketsizlik ve günde bir veya daha fazla alkollü içki tüketimi vardır. Artmış riskle ilişkili tıbbi bulgular ise mammografik olarak artmış meme dansitesi (meme glandüler dokusunun yağ dokusuna göre artması nedeniyle), yüksek kemik mineral yoğunluğu ve biyopsi ile doğrulanmış hiperplazidir (özellikle atipik hiperplazi). Kanser tedavisi ile ilgili göğüs duvarına yüksek doz radyasyon maruziyeti de riski artırır. Artmış riskle ilişkili reproduktif faktörler uzun menstrüel dönem (erken menarş-geç menopoz), oral kontraseptif kullanımı, çocuk sahibi olmamak ve ilk çocuğuna 30 yaşından sonra sahip olmaktır. Kendisinde ya da ailesinde meme kanseri öyküsü çok önemli risk faktörleridir. Özellikle de Breast Cancer Susceptibility Protein (BRCA) 1 ve 2 mutasyon taşıyıcılarında bu risk çok belirgindir. Meme kanseri için düşük bir risk oluşturan değiştirilebilir risk faktörleri; emzirme, orta ya da ağır fiziksel aktivite ve ideal vücut ağırlığının sağlanması sayılabilir. Tamoksifen ve raloksifen, yüksek risk altındaki kadınlarda meme kanseri riskini azaltmak için onaylanmıştır. Raloksifenin rahim kanseri ve tromboz gibi yan etki oluşturma riski tamoksifenden daha az görünmektedir (18). Yapılan çalışmalarda meme kanseri ile sigara ilişkisi hakkında sınırlı kanıtlar vardır. Tüm bu risk faktörlerine rağmen meme kanseri gelişen kadınların yaklaşık % 50'sinde ileri yaş ve kadın cinsiyetin dışında saptanabilen hiçbir risk faktörü yoktur (17). Meme kanseri riskinin belirlenmesi, risk azaltıcı girişimlerin uygulanabilmesi açısından önemlidir. Örneğin BRCA 1 ve 2 taşıyıcılarına risk azaltıcı mastektomi önerilebilmekte, yine artmış riski olan 35 yaş üzeri premenopozal hastalara tamoksifen, postmenopozal hastalara tamoksifen veya raloksifen verilebilmektedir (18).

2.2.1.1. Yaş

Meme kanseri sıklığı yaşla belirgin ve sürekli şekilde artmaktadır. Aslında ileri yaş meme kanseri için bilinen tüm risk faktörlerinden en önemlisidir. Bütün meme kanserli hastaların % 75'ine postmenopozal dönemde tanı konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 39 yaşına kadar 1/203, 40-59 yaşında 1/27, 60-69 yaşında 1/28, 70 yaş üzeri 1/15 ve yaşam boyu 1/8' dir (1). Meme kanserli hastaların % 20'si 50 yaşın altında, % 40'ı 50-65 yaş, % 40'ı da 65 yaşın üzerinde tanı alır. Ortanca kanser tanı yaşı 61'dir. 2013 yılında ABD' de 50 yaş üstü kadınlarda 183.430 meme kanseri ve 34.940 meme kanserinden ölüm beklenmekteyken 50 yaş altı bayanlarda 49.890 invaziv meme kanseri ve 5.800 meme kanserine bağlı ölüm beklenmektedir (13).

2.2.1.2. Mammografik artmış meme dansitesi

Mamografide meme dansitesi % 50'den büyük olanlarda % 10'dan küçük olanlara göre özellikle de postmenopozal, hormon tedavisi kullanan kadınlar için artmış bir meme kanseri riski vardır (19)

2.2.1.3. Memenin benign hastalıkları

Fibrokistik meme hastalığı gibi proliferatif olmayan meme hastalıkları meme kanseri ile ilişkili değildir. Ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda 15 yılda atipi içeren hiperplazi meme kanseri için % 8 risk oluştururken bu oran ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda % 20'dir. İkinci grupta 11 kat artmış risk bulunmuştur (20).

2.2.1.4. Kanser öyküsü

Kendisinde daha önce meme, endometrium ya da over kanseri olan hastalarda meme kanseri riski kat artmıştır. Meme kanserli hastalarda karşı memede meme kanseri gelişme riski yaşam boyu % 2-11 dir ve bu hastalarda 2-6 kat artmış bir risk söz konusudur (21)

2.2.1.5. Fiziksel aktivite

Özellikle fiziksel aktivitenin meme kanserinin ortaya çıkması üzerine etkisini araştıran çalışmalar yoktur fakat kohort çalışmaları fiziksel olarak daha aktif bir yaşamın meme kanseri riskini azaltabileceğini desteklemektedir (22). Bu nedenle fiziksel aktivite kanserden korunmak için tavsiye edilmelidir.

2.2.1.6. Radyasyon

Özellikle 30 yaşından önce, nükleer patlama, medikal tanı veya tedavi amaçlı iyonize radyasyon maruziyeti ile meme kanseri riski artmaktadır. Kırk yaşından sonra iyonize radyasyona maruz kalanlarda meme kanseri riskinde artma gözlenmemiştir. ABD’de meme kanseri olgularının yaklaşık %1’inin tanı amaçlı mamografiye bağlı geliştiği düşünülmektedir (23). Lenfoma nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda da özellikle 10. yıldan sonra meme kanseri riski artmaktadır (24).

2.2.1.7. Alkol

Alkol tüketimi meme kanseri riskini artırmaktadır. Alkolün meme kanseri üzerine etkisi diyetle düşük folik asit alımı ile ilişkili olabilir. Yeterli folat alımı alkolün olumsuz etkisini azaltabilir (25).

2.2.1.8. Doğurganlık, emzirme ve hormonlar

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2 ile 5 kat fazladır. Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme (>55 yaş) meme kanseri riskini arttıran faktörlerdir. Emzirme üzerine veriler çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (26). Oral kontraseptiflerin meme kanserini gelişme riskini küçük oranda (1.24) kat arttırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra diğerleri ile eşitlenmektedir (27). Menopoz sonrası hormon replasman tedavisi meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu risk östrojen ve

progesteronun kombinasyonu ile daha da artmaktadır. Bu risk bu ilaçların bırakılmasıyla azalmakta ancak az da olsa devam etmektedir (28).

2.2.1.9. Aile öyküsü

Meme kanserli hastaların sadece % 5-10'u meme kanseri için gerçek bir aile öyküsüne sahiptir. Aile öyküsü nedeniyle genetik test yapılan birçok kadında bir mutasyona sahip olma ihtimalinin beklenenin çok altında olduğu görülmüştür. Anne ya da kız kardeşinde meme kanseri bulunan bir kadında meme kanseri riskinde 1.5-3 kat bir artış söz konusudur. Bununla birlikte aile öyküsü meme kanserli akrabalarının sayısı, akrabanın yakınlık derecesi, tanı anındaki yaşı, etkilenmemiş bireylerin sayısı gibi birçok farklı etkiye bağlı heterojen bir risk faktörüdür (18).

2.2.1.10. Genetik yatkınlık

Meme kanserlerinin % 5-10'u kalıtsaldır. Özellikleri en iyi belirlenmiş genetik risk faktörleri BRCA-1 ve BRCA-2'deki gen mutasyonlarıdır. Toplumda % 1 sıklıktadır. Bu yüzden risk taşımayan bireylerde genetik tarama önerilmez. Bu gen mutasyonunu taşıyanlarda meme kanseri ortanca 45 yaşında gelişmektedir. Otuz-beş yaşın altında meme kanseri gelişen hastalarda bu mutasyonlar daha sık görülür. BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski % 26, BRCA-2 de ise % 85 dir. Over kanseri için ise bu oranlar sırasıyla % 16-63 ve % 10-27 dir (29). BRCA-1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserlerinde ER ve PR ekspresyonu sporadik kanserlere göre daha düşüktür. Her-2 aşırı ekspresyonu ise sık değildir (30). Yüksek mitotik oran, yüksek tümör gradı ve yüksek oranda P53 mutasyonu özelliklerine sahiptirler. Erkek meme kanserleri sıklıkla BRCA-2 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyonla ilişkili meme kanserleri sporadik meme kanserlerine benzer oranda ER pozitifdir. BRCA-2 gen mutasyonu olanlarda aynı zamanda endometrium, prostat, pankreas ve mide kanseri gelişme riski de artmıştır. 50 yaş altında geçirilen ooforektominin meme kanseri riskini azalttığı bilinmektedir. BRCA-1 ve 2 taşıyıcılarında da erken profilaktik ooforektomi meme kanseri riskinde belirgin bir önleyici etki göstermektedir (31).

2.2.1.11. Kendisinde meme kanseri öyküsü

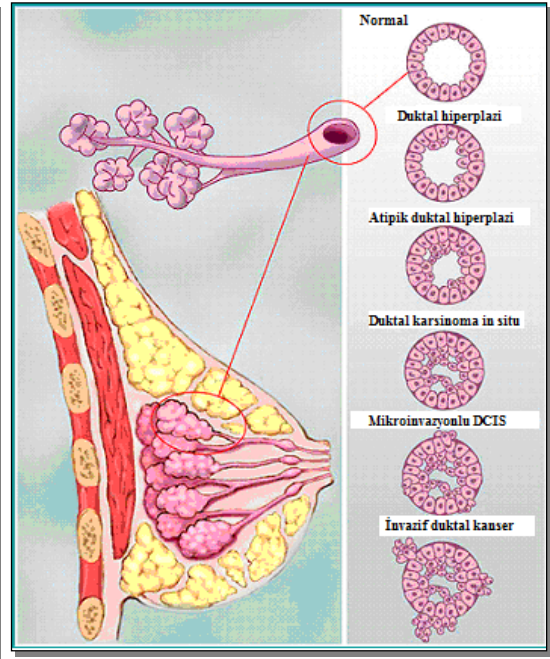
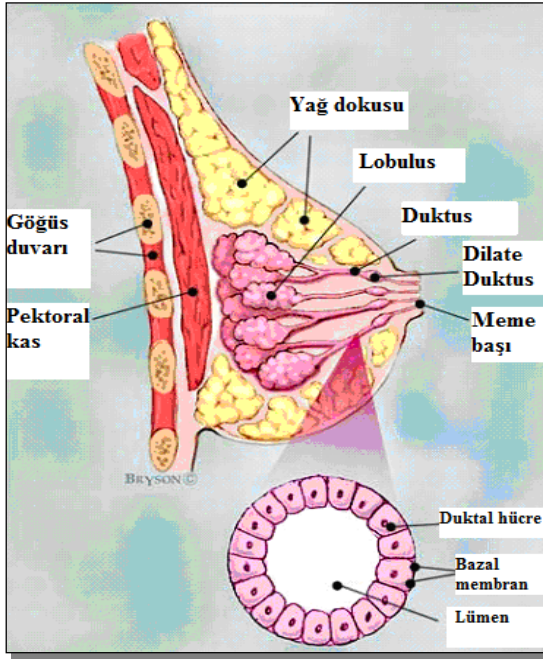
Meme kanseri öyküsü olan kadınlarda ikinci kez meme kanseri gelişme riski artmıştır. Karşı memede kanser gelişme insidans hızı yılda % 0.7-1.8 arasında değişmektedir (32, 33)

Tablo 1. Bilinen meme kanseri risk faktörlerinin genliği (34).

BAĞIL RİSK < 2	BAĞIL RİSK 2-4	BAĞIL RİSK > 4
Geç menopoz	CHEK2 mutasyonu	Lobüler karsinoma in situ
Nulliparite	İlk doğum yaşı > 35 olması	Atipik hiperplazi
Estrojen+Progesteronlu Hormon replasman tedavisi	Proliferatif meme hastalığı	30 yaşından önce memenin radyasyona maruziyeti
Alkol kullanımı	Mammografik dansite artışı	
Postmenopozal obezite		

2.2.2. Memenin yapısı, histopatolojisi ve sınıflandırma

Kadın memesi 2-6. kostalar, sternal kenar ve orta aksiller hat arasında bulunur. Meme cilt, ciltaltı doku ve meme dokusundan oluşur. Kadın memesinde her biri meme başından başlayan, yayıldıkça ince dallara ayrılan ve terminal duktus lobul birimlerini oluşturarak sonlanan kanallar sistemi vardır (Şekil 1). Lobulusların arasını yağ doku doldurur. Terminal duktus lobul birimleri, tek bir duktusa açılan üzüm salkımı gibi keseciklerden meydana gelir. Bu kesecikler arasında hormona duyarlı stroma bulunur. Her bir kesecik, bazal membran üzerinde miyoepitelyal hücreler ve bunlar üzerinde lümene bakan epitel hücrelerinden oluşur. Memenin yapısının % 10-15'i epitel elementlerden, geri kalanı da stromadan oluşur (34).



Şekil 1. Meme ve komşu yapılar Şekil 2. Normal hücreden invazif kansere değişim

2.2.2.1. Histopatolojik sınıflandırma

İnvazif meme kanseri klinik bulgular, radyografik ve patolojik özellikler ve biyolojik davranışlarına göre farklılıklar içeren heterojen bir hastalık grubudur. Tarihsel olarak sınıflandırılması ışık mikroskopundaki morfolojik görünümüne dayandırılmıştır. Bugün kabul edilen histopatolojik sınıflama, tümör özelliklerine ve kaynak hücelere göre yapılmaktadır. Meme kanseri duktal ya da lobüler epitelden gelişir. Bu her iki epitelde de hiperplaziden atipik hiperplazi, in-situ karsinom ve invazif karsinomaya uzanan geniş bir spektrumda birçok anormal hücresel proliferasyon gözlenebilmektedir (Şekil 2). Meme kanserlerinin birçok alt tipi tanımlanmıştır (Tablo 2). İki major alt tip olan duktal ve lobüler karsinom ayırımında e-kaderin sıklıkla kullanılan bir belirteçdir. E-kaderin, B-katenin ile birlikte kalsiyum bağımlı hücresel adezyondan sorumludur. E-kaderin genelde tümör dediferansiyasyonu ve metastazla ilişkili olan epitelyal-mezenkimal dönüşümde rol oynar. E-kaderini kodlayan gen CDH1 invazif duktal karsinomların (İDC) % 80'inde mutanttır ve aşırı ekspresyonuyla sonuçlanır. İnvazif lobüler karsinomda hiç eksprese olmaz (35). Histolojik gradlama, tübül yapısı, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivitenin değerlendirilmesine dayanarak yapılır. En sık kullanılan Bloom ve Richardson tarafından önerilmiş olan sistemdir (36). Tümör grad

olarak üçe ayrılır: Grad 1 (iyi differansiye), grad 2 (orta derecede differansiye) ve grad 3 (kötü differansiye)

Tablo 2. Histopatolojik tiplerde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması

İN SİTU KARSİNOMLAR	İNVAZİF KARSİNOMLAR
<ul style="list-style-type: none">• Sınıflandırılmayan (NOS)• İntra duktal Paget hastalığı• İntra duktal	<ul style="list-style-type: none">• İnvazif, NOS• Duktal• İnflamatuvar• Medüller, NOS• Lenfoid stromalı medüller• Müsinöz (kolloid)• Papiller• Tübüler• Lobular• Paget hastalığı• Andiferansiye• Skuamöz hücreli• Adenoid kistik• Sekretuvar• Kribriform• Skiröz• Komedo• Cystosarcoma phylloides• Anjiyosarkom• Primer lenfoma

2.2.2.1.1. Karsinoma in-situ

Tümör hücreleri duktuslar ve lobulusların içerisinde ancak bazal membranı aşmamıştır. Karsinoma in-situ, duktal karsinoma in-situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in-situ (LCIS) olmak üzere iki gruba ayrılır. LCIS' da mammografide patolojik bulguya nadiren rastlanır ve tanı genellikle başka sebeple yapılan biyopsi ile rastlantı sonucu olarak konur. DCIS ta ise genellikle mammografide mikrokalsifikasyonlar vardır. Genellikle ele gelen kitleye rastlanmaz. Metastaz yapma özellikleri yok kabul edilirler (34, 37)

2.2.2.1.2. İnvazif duktal karsinom

En sık görülen meme kanseri formudur. İnvazif karsinomların % 85-90'ı duktus epitelinden kaynaklanır. Tümör bazal membranı aşmıştır. İnvazyon ve metastaz yeteneği vardır (38, 39)

2.2.2.1.3. İnvazif lobüler karsinom

İnvazif lobüler karsinom, tüm meme kanserlerinin % 5-10'luk kısmını oluşturur. Mamografi ve fizik muayenede kitle veya asimetric dansite olarak saptanırlar ve genellikle mikrokalsifikasyon özelliği göstermezler. İnvazif lobüler karsinomda bilateral tümör riski daha yüksektir (38, 39)

2.2.3. Evreleme

Klinik evreleme yönteminde; inspeksiyon ve palpasyon gibi muayene yöntemlerinin yanı sıra radyolojik yöntemler ile tümör boyutu, bölgesel lenf nodlarının tutulumu ve metastaz varlığı konusunda değerlendirme yapılarak hastalık evresi konusunda fikir sahibi olunmaya çalışılır. Patolojik evreleme yönteminde ise yapılan operasyon sonrasında tümörün makroskopik ve gerekirse mikroskopik ölçümleri, diseke edilen lenf nodlarından kaç tanesinde hastalık gözlendiği dikkate alınarak hastalık evresi belirlenir. Bu prensiplere göre, birçok tümör için kullanılan, primer tümör boyutunun T, bölgesel lenf nodlarının N, uzak metastazların M simgeleriyle temsil edildiği TNM sınıflaması geliştirilmiştir. Bu sistem American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından benimsenmiş ve 2010 yılında gözden geçirilerek dünyada en yaygın kullanılan evreleme sistemi haline gelmiştir (Tablo 3-4) (40).

Tablo 3. Kanser evrelemede American Joint Committee (AJC) (45)

PRİMER TÜMÖR (T)
<p>Tx: Primer tümör saptanamamaktadır</p> <p>T0: Primer tümör kanıtı yok</p> <p>Tis: İn situ Karsinom (DCIS, LCIS, Meme başının Paget hastalığı)</p> <p>T1: Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm</p> <p>T1mi: Tümör ≤ 1 mm</p> <p>T1a: Tümör >1 mm fakat ≤ 5 mm</p> <p>T1b: Tümör >5 mm fakat ≤ 10 mm</p> <p>T1c: Tümör >10 mm fakat ≤ 20 mm</p> <p>T2: Tümör >20 mm fakat ≤ 50 mm</p> <p>T3: Tümör >50 mm</p> <p>T4: Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım (ülserasyon ya da cilt nodülü) fakat belirtildiği gibi (Not: Göğüs duvarına; kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası dahildir fakat pektoral kas hariç tutulmuştur). [Not: Sadece cilt invazyonu T4 olarak nitelenmez]</p> <p>T4a: Göğüs duvarına yayılım fakat sadece pektoral kas invazyonu olanlar dahil değil</p> <p>T4b: Cildin ülserasyon ve/veya aynı meme cildinde satellit nodül ve/veya ödemi (fakat inflamatuvar karsinom özelliklerini karşılamayanlar)</p> <p>T4c: T4a ve T4b</p> <p>T4d: İnflamatuvar karsinom (İnflamatuvar karsinom, genellikle ele gelen bir kitle olmadan, meme cildinin erizipeloid sınırlı endürasyonu ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Radyolojik olarak, bir kitle bulunabilir ve meme üzerindeki deride karakteristik kalınlaşma görülebilir. Bu klinik durum, yüzeysel kapillerlerin obstrüksiyonu ve dermal lenfatiklerin tümör embolizasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır)</p>
BÖLGESEL LENF NODLARI (N)
<p>Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (örneğin daha önce çıkarılmış olabilir)</p> <p>N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok</p> <p>N1: İpsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz (hareket ettirilebilir)</p> <p>N2: İpsilateral level I, II aksiller lenf nodu metastazı (fiks) ya da klinik olarak lenf nodu metastazının yokluğunda klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodları</p> <p>N2a: Birbirlerine ya da çevre dokulara yapışık ya da donuk ipsilateral level I, II aksiller lenf nodları</p> <p>N2b: İpsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastazın klinik kanıtlarının yokluğunda internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazları</p> <p>N3: İpsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastazın klinik kanıtlarının varlığında ya da yokluğunda ipsilateral infraklaviküler (level III aksiller) lenf nodlarında ; Ya da level I, II aksiller lenf nodlarında metastazın klinik kanıtlarının varlığında klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf</p>

nodu metastazı; Ya da internal mammarian ya da aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodlarında metastaz

N3b: İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodlarında metastaz

N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Patolojik (pN)b

pNx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi (örneğin; daha önce çıkarılmış ya da patolojik çalışma için çıkarılmamış)

pN0: Histolojik olarak saptanabilmiş bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1

pN1mi: Mikrometastazlar (hepsi 0.2mm'den büyük fakat hiçbiri en büyük boyutunda ve 2 mm' den büyük değil).

pN1a: Asgari bir metastazın >2.0 mm olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı

pN1b: İnternal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanmayan fakat SLNB ile makro yada mikro metastazların varlığı

pN1c: Aksiller lenf nodlarında 1-3 metastaz ve klinik olarak saptanamayan SLNB ile saptanan mikro ya da makro metastazlı internal mammarian lenf nodları

pN2: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz; Ya da aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodları

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (>2.0 mm olan en az bir tümör depoziti)

pN2b: Aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu

pN3: 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; ya da infraklaviküler (level III aksiller) lenf nodlarında; ya da bir ya da daha fazla pozitif level I, II aksiller lenf nodunun varlığında ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak; ya da üçten fazla aksiller lenf nodu ve klinik olarak saptanmamış fakat SLNB ile saptanmış makro ya da mikro metastazlı internal mammarian lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 ya da daha fazla lenf nodunda metastaz (en az bir lenf nodunda > 2.0 mm tümör depoziti) ya da infraklaviküler lenf nodlarına (level 3 aksiller)

pN3b: Bir ya da daha fazla pozitif aksiller lenf nodunun varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu; ya da 3 ten fazla aksiller lenf nodu ve klinik olarak saptanmamış fakat SLNB ile makro ya da mikro metastaz saptanmış internal mammarian lenf nodları

pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

UZAK METASTAZLAR (M)

M0: Uzak metastazın klinik ve radyolojik kanıtları yok

cM0(i+): Uzak metastazın klinik ve radyolojik kanıtları yok fakat kemik iliğinde, dolaşan kanda ya da diğer bölgesel olmayan nodal dokularda metastaz işaret ve semptomu olmaksızın bir hastada 0.2 mm den daha büyük olmayan moleküler ya da mikroskopik olarak saptanan depozitlerin varlığı

M1: Klinik ya da radyografik olarak saptanmış ya da histolojik olarak kanıtlanmış > 0.2 mm

Tablo 4. Anatomik evre ve prognostik gruplar

EVRE	TNM		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0,1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0,1,2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
IIIB	T4	Herhangi N	M0
IIIC	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.2.4. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler

Meme kanserinde tedavisi ve klinik takibi prognostik ve prediktif faktörlere bağlıdır. Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak hastalık nüksü veya mortalite gibi hastalığın klinik seyrini belirleyen faktörlerdir. Prediktif faktörler ise tedaviye yanıtı tahmin ettiren ve tedavi seçiminde yol gösterici olan faktörlerdir.

2.2.4.1. Lenf nodu tutulumu

Meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumu en iyi tanımlanmış, metastaz gelişimi ve sağkalım için en güvenilir prognostik faktördür. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım azalır. 0.2 cm'den büyük olan tüm lenf nodu metastazları prognostik önem taşır. Nod pozitif hastaların hemen hepsi adjuvan tedavi adayıdır. Oysa nod negatif hastalarda adjuvan tedavi gerekip gerekmediği başka faktörlere bağlıdır (34, 41, 42)

2.2.4.2. Tümör boyutu

Tümör boyutu ikinci önemli prognostik faktördür. Tümör çapı arttıkça TNM evrelemedeki T de artar. Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan lenf nodu sayısında da artış söz

konusudur. Dörtten az lenf nodu tutulumu olan hastada tümör boyutu ve hastalık rekürrens riski arasında doğrusal bir ilişki vardır (41, 42). Tümör çapı tedavi algoritmasını ve yapılacak cerrahi tedavinin kozmetik sonuçlarını da etkilemektedir.

Tablo 5. Meme kanserinde tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve sağkalım ilişkisi

MEME KANSERİNE BAĞLI 5 YILLIK ÖLÜM RİSKİ (%)			
Tümör boyutu (cm)	0 nod pozitif	1-3 nod pozitif	>3 nod pozitif
< 0.5	0.8	4.7	41.0
0.5-0.9	1.7	6.0	45.8
1.0-1.9	4.2	13.4	32.6
2.0-2.9	7.7	16.6	36.6
3.0-3.9	13.8	21.0	43.1
4.0-4.9	15.4	30.2	47.4
>5.0	17.8	27.0	54.5

2.2.4.3. Uzak metastaz

Uzak metastazı olan hastalarda sağkalım metastazın olduğu bölge, metastazın progresyon hızı, tedaviye yanıtına göre 2-4 yıla kadar değişiklik gösterebilir. Ancak oligometastatik, izole organ metastazı olup, cerrahiye uygun hastalarda daha uzun sağkalım sağlanabilir (43). Daha önce de belirtildiği gibi, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve uzak metastaz TNM evreleme sisteminin temelini oluşturur.

Tablo 6. Evrelere Göre Sağkalım

EVRE	5 YILLIK BAĞIL SAĞKALIM ORANLARI (%)
0	100
I	100
IIA	92
IIB	81
IIIA	67
IIIB	54
IV	20

2.2.4.4. Tümör gradı

İnvazif meme kanserleri tübül / gland yapısı, nükleer pleomorfizm, mitoz sayısı (proliferasyon hızı), Ki-67, timidin labeling indeks, flow sitometri ile S faz fraksiyonunun hesaplanması gibi indekslerle gradlanırlar ve tüm bu indekslerin prognostik önemi vardır. Grad arttıkça diferansiasyon azalır. Grad 3 tümörlerde rekürrens arttığı gösterilmiştir (44).

2.2.4.5. Yaş

Yaş bağımsız risk faktörüdür. Genç meme kanserli kadınlarda prognoz daha kötüdür. 35 yaş ve altında meme kanseri olan kadınlar daha yaşlı kadınlara göre daha yüksek grad, daha düşük hormon reseptör ekspresyonu ve daha fazla lenfovasküler invazyonlu olmaya eğilimlidirler. Bunlarda rekürrens riskinin 1.8 kat arttığı gösterilmiştir (34, 45).

2.2.4.6. Hormon reseptör durumu

Östrojen reseptörü ve PR'nin ekspresyonu en önemli prediktif ve prognostik faktörlerdendirler. Meme kanserlerinin yaklaşık % 70'i ER eksprese eder. Östrojen reseptörü pozitif meme kanserleri ER negatif meme kanserlerine göre daha yavaş büyüme eğiliminde, iyi diferansiye olmuş tümörlerdir. Anti-östrojen tedavi rekürrensi önlemede ve metastatik vakalarda sağkalımı uzatmakta etkindir. Östrojen reseptörü pozitif tümörlerde PR de değişken oranlarda eksprese edilir. ER pozitif / PR negatif tümörlerin 50 yaş üstü kadınlarda daha fazla, daha fazla anöploidi gösteren, nodal tutulumun ER/PR pozitif tümörlere göre daha sık olduğu, ER/PR pozitif tümörlerin anti-östrojen tedaviye yanıtının ER pozitif / PR negatif tümörlere göre daha olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (34, 46).

2.2.4.7. HER-2 aşırı ekspresyonu

Her-2 aşırı ekspresyonu meme kanserlerinin % 20'sinde bulunur. Özellikle nod pozitif hastalarda nüks ve kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Her-2 aşırı ekspresyonu trastuzumab'a (48) ve antrasiklin bazlı kemoterapilere yanıtın iyi

olduğunu, yüksek doz kemoterapi gerektiğini ve tamoksifen tedavisine direncin öngörülmesinde yardım eder. Her-2 aşırı eksprese etmeyen tümörlerde yüksek doz ve düşük doz tedavi arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (49) .

2.2.4.8. Tümör proliferasyon indeksi

Yüksek proliferasyon indeksi; yüksek grad, genç yaş, hormon reseptör negatifliği ve Her-2 pozitifliği ile korelasyon göstermektedir. S fazındaki artmış tümör sayısı ile kötü prognoz ilişkisi gösterilmiştir(50). Bunun yanında ki-67 ve MIB-1 de diğer önemli prognostik proliferasyon belirteçleridir. Bunlar özellikle erken evre tümörlerin prognoz tahmininde kullanılırlar (34).

2.2.5. Tedavi

Meme kanserinin tedavisi lokal hastalıkta cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ya da her üçü ile birlikte yapılır. Sistemik hastalık ise sitotoksik kemoterapi, endokrin tedavi, biyolojik ajanlar ya da bunların kombinasyonları ile yapılır (17). Bu çeşitli lokal ya da sistemik tedavi seçeneklerinin lüzumu ya da seçimi birçok prognostik ve prediktif faktöre dayanır. Bu faktörler; tümör histolojisi, primer tümörün klinik ve patolojik özellikleri, aksiller lenf nodu durumu, hormon reseptör durumu, çoklu gen testleri, saptanabilir metastatik hastalığın varlığı ya da yokluğu, eşlik eden hastalıklar, yaş ve menopoz durumudur. Meme kanseri erkeklerde de olmaktadır. Bu durumdaki bir erkek hasta postmenopozal bir kadın hastaya benzer şekilde tedavi edilmelidir. Fakat erkeklerde testiküler steroid yapımının eş zamanlı baskılanması olmaksızın aromataz inhibitörlerinin etkisiz olacağı bilinmesi gerekir. Bu nedenle erkeklerde seçilecek ajan tamoksifendir. Hasta tercihi de özellikle de sağkalım oranları eşit olan tedavi seçenekleri arasında seçim yaparken önemlidir.

Meme kanserinde cerrahi girişim küratif veya palyatif amaçlarla yapılır. Küratif cerrahide modifiye radikal mastektomi, meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon operasyonları uygulanır. Metastatik vakalarda semptomatik amaçlı palyatif cerrahi girişimler de uygulanabilir.

Tedavi açısından meme kanseri 4 gruba ayrılır:

1. DCIS ve LCIS'ı içeren non invazif karsinomlar (evre 0)
2. Opere edilebilir bölgesel invazif karsinom (evre 1, 2 ve bazı 3A tümörler)

3. İnoperabil bölgesel invazif karsinomlar (evre 3B, 3C ve bazı 3A tümörler)
4. Metastatik ya da nüks karsinomlar (37)

2.3. Aksiller Diseksiyon

2.3.1. Aksiller diseksiyonun amacı

Aksillanın patolojik evrelemesi meme kanserinde sağkalımı belirleyen en önemli prognostik göstergedir (51-53). Memorial Sloan-Kettering Cancer Center'da radikal mastektomi uygulanan hastaların 30 yıllık takiplerinde nod negatif hastalarda 30 yıllık sağkalım %75 iken; alt aksiller nodlarda metastaz olan hastalarda bu oran %40 olarak bulunmuştur. NSABP-B04 çalışmasında 10 yıllık takiple aksillanın tedavi edilmediği vakalarda lokal rekürrens oranı %17,8, modifiye radikal mastektomi ve postoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda %3,1 olarak bildirilmiştir (54).

Aksillanın tutulumu büyük oranda hastalığın sistemik hale gelip gelmediğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda diğer prognostik göstergeler iyi prognoz düşündürüyorsa, adjuvan tedaviye gerek kalmamaktadır. Ancak dört ve daha fazla lenf nodunda metastaz tespit edildiğinde yüksek doz kemoterapi, on ve üzerinde metastatik lenf nodu varlığında ise kemik iliği transplantasyonu gibi tedaviler gündeme gelmektedir. Bununla birlikte tüm aksiller lenf nodlarının çıkarılmasının, sağkalıma etkisi olduğu kanıtlanamamış olmakla beraber metastatik lenf nodu olan hastalarda lokal kontrol sağladığı kabul edilir (54-56).

Aksiller diseksiyonda tespit edilen pozitif lenf nodu sayısına göre uygulanacak kemoterapi rejimi belirlenir (51, 53, 57). Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda alkilleyici ajanların toksik etkileri dikkate alınarak kemoterapi kullanımının sınırlandırılması önerilir. S-faz fonksiyonu, nükleer grade, primer tümör büyüklüğü, damarsal yapılara invazyon gibi diğer prognostik faktörler kötü prognoz düşündürüyorsa kemoterapi planlanır (54, 56).

Tutulan lenf nodu sayısının primer tümörün boyutu ile birlikte arttığı ve bunun prognoz üzerinde metastatik lenf nodunun lokalizasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Barth, tutulan lenf nodu sayısının primer tümör büyüklüğü ile arttığını fakat her ikisinin birbirinden bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermiştir. Tutulan lenf nodu sayılarına göre ortalama 6,9 yıllık takiple sağkalım kategorileri

belirlenmiştir. Lenf nodu tutulumu olmayan vakalarda uzun yaşam %94 iken, 1-3 lenf nodu tutulumunda %85, 4 ve daha fazla lenf nodu tutulumunda %58 olarak belirlenmiştir. Bu seride hastalısız sağkalım oranları sırasıyla %83, %73 ve %38 dir (58). Bu bulguları destekleyen Smith ve arkadaşları pozitif lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında belirgin bir korelasyon olduğunu ayrıca beşten fazla lenf nodunun tutulduğu vakalarda lokal rekürrensın yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ondan fazla lenf nodunun tutulduğu vakalarda 10 -15 yıllık sağkalım oranı %12 dir. 1-3 lenf nodunun pozitif olduğu vakalarda sistemik tedavilerin uygulanması ile mortalite %30, 4 -10 arasında %10 oranında düşerken, daha fazla lenf nodu tutulduğu hallerde anlamlı bir düşüş görülmez (59).

2.3.2. Aksiller diseksiyon yöntemleri

2.3.2.1. Sampling

Anatomik sınır dikkate alınmaksızın alt aksiller bölgeden lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Normalden büyük olduğu düşünölen ve genellikle I. seviyedeki lenf nodları çıkarılır. Bazı çalışmalarda sampling elde edilen sonuçlar doğrultusunda bir alt aksiller diseksiyon olarak kabul edilir.

2.3.2.2. Alt aksiller diseksiyon

I. seviye lenf nodlarının üstte aksiller vene, lateralde latissimus dorsi'ye ve medialde pektoralis minör kasına kadar çıkarılmasıdır.

2.3.2.3. I. ve II. seviye (Level I ve II) aksiller diseksiyon

Aksillanın orta ve alt kısmının diseksiyonudur. Pektoralis minör kasının medial kenarına kadar yine üstte aksiller ven, lateralde latissimus dorsi kası sınır olacak şekilde diseksiyon yapılır. Pektoralis minör kası kesilirse işlem rahat uygulanır. Kesilmezse bu kas ekarte edilerek arkasındaki lenf nodları temizlenir.

2.3.2.4. Komplet aksiller diseksiyon

Tüm aksiller lenfatik içeriğin çıkarılmasıdır. Lateralde latissimus dorsi kasından, medialde subklavius kasına (Halsted ligamenti) kadar aksiller ven boyunca diseksiyon uygulanır.

2.3.2.5. Sentinel lenf nodu biyopsisi

Sentinel lenf nodu primer tümörden ayrılıp lenfatik dolaşıma katılan hücrelerin ilk ulaştığı lenf nodu ya da lenf nodu grubudur (52). İşlem sadece bu lenf nodu grubunun çıkarılmasını içermektedir.

2.3.3. Aksiller diseksiyonun komplikasyonları

2.3.3.1. Lenfödem

Aksiller diseksiyon sırasında o taraf üst ekstremitede geç dönemde ortaya çıkan kalıcı bir rahatsızlıktır. Yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürür. Aksiller cerrahi sonrası %2 ile %32 arasında görüldüğü rapor edilmektedir. Bu farklı rakamlar ölçüm metodu, takip süresi, uygulanan cerrahi teknik gibi faktörlere bağlıdır (60, 61). Lenfödem varlığının değerlendirilmesinde kol ve ön kol çevresi ölçümleri, el sırtında ödem varlığına bakılmaksızın her iki kolun hacimlerinin suya daldırılarak ölçümü gibi yöntemler kullanılır. Normal populasyonda iki kol arasında kullanıma bağlı kas hipertrofisinden kaynaklanabilen %20'lik bir fark görülebilir. Fakat 2-2.5 cm fark lenfödem olarak değerlendirilir (62).

Lenfatik staz ve venöz dönüşün bozulmasına bağlıdır. Aksiller diseksiyon ve radyoterapinin birlikte uygulanması lenfödem görülme oranını artırır. Lenfödem varlığı genellikle uygulanan cerrahinin genişliği ile orantılıdır. Aksillanın tedavi edilmediği vakalarda %1, sampling uygulandığında %2,7, I. ve II. seviyenin çıkarıldığı vakalarda %9,4, komplet aksiller diseksiyonda ise %16 civarında rapor edilmiştir. Aksiller ven'in iskeletize edilmesi ve pektoralis minör kasının kesilmesi lenfödem insidansını artırır. Radyoterapi küçük lenfatik damarları tıkayarak ya da skar oluşturarak lenfödeme yol açar. Sadece aksillaya direk radyasyon uygulandığında %4 civarında lenfödeme yol açar (62-65).

2.3.3.2. Seroma

Aksiller cerrahi sırasında lenfatik kanalların kesilmesi ve bu kanallardan oluşan sızıntılara bağlı gelişir. Ameliyat sonrası ilk iki hafta içinde oluşur ve 2-3 hafta kadar devam eder. Postoperatif dönemde hasta konforunu bozduğu gibi yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur ve enfeksiyona predispozisyon yaratır. Ultrasonografik olarak hastaların %90 kadarında minimal seroma tespit edilebilir. Klinik önemi olanlar ise %2 civarında görülür (54, 64).

2.3.3.3. Yara enfeksiyonu

Yara enfeksiyonu ile ilgili genel predispozan faktörler yanısıra seroma varlığı, konulan drenin uzun süre kalması fleplerin ince olması gibi sebeplerle ortaya çıkabilir (54, 64).

2.3.3.4. Kronik ağrı / omuz hareketlerinde kısıtlılık

Aksiller cerrahi sonrası hastaların %4-22'sinde görülen devamlı ağrıdır. Aksiller diseksiyon sırasında interkostobrakiyal sinirlerin kesilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu ağrıya bağlı kollarını hareket ettirmekten kaçınan hastalarda omuz hareketlerinde kısıtlılık (frozen shoulder) gelişebilir. Cerrahi sırasında sinirlerin korunmasına dikkat edilirse görülme oranı düşer (60, 64).

2.3.3.5. Ağrılı lenfatik oklüzyon

Nadir görülür. Hasta cerrahiden 4-6 hafta sonra omuz ve el hareketlerinde şiddetli ağrı şikayeti ile gelir. Fizik muayenede aksillada omuz hareketlerini sınırlayan bir band palpe edilir. Bu bandın lenfatik oklüzyona bağlı geliştiği ve genel anestezi altında kesilmesiyle şikayetlerin ortadan kalktığı bildirilmiştir (60).

2.4. Lenfödem

2.4.1. Lenfödem etyolojisi

Etyolojiye bağlı klasifikasyon sınıflamalarından en çok kullanılanı primer ve sekonder olarak ayırır. Lenfatik sistemin konjenital anomalileri primer lenfödem, alt ekstremitenin kronik venöz hastalığı (lenfo-venöz ödem), paraziter bir enfeksiyon olan filariyazis, kanser tedavisi sonrası lenfatiklerin hasarlanması ya da sayılarının azalmasına bağlı gelişen lenfödem ise sekonder lenfödem nedenleridir (6, 66-69).

Tetikleyici bir nedene bağlı olarak oluşan tüm lenfödem tipleri sekonder lenfödem olarak adlandırılır (70, 71). Sekonder lenfödem tüm dünyada en sık nedeni lenfatik filariazistir. Lenfatik filariazis aynı zamanda elefantiazis olarak da bilinir ve etkilenen kol ya da bacakta şişliğe yol açar, ayrıca genital bölge de (vulva, skrotum, memeler) etkilenebilir. Lenfatik filariazis özellikle Asya, Afrika ve Batı Pasifik ve Amerika kıtalarında endemik olduğu 80 kadar ülkede görülmektedir. Bu enfeksiyon %90 oranında *Wuchereria Bancrofti* tarafından, kalan olguların çoğu ise *Brugia Malayi* ve *B. Timori* parazitleri tarafından oluşturulmaktadır. *Wuchereria Bancrofti* için majör vektör *Culex*, *Aedes* türleri ve *Anopheles* sinekleridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre en az 120 milyon insan enfektedir ve 40 milyon kişi hastalığa bağlı yeti yitimine sahiptir (70).

Sekonder lenfödem batılı ülkelerde en sık nedeni lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması ya da hasarı, radyoterapi, tümör invazyonudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde üst ekstremitte ödemi, aksiller lenf nodu diseksiyonuna sekonder olarak gelişen en sık görülen tiptir (70).

Meme kanseri tedavisini takiben görülen lenfödem insidansı tedavi şekline ve tedaviden sonra geçen süreye bağlı olarak değişiklik gösterse de ortalama %25 gibi bir insidans bildirilmektedir. Aksiller nod diseksiyonu yapılan ve radyoterapi alan hastalarda bu oran %38'lere çıkmaktadır (72).

İnguinal ya da pelvik lenf nodu diseksiyonu ya da irradyasyonu sonrası alt ekstremitede lenfödem gelişme oranını %1 ile %47 arasında bildiren yayınlar mevcuttur (73, 74).

2.4.2. Lenfödem Fizyolojisi ve Patofizyolojisi

Lenfödem subkutan dokuya sınırlıdır, derin kas dokuları etkilenmez. Proteinden zengin sıvının ekstrasvazasyonu çalışan lenfatiklerin azalmasına bağlı lenfatik taşıma kapasitesi düştüğünde ya da lenfatik yüklenme arttığında oluşur. Bu yüksek proteinli ödem Starling dengesinin bozulmasına neden olur, bu da daha fazla sıvı birikmesine sebebiyet verir. Zaman içinde oksijen azlığı, azalmış makrofaj aktivitesi ve proteinden zengin sıvının artışıyla kronik inflamatuvar bir durum ve basamaklı doku fibrozisi oluşur. Kronik lenfödemde aynı zamanda adipoz dokunun hipertrofisi de mevcuttur, fakat bunun mekanizması henüz bilinmemektedir. Yüksek protein içerikli ödem bakteriler için bir besiyeri gibi davranır ve karakteristik olarak tekrarlayan enfeksiyon ataklarıyla lenfatik skleroz oluşur ve lenfatik transport daha da bozulur (74). Lenfödem patofizyolojisi tablo 7 deki gibi özetlenebilir.

Tablo 7. Lenfödem patofizyolojisi

LENFATİKLERİN KRİTİK DÜZEYİN ALTINA DÜŞMESİ
Konjenital lenfödem
Cerrahi ablasyon
Skar, radyasyon, enfeksiyon
LENFATİK YÜKLENME ARTIŞI
Yüksek proteinli ödem
Artmış osmotik basınç
Enflamasyon
Perilenfatik skar oluşumu
Yağlı depozit artışı
PROGRESSİF HASARLANMA
Volüm artışı
Endurasyon
Fibrozis

Lenfödem; lenfatik dolaşımın konjenital veya edinsel bazı nedenlerle bozulması sonucu, proteinden zengin interstisiyel sıvının jeneralize veya bölgesel olarak birikimiyle karakterize bir durumdur. Temel olarak lenf volümünün transport kapasitesinin azalması sonucu lenfatik sistemde fonksiyonel bir yetersizlik oluşumuyla

ilgilidir. İnterstisiyel makromoleküllerin birikimini dokulardaki onkotik basıncın artması izler ve bu daha fazla ödeme neden olur. Persistan şişlik ve protein birikiminin fibrozise neden olması sonucu lenfanjit ve selülit atakları için uygun bir ortam oluşur. Lenfatiklerin dilate olmasıyla, daha ileri staza neden olacak şekilde kapaklarda yetmezlik meydana gelir (6). Lenfödem, ekstremitelerde ağırlık, sıkılık hissi, şişlik ve ağrı semptomlarına yol açabilir (75-77). Lenfödemin oluşumuyla beraber aylar/yıllar içinde kuruluk, pullanma esneklik kaybı gibi deri değişiklikleri ve papillomatozis gözlemlenebilir (9). Lenfödem ve tırnak anomalilerini içeren nadir genetik sendromlar da mevcuttur (10). Tırnak distrofilerinin görüldüğü Milroy hastalığı ve sarı tırnak sendromu bunlardan birkaçıdır (12). Lenfödem hastalarda kozmetik deformitelere, fonksiyonel kayıplara ve psikolojik bozukluklara neden olabilir (76, 77). Hastanın ev, iş, sosyal ve seksüel yaşamını dolayısıyla da yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir (77, 78).

Özellikle kanserli hastalarda kanserin kendisine ya da uygulanan tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan önemli bir morbidite nedenidir (66, 67). Meme kanseri hastaları aksiller lenf nodu diseksiyonu ve radyoterapi uygulaması nedeniyle lenfödem gelişimi açısından yüksek risk altındadır (68).

2.4.3. Lenfödem risk faktörleri

Yapılan araştırmalara göre lenfödem gelişimindeki risk faktörleri, tedaviyle ilişkili faktörler, hastalıkla ilişkili faktörler, hasta ve klinikle ilişkili faktörler şeklinde 3 grupta toplanabilir (Tablo 8) (79). Bu risk faktörleri içerisinde radyoterapi ve aksiller lenf diseksiyonunun derecesi daha önemlidir. Lenf nodu diseksiyonuna radyoterapi de eklenirse risk daha fazla artmaktadır (80). Randomize kontrollü olarak yapılan bir çalışmada modifiye radikal mastektomi sonrasında nod pozitif hastalarda tek başına kemoterapi, kemoterapiyle birlikte radyoterapi kullanımı karşılaştırılmıştır. Kemoterapi ve radyoterapi alan olgularda lenfödem oranı %9,1 iken sadece kemoterapi alanlarda bu oran %3,2 bulunmuştur (81).

Lenfödem gelişme riski radyoterapi ile arttığı gibi diseke edilen lenf nodu sayısı ile de artar (82, 83).

Lenfödem gelişimini etkileyen diğer faktörler obezite, geniş aksiller diseksiyon ve aksiller lenf nodlarında rekürren kanser varlığıdır (83-85). Schrenk ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar ile aksiller

lenf diseksiyonu yapılan hastalar karşılaştırılmış ve sentinel biyopsi olanlarda riskin daha az olduğu rapor edilmiştir (60). Goffman ve arkadaşlarının yayınladıkları bir rapora göre lenfödem gelişimi için alınan lenf nodu sayısı ve tümörün büyüklüğü önemlidir (86). Bu çalışmada beşten az lenf nodu çıkarılan hastalarda lenfödem saptanmamıştır.

Tablo 8. Lenfödemde risk faktörleri

Gruplar	Risk faktörleri
Tedaviyle ilişkili faktörler	Cerrahi Radyoterapi Kemoterapi Kombine tedavi
Hastalıkla ilişkili faktörler	Hastalığın evresi Patolojik lenf nodu sayısı Tümörün memedeki lokalizasyonu
Hasta ve klinikle ilişkili faktörler	Hastanın yaşı Obezite-vücut kütle indeksi Hipertansiyon İnfeksiyon-inflamasyon hikayesi Ekstremitenin aşırı kullanımı Tedaviye kadar geçen süre Dominant el tarafından operasyon Tedaviden sonra uzun zaman geçmesi

2.4.4. Lenfödem evrelemesi

Uluslararası Lenfoloji Komitesi'ne (International Society of Lymphology) göre lenfödem evre 0, I, II ve III olmak üzere dört evrede sınıflanmaktadır (87). Evre 0'da fokal fibrosklerotik doku değişiklikleri mevcuttur, bu evrede herhangi bir semptom yoktur. Evre I örneğin venöz yetmezlik ödemi ile karşılaştırıldığında proteinden zengin sıvı akümülyasyonunun erken dönemini ifade eder. Gode bırakan pitting ödem bu dönem için spesifik bir bulgudur. Ekstremitenin elevasyonu ile ödem azalır. Evre II ekstremiteler elevasyonu ile ödemin artık düzelmediği irreversibl dönemdir. Evre II nin geç döneminde fibrozis oluşmaya başlaması ile ödem artık gode bırakmayan ödem haline

gelir. Evre III lenfostatik elefantiazis dönemidir, gode bırakmayan ödem ve akantozis, yağ depozitleri ve siğil oluşumları gibi trofik değişiklikler mevcuttur. Her bir evre için ekstremiteler arasındaki volüm farkına bağlı olarak hastalık şiddeti minimal ($< \%20$ volüm artışı), orta ($\%20-40$ arası volüm artışı) ve ciddi ($> \%40$ volüm artışı) olarak ifade edilir.

Bu sınıflamalar ekstremitelerin yalnızca fiziksel durumuna işaret eder. Lenfödemin patogenetik mekanizmaları anlaşıldıkça, buna uygun olarak oluşturulacak daha detaylı ve tanımlayıcı sınıflamalara ihtiyaç vardır (87).

Lenfödemin diğer bir sınıflaması da akut ve kronik şeklinde yapılmaktadır (88, 89).

1- Akut lenfödem: Genellikle 6 aydan kısa süren, geçici bir lenfödemdir. Cilt değişiklikleri yoktur ve basmakla çukur oluşan bir ödem vardır.

2- Kronik lenfödem: Sürekli ve progressif bir lenf stazı vardır. Cilt değişiklikleri oluşur ve 'bravni ödem' olarak bilinir. İnflamasyon, fibrozis ve artık çukur bırakmayan bir ödem gelişir

2.4.5. Meme kanseri tedavisine bağlı lenfödem insidansı

Tanı ve ölçüm yöntemlerinin farklılığı ve izlem sürelerinin değişkenliği nedeni ile meme kanseri tedavisi sonrası gelişen üst ekstremitte lenfödeminin insidansının belirlenmesi güçtür. Petrek (1998) ve Erickson (2001) meme kanserine bağlı ödemin insidansını değerlendiren sistematik derlemeler yayınlamışlardır. Dahil edilen çalışmalar Avrupa, Avusturalya ve Kuzey Amerika'daki insidans çalışmalarıdır. Farklı araştırma stratejileri kullanarak Petrek (1998) insidans içeren sekiz çalışma ve Erickson (2001), Petrek (1998)'in derleme içeriğine çok yakın sonuçlar içeren iki çalışma da dahil olmak üzere on çalışma bulmuştur. Lenfödem değerlendirmesinde kullanılan üç yöntem dahil edilmiştir; volüm, ekstremitte çevresi ölçümü ve hastaların kendi bildirimleri. Sadece aksiller diseksiyon yapılan çalışmalara bakıldığında Ericson (2001) $\%2,4$ ile $\%56$ arasında geniş aralıkta değişen sonuçlar bulmuştur. Bildirilen sonuçların çok farklı aralıkta olması hastaların izlem süresi ile ilişkili görünmektedir (72, 90). Başka bir kaynakta meme kanserli hastalarda lenfödem insidansı $\%6$ ile $\%70$ arasında değişmektedir (91). Lenfödemin tanımlanmasında farklı kriterler kullanılması nedeniyle, meme kanseri tedavisi sonrası bildirilen lenfödem insidansları da çok değişken değerlerdedir

Aksiller diseksiyon yapılan hastaların bir kısmında geçici lenfödem oluşabilir. Aksiller diseksiyon uygulanan meme kanseri hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaların %7'sinde geçici lenfödem ve %12'sinde kalıcı lenfödem olduğu bildirilmiştir. Kalıcı lenfödemin ortalama oluşma süresi 14 ay (2-92 ay) dır (84).

Lenfödem cerrahiden uzun yıllar sonra da gelişebilmektedir. Literatürde radikal mastektomiden 30 yıl sonra bile gelişen lenfödem olgusu bulunmaktadır (92).

Kronik ve ağır lenfödem çok nadir olmakla birlikte lenfanjiosarkoma dönüşebilir. Lenfödem hastalarında görülen bu komplikasyonun insidansı nadiren bildirilmiştir, genel hasta grubunda insidans %1 olarak bildirilmektedir (85). İsveç toplumunda yapılan bir çalışmada 1958 ile 1992 arasında meme kanseri nedeni ile tedavi görmüş 122.991 kadın hastanın sadece 35 inde anjiosarkom gelişmiştir, buna karşın 35 hastanın 26 sında (%74) lenfödem mevcuttur (93).

2.4.6. Lenfödem tanısı

Çoğu hastada tanı öykü ve fizik muayene ile konabilir. National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events maligniteye bağlı lenfödemin tanı ve sınıflama kriterlerini belirlemiştir. Buna göre ekstremitte ödemi Tablo 9'daki gibi değerlendirilir (94).

Ödem genellikle distal olarak başlar ancak kural değildir ve aylar yıllar içinde proksimale ilerler. Lenfödemin erken evrelerinde proteinden zengin sıvı birikimi yumuşak, gode bırakan pitting ödeme neden olur. Kronik inflamatuvar durum ve yağ akümüasyonu ve giderek artan fibrozis nedeni ile daha sonraki dönemde ödem gode bırakmayan ödeme dönüşür. Cilt değişiklikleri oluşur, fakat ülserasyon pek görülmez. Lenfödemli hastalar ekstremitelerindeki gerginlik, ağırlık, katılık, huzursuzluk hissinden ve yorgunluktan şikayetçidir. Ağrı varlığı klinisyeni diğer tanılara yönlendirmelidir, çünkü ağrı lenfödemde beklenen bir bulgu değildir.

Lenfödemin takibinde kullanılan volümetrik ölçüm halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemin lenfödem değişimlerini daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (95). Fakat bu yöntemin klinik uygulamadaki zorluğu nedeniyle, genellikle rutinde kullanılan yöntem çevresel ölçüm metodudur. Bu yöntem daha düşük maliyet ve kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir (96).

Tablo 9. National cancer institute's common terminology criteria for adverse events

Grade	1	2	3	4	5
Ekstremitte Ödemi	Volüm olarak ya da çevre ölçümünde en geniş noktada ekstremiteler arasında %5-%10 artış olması, inspeksiyonda pitting ödem şeklinde ödem görülmesi	Volüm olarak ya da çevre ölçümünde en geniş noktada ekstremiteler arasında >%10 ile %30 arasında ödem olması, inspeksiyonda cilt kıvrımlarının dolması, normal anatomik	Ekstremiteler arasında >%30 fark, lenfore (sızıntı), anatomik yapıda belirgin değişiklik, günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması	Maligniteye progresyon (lenfanjiosarkom gibi), amputasyon, endikasyonu, disabilite	Ölüm

2.4.6.1. Lenfödem ayırıcı tanısı

Kardiyak, renal ya da hepatik yetmezlik nedeni ile oluşan ödem, lenfödemden öykü ve fizik muayene ile ayrılabilir. Kronik venöz yetmezlik ve postflebitik sendromda ağrı, huzursuzluk ve kronik kaşıntı mevcuttur. Fizik muayenede deride hemosiderin pigmentasyonları, koyu renkli lekeler, varikozitelere bağlı genişlemiş venler ve ileri olgularda ülserasyonlar görülür. Tiroid hastalıklarına bağlı gelişen miksödem lenfödemle karışabilir ve ciltte anormal müsinoz maddelerin birikimi sonucu gelişir. Miksödemli kişilerin el ayalarında, ayak tabanlarında, dirsek ve dizlerinde ciltte kabalaşma görülür. Bu kişilerde aynı zamanda terlemede de bozukluk vardır, cilt sarı turuncu renktedir, saçlarda incelme ve tırnaklarda düzensizlik görülür. Tirotoksikozda pretibial bölgede yoğunlaşmasına karşın hipotiroidizmde jeneralizedir. Lipoödem subkutan dokuda anormal yağlı madde birikimidir, tipik olarak pelvis ve ayak bileği arasındaki bölgede görülür. Ayaklar korunmuştur ve şişlik simetrik, bilateral ve sıklıkla ağrılıdır. Hastalık kadınları ya da feminizan bir bozukluğu olan erkekleri tutar ve puberteden sonraki bir iki yıl içinde başlar. Hastalarda sıklıkla morluklar görülür, bu belki de yağlı doku içindeki kapillerlerin frajilitesinin artmasına bağlı olabilir.

Lenfödem için karakterize cilt değişiklikleri görülmez. Lenfödemle sıklıkla karışabilir ve yanlış tanı alabilir.

Uygun tedavi için lenfödemin kesin tanısı gereklidir. Morbid obezite, venöz yetmezlik, gizli travma ya da tekrarlayan enfeksiyon gibi araya giren durumlar klinik görünümü komplike hale getirebilir. Ayrıca özellikle yetişkinlerde görülen tek taraflı ekstremitte lenfödeminde daha proksimaldeki lenfatikleri tıkayan gizli bir visseral tümörün varlığından şüphe edilmelidir. Bu nedenle lenfödem tedavisine başlamadan önce genel medikal değerlendirmelerin yapılması uygun olur. Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ve inmeyi de içeren serebrovasküler komorbiditelerin varlığı seçilecek tedavi yaklaşımını etkiler (88).

2.4.7. Lenfödem ölçüm yöntemleri

Lenfödemin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler arasında çevre ölçümleri, volümetrik ölçümler, tonometri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri ve ultrason (USG) sayılabilir. Ekstremitte volümünü hesaplayabilmek amacıyla yapılan çevre ölçümü yöntemi ve volümetrik yöntem en sık kullanılan yöntemlerdir. Çevre ölçümü yönteminde kemik çıkıntılar (olekranon, ulnar stiloid, metakarpofalangial eklemler) veya antekubital fossa gibi belirli anatomik noktalardan eşit uzaklıktaki mesafelerden ölçüm yapılır. Bir diğer volüm ölçüm yöntemi, ekstremitenin su dolu silindirik bir kaba daldırılarak su taşırması esasına dayanır ve taşınan su miktarı ekstremitenin volümüne eşittir. Cildin sıkıştırılabilirliği lenfödem miktarı ile korelasyon göstermektedir. Yumuşak dokudaki ödem MRG, BT ve USG ile de kantitatif olarak ölçülebilir. Lenfödemin değerlendirilmesinde kullanılan pek çok yöntem bulunmaktadır. Ancak önemli olan kolay uygulanabilen, ucuz, güvenilir, kantifiye edilebilir ve rutinde kullanılabilir bir yöntem olmasıdır. Çevre ölçüm yöntemleri kolay uygulanabilmesi, ucuz olması ve kantitatif data verebilmesi nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (96, 97).

Ödem ve lenfödemin ölçümünde kullanılan iki primer metod su yer değiştirme volümetrik ölçümü ve çevre ölçümüdür. Su yer değiştirme ekstremitte volümünün ölçülmesi için kullanılır ve Archimedes'in prensibine dayanır; buna göre yer değiştiren suyun volümü suya batırılan cismin volümüne eşittir. Volümetrik ölçüm ile lenfödemli ekstremitenin ölçümü %1 den daha az bir hata ile yapılabilir (98, 99).

Çevre ölçümleri volümetrik ölçümlere bir alternatiftir. Çevre ölçümleri basit, etkin ve klinik olarak kullanışlıdır (66, 100).

Lenfödemin tanı ve takibinde ameliyat öncesi ve sonrası ölçümler faydalıdır. Çevre ölçümleri 4 noktadan yapılabilmektedir: metakarpofalengial eklem, el bileği, lateral epikondil 10 cm distali ve lateral epikondil 15 cm proksimali (91).

Volümetrik ölçümler lojistik güçlüklerle sahip olduklarından sıklıkla çevre ölçümleri kullanılır. Her iki kol arasında herhangi bir noktada 2,0 cm den fazla fark olması bazıları tarafından 'klinik olarak belirgin' kabul edilse de, bazıları bu düzeyde lenfödemi hafif olarak sınıflamaktadırlar. Normal popülasyonda da dominant kolda bazen 2 cm'lik fark olabilir, bu da gözden kaçmamalıdır (101-103)

Lenfödem ölçümünde kullanılan lenfosintigrafi, MRG, BT ve USG gibi diğer yöntemler araştırmalarda deneysel amaçlı kullanılmaktadır (103).

2.5. Deri ve Tırnak Bulguları

2.5.1. Deri bulguları

2.5.1.1. Kserozis

Yaygın dermokozmetik bir problem olan kuru deri (kserozis) birçok deri tipinde ortaya çıkabilir. Kserozis; dermatologlar, eczacılar, kozmetikle uğraşan bilim adamları tarafından yaygın olarak tanınan bir durum olmakla birlikte standart bir tanımı yoktur. Kserotik deri; pürüzlü, skuamlı, deri yüzünün pul pul olduğu, kaşıntıyla birlikte olabilen bir durumdur. Kuru deri, fizyolojik veya bazı dermatolojik hastalıklar, sistemik hastalıklar gibi nedenlerle patolojik veya ekzojen nedenlerle oluşabilir (104).

Bütün kserozis olgularında deri donuk ve incelmış görünümündedir. Esnekliği azalmış, pürüzlü görünüm almış; gerilme ve bükülmelere karşı daha az dayanıklı hale gelmiştir. Kserozise; kullanılan ilaçlar, yaşlılık, menopoz, ekzojen ve endojen birçok faktör neden olabilir.

2.5.1.2. Solar lentigo

Aktinik lentigo, lentigo senilis, senil çil, yaşlılık lekesi ve güneş lekesi gibi adları da olan solar lentigolar; doğal veya yapay ultraviyole ışınlarının etkisiyle oluşan genellikle yüz, kollar ve el sırtlarında yerleşim gösteren benign pigmente lezyonlardır. Solar lentigolar yaşamın herhangi bir döneminde gözlenebilir, büyüyebilir rengi koyulaşabilir ya da stabil kalabilirler. Beyaz ırktan olup 50-60 yaşını geçenlerin %90 'ında solar lentigolar vardır. Solar lentigo güneşte kolaylıkla yanan ve esmerleşmeyen kişilerde daha sık gözlenir. Premalign özellik taşımadığından genellikle estetik açıdan sorun yaratır. Güneşten korunma ve güneşten koruyucu kullanımı önerilir (105).

2.5.1.3. Palmar hiperlinearite

Atopik dermatitte minör kriterler arasında olan palmar hiperlinearite; avuç içi boyunca uzanan 1 cm'den uzun 5 ten fazla belirgin çizgilerdir (106).

2.5.2. Tırnak değişiklikleri

2.5.2.1. Pitting

Tırnak yüzeyinde küçük, yuvarlak, toplu iğne başı büyüklüğünde çöküklüklerdir. Psoriasis pittingin yaygın bir nedenidir. Pitting, alopesi areata, fungal enfeksiyonlar, pemfigus, Reiter sendromu ve sarkoidozla birlikte de görülebilir(107). Bazen normal bireylerde de görülebilen bir bulgudur (108).

2.5.2.2. Onikoliz

Tırnak plağının tırnak yatağından spontan, ağrısız ayrışmasıdır. Ayrışma hiponünyumda başlar, proksimale ilerler. Artifisyel tırnaklarda kullanılan yapıştırıcılar ve tırnak sertleştiricileri gibi tırnak kozmetiklerine bağlıda onikoliz gelişebilir. Mesleki ve meslek dışı nedenlerle de oluşabilir. Mesleki onikoliz tekrarlayan minor travmalar sonucu tırnaktaki basınç artışından kaynaklanır. Özellikle uzun süre klavye ile çalışan uzun tırnaklı kişilerde görülür. Meslek dışı nedenler ise başlıca hipertiroidi, bağ dokusu hastalıkları, psoriasis ve dermatofit enfeksiyonlarıdır(107).

2.5.2.3. Lökonişi

Tırnak plağında görülen beyazlıklardır. Noktasal (punctat) lökonişi, çizgisel lökonişi, kısmi lökonişi ve tam lökonişi şeklinde dört formu vardır. Noktasal lökonişi sık olarak tamamen sağlıklı bireylerde görülür(108). Agresif manikür ya da tırnak çekme gibi hafif travmalar sonucu da oluşur. Lökonişi ayrıca mesleki ya da meslek dışı nedenlerden de kaynaklanabilir. Delgi operatörlerinde tekrarlayan minör travmalar nedeniyle görülebilir (107). Tırnak plağında görülen beyazlıklardır. Noktasal (punctat) lökonişi, çizgisel lökonişi, kısmi lökonişi ve tam lökonişi şeklinde dört formu vardır. Noktasal lökonişi sık olarak tamamen sağlıklı bireylerde görülür(108). Agresif manikür ya da tırnak çekme gibi hafif travmalar sonucu da oluşur. Lökonişi ayrıca mesleki ya da meslek dışı nedenlerden de kaynaklanabilir. Delgi operatörlerinde tekrarlayan minör travmalar nedeniyle görülebilir (107).

2.5.2.4. Longitudinal çizgilenme

Tırnak matriksine tek bir akut travma ya da tekrarlayan travmalar olması halinde tüm tırnak boyunca çizgiler ya da yarılmalar gibi kalıcı değişiklikler olabilir. Bu bulgu ekzemada da görülebilir (107). Ayrıca yaşlı bireylerde en yaygın (%85) görülen tırnak değişikliğidir (109).

2.5.2.5. Beau çizgileri

El ve/veya ayak parmağı tırnaklarının matriksinde, tırnak plağı oluşumunun geçici olarak baskılanmasına bağlı plak üzerinde ortaya çıkan enlemesine çöküntü veya oluklardır (110, 111). Deformiteler, el ve ayak parmağı tırnaklarının hepsinde de olabilir ama yavaş büyüdüğü ve yapısı kalın olduğu için ayak tırnaklarında daha az rastlanır Çizgilerin derinliği ve genişliği altta yatan hastalığın süresi ve ağırlığı ile doğru orantılıdır. Bir veya iki parmağın tırnağında tek tek görüldüğü zaman travma, karpal tünel sendromu, Raynaud hastalığı ve dermatitler gibi lokal etkili sebepler akla gelir. Bozulma bazen tekrarlayıcı egzama, ateş, kemoterapi ve dismenore gibi aralıklı ve hafif nedenlere bağlıdır(111) .

2.5.2.6. Melanonişi striata

Melanonişi el veya ayak tırnağı üzerinde kahverengiden siyaha kadar değişebilen pigmentasyon olarak tanımlanır. Tütün, kan, pseudomonas aeruginoza ve proteus spp. gibi bakteriler ekzojen pigmentlere bağlı oluşabilir. Doğru bir öykü, detaylı tırnak muayenesi, tırnak yatağının dermatoskopik incelenmesi; bakteri araştırması için kültürle tanısı konulabilir(112).

Melanonişi tırnak matriksinde melanin üretimi nedeniyle oluşursa bu daima uzunlamasına bir çizgi olarak görülür ve bu yüzden longitudinal melanonişi (melanonişi striata) olarak adlandırılır. Tırnak matriksinde lentigo, tırnak matriksinde hipermelanozise yol açabilecek birkaç inflamatuvar, travmatik ve iatrojenik tırnak hastalığı nedeniyle melanonişi striata(MS) oluşabilir (113, 114).

2.5.2.7. Splinter hemoraji

Longitudinal dermal sırtlar boyunca bulunan kapillerlerin kesintisi sonucu oluşur. Genellikle 2mm'den daha uzundurlar. Tekrarlayan travma veya iş kaynaklı tek bir ciddi hasar dermal sırtlardaki kapillerleri hasarlar ve splinter hemorajiye neden olur. Tek veya birkaç splinter hemoraji %20 oranında sağlıklı kişilerde de normal bir bulgu olarak bulunabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu'nun 09.04.2015 tarih ve 2015/06-09 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Çalışmamıza, Nisan 2015 – Ekim 2015 tarihleri arasında K.S.Ü Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında meme kanseri tanısıyla takipli aksiller diseksiyon yapılan kolda diseksiyon sonrası lenfödem gelişen hastalar dahil edildi. Operasyonu son 6 ay içerisinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya toplam 69 kadın hasta alındı. Hastaların lenfödem saptanan kolları çalışma grubu olarak belirlendi. Opere olmayan kontrateral kol kontrol grubu olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan her hastanın yaş, vücut kütle indeksi, tümör evresi, uygulanan cerrahi tipi ve zamanı, çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodları sayısı radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi alıp almadığı gibi tüm bilgiler her hasta için kaydedildi. Hastaların her iki üst ekstremitede olekranon referans noktası alınarak mezura ile çevre ölçümü yapıldı hastaların lenfödem evresi belirlendi ve kaydedildi. Sonrasında tüm hastalar dermatoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Hastaların her iki el sırtı, el iç yüzü ve tüm el tırnakları teker teker klinik olarak değerlendirildi. Saptanan tüm dermatolojik lezyonlar ve değişiklikler sistematik olarak not edildi. Tüm hastaların her iki el sırtı, el iç yüzü ve tüm el tırnakları dijital fotoğraf makinesi standart pozisyonda teker teker fotoğraflandı. İstatistiksel çalışma öncesinde ilk muayeneyi yapan dermatoloji uzmanı tarafından aynı değerlendirme fotoğraflar üzerinden tekrar yapıldı.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar 18 yaş üstü kadın bireylerden seçildi. Dahil edilme kriterleri meme kanseri tedavisi sonrası hastalarda lenfödemin bulunması, lenfödemin tek taraflı ve opere olan tarafta olması, hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi, hastanın çalışmaya katılabilecek uygun sosyokültürel sosyoekonomik seviyede olması olarak belirlendi. Dışlanma kriterleri arasında meme kanserine bağlı lokal yada uzak nüks olması, aktif enfeksiyon yada derin venöz tıkanıklığın (tromboz) olması, bilateral mastektomi geçirmiş olmak, çalışmaya alınmayı etkileyecek ek hastalığın veya psikiyatrik bir bozukluğun olması, hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi.

3.3. Lenfödem Tanısı ve Sınıflaması

Lenfödem; lenfatik dolaşımın konjenital veya edinsel bazı nedenlerle bozulması sonucu, proteinden zengin intersitisyel sıvının dermiste ve hipodermiste birikimiyle karakterize bir durumdur. Temel olarak lenf volümünün transport kapasitesinin azalması sonucu lenfatik sistemde fonksiyonel bir yetersizlik oluşumuyla ilgilidir. Çalışmaya alınan hastaların lenf ödem tanısı için çevre ölçüm yöntemi kullanıldı. Her hastanın her iki üst ekstremitenin çevre ölçümleri yapıldı. Kol çevresi ölçümleri olekranonun 15 cm proksimalden ve 10 cm distalinden mezura ile yapıldı.

Tedavi tarafı (ipsilateral kol) ve kontrateral kol çevresi arasındaki en büyük ölçüm farkı lenfödemin derecesini belirlemek için kullanıldı. Şiddetli lenfödem iki kol arasındaki farkın 5.08 cm veya daha fazlası olarak tanımlandı ; orta lenfödem kollar arasındaki fark 1.27 cm ile 5.08 cm arası olarak ; kollar arasındaki fark 0.5 cm ile 1.27 cm olanlar hafif lenfödem kabul edildi.

3.4. Dermatolojik Değerlendirme

Lenfödem derecesi belirlenen ve demografik verileri alınan hastaların tarafından her iki avuç içi, ellerin dış yüzeyleri ve bütün tırnakları dermatoloji uzmanı tarafından incelendi. Ekstremitelerin muaynesinde tırnaklardaki ve ellerdeki bütün anomaliler

var/yok, varsa sayılabiliyorsa kaç tane olduğu sistematik bir şekilde her bir bölge için teker teker not edildi. Klinik muayne görüntüleri her hasta aynı pozisyonda olacak şekilde yeşil bir fon üzerinde 8 megapiksel dijital kamera kullanılarak JPEG (Joint Photographic Experts Group) formatında ellerin dış yüzü; avuç içleri ve tüm tırnaklar tek tek kaydedildi. Sonrasında hastaların kayıtlı görüntüleri aynı uzman tarafından değerlendirilerek ilk inceleme ile karşılaştırılarak ikinci değerlendirme yapıldı.

3.5. İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama \pm standart sapma değerleri verildi. Çalışmaya aldığımız hastalarda elde ettiğimiz verilerden gruplar arası karşılaştırmalarda, sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Dağılımın normal olması durumunda iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Student T testi, 2 den fazla grubun karşılaştırılmasında Oneway ANOVA testi kullanıldı. Dağılımın anormal olması durumunda ise bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, 2 den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki değişken arasındaki korelasyon incelenirken değişkenlerden birisinin ordinal (sıralı kategorik) olması, her iki değişkenin de normal dağılmaması, örneklem sayısının küçük olması, iki veri arasında doğrusal bir ilişkinin olmaması durumlarında Spearman's korelasyon analizi, diğer durumlarda ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 69 kadın hasta dahil edildi. Hastaların tamamı metastatik olmayan meme kanseri nedeniyle operasyon öyküsü olan; takiplerinde sekonder lenfödem gelişen kadınlardan seçildi. Hastaların cerrahi sonrası lenfödem gelişen kolu vaka grubu olarak; sağlıklı kolu ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

Hastaların yaş ortalaması 49.26 ± 10.8 (minimum 28; maksimum 75) olarak hesaplandı. Vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalama $29,86 \pm 6.46$ (minimum 19; maksimum 54) olarak hesaplandı.

Hastalardan aksiller diseksiyon ile eksize edilen lenf nodu sayısı ortalama 19.1 ± 9.4 (minimum 1; maksimum 51) idi. Hastalarda metastatik lenf nodu sayısı ortalaması 4.94 ± 7.7 (minimum 0; maksimum 44) olarak hesaplandı.

Hastaların cerrahiden sonra geçen süreleri ortalama $37.69 \pm 31,4$ ay (minimum 6; maksimum 132) olarak hesaplandı. Hastaların demografik verileri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların demografik verileri

	N	Ortalama±Std. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Yaş	69	49.26 ± 10.8	50	28	75
VKİ	65	29.86 ± 6.4	29	19	54
Cerrahi sonrası geçen süre (ay)	69	38.63 ± 30.8	36	6	132
Eksize LN (adet)	69	19.7 ± 9.3	19	1	51
Metastatik LN (adet)	69	4.94 ± 7.7	1	0	44

Hastaların yaşlarıyla lenfödem evresi kıyaslandığında evre 1 lenfödemli hastaların yaşları ortalama 44.57 ± 11.1 yıl; evre 2’de 49.91 ± 10.6 yıl; evre 3 ‘te 49.26 ± 10.8 yıldır. Hastaların lenfödem evresiyle yaşları arasında istatistiksel olarak zayıf bir ilişki saptandı ($p:0.049$; $r:0.238$). (Tablo 11)

Tablo 11. Lenfödem evresi ile yaş arasındaki ilişki

YAŞ					
Lenfödem Evre	N	Ortalama	Std. Sapma	r	p
Evre 1	14	44.57	11.1		(pearson)
Evre 2	46	49.91	10.6	0.238	
Evre 3	9	53.22	9.7		0.049
Total	69	49.26	10.8		

Hastaların lenfödem evrelerine göre VKİ ‘lerine bakıldığında; evre 1 lenfödemli hastalarda VKİ ortalaması 27.1 ± 4.3 ; evre 2’lilerde 29.9 ± 6.6 ; evre 3’lerde ise 34 ± 6.4 idi. Hastaların lenfödem evresi ile VKİ’leri arasında zayıf bir ilişki saptandı ($p:0.019$; $r:0.290$) (Tablo 12).

Tablo 12. Lenfödem evresi VKİ arasındaki ilişki

VKİ					
Lenfödem Evre	N	Ortalama	Std. Sapma	r	p
Evre 1	13	27.1	4.3		(pearson)
Evre 2	44	29.9	6.6	0.290	
Evre 3	8	34	6.8		0.019
Total	65	29.8	6.4		

Hastaların 14’ünde (%20.3) evre 1; 46’sında evre 2; 9’unda (%13) evre 3 lenfödem mevcuttu. Cerrahiden sonra geçen süreyle lenfödem evresi kıyaslandığında evre 1’de geçen süre ortalama 33.42 ± 24.98 ay (minimum :12 ; maksimum 96 ay); evre 2’ de 39 ± 31.26 (minimum :6 ; maksimum 132); evre 3’ te 44.88 ± 38.88 (minimum

6 : maksimum 132) aydı. Lenfödem evresiyle cerrahi sonrası geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 13).

Tablo 13. Lenfödem ile cerrahi sonrası geçen süre arası ilişkinin incelenmesi

	N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	p
Lenfödem Evre						(spearman's)
Evre 1	14	33,43	24,98	12	96	
Evre 2	46	39	31,26	6	132	
Evre 3	9	44,89	38,89	6	132	0.686
Total	69	38,64	30,9	6	132	

Hastalar eksize edilen lenf nodu sayısı ve lenfödem evrelerine göre değerlendirildi. Hastaların eksize LN ortalamaları evre 1' de 21.8 ± 10.3 ; evre 2 de 18.5 ± 9.4 ; evre3 te ise 18.2 ± 7.1 idi. Hastaların lenfödem evresi ile eksize edilen lenf nodu sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Lenfödem evresi ile eksize edilen lenf nodu sayısı arasındaki ilişki

Eksize Edilen Lenf Nodu Sayısı					
Lenfödem Evre	N	Ortalama	Std. Sapma	r	P
Evre 1	14	21.8	10.3		(pearson)
Evre 2	46	18.5	9.4	-0.126	
Evre 3	9	18.2	7.1		0.302
Total	69	19.1	9.3		

Hastalar eksize edilen lenfnodu sayısına göre <20 ve ≥ 20 olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 38'inde (%55) eksize edilen lenf nodu <20 ; 31'inde ≥ 20 idi. Gruplar ile lenfödem evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Lenfödem evresi ile eksize lenf nodu arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Eksize Lenf Nodu		Total	p
		<20	>=20	N	(X ²)
Lenfödem	Evre 1	7	7	14	0.670
	Evre 2	27	19	46	
	Evre 3	4	5	9	
	Total	38	31	69	

TNM sınıflamasına göre hastaların 6'sı evre I; 31'i evre II; 31'i evre III idi. Hastaların lenfödem evresinin, TNM evresine göre dağılımı tablo 16'da gösterilmiştir. Hastaların metastatik lenf nodu sayısı lenfödem evrelerine göre değerlendirildiğinde; Evre 1 hastaların metastatik LN ortalama 2.9 ± 4.3 ; evre 2 de 5.4 ± 8.8 ; evre 3 te ise 5.7 ± 5.2 idi. Hastaların lenfödem evresi ile metastatik lenf nodu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 17).

Tablo 16. Kanser evresi için hastaların lenfödem durumuna göre dağılımı

Lenfödem Evre	TNM Evre			Total
	I	II	III	
Evre 1	4	5	5	14
Evre 2	1	25	19	45
Evre 3	1	1	7	9
Total	6	31	31	68

Tablo 17. Lenfödem evresi ile metastatik lenf nodu arasındaki ilişkinin incelenmesi

Metastatik Lenf Nodu Sayısı					
Lenfödem Evre	N	Ortalama	Std. Sapma	r	p
Evre 1	14	2.9	4.3	-0.119	(pearson)
Evre 2	45	5.4	8.8		
Evre 3	9	5.7	5.2		
Total	69	4.9	7.7		0.335

Hastaların operasyonları incelendiğinde 61'inde (%88.4) MRM; 8'inde (%11.6) MKC operasyon öyküsü vardı. 30 hastada (%43.5) operasyon öyküsü sağ kolda; 39 hastada(%56.5) operasyon öyküsü sol taraftaydı. Yapılan istatistiksel çalışmada lenfödem evresi açısından operasyon tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Operasyon tipleri arasındaki farkın incelenmesi

Lenfödem Evre	Operasyon Tipi			p
	MRM	MKC	Total	
Evre 1	11	3	14	(X^2) 0.283
Evre 2	41	5	46	
Evre 3	9	0	9	
Total	61	8	69	

Hastaların kullandıkları antikanser tedaviler incelendiğinde; 45'i (%65.2) adjuvant radyoterapi; 63'ü (%91.3) adjuvant kemoterapi ve 51'i de (%73.9) hormonoterapi kullanmıştı. Hastaların lenfödem evresi ile kullandıkları tedaviler teker teker kıyaslandı. Hastaların lenfödem evreleri açısından tedavi kullanıp kullanmamaları araştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (radyoterapi $p:0.764$; kemoterapi $p:0.369$; hormonoterapi $p : 0.862$).

Hastaların el sırtları klinik dermatolojik olarak değerlendirildi. 69 hastanın 44'ünde (%63.8) hem lenfödemli tarafta hemde sağlıklı kol tarafında el sırtlarında kserozis mevcuttu. Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında kserozis yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p: >0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. El sırtında kserozisin değerlendirilmesi

	El Sırtında Kserozis		p
	N(var)	N(yok)	
Lenfödemli Taraf	44	25	(X^2) 1
Sağlıklı Taraf	44	25	
Total	88	50	

Solar lentigo (SL) hastaların 22'sinde (%31.9) hem lenfödem tarafında hemde sağlıklı tarafta el sırtında bilateral görüldü. Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında SL yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05) (Tablo 20).

Tablo 20. El sırtında solar lentigonun değerlendirilmesi

	El Sırtında Solar lentigo		p
	N(var)	N(yok)	
Lenfödemli Taraf	22	47	(X^2)
Sağlıklı Taraf	22	47	
Total	44	94	
			1

Hastaların ellerinin iç yüzleri klinik dermatolojik olarak incelendi. 69 hastanın 44'ünde (%63.8) palmar hiperlinearite (PH) saptandı. Hastaların tamamında PH hem lenfödemli tarafta hem sağlıklı taraf el iç yüzünde görüldü. Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında PH yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05) (Tablo 21).

Tablo 21. El iç yüzünde palmar hiperlinearitenin değerlendirilmesi

	El İç Yüzünde Palmar hiperlinearite		p
	N(var)	N(yok)	
Lenfödemli Taraf	44	25	(X^2)
Sağlıklı Taraf	44	25	
Total	88	50	
			1

Kserozis hastaların 22'sinde (%31.9) el iç yüzünde saptandı. Hastaların tamamında kserozis hem lenfödemli tarafta hem sağlıklı taraf el iç yüzünde görüldü. Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında kserozis yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05) (Tablo 22).

Tablo 22. El iç yüzünde kserozisin değerlendirilmesi

	El İç Yüzünde Kserozis		p
	N(var)	N(yok)	
Lenfödemli Taraf	22	47	(X²)
Sağlıklı Taraf	22	47	
Total	44	94	
			1

Hastaların tırnaklarının klinik dermatolojik olarak incelenmesinde 69 hastanın 61 'inde (%88.4) lenfödem tarafında ; 65' inde (%94.1) sağlıklı tarafta longitudinal çizgilenme (LÇ) saptandı. Aynı hastaların lenfödem tarafındaki toplam 345 tırnaktan 238'inde (%68.9) medyan 4 (minimum :0 ; maksimum :5) tırnak (3.45 ± 1.77) ; sağlıklı taraftaki 345 tırnağın 242' sinde (%70.1) medyan 4 (minimum 0 ; maksimum 5) (3.51 ± 1.59) LÇ saptandı. Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında LÇ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05) (Tablo 23).

Tablo 23. Tırnaklarda longitudinal çizgilenmenin değerlendirilmesi

	Longitudianl Çizgilenme		p
	N(var)	N(yok)	
Lenfödemli Taraf	61	28	(X²)
Sağlıklı Taraf	65	24	
Total	126	52	
			0.229

Splinter hemoraji (SH) hastaların 2'sinde (%2.9) lenfödem tarafında ; 1'inde (%1.4) sağlıklı tarafta saptandı. SH için lenfödemli tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :1) ; sağlıklı tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :1) idi. Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında SH yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05) (Tablo 24).

Tablo 24. Tırnaklarda splinter hemorajinin değerlendirilmesi

	Splinter Hemoraji		p
	N(var)	N(yok)	
Lenfödemli Taraf	2	67	(Fisher's exact)
Sağlıklı Taraf	1	68	0.561
Total	3	135	

Koilonişi hastalardan 1'inde (%1.4) lenfödem tarafında saptandı. Sağlıklı tarafta hiç saptanmadı. Lenfödemli tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :1) ; sağlıklı tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :0). Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında koilonişi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05) (Tablo 25).

Tablo 25. Tırnaklarda koilonişinin değerlendirilmesi

	Koilonişi		P
	N(var)	N(yok)	
Lenfödemli Taraf	1	68	(Fisher's exact)
Sağlıklı Taraf	0	69	0.317
Total	1	137	

Beau çizgisi (BÇ) hastaların 7'sinde (%10.1) lenfödem tarafında ; 9'unda (%13) sağlıklı tarafta saptandı. SH için lenfödemli tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :5) ; sağlıklı tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :4) idi. Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında BÇ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05) (Tablo 26).

Tablo 26. Tırnaklarda beau çizgisinin değerlendirilmesi

	Beau Çizgisi		p
	N(var)	N(yok)	
Lenfödemli Taraf	7	62	(X^2)
Sağlıklı Taraf	9	60	
Total	16	122	0.596

Lökonişi hastaların 6'sında (%8.7) lenfödem tarafında ; 2'sinde (%2.9) sağlıklı tarafta saptandı. SH için lenfödemli tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :2) ; sağlıklı tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :3) idi. Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında lökonişi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p: >0.05) (Tablo 27).

Tablo 27. Tırnaklarda lökonişinin değerlendirilmesi

	Lökonişi		p
	N(var)	N(yok)	
Lenfödemli Taraf	6	63	
Sağlıklı Taraf	2	67	(Fisher's exact)
Total	8	130	0.147

Melanonişi striata (MS) hastaların 2'sinde (%2.9) lenfödem tarafında ; 3'ünde (%4.3) sağlıklı tarafta saptandı. MS için lenfödemli tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :2) ; sağlıklı tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :3) idi. Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında MS yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p: >0.05) (Tablo 28).

Tablo 28. Tırnaklarda melanonişi striatanin değeriendirilmesi

Melanonişi Striata			
	N(var)	N(yok)	p
Lenfödemli Taraf	2	67	(Fisher's exact)
Sağlıklı Taraf	3	66	0.650
Total	5	133	

Pitting hastaların 11'inde (%15.9) lenfödem tarafında ; 12'sinde (%17.4) sağlıklı tarafta saptandı. Pitting için lenfödemli tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :5) ; sağlıklı tarafta medyan ortalama 0 (minimum 0 ; maksimum :3) idi. Lenfödem grubu ve sağlıklı grup arasında pitting yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 29).

Tablo 29. Tırnaklarda pittingin değeriendirilmesi

Pitting			
	N(var)	N(yok)	p
Lenfödemli Taraf	11	58	(X^2)
Sağlıklı Taraf	12	57	p: 0.820
Total	23	115	

5. TARTIŞMA

Lenfödem; lenfatik dolaşımın konjenital veya edinsel bazı nedenlerle bozulması sonucu, proteinden zengin interstisyel sıvının jeneralize veya bölgesel olarak birikimiyle karakterize bir durumdur (6, 75). Persistan şişlik ve protein birikiminin fibrozise neden olması sonucu lenfanjit ve selülit atakları için uygun bir ortam oluşur (6, 75, 115). Lenfödem sekonder sık enfeksiyon atakları (sellülit/lenfanjit), fonksiyonel engellilik, psikososyal morbidite ve nadir olarak malignite (lenfanjiosarkom) gelişebilir (76, 77, 85).

Lenfödem gelişimindeki risk faktörleri, radyoterapi, geniş aksiller diseksiyon, obezite ve aksiller lenf nodlarında rekürren kanser varlığıdır (83-85). Meme kanseri sonrası lenfödem insidansı için literatürde % 2-56 arasında değişen sonuçlar bildirilsede ortalama insidansı %30 oranındadır (17). Bu oran uygulanan cerrahi tipi, çıkarılan lenf nodu sayısı ve radyoterapi uygulanmasına göre değişmektedir (72, 90).

Edwards, çıkarılan lenf nodu sayısı ile lenfödem arasında ilişki olmadığından bahsetmiştir (116). Roses ve arkadaşları, çıkarılan lenf nodu sayısının çok değişkenli analizlerde risk faktörü olmadığını fakat tek değişkenli analizlerde lenfödem riskini artırdığından bahsetmişlerdir (64). Bununla beraber diğer yazarlar çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça lenfödeminde şiddetinin arttığını göstermişlerdir (117-119). Bizim çalışmamızda Edwards'ın çalışmasındaki ile benzer bir şekilde lenfödem evresi ile çıkarılan lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Özaslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastanın ağırlığının ve VKİ'nin lenfödemi artıran önemli faktörler olduğu bildirmiştir (119). Bununla birlikte Larson ve arkadaşlarının yayınladığı vaka serisinde VKİ'nin lenfödeme etkisi bulunamamıştır.(117). Bizim çalışmamızda VKİ ile lenfödem evresi arasında zayıf bir ilişkiye rastlandı.

Lenfödem oluşumuyla beraber aylar/yıllar içinde deride kserozis (kuruluk), pullanma esneklik kaybı gibi değişiklikler ve papillomatozis gözlemlenebilir (9). Bu nedenle lenfödem tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Özellikle kanserli hastalarda

kanserin kendisine ya da uygulanan tedaviye bağılı olarak ortaya çıkan önemli bir morbidite nedenidir (66, 67). Yaptığımız literatür araştırmasında lenfödemli hastalarda tırnak değişikliklerinin incelendiği bir makalede bulabildik. Le Fourn ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada 33 sekonder lenfödemli hastanın cilt ve tırnak bulguları değerlendirilmiş. Bu bulgular ile lenfödem arasındaki ilişki araştırılmış (120).

Le fourn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların lenfödem evresi ile kserozis arasında bağlantı bulunmuş (120). Bizim çalışmamızda hastaların yarısından fazlasında kserozis mevcuttu, fakat lenfödemli kol ile sağlıklı kol arasında anlamlı fark yoktu. Yaygın dermokozmetik bir problem olan kserozis (kuru deri) birçok deri tipinde ortaya çıkabilen kesin bir tanımı olmayan dermatolojik bir bulgudur. Kserozis , fizyolojik veya bazı dermatolojik hastalıklar, sistemik hastalıklar gibi nedenlerle patolojik veya ekzojen nedenlerle oluşabilir (104). Buda bizim hastalarımızda kserozisin sık görölmesinin lenfödemden ziyade yaşa bağlı olabileceğini düşündürdü. Yayınlar kollajen içeriğin, sebum ve seramid üretiminin yaş ile birlikte azalması ile derinin kuru ve donuk bir görünüm aldığı göstermiştir (104).

Solar lentigolar (SL), yaşamın herhangi bir döneminde farkedilebilen doğal veya yapay ultraviyole ışınlarının etkisiyle oluşan genellikle yüz, kollar ve el sırtlarında yerleşim gösteren benign pigmente lezyonlardır. Kaynaklarda beyaz ırktan olup 50-60 yaşını geçenlerin %90 'ında solar lentigolar bulunduğu bildirilmiştir. Premalign özellik taşımadığından genellikle sadece estetik açıdan sorun yaratır. Güneşten korunma ve güneşten koruyucu kullanımı önerilir (104). Hastalarımızda lenfödemli kol ile sağlıklı kol arasında SL yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Yaş gruplarına bakıldığında SL görülen hastalarımız literatürle uyumlu olarak 50 yaş üzerindeki bireylerdi. Bulgular ve literatür bilgileri göz önüne alındığında hastalarda görülen SL 'nun lenfödeme bağlı olmadığı; yaşa ve güneş maruziyetine bağlı yıllar içinde meydana gelen benign yapılı pigmente lezyonlar olduğu düşünöldü.

Atopik dermatitte minör kriterler arasında olan palmar hiperlinearite; avuç içi boyunca uzanan 1 cm'den uzun 5 ten fazla belirgin çizgilerdir (106). Uehera ve arkadaşları 66'sı iktiyozis vulgaris olan atopik dermatitli 178 hastayla yaptıkları çalışmada hastaların ellerini ve avuç içlerini değerlenmiş. Avuç içlerinin değerlendirmesinde hastaların %28 'inde içinde içinde palmar hiperlineariteninde göröldüğü bulgular saptanmış(121). Bizim hiperlinearite saptadığımız hastalarımızda atopik dermatit veya iktiyozis öyküsü yoktu. Hastalarımızın lenfödemli taraf ile sağlıklı taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Hastalarımızın %63 gibi

yüksek bir kısmında bilateral palmar hiperlinearite saptadık. Bunun nedeninin lenfödemden ziyade; kanserin kendisinin neden olabileceği veya hastaların kullandıkları sistemik kemoterapötiklere sekonder olabileceği düşünüldü. Bunun ayrımı için sağlıklı bir kontrol grubunun da olduğu daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Longitudinal çizgilenme (LÇ) el ekzemalarında , amioidozda ve romatoid artrit kronik hastalıklarda rastlanılan bir tırnak bulgusudur (107). Ayrıca yaşlı bireylerde en yaygın (%85) görülen tırnak değişikliğidir (109). Lenfödem ve LÇ arasındaki ilişki ile ilgili literatür bilgisine rastlamadık. Fakat Güder ve arkadaşlarının kronik hemodiyaliz hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada hastaların %51 'inde tırnaklarda LÇ saptanmış. Hastalarda bu kadar sık saptanmasının hastaların yaş ortalamasının ileri olmasına bağlı olduğu belirtilmiş (122). Bizim çalışmamızda her 10 hastanın 9'unda LÇ mevcuttu. Hastaların lenfödemli kolları ve sağlıklı kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bizim çalışmamızda LÇ' nin bu kadar sık gözlenmesi hastaların yaş ortalamasının yüksekliğine bağlı olabilir. Ayrıca meme kanserinin kendisi de LÇ' de artışa yol açabilir bunun için daha geniş hasta gruplarıyla çalışma yapmaya ihtiyaç vardır.

Splinter hemoraji longitudinal dermal sırtlar boyunca bulunan kapillerlerin kesintisi sonucu oluşur. Genellikle 2 mm'den daha uzundurlar. Tekrarlayan travma veya iş kaynaklı tek bir ciddi hasar dermal sırtlardaki kapillerleri hasarlandırır ve splinter hemorajiye neden olur. Tek veya birkaç splinter hemoraji %20 oranında sağlıklı kişilerde de normal bir bulgu olarak bulunabilir. Çalışmamızda SH lenfödemli kol ve sağlıklı kol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Toplam 3 hastada saptanan SH nin hastalarda non-spesifik travmalara bağlı olabileceği düşünüldü.

Beau Çizgilenmeleri (BÇ) el ve/veya ayak parmağı tırnaklarının matriksinde, tırnak plağı oluşumunun geçici olarak baskılanmasına bağlı plak üzerinde ortaya çıkan enlemesine çöküntü veya oluklardır (110, 111). Bir veya iki parmağın tırnağında tek tek görüldüğü zaman travma, karpal tünel sendromu, Raynaud hastalığı ve dermatitler gibi lokal etkili sebepler akla gelir. Bozulma bazen tekrarlayıcı ekzema, ateş , kemoterapi ve dismenore gibi aralıklı ve hafif nedenlere bağlıdır (111). Le Fourn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda lenfödem ve tırnaklarda BÇ arasında ilişki bulunamamış (120). Literatürde kanser hastalarında antineoplastiklerden sonra BÇ oluşumundan bahseden yayınlar mevcut. Coşkun ve arkadaşlarının vaka sunumunda dozetaksel kullanımı sonrası hastanın tırnaklarında BÇ geliştiği görülmüştür (123). Bizim çalışmamızda tırnaklarında BÇ saptanan hastalar mevcuttu. Hastaların lenfödemli

kolları ile sağlıklı kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastalarda lenfödemden bağımsız her iki el tırnaklarında da BÇ görülmesi bu bulgunun hastaların kanser tedavilerinde kullanılan kemoterapotik ajanlara bağlı olabileceği düşünüldü.

Lökonişi tırnak plağında görülen beyazlıklardır. Noktasal (punktat) lökonişi, çizgisel lökonişi, kısmi lökonişi ve tam lökonişi şeklinde dört formu vardır. Noktasal lökonişi sıklıkla tamamen sağlıklı bireylerde görülür(108). Belirgin lökonişi; siroz hastalarında, konjestif kalp yetmezliği hastalarında Terry Tırnak olarak; Kronik Hemodiyaliz hastalarındaki gibi yarım ve yarım tırnak olarak; hipoalbuminemi veya kemoterapisi olan hastalarda ise Mee çizgilenmeleri olarak özel isimlerle adlandırılır (124). Kanser tedavisinde kullanılan doksorubisin, vinkristin, siklofosfamid, metotraksat and 5-fluorourasilin lökonişi yaptığını gösteren yayınlar mevcuttur (125-127). Benatti ve arkadaşlarının yayınladığı vaka sunumunda daunorubisin ve vinkristin sonrası bu ilaçlara bağlı hastanın tırnaklarında lökonişi gelişiminden bahsetmektedir (128). Hastalarımızda lenfödemli kol ile sağlıklı kol arasında lökonişi açısından istatistiksel fark yoktu. Biz hastalarımızda saptadığımız lökonişiyi kendi içerisinde sınıflamadık. Gözlemediğimiz lökonişilerin literatürdeki örneklere de bakarak lenfödemden kaynaklı olmayıp kanser tedavisi için kullanılan kemoterapotik ajanlara ve normal sağlıklı bireylerde de görülebilen non spesifik durumlara bağlı olduğunun düşünüyoruz.

Melanonişi el veya ayak tırnağı üzerinde kahverengiden siyaha kadar değişebilen pigmentasyon olarak tanımlanır. Aslında tırnakta kahverengi veya siyah renk değişikliği çoğunluğu benign olan pek çok hastalıkta görülebilir. Melanonişinin en sık nedeni hematoma yol açan travmadır (112). Ek olarak *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Aspergillus* ve *Fusarium* türleri ile oluşan bakteriyel enfeksiyonlar ve *Trichophyton rubrum* gibi bazı dermatofitlerin yaptığı fungal enfeksiyonlar tırnakta siyah veya kahverengi renk değişikliği yapabilir. Ekzojen ajanlar, özelliklede gümüş nitrat melanonişiye neden olabilir.

Erişkinlerde hemoraji dışında melanonişinin en sık nedeni benign melanositik aktivasyon olup, tırnak matriks epitelinin pigmentasyon artışını yansıtır ve melanositik proliferasyon yokluğunda pigmente bir tırnak plağı gibi büyüme gösterir (129). Bu gibi melanositik aktivasyon nedenleri çok çeşitlidir. En sık kemoterapotikler olmak üzere pek çok ilacın melanonişiye yol açtığı bildirilmiştir (129). Çalışmamızda lenfödemli kol ile sağlıklı kol arasında istatistiksel fark yoktu. Melanonişi saptanan hastaların tırnaklardan biyopsi alınmadı fakat hastaların kemoterapi kullanım öyküleri bulunması

hastalardaki melanonşinin ön planda bu ilaçların yan etkisine bağlı olarak meydana geldiğini düşündürdü.

Tırnak yüzeyinde küçük, yuvarlak, toplu iğne başı büyüklüğünde çöküklüklerdir. Psoriasis, pittingin yaygın bir nedenidir. Reiter sendromu ve sarkoidozla birlikte de görülebilir(107). Bazen normal bireylerde de görülebilen bir bulgudur (108). Eastmond'un psöriatik artritli hastalarla normal bireylerin tırnak bulgularını karşılaştırdığı çalışmasında; hastaların tırnaklarında pitting bulunup bulunmaması açısından gruplar arasında fark yoktu. Fakat hastalardaki pitting sayısının sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmasında; psöriatik artrit grubunda tırnaklarında 20 den fazla pitting bulunan hasta sayısı sağlıklı gruba göre daha fazla bulunmuş ve bunun psöriazis yönünden ayırteci olabileceği öne sürmüştür (130). Bizim çalışmamızda lenfödemli kol ile sağlıklı kol arasında pitting yönünden istatistiksel fark saptanmadı. Hastaların tırnaklarındaki pitting psöriazisi düşündürecek kadar çok ve spesifik değildi bu yüzden hastalarda görülen pittingin sağlıklı bireylerde görülebilen non-spesifik tırnak değişikliklerinden olduğu düşünöldü.

Sonuç olarak hastaların lenfödemli kolları ile sağlıklı kollar arasında, ellerdeki bulgular olan kserozis, solar lentigo ve palmar hiperlinearite yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Özellikle palmar hiperlinearite hastaların yarısında bilateral olarak mevcuttu. Bu hastalarda palmar hiperlinearitenin nedenlerinin araştırılması için daha geniş gruplarda çalışmaya ihtiyaç vardır. Tırnaklardaki bulgular yönünden lenfödemli kol ile sağlıklı kol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalarda lenfödem başlangıç sürelerinin bilinmemesi, şiddetli lenfödem hastalarının az sayıda olması çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bu çalışma meme kanserli hastalarda lenfödem sonrası el ve tırnak bulgularının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu konuyla lakaalı daha geniş hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Siegel, R., J. Ma, Z. Zou, and A. Jemal, Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. **64**(1): p. 9-29.
2. Eser, S., E. Olcayto, H. Karakılınc, O. Karaoğlanoğlu, C. Yakut, and S. Ozalan, Nüfus tabanlı kanser kayıt merkezleri veri havuzu: Sekiz il, 2004-2006 Değerlendirilmesi.
3. Ferlay, J., H.R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, and D.M. Parkin, Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-2917.
4. Anderson, B.O., C.H. Yip, R.A. Smith, R. Shyyan, S.F. Sener, A. Eniu, ve ark., Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries. Cancer, 2008. **113**(S8): p. 2221-2243.
5. Smoot, B., J. Wong, B. Cooper, L. Wanek, K. Topp, N. Byl, ve ark., Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment. Journal of Cancer Survivorship, 2010. **4**(2): p. 167-178.
6. Başaran, S. and E. Kozanoğlu, Meme kanseri ile ilişkili lenfödem ve konservatif tedavisi. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 2009. **55**(1): p. 29.
7. Piller, N. and C. Carati, The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Lymphology, 2009. **42**(3): p. 146.
8. Petrek, J.A., P.I. Pressman, and R.A. Smith, Lymphedema: current issues in research and management. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2000. **50**(5): p. 292-307.
9. Kerchner, K., A. Fleischer, and G. Yosipovitch, Lower extremity lymphedema: Update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **59**(2): p. 324-331.
10. Fatinni, Y., A. Asindi, Y. Falki, A. Harthi, S. Fifi, and S. AL-Daama, Possible new autosomal recessive syndrome of congenital lymphoedema, nail dystrophy and esotropia in a Saudi family. Acta Paediatrica, 2001. **90**(2): p. 151-153.

11. Pagon, R.A., M.P. Adam, H.H. Ardinger, T.D. Bird, C.R. Dolan, C.-T. Fong, ve ark., Milroy Disease. 2009.
12. Hoque, S., S. Mansour, and P. Mortimer, Yellow nail syndrome: not a genetic disorder? Eleven new cases and a review of the literature. *British Journal of Dermatology*, 2007. **156**(6): p. 1230-1234.
13. DeSantis, C., J. Ma, L. Bryan, and A. Jemal, Breast cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2014. **64**(1): p. 52-62.
14. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(4):212-36.
15. Clarke, M., R. Collins, S. Darby, C. Davies, P. Elphinstone, E. Evans, ve ark., Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005. **366**(9503): p. 2087-2106.
16. Berry, D.A., K.A. Cronin, S.K. Plevritis, D.G. Fryback, L. Clarke, M. Zelen, ve ark., Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2005. **353**(17): p. 1784-1792.
17. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2011*. Atlanta, G.A.C.S., American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2011*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2011;2.
18. Bevers, T. at all. (2010). *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Risk Reduction Version 1.2012*.
19. Alipour, S., L. Hosseini, L. Bayani, A. Saberi, and A. Alikhassi, Association of Reproductive and Menstrual Characteristics with Mammographic Density. *Archives of Breast Cancer*, 2014. **1**(1): p. 20-24.
20. Dupont, W.D., F.F. Parl, W.H. Hartmann, L.A. Brinton, A.C. Winfield, J.A. Worrell, ve ark., Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*, 1993. **71**(4): p. 1258-1265.
21. Chen, Y., W. Thompson, R. Semenciw, and Y. Mao, Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 1999. **8**(10): p. 855-861.
22. Courneya, K.S., P.T. Katzmarzyk, and E. Bacon, Physical activity and obesity in Canadian cancer survivors. *Cancer*, 2008. **112**(11): p. 2475-2482.

23. Evans, J.S., J.E. Wennberg, and B.J. McNeil, The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *The New England journal of medicine*, 1986. **315**(13): p. 810-815.
24. De Bruin, M.L., J. Sparidans, M.B. van't Veer, E.M. Noordijk, M.W. Louwman, J.M. Zijlstra, ve ark., Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *Journal of Clinical oncology*, 2009. **27**(26): p. 4239-4246.
25. Longnecker, M.P., P.A. Newcomb, R. Mittendorf, E.R. Greenberg, R.W. Clapp, G.F. Bogdan, ve ark., Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *Journal of the National Cancer Institute*, 1995. **87**(12): p. 923-929.
26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002; 360(9328): 187-95.
27. Cancer, C.G.o.H.F.i.B., Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*, 1996. **347**(9017): p. 1713-1727.
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997; 350(9084):1047-59.
29. Narod, S., Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene*, 2006. **25**(43): p. 5832-5836.
30. Lakhani, S.R., M.J. van de Vijver, J. Jacquemier, T.J. Anderson, P.P. Osin, L. McGuffog, ve ark., The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal of Clinical Oncology*, 2002. **20**(9): p. 2310-2318.
31. Kauff, N.D., J.M. Satagopan, M.E. Robson, L. Scheuer, M. Hensley, C.A. Hudis, ve ark., Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *New England Journal of Medicine*, 2002. **346**(21): p. 1609-1615.

32. Banelli, B., I. Casciano, A. Di Vinci, B. Gatteschi, A. Levaggi, F. Carli, ve ark., Pathological and molecular characteristics distinguishing contralateral metastatic from new primary breast cancer. *Annals of Oncology*, 2010. **21**(6): p. 1237-1242.
33. Hankey, B.F., R.E. Curtis, M.D. Naughton, J.D. Boice, and J.T. Flannery, A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 1983. **70**(5): p. 797-804.
34. Govindan, R. and V.T. DeVita, DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology Review*. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
35. Giancotti, V., Breast cancer markers. *Cancer letters*, 2006. **243**(2): p. 145-159.
36. Bloom, H. and W. Richardson, Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *British journal of cancer*, 1957. **11**(3): p. 359.
37. Network, N.C.C., Breast cancer. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: Version 3.2012*.
38. Yoder, B.J., E.J. Wilkinson, and N.A. Massoll, Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *The breast journal*, 2007. **13**(2): p. 172-179.
39. Tavassoli FA, Devillee P, eds. *World Health Organisation classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Pres. 2003.
40. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. New York: Springer; 2010.
41. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989. **63**(1): p. 181-187.
42. Henderson, I.C. and A.J. Patek, The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer, in *Prognostic variables in node-negative and node-positive breast cancer*. 1998, Springer. p. 351-378.
43. Hortobagyi, G.N., Can we cure limited metastatic breast cancer? *Journal of clinical oncology*, 2002. **20**(3): p. 620-623.
44. Elston, C. and I. Ellis, Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 1991. **19**(5): p. 403-410.

45. Bernstein, V., P. Truong, C. Speers, and I. Olivotto. How young is too young? The impact of age on premenopausal breast cancer prognosis. in *Breast Cancer Research and Treatment*. 2002. KLUWER ACADEMIC PUBL VAN GODEWIJCKSTRAAT 30, 3311 GZ DORDRECHT, NETHERLANDS.
46. Arpino, G., H. Weiss, A.V. Lee, R. Schiff, S. De Placido, C.K. Osborne, ve ark., Estrogen receptor–positive, progesterone receptor–negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005. **97**(17): p. 1254-1261.
47. Wolff, A., M. Hammond, J. Schwartz, K. Hagerty, D. Allred, R. Cote, ve ark., van de, Wheeler TM, Hayes DF: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007. **25**: p. 118-145.
48. Slamon, D.J., B. Leyland-Jones, S. Shak, H. Fuchs, V. Paton, A. Bajamonde, ve ark., Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 2001. **344**(11): p. 783-792.
49. Cianfrocca, M. and L.J. Goldstein, Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The oncologist*, 2004. **9**(6): p. 606-616.
50. Bryant, J., B. Fisher, N. Gündüz, J.P. Costantino, and B. Emir, S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer, in *Prognostic variables in node-negative and node-positive breast cancer*. 1998, Springer. p. 47-61.
51. Anderson, B.O., M. Austin-Seymour, J. Gralow, R. Moe, and D.R. Byrd, A multidisciplinary approach to locoregional management of the axilla for primary operable breast cancer. *Cancer Control*, 1997. **4**: p. 491-499.
52. Haigh, P.I. and A.E. Giuliano, Role of sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Annals of medicine*, 2000. **32**(1): p. 51-56.
53. Sandrucci, S., P.S. Casalegno, P. Percivale, M. Mistrangelo, E. Bombardieri, and S. Bertoglio, Sentinel lymph node mapping and biopsy for breast cancer: a review of the literature relative to 4791 procedures. *Tumori*, 1998. **85**(6): p. 425-434.
54. Taneja, C. and B. Gardner, Therapeutic value of axillary lymph node dissection for breast cancer. *The Breast*. WB Saunders, Philadelphia, 1998: p. 943-961.
55. Haris, J. , Morrow, M. , Norton, L. : Axillary Treatment. (Chapter 36, Section 2: Malignant Tumors of the Breast Cancer: Priciples & Practice

- of Oncology, Fifth Edition; Eds. Vincent, T. DeVita, Jr. , Samuel, H. , Steven, A.), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997. 1541-1616.
56. Brenin, D.R., M. Morrow, J. Moughan, J.B. Owen, J.F. Wilson, and D.P. Winchester, Management of axillary lymph nodes in breast cancer: a national patterns of care study of 17,151 patients. *Annals of surgery*, 1999. **230**(5): p. 686.
 57. Pendas, S., E. Dauway, C.E. Cox, R. Giuliano, N. Ku, R.H. Schreiber, ve ark., Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *The American Surgeon*, 1999. **65**(6): p. 500-5; discussion 505-6.
 58. Barth, R.J., D.N. Danforth, D.J. Venzon, K.L. Straus, T. d'Angelo, M.J. Merino, ve ark., Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Archives of Surgery*, 1991. **126**(5): p. 574-577.
 59. Smith, J.A., J.J. Gamez-Araujo, H.S. Gallager, E.C. White, and C.M. McBride, Carcinoma of the breast. Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer*, 1977. **39**(2): p. 527-532.
 60. Schrenk, P., R. Rieger, A. Shamiyeh, and W. Wayand, Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*, 2000. **88**(3): p. 608-614.
 61. Velanovich, V. and W. Szymanski, Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *The American journal of surgery*, 1999. **177**(3): p. 184-188.
 62. Krag, D.N., Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: the sentinel-node concept. *Current problems in surgery*, 1998. **35**(11): p. 951-1016.
 63. Arthur, Z. , Krasnow, H. , Robert, S.H. : Lymphocintigraphy Revisted. *Nucl Med Ann*, 17-96, 1999.
 64. Roses, D.F., A.D. Brooks, M.N. Harris, R.L. Shapiro, and J. Mitnick, Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Annals of surgery*, 1999. **230**(2): p. 194.
 65. Senofsky, G.M., F.L. Moffat, K. Davis, M.M. Masri, K.C. Clark, D.S. Robinson, ve ark., Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. *Archives of Surgery*, 1991. **126**(11): p. 1336-1342.
 66. Preston, N.J., K. Seers, and P.S. Mortimer, Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *The Cochrane Library*, 2004.

67. Szuba, A., R. Achalu, and S.G. Rockson, Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. *Cancer*, 2002. **95**(11): p. 2260-2267.
68. Pertek JA, Lerner R. Lymphedema. In: Haris JR, Lippman ME, Morw m, Helma S, eds . *Diseases of the Breast*. Lippincott-Raven, Philedelphia, 1996:896- 900.
69. Cheville, A.L., Current and future trends in lymphedema management: implications for women's health. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 2007. **18**(3): p. 539-553.
70. Wahl, R. and H. Pannu, *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2008.
71. Szuba, A. and S. Rockson, *Lymphedema: anatomy, physiology and pathogenesis*. *Vascular medicine (London, England)*, 1997. **2**(4): p. 321-326.
72. Erickson, V.S., M.L. Pearson, P.A. Ganz, J. Adams, and K.L. Kahn, Arm edema in breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001. **93**(2): p. 96-111.
73. Fiorica, J.V., W.S. Roberts, H. Greenberg, M.S. Hoffman, J.P. LaPolla, and D. Cavanagh, Morbidity and survival patterns in patients after radical hysterectomy and postoperative adjuvant pelvic radiotherapy. *Gynecologic oncology*, 1990. **36**(3): p. 343-347.
74. Werngren-elgström, M. and D. Lidman, Lymphoedema of the lower extremities after surgery and radiotherapy for cancer of the cervix. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*, 1994. **28**(4): p. 289-293.
75. Brennan, M.J., R.W. DePompolo, and F.H. Garden, Focused review: postmastectomy lymphedema. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 1996. **77**(3): p. S74-S80.
76. Newman, M.L., M. Brennan, and S. Passik, Lymphedema complicated by pain and psychological distress: a case with complex treatment needs. *Journal of pain and symptom management*, 1996. **12**(6): p. 376-379.
77. Passik, S., M. Newman, M. Brennan, and J. Holland, Psychiatric consultation for women undergoing rehabilitation for upper-extremity lymphedema following breast cancer treatment. *Journal of pain and symptom management*, 1993. **8**(4): p. 226-233.

78. Sakorafas, G.H., G. Peros, L. Cataliotti, and G. Vlastos, Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surgical oncology*, 2006. **15**(3): p. 153-165.
79. Overgaard, Z.K., Jens, Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta Oncologica*, 2000. **39**(3): p. 389-392.
80. Rytto, N., N. Holm, N. Qvist, and M. Blichert-Toft, Influence of adjuvant irradiation on the development of late arm lymphedema and impaired shoulder mobility after mastectomy for carcinoma of the breast. *Acta Oncologica*, 1988. **27**(6): p. 667-670.
81. Ragaz, J., S.M. Jackson, N. Le, I.H. Plenderleith, J.J. Spinelli, V.E. Basco, ve ark., Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 1997. **337**(14): p. 956-962.
82. Gottlieb, L.J. and P. Patel, Lymphedema following axillary surgery: elephantiasis chirurgica. *Breast diseases*. Philadelphia: JP Lippincott, 1991: p. 820-7.
83. SUNESON, B.L., C. LINDHOLM, and E. HAMRIN, Clinical incidence of lymphoedema in breast cancer patients in Jönköping County, Sweden. *European journal of cancer care*, 1996. **5**(1): p. 7-12.
84. Werner, R., B. McCormick, J. Petrek, L. Cox, C. Cirrincione, J. Gray, ve ark., Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. *Radiology*, 1991. **180**(1): p. 177-184.
85. Recht, A. and M.J. Houlihan, Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer*, 1995. **76**(9): p. 1491-1512.
86. Goffman, T.E., C. Laronga, L. Wilson, and D. Elkins, Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. *The breast journal*, 2004. **10**(5): p. 405-411.
87. Bernas, M., C. Witte, and M. Witte. International society of lymphology executive committee. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: draft revision of the 1995 consensus document of the international society of lymphology executive committee for discussion at the September 3-7, 2001. in XVIII international congress of lymphology in Genoa, Italy. *Lymphology*. 2001.
88. Aitken, D. and J. Minton, Complications associated with mastectomy. *The Surgical clinics of North America*, 1983. **63**(6): p. 1331-1352.

89. AYHAN-ARDIÇ, F.F. and Z.R. YORGANCIOĞLU, Meme kanseri ve rehabilitasyon. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(10): p. 39-48.
90. Petrek, J.A. and M.C. Heelan, Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer*, 1998. **83**(S12B): p. 2776-2781.
91. Harris, S.R., M.R. Hugi, I.A. Olivotto, and M. Levine, Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *Canadian Medical Association Journal*, 2001. **164**(2): p. 191-199.
92. Brennan, M.J. and J. Weitz, Lymphedema 30 years after radical mastectomy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 1992. **71**(1): p. 12-14.
93. Karlsson, P., E. Holmberg, A. Samuelsson, K.-A. Johansson, and A. Wallgren, Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer—a Swedish population-based study. *European Journal of Cancer*, 1998. **34**(13): p. 2068-2075.
94. Trotti, A., A.D. Colevas, A. Setser, V. Rusch, D. Jaques, V. Budach, ve ark. CTCAE v3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. in *Seminars in radiation oncology*. 2003. Elsevier.
95. Ramos, S.M., L.S. O'Donnell, and G. Knight, Edema volume, not timing, is the key to success in lymphedema treatment. *The American journal of surgery*, 1999. **178**(4): p. 311-315.
96. Gerber, L.H., A review of measures of lymphedema. *Cancer*, 1998. **83**(S12B): p. 2803-2804.
97. Mayrovitz, H.N., N. Sims, and J. Macdonald, Assessment of limb volume by manual and automated methods in patients with limb edema or lymphedema. *Advances in skin & wound care*, 1999. **13**(6): p. 272-276.
98. Engler, H. and R. Sweat, Volumetric arm measurements: technique and results. *The American surgeon*, 1962. **28**: p. 465.
99. Waylett-Rendall, J. and D.S. Seibly, A study of the accuracy of a commercially available volumeter. *Journal of hand therapy*, 1991. **4**(1): p. 10-13.
100. Pani, S., P. Vanamail, and J. Yuvaraj, Limb circumference measurement for recording edema volume in patients with filarial lymphedema. *Lymphology*, 1995. **28**(2): p. 57-63.
101. Boland, R. and R. Adams, Development and evaluation of a precision forearm and hand volumeter and measuring cylinder. *Journal of Hand Therapy*, 1996. **9**(4): p. 349-357.

102. Lin, P.P., D.C. Allison, J. Wainstock, K.D. Miller, W.C. Dooley, N. Friedman, ve ark., Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 1993. **11**(8): p. 1536-1544.
103. Brennan, M.J., Lymphedema following the surgical treatment of breast cancer: a review of pathophysiology and treatment. *Journal of pain and symptom management*, 1992. **7**(2): p. 110-116.
104. *Dermatolojide Tedavi* , Nobel Tıp Kitabevleri ,İstanbul , 2010.
105. *Dermatolojide Tedavi* , Nobel Tıp Kitabevleri , İstanbul , 2010.
106. Kanwar, A.J., S. Dhar, and S. Kaur, Evaluation of minor clinical features of atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*, 1991. **8**(2): p. 114-116.
107. Dhir, H., Hand dermatitis and nail disorders of the workplace. *Clinics in occupational and environmental medicine*, 2005. **5**(2): p. 381-96, viii-ix.
108. James, W.D., T. Berger, and D. Elston, *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 2015: Elsevier Health Sciences.
109. Rao, S., S. Banerjee, S.K. Ghosh, D.N. Gangopadhyay, S. Jana, and K. Mridha, Nail changes and nail disorders in the elderly. *Indian journal of dermatology*, 2010. **55**(3): p. 301.
110. Arnold, H.L. and W. RB James, *Andrews diseases of the skin: clinical dermatology*. 1990.
111. Metin, A., M. Güzeloğlu, İ. Delice, and Ş. Subaşı, " Beau Çizgileri" Tırnak Deformitesi.
112. Haneke, E. and R. Baran, Longitudinal melanonychia. *Dermatologic surgery*, 2001. **27**(6): p. 580-584.
113. Braun, R.P., R. Baran, F.A. Le Gal, S. Dalle, S. Ronger, R. Pandolfi, ve ark., Diagnosis and management of nail pigmentations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2007. **56**(5): p. 835-847.
114. Tosti, A., B.M. Piraccini, and D.C. de Farias. Dealing with melanonychia. in *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2009. WB Saunders.
115. Földi, M., E. Földi, and S. Kubik, *Textbook of lymphology*. Boulder: Klose Training & Consulting LLC, 2003.
116. Edwards, T.L., Prevalence and aetiology of lymphoedema after breast cancer treatment in southern Tasmania. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 2000. **70**(6): p. 412-418.

117. Larson, D., M. Weinstein, I. Goldberg, B. Silver, A. Recht, B. Cady, ve ark., Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I–II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1986. **12**(9): p. 1575-1582.
118. Kiel, K.D. and A.W. Rademacker, Early-stage breast cancer: arm edema after wide excision and breast irradiation. *Radiology*, 1996. **198**(1): p. 279-283.
119. Ozaslan, C. and B. Kuru, Lymphedema after treatment of breast cancer. *The American Journal of Surgery*, 2004. **187**(1): p. 69-72.
120. Le Fourn, E., E. Duhard, V. Tauveron, A. Maruani, M. Samimi, G. Lorette, ve ark., Changes in the nail unit in patients with secondary lymphoedema identified using clinical, dermoscopic and ultrasound examination. *British Journal of Dermatology*, 2011. **164**(4): p. 765-770.
121. Uehara, M. and S. Hayashi, Hyperlinear palms: association with ichthyosis and atopic dermatitis. *Archives of dermatology*, 1981. **117**(8): p. 490-491.
122. Güder, S., Ş. Karaca, M. Kulaç, Ş. Yüksel, and H. Güder, Afyonkarahisar ve çevresinde diyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki deri bulguları. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, 2012. **46**(4).
123. Coflkun, B.K., D. Turgut, and Y. Saral, Docetaxel Tedavisine Bağlı Geliflen Beau Çizgisi: Olgu Sunumu.
124. Burgdorf, W.H., Fitzpatrick's dermatology in general medicine. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2004. **51**(2): p. 325-326.
125. Yoruk, A. and H. Yukselgungor, Chemotherapy induced transverse leukonychia in children. *International journal of dermatology*, 2003. **42**(6): p. 468-469.
126. Vassallo, C., V. Brazzelli, M. Ardigò, and G. Borroni, The irreplaceable image: Nails changes in onco-hematologic patients. *haematologica*, 2001. **86**(3): p. 334-336.
127. Chen, G., W. Chen, and W. Huang, Single transverse apparent leukonychia caused by 5-fluorouracil plus leucovorin. *Dermatology*, 2003. **207**(1): p. 86A-87.
128. Benatti, C., M. Gnocchi, E. Travaglino, R. Invernizzi, and E. Ascari, Chemotherapy-induced leukonychia. *Haematologica*, 2004. **89**(7): p. EIM16-EIM16.
129. Baran, R. and P. Kechijian, Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): diagnosis and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1989. **21**(6): p. 1165-1175.

130. Eastmond, C. and V. Wright, The nail dystrophy of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 1979. **38**(3): p. 226-228.