

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEME KORUYUCU CERRAHİ YAPILAN HASTALARDA**  
**HORMON RESEPTÖR DURUMUNUN**  
**CERRAHİ SINIRA ETKİSİ**

**DR. GÜRCAN ALBENİZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. MEHMET VELİDEDEOĞLU**

**İSTANBUL - 2019**

## ÖNSÖZ

Cerrahi sınır yakınlığı / pozitifliği üzerine etkili parametreleri değerlendirmek üzere pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte bu çalışmalarda benzer parametrelerle farklı sonuçlar elde edilmiştir. Meme kanserlerinin son iki dekada özellikle tanısında ve tedavisinde yaşanan bilgi değişiklikleri ve ilerlemeler; hastaların sağkalımlarına ve hastalısız yaşama sürelerine önemli katkılar sağlamıştır.

Tedavi şekillerinin çoğullaşması, meme kanseri tedavisinde sistematik bir yol izlemeye yönlendirmiştir. Neoadjuvan tedavi modaliteleri gündeme gelmiş ve bu tedavi protokolünün hangi hastalarda uygulanabileceği sorusunu doğurmuştur. Bu nedenle hastalar evrelendirilmeye başlanmış ve prognostik faktörler ortaya çıkmıştır. Tez çalışmamızda bu verilerin meme koruyucu cerrahi prosedür planlanmasında ve prognozu belirlemede cerraha yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ertuğrul GÖKSOY'a, tezimin her aşamasında desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Mehmet VELİDEDEOĞLU'na, yetişmemde büyük katkıları olan, emekli ve halen aktif olarak çalışan bütün değerli hocalarıma, bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman destek olan tüm değerli Genel Cerrahi kliniği uzmanlarına, hayatımın her döneminde destekçilerim olan, kendi sağlıkları pahasına beni yetiştirip, maddi ve manevi her sıkıntıda yardımına yetişen hayatımın bugününü onlara borçlu olduğum sevgili annem ve babama, zorlu asistanlık sürecini atlatmama yardım eden, hastalıkta-sağlıkta her zaman yanımda olan yol arkadaşım, eşim Gamze Albeniz'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Gürcan ALBENİZ

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
TABLolar LİSTESİ .....	vii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	ix
ÖZ .....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE GÖRÜLME SIKLIĞI .....	3
2.2. MEMENİN ANATOMİSİ .....	3
2.2.1. MEMENİN ARTERİYAL BESLENMESİ .....	5
2.2.2. MEMENİN VENLERİ .....	6
2.2.3. MEMENİN SİNİRLERİ .....	9
2.3. MEMENİN FİZYOLOJİSİ .....	9
2.4. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ .....	11
2.5. MEME KANSERİNDE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR .....	15
2.6. MEME KANSERİ HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMASI.....	16
2.7. MEME KANSERİNDE EVRELEME .....	21
2.7.1. Primer Tümör.....	21
2.7.2. Lenf Nodülleri.....	22
2.8. MEME KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ.....	24
2.9. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ .....	25
2.9.1. Mamografi .....	25

2.9.1.1.	Meme kanserinin mamografik özellikleri .....	25
2.9.1.2.	BI-RADS - (Breast Imaging Reporting and Data System) Meme Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi .....	26
2.9.2.	Ultrasonografi .....	26
2.9.2.1.	Meme Ultrasonografisi .....	27
2.9.3.	Magnetik Rezonans Görüntüleme .....	27
2.9.3.1.	Meme Magnetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları.....	27
2.9.4.	Biyopsi .....	29
2.10.	MEME KANSERİNDE TEDAVİ.....	30
2.10.1.	Erken Evre Meme Kanseri .....	30
2.10.2.	Meme Koruyucu Cerrahi.....	30
2.10.3.	Mastektomi.....	31
2.10.4.	Sistemik Tedavi.....	32
2.11.	MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	33
2.11.1.	Evre .....	33
2.11.2.	Aksillar Lenf Nodu Tutulumu.....	33
2.11.3.	Tümör Çapı .....	34
2.11.4.	Tümör Derece (GRADE) .....	34
2.11.5.	Lenfovaskuler ve Perinoral İnvazyon .....	35
2.11.6.	Steroid Reseptörler.....	35
2.11.7.	C-ERBB-2 .....	35
2.11.8.	p53.....	35
2.12.	MOLEKÜLER PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	35
2.12.1.	Proliferatif Oran .....	36
2.12.2.	Kİ-67 .....	36
2.12.3.	DNA.....	36

2.13.	MEME KANSERİNDEN KORUNMA .....	36
2.13.1.	Birincil Korunma .....	36
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>38</b>
3.1.	ETİK KURUL .....	38
3.2.	OLGULAR.....	38
3.3.	ÇALIŞMADA KULLANILACAK YÖNTEMLER.....	38
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>73</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇ .....</b>	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>80</b>

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Memenin Makroskopik Anatomisi.....	5
Şekil 2: Memenin Duktal ve Lobular Anatomisi.....	5
Şekil 3: Memenin Arteriyal Beslenmesi.....	6
Şekil 4: Memenin Lenfatik Sistemi.....	8
Şekil 5: Meme kanserinde histopatolojik dağılım yüzdeleri.....	16
Şekil 6: Komedo duktal karsinoma in situ.....	17
Şekil 7: Kribriform duktal karsinoma in situ.....	17
Şekil 8: Mikropapiller duktal karsinoma in situ.....	18
Şekil 9: Cerrahi sınır yüzde değerleri.....	40
Şekil 10: Yaş dağılım yüzdeleri.....	42
Şekil 11: Tümör boyutu dağılım yüzdeleri.....	44
Şekil 12: Evreleme dağılım yüzdeleri.....	45
Şekil 13: ER ve PR dağılımları.....	48
Şekil 14: Hormon reseptör dağılım yüzdeleri.....	48
Şekil 15: C-erbB-2 skoru dağılım yüzdeleri.....	51
Şekil 16: Ki-67 antikor dağılım yüzdeleri.....	54
Şekil 17: Tümör tipi dağılım yüzdeleri.....	63
Şekil 18: Histolojik Gradelerine göre dağılım yüzdeleri.....	65
Şekil 19: Sınır taraf dağılım yüzdeleri.....	68
Şekil 20: Olguların genel sağ kalım yüzde oranları.....	70

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: AJCC (American Joint Comission on Cancer) kanser evreleme sistemi. ....	23
Tablo 2: Modifiye Bloom Richardson Derecesi (MBRD).....	34
Tablo 3: Olguların yaşa ilişkin özelliklerin dağılımı. ....	41
Tablo 4: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin yaş dağılımı. ....	41
Tablo 5: Yaş gruplarına ait istatistiksel dağılım. ....	42
Tablo 6: Olguların tümör boyutu derecesine ilişkin özelliklerin dağılımı.....	43
Tablo 7: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin tümör boyut dağılımı.....	43
Tablo 8: Olguların evrelerine ilişkin özelliklerin dağılımı. ....	44
Tablo 9: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin evreleme dağılımı.....	46
Tablo 10: Hormon özelliklerin dağılımı. ....	47
Tablo 11: Cerrahi sınıra göre Hormon Reseptör özelliklerin dağılımı. ....	49
Tablo 12: C-erbB-2 skoru. ....	51
Tablo 13: Cerrahi Sınıra C-erbB-2 skorunun dağılımı. ....	52
Tablo 14: Hormon reseptör durumunun C-erbB-2 skoru dağılım yüzdeleri. ....	53
Tablo 15: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin, Ki67 antikor ekspresyon dağılımı. ....	54
Tablo 16: Yaş ile Ki-67 antikor ekspresyon dağılımı. ....	55
Tablo 17: Olguların Ki-67 antikor ekspresyonun C-erbB-2 skor dağılımı.....	56
Tablo 18: Olguların Ki-67 antikor ekspresyonun hormon reseptör dağılımı. ....	57
Tablo 19: Cerrahi sınıra göre Ki-67 antikor ekspresyonun östrojen reseptörü dağılımı. ....	58
Tablo 20: Olguların C-erbB-2 skor ve hormon resptörlerinin Ki-67 dağılımı. ....	60
Tablo 21: Yapılan operasyon özellikleri.....	60
Tablo 22: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin, meme taraf, tümör lokalizasyon..... dağılımları. ....	62

Tablo 23: Tümör tiplerine göre dağılım. ....	63
Tablo 24: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin, tümör tiplerine göre dağılımı. ....	64
Tablo 25: Histolojik Gradelerine göre dağılım. ....	65
Tablo 26: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin, Tümör tiplerine göre dağılımı. ....	66
Tablo 27: Sınır taraf dağılımı. ....	67
Tablo 28: Olguların Cerrahi sınır taraf yüzdeleri. ....	69
Tablo 29: Olguların genel sağkalım oranları. ....	70
Tablo 30: Olguların histolojik gradına göre genel sağ kalım oranları. ....	71
Tablo 31: Östrojen reseptör durumuna göre sağkalım oranları. ....	72



## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AJCC	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BI-RADS	Meme Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi
DCIS	Duktal Karsinoma İn Situ
ER	Östrojen reseptörü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
HRT	Hormon Replasman Terapisi
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
IDC	İnvaziv duktal karsinom
ILC	İnvaziv lobuler karsinom
LCIS	Lobuler karsinoma insitu
LN	Lenf nodu
MBRD	Modifiye Bloom Richardson Derecesi
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
PR	Progesteron reseptörü
RT	Radyoterapi
TNM	Tümör, nod, metastaz
US	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VCS	Vena cavea superior
IARC / WHO	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı ve Dünya Sağlık Örgütü

# ÖZ

## Giriş

Meme kanseri, Dünya’da ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanser olup, morfolojik, klinik, hormon reseptör düzeyi gibi tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan tümörlerdir. Meme kanseri hastaların yaşam süreleri üzerine etkili birçok parametre bulunmuş ve sağ kalımda önemli katkılar sağlamıştır. Meme kanseri sağkalım süresini belirleyen en önemli prognostik faktörler arasında cerrahi sınır durumu bulunmaktadır.

Meme koruyucu cerrahide, cerrahi sınırların durumu invaziv ve in situ duktal karsinomlarda lokal kontrole etki eden önemli prognostik faktörlerin arasında yer almaktadır. Meme kanserlerinde lokal kontrole etki eden diğer önemli prognostik faktörler sırasıyla yaş, tümör boyutu, Histolojik grade, tümör derecesi ve hormon reseptörleri (progesteron reseptör-PR, östrojen reseptör-ER), HER2/c-erbB-2, Ki-67 dir. Günümüzde bu tümörlere yapılan medikal tedavilerde ER, PRG, HER2 düzeyi önemli ölçüde yol gösterici ve sağkalımı etkileyici olmuştur.

## Amaç

Cerrahi sınır durumu göz önünde bulunarak küratif bir tedavi sağlamak amacıyla meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda hormon reseptör durumunun, cerrahi sınıra etkisi henüz aydınlanmamış bir süreçtir, bu konuyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olsa da klavuzları yönlendirecek randomize kontrollü çalışmalar henüz yoktur.

Bizim çalışmamızda, meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda hormon reseptör durumunun cerrahi sınıra etkisini, c-erbB-2 (HER- 2/neu) ve Ki-67 proliferasyon indeksi ve diğer prognostik faktörlerin prognozdaki rolü istatistiksel olarak incelendi.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı kliniğine meme kanseri tanısı alarak, meme koruyucu cerrahi uygulanmış, cerrahi sınır yakınlığı ( $\leq 1\text{mm}$ ) olan 61 olgu ve cerrahi sınır yakınlığı ( $> 1\text{mm}$ ) olan 68 olgunun klinik ve patolojik bulguları değerlendirildi. Olguların Ki-67 antikor ekspresyonunu ile C-erbB-2 skor dağılımı arasında ileri derecede anlamlılık saptandı ( $p<0,0001$ ). Östrojen hormon reseptörleri ile Ki-67 antikor ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulundu ( $p=0,025$ ). Yaş gruplarında da yine istatistiki olarak ileri derecede anlamlılık bulundu ( $p<0,0001$ ). Cerrahi sınır durumu ile, hormon

reseptörleri ve diğer prognostik değişkenler arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu verilerin ışığında, meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda ER, PR, C-erbB-2 düzeyleri ve diğer bahsedilen değişkenlerin, cerrahi sınıra etkisinin meme koruyucu cerrahi prosedür planlanmasında önemli ölçüde yol gösterici ve prognozu belirlemede önemli faktörler olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Meme Kanseri, Östrojen reseptör, Meme Koruyucu Cerrahi, Cerrahi sınır.



# ABSTRACT

## Introduction

Breast cancer, is the most frequently detected cancer among women in Turkey, and worldwide, and tumors have different characteristics such as morphological, clinical, and hormone receptor level in accordance with their response to treatment.

Various parameters were found effective on the life time of the breast cancer patients, and significant contributions were provided in survival. Thus, the effective treatment of the breast cancer is possible. Surgical margin is one of the significant prognostic factors which determines the breast cancer survival time.

The status of surgical margin in breast conserving surgery, is one of the important prognostic factors affecting local control in invasive and in situ ductal carcinomas. The other important prognostic factors affecting the local control in breast cancers are the age, tumor size, histological grade, tumor degree and hormone receptors (Progesteron receptor-PR, Estrogen receptor-ER), HER2/C-erbB-2, and Ki-67. Estrogen receptor, PRG, and HER2 level were significantly instructive, and effective for survival in medical treatments performed for these tumors at present.

## Aim

The effect of the hormone receptor status on surgical margin has not yet been clarified in patients who underwent breast conserving surgery for enabling a curative treatment considering the surgical margin status. Although several studies have been conducted on this subject, there are no randomized controlled trials to guide the guidelines.

We statistically investigated the effect of hormone receptor status to surgical margin, and the role of C-erbB-2 (HER- 2/neu), and Ki-67 proliferation index, and other prognostic factors on prognosis in the present study.

We evaluated the clinical, and pathological results of 61 cases with surgical margin proximity ( $\leq 1$ mm), and 68 cases with surgical margin proximity ( $> 1$ mm) who were diagnosed as having breast cancer, and underwent breast conserving surgery in the General Surgery Clinic of Istanbul University Cerrahpasa - Cerrahpasa Faculty of Medicine. Highly important significance was detected between the C-erbB-2 score

distribution of the Ki-67 antibody expression of the cases ( $p < 0.0001$ ). A statistical significance was detected between the estrogen hormone receptors, and Ki-67 antibody expression ( $p = 0.025$ ). A highly significance was detected in the statistical evaluation of the cases in accordance with their age groups ( $p < 0.0001$ ). There was no statistically significant difference between the surgical margin status with the hormone receptors and other prognostic variables. In the light of these data, we suggest that the effect of the ER, PR, C-erbB-2 levels and other variables on surgical margin was significantly instructive in planning the breast conserving surgery procedure, and might be the effective prognostic factors in determining the prognosis.

**Key Words:** Breast Cancer, Estrogen receptor, Breast Conserving Surgery, Surgical margin.

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri her yıl bir milyondan fazla vakada tanı alan Dünya’da görülen en sık malignitedir. Aynı zamanda dünya çapında kadınlarda kanser ölümünün önde gelen nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ikinci kanser, ölüm nedeni olan en yaygın kadın kanseridir (1). Kolon, rektum ve akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerde 4. sırayı almaktadır.

Avrupa’ da yılda 180 bin, Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda 184 bin yeni meme malignite olgusu saptanmaktadır. Meme kanseri tüm kanserlerin yaklaşık % 25’ini oluşturur. Meme kanserinin en önemli tedavisi cerrahidir. Meme kanseri saptanan olgularda küratif tedavide kabul gören birtakım cerrahi seçenekler mevcuttur. Bunlar meme koruyucu cerrahi (MKC) ile birlikte aksiller disseksiyon veya modifiye radikal mastektomi (MRM)’ dir.

MKC, erken evre meme kanseri hastalarda, mastektomiye tercih edilmektedir (2). Tüm makroskopik ve mikroskopik odakların çıkarılmasına ancak başarılı bir tedavi denebilir. Lumpektomi sonrası geride bırakılan rezidü kanser hücreleri ileride nüks riskini artırır (3).

Cerrahi sınır, boyanan piyesin sınırında malign hücre görülmesi olarak kabul edilmektedir. Eksizyon sınırının 1-2 mm mesafesinde tümör görülmesi cerrahi sınır yakınlığı / pozitifliği olarak kabul edilmektedir (4). MKC yapılan hastalarda yakın/pozitif cerrahi sınır % 7-63 oranında tespit edilmiştir (4). MKC sonrası cerrahi sınır yakınlığı/pozitifliği saptanan hastalarda küratif bir sonuç elde etmek amacıyla cerrahi sınır alanını genişletme veya mastektomi operasyonu uygun cerrahi yaklaşımdır. Cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle reeksizyon – sınır alanını genişletme sonrası rezidü tümör görülme oranı % 80 oranını sahip olduğu görülmüştür (5). Cerrahi sınır yakınlığı/pozitifliği yüksek lokal rekürrens ve mortalite oranına sahiptir. Cerrahi sınır pozitifliği üzerine parametreleri değerlendirmek üzere birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte bu çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. MKC geçiren hastaların % 30-% 60’ında, rezidü kanser nedeniyle reeksizyon yapılmasına gerek duyulmaktadır. Bu durum adjuvan KT ya da RT’ nin başlamasını geciktirmektedir. Aynı zamanda hastada postoperatif anksiyetenin artmasına ve kötü kozmetik sonuçlara neden olmaktadır (6, 7). Bu sebeplerle tedavi modalitesinin iyi belirlenmesi ve işlemin

getireceği mortaliteyi azaltmak için, MKC sonrası reeksizyon gerektirecek faktörlerin bilinmesi önem kazanmaktadır.

Cerrahi sınır yakınlığı / pozitifliği üzerine etkili parametreleri değerlendirmek üzere pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte bu çalışmalarda benzer parametrelerle farklı sonuçlar elde edilmiştir. Meme kanserlerinin son iki dekatta özellikle tanısında ve tedavisinde yaşanan bilgi değışiklikleri ve ilerlemeler; hastaların sağkalımlarına ve hastaliksız yaşama sürelerine önemli katkılarda bulunmuşlardır.

Tedavi şekillerinin çoğullaşması, meme kanseri tedavisinde sistematik bir yol izlemeye yönlendirmiştir. Neoadjuvan tedavi modaliteleri gündeme gelmiş ve bu tedavi protokolünün hangi hastalarda uygulanabileceği sorusunu doğurmuştur. Bu nedenle hastalar evrelendirilmeye başlanmış ve prognostik faktörler ortaya çıkmıştır. Tez çalışmamızda bu verilerin meme koruyucu cerrahi prosedür planlanmasında ve prognozu belirlemede cerraha yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE GÖRÜLME SIKLIĞI

Meme kanseri, düşük ve orta sınıf ülkeler de dahil olmak üzere, dünya çapında en sık tanı alan kanserdir (8). İnsidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda ve Avrupa'da en yüksek, Asya ve Sahra altı Afrika'da en düşüktür (9).

Globocan 2012 verilerine göre Dünyada; her yıl 1,67 milyon kadına meme kanseri tanısı konmakta ve yılda 522 bin ölüm meme kanserine bağlı gözlenmektedir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı verilerine göre 2013 yılında Türkiye'de yılda 17531 yeni meme kanseri vakası görülmüştür (10).

Bu Uluslararası farklılıklar muhtemelen sanayileşmenin bir sonucu olarak ortaya çıkan toplumsal değişimlerle (örneğin, yağlı beslenme alışkanlıkları, vücut ağırlığı, menarş yaşı ve / veya laktasyondaki değişiklikler, az gebelik ve geç yaşta doğumlar) ilgilidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 266.000 meme kanseri vakası görülmektedir ve 40.000'den fazlası ölüme neden olmaktadır (1). Ölüm insidans oranları 1999'dan 2007'ye kadar yılda yüzde 1,8 oranında azalmıştır (11). İki faktörün oranın azalmasında katkısı önemlidir: hormon replasman tedavisinin (12) kesilmesi ve mamografi doz yoğunluğunun azaltılmasıdır (13). Bu iki etmenden HRT'nin sonlandırılmasının daha büyük bir etkisi olduğu görülmüştür(14-16). HRT'nin sonlandırılmasının ardından katılımcılarla yapılan özel bir çalışmada meme kanseri insidansında hızlı bir düşüşün kaydedildiği Kadın Sağlığı Girişimi raporunda belirtilmiştir (17).

Meme kanseri mortalite oranlarının 1970'lerden bu yana azalmakta olduğu bildirilmiştir (18). Ölüm oranındaki bu düşüş, en azından meme kanseri taramasının ve adjuvan tedavinin iyileştirilmesinden dolayı olabilir.

### 2.2. MEMENİN ANATOMİSİ

Olgun yetişkin bir insanın memesi dikey ekseninde ikinci ve altıncı kaburgalar arasında ve sternal kenar ile yatay ekseninde midaksiller çizgi arasında uzanır. Memenin üst-dış kadranı diğer kadrana göre daha fazla glandüler elaman içerdiği için bu

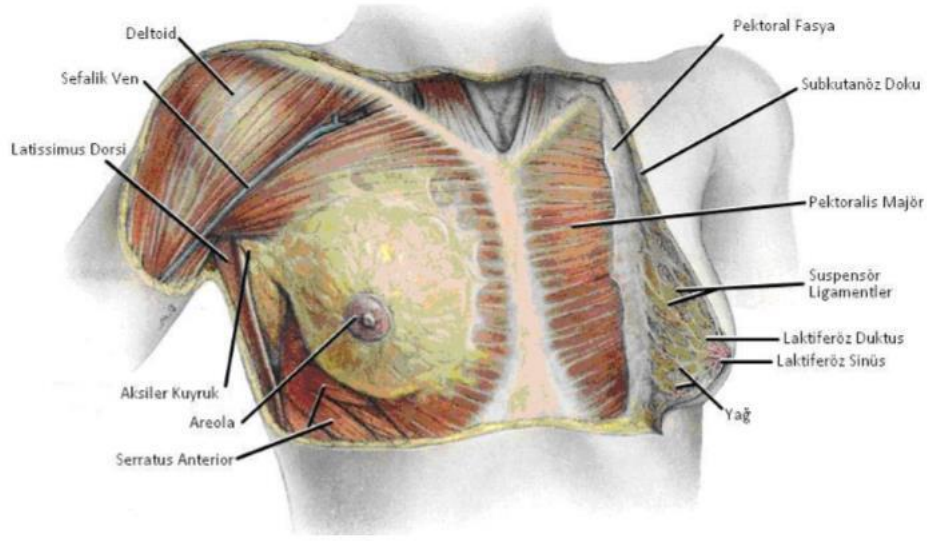


kadranda selim ve malign meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru bir uzantısı vardır. Buna “Spence’nin aksiller kuyruğu” adı verilir. Memede oluşan tüm fizyolojik olaylar koltuk altı kuyruğunda da kendini gösterir.

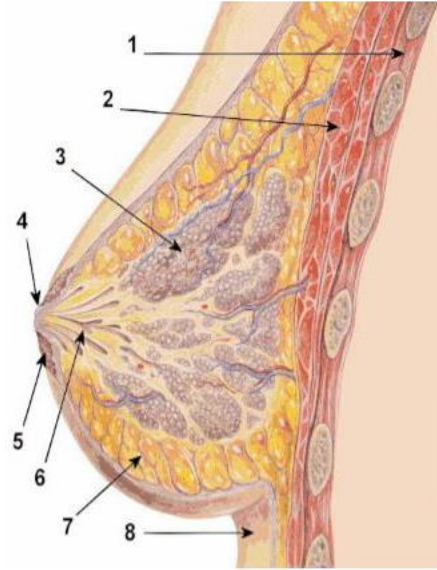
Meme, üç ana yapıdan oluşur: deri, deri altı yağ doku ve hem epitel hem de stromal elemanlardan oluşan meme dokusudur. Epitel bileşenleri, memenin yapısal ve fonksiyonel birimlerini (lobüller) meme ucuna bağlayan dallanma kanallarıdır. Stromal bileşenler ise laktasyon halinde olmayan meme hacmini oluşturur. Adipoz ve fibroz bağ doku içerir.

Memenin derisi incedir, saç köklerini, yağ bezlerini ve ekzokrin ter bezlerini içerir. Meme başı bol miktarda duyuşal sinir uçlarına, yağ ve apokrin ter bezlerine sahiptir, ancak saç köklerine sahip değildir. Areola, dairesel ve pigmentlidir, çapı 15 ila 60 mm arasındadır. Areolanın periferine yakın kısmında, Montgomery bezlerinin açıldığı Morgagni tüberkülleri bulunur. Montgomery bezleri süt de salgılayabilen sebaceöz bezlerdir (19).

Memede, meme dokusundan çevreye doğru uzanan dış benzeri fibröz çıkıntılar mevcuttur. İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasial septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmiştirlerdir. Bu ligamanlar; yüzeyde, yüzeyel fasyanın yüzeyel tabakası ve cilde, derinde de yüzeyel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışmaktadırlar (6, 20). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir. Meme dokusu normalde her iki tarafta simetrik paterndedir.



**Şekil 1: Memenin Makroskopik Anatomisi (21)**



1. interkostal kaslar
2. pektoral kaslar
3. lobül
4. meme başı
5. areola
6. laktiferöz sinüs
7. yağ doku
8. cilt

**Şekil 2: Memenin Duktal ve Lobular Anatomisi (21)**

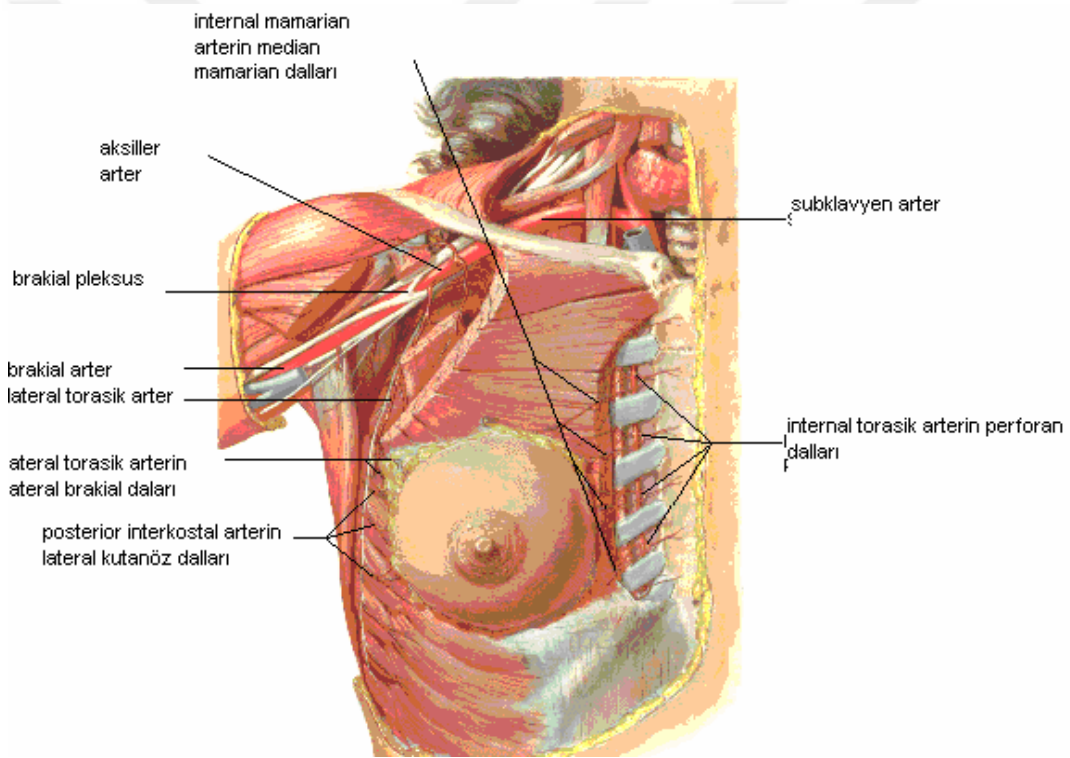
### 2.2.1. MEMENİN ARTERİYAL BESLENMESİ

Memenin arterial beslenmesini sağlayan üç ana arter vardır.

- 1) İnternal torasik (İnternal mammarian) arterin perforan dalları. Subklavian arterin dalı olan internal torasik arter, internal interkostal kasların

arkasından çıkarak sternum lateral sınırında ilerler. Bu arterden çıkan perforan dallar pektoralis majör kasını geçerek memenin medial yarısını ve cildin bu bölgesinin beslenmesini sağlar.

- 2) Posterior interkostal arterin lateral dalları: ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıklardan çıkarak memenin lateral yarısının beslenmesini sağlar.
- 3) Aksiller arterin dalları: Superior torasik, torokoakromial ve lateral torasik arterler. Kadınlarda lateral torasik arter daha geniştir ve lateral mammarian dallarını verir (22, 23).



**Şekil 3: Memenin Arteriyal Beslenmesi (21)**

### 2.2.2. MEMENİN VENLERİ

Memenin venöz drenajını sağlayan üç ana ven grubu vardır.

- 1) İnternal torasik venin perforan dalları: Memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar, internal torasik vene, bu vende brakiosefalik vene dökülür.
- 2) Aksiller ven ile bağlantılı dallar: Basilik ve brakial venler birleşerek aksiller veni oluşturur. Aksiller arterin medialinde uzanan aksiller vene memeden bir ya da iki adet pektoral dal katılır. Aksiller ven subklavin ven olarak devam eder.
- 3) Üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları: İnterkostal venler posteriorda vertebraların venöz sistemi ile bağlantılıdır. Bu sistem azigos vene ve bu yolla brakiosefalik vene katılır.

Meme karsinomunun metastatik embolisi, bu venler üzerinden ilerleyerek kalbe ve buradan akciğerlerin kapillerine gelir ve burada göllenir. Meme karsinomu bu şekilde akciğerlere metastaz yapar.

Meme kanserinde metastazlar genellikle lenfatik yolla olmaktadır. Lenf damarları, her memede iki büyük pleksus yapar. Areola altında bulunan subareolar pleksus ile meme bezinin arkasında ve m. pektoralis majör'ün önünde yer alan memenin derin pleksusudur. Asinuslar ise stromadaki kılcal lenf damarlarının meydana getirdiği küçük pleksuslar ile sarılıdır. Bu pleksuslardan çıkan lenf damarlarının bir bölümü birbirleriyle birleşerek daha büyük lenf damarlar halinde meme kanallarını izler ve subareolar lenf pleksusuna açılır. Lenf damarlarının diğer bir bölümü memenin arka yüzünde bulunan derin pleksusa gider. Asinusların çevresindeki pleksustan çıkan bir kısım lenf damarları da Cooper ligamanlarında seyrederek doğrudan deri lenfatiklerine karışır. Meme derisini drene eden deri lenfatikleri ise subareolar pleksustaki lenf damarları ile geniş anastomozlar yaparlar. Gerek derin gerekse yüzeysel pleksustan çıkan ana lenf damarları başlıca üç yolla memenin bölgesel lenf bezlerine ulaşırlar.

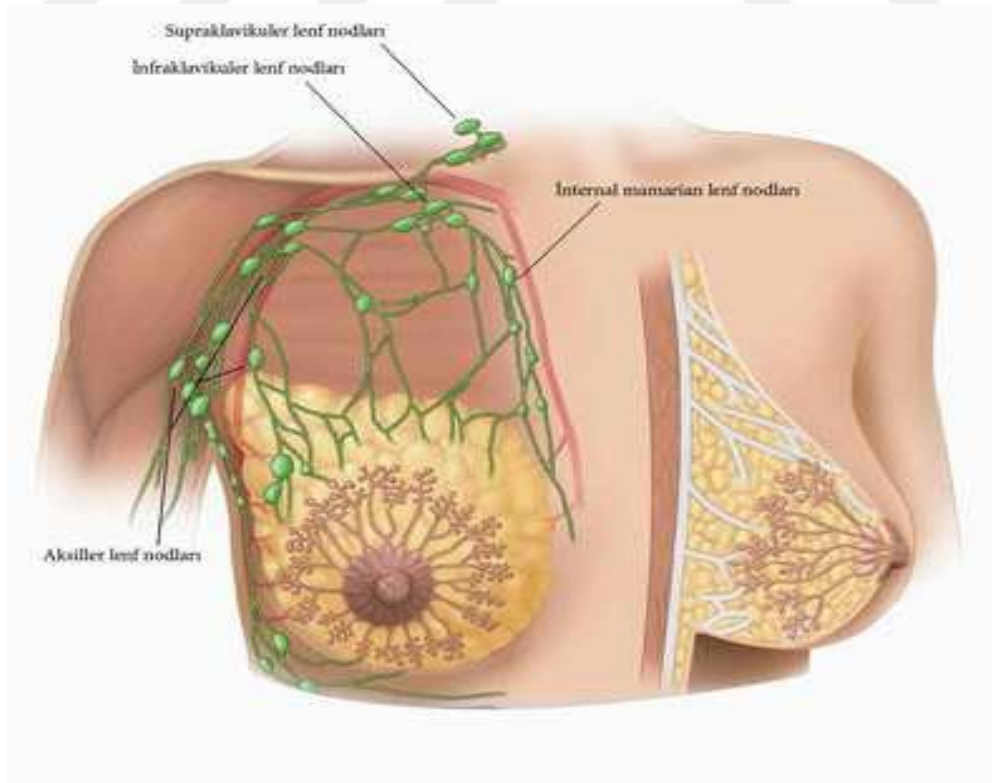
Bunlar;

- 1) Aksiller yol: Subareolar pleksustan çıkan lenf damarları m. pektoralis majörün lateral kenarından ilerleyerek aksiller lenf bezlerinin çeşitli

seviyelerinde yer alan subpektoral, apikal, santral, lateral ve subskapuler gruplarına dökülürler.

- 2) Transpektoral yol: Memenin derin pleksusundan çıkan lenf damarları m. pektoralis majörü delip geçtikten sonra iki pektoral kas arasında yer alan interpektoral gangliyona dökülür. Burada yukarıya ilerleyerek infraklaviküler bezlere de ulaşır. Bu yol gerek infraklaviküler gerekse doğrudan supraklaviküler bezler üzerinden gangliyonlara gider.
- 3) Mammaria interna yolu: Subareolar pleksusun santral ve medial bölgelerinden çıkan bir kısım lenf damarları ile derin pleksustan çıkan lenf damarlarının çoğu mammaria interna lenf bezi grubuna varırlar. Lenf akımının çoğu bu bölgesel lenf bezlerine yukarıda açıklandığı şekilde taşınmakla birlikte ikincil lenf yolları da bulunmaktadır.

Meme karsinomunun bir diğer metastaz şekli vertebral ven pleksusudur (Baston pleksusu). Bu sistem yoluyla metastatik emboli vertebralara ve santral sinir sistemine ulaşabilir (22).



**Şekil 4: Memenin Lenfatik Sistemi (21)**

### 2.2.3. MEMENİN SİNİRLERİ

Memenin duyuşal innervasyonu başlıca 2., 3., 4., 5., ve 6. interkostal sinirler ile sağlanmaktadır (24). Meme kanseri tedavisinde uygulanan aksiller disseksiyon sırasında torokodorsal sinirin tamamen kesilmesinin sakıncası yoktur. Bu sinir skapular ve santral lenf nodlarından geçerek yol aldığı için bazen korunmasında zorluk olabilir. En önemli dikkat edilmesi gereken sinir ise serratus anterior kasını innerve eden nervus torasikus longus'tur (Bell siniri). Aksiller disseksiyon esnasında bu sinir mutlaka korunmalıdır. Kesilmesi serratus anterior' un felcine ve "skapula alata" durumunun ortaya çıkmasına neden olur.

### 2.3. MEMENİN FİZYOLOJİSİ

Normal meme büyümesi, farklılaşması ve regresyonu, epidermal büyüme faktörü, transforme büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörlerinin aracılık ettiği sistemik hormonlar ve lokal hücre-hücre etkileşimleri arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucudur. Meme bezinin bu karmaşık etkileşimlere morfolojik tepkisi hem yapısını hem de biyolojik özelliklerini kalıcı olarak değiştiren gelişimsel değişikliklerle sonuçlanır(25).

Östrojenin, meme epitelinin proliferasyonunu sağlamada ana rolü oynadığı düşünülmektedir. Estradiol, lokal olarak meme bezine etki eder, DNA sentezini uyarır ve tomurcuk oluşumunu teşvik eder. Bu biyolojik aktivitelerin ağırlıklı olarak, östrojen yanıt elemanlarını içeren spesifik genlerin transkripsiyonunu aktive eden bir nükleer östrojen reseptörü (ER alfa) aracılık ettiği düşünülmektedir.

Memenin gelişimi birçok hormonun etkisi ile gerçekleşir. Bu hormonların en önemlileri; östrojen, progesteron, oksitosin, prolaktin, tiroid hormonları, kortisol ve büyüme hormonlarıdır. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin kontrolü altındadır. Meme üzerine etkili olan bu hormonların etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Bazı hormonların insanda in vivo etkileri kesin değildir. Östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını başlattığı kesin olarak bilinmektedir (26, 27).

- Östrojen, sitoplazma ve çekirdekte bulunan östrojen reseptörlerine bağlandıktan sonra etki göstermeye başlar. Sitoplazmadaki reseptörlerin yoğunluğu adet döngüsünde değişiklik gösterir. Hamileliğin son

döneminde ve lohusalığın ilk döneminde östrojen reseptör sayısı artar. Östrojen reseptör sayısının artması hem östrojen hem de progesteron yapımını uyarır. Laktasyon için prolaktin gerekir. Hamilelik sırasında yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri prolaktin salınımını inhibe eder. Doğum sonrası plasenta ayrıldıktan sonra ani olarak progesteron ve östrojen düşüşü laktasyonu başlatır. Östrojen memedeki prolaktin reseptörlerinin yoğunluğunu da kontrol eder. Östrojen meme epiteli, özellikle duktal epitelin gelişmesinde de etkilidir.

- Progesteronun tek başına memeye etkisi bulunmamaktadır. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin differansiyasyonunda, lobulüs ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini de östrojen kontrol eder.
- Prolaktin hormonu hipofizden salgılanır. Hamileliğin son döneminde, doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. Meme hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Meme gelişiminin her safhasında önemlidir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Progesteron ile birlikte lobulüs ve asinüs gelişimini uyarır. Süt sekresyonunu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder (27).
- Oksitosin hormonu hipotalamustan salgılanır. Meme başının uyarılması ile salgısı artar. Alveolleri saran miyoepitelyal hücrelerde kasılmaya yol açar. Alveollerin sıkıştırılması ile süt, süt kanallarından atılır.

Menstruel siklus süresince seks hormonlarındaki değişiklikler memenin morfolojisini etkiler. Östrojen hormon salgılanmasında artış meme kan hacmini artırır. İnterlobuler ödem gelişir. Adet ile birlikte seks hormonlarının seviyesi hızla düşer, epitelin sekretuar aktivitesi ve doku ödemi geriler.

Menopozda ise; overler den östrojen ve progesteron salgısının azalması memenin duktal ve glandüler yapısında azalmaya yol açar. Menopozdaki kadının memeleri asimetrik ve palpasyonla düzensiz yapıda olabilir.

Yaşlanma ile birlikte yağ dokusu ve destek dokusu azalır, memeler küçülür ve şeklini kaybeder, sarkar.

## 2.4. MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

- **Yaş;** meme kanseri riski yaşlandıkça artar. Epidemiyoloji ve Sağlık veritabanının dan elde edilen verileri kullanarak, ABD’de bir kadının 2011'den 2013 yılına kadar görülen meme kanseri gelişme olasılığı aşağıda belirtilmiştir (28):
  - Doğum ile 49 yaş- 1.9 yaş arası (53 kadından 1'i)
  - 50 il 69 yaş- 2,3 yaş arası (44 kadından 1'i)
  - 60 ila 69 yaş- 3,5 yaş arası (29 kadından 1'i)
  - 70 ve üstü yaş- 6.8 yaş arası (15 kadından 1'i)
  - Doğumdan ölüme kadar olan süre- 12.4 (8 kadından 1'i)
- **Kadın cinsiyet;** meme kanseri, kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 265.000 kadına invaziv meme kanseri teşhisi konmaktadır, bu oran erkeklerde her yıl meydana gelen yaklaşık 2500 vaka ile olmaktadır (1).
- **İrk;** Amerika Birleşik Devletleri'nde en yüksek meme kanseri oranı beyaz kadınlar arasında görülür, ancak meme kanseri her büyük etnik grubun kadınları arasında en sık görülen kanserdir (11, 29, 30). Nüfus tabanlı kanser kayıtlarından elde edilen verileri kullanarak, yeni teşhis edilmiş meme kanseri oranı (100.000 kadın başına) beyaz kadınlarda 122, siyahi kadınlar içinse 117 dir (29). Buna rağmen, siyah kadınlar daha yaygın olarak bölgesel veya ileri hastalık ile başvururlar (yüzde 45'e karşı yüzde 35). Siyahi kadınlar yüzde 41 oranında daha yüksek meme kanseri spesifik mortalite oranına sahiptirler.

Meme kanseri oranlarındaki etnik farklılıkların çoğu, genetik ve/veya biyolojik faktörlerin de katkıda bulunabilmesine rağmen, yaşam tarzı (örneğin, vücut kitle indeksi [BMI], üreme düzenleri) ve sağlık hizmetlerine erişim ile ilişkili faktörlerle ilişkilendirilebilir (31, 32).

- **Ağırılık;** obezite (tanımlanmış vücut kitle indeksi  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>), morbidite ve mortalitede genel bir artışla ilişkilidir. Bununla birlikte, VKİ ile ilişkili meme kanseri riskinin kadınların menopoz durumuna bağlı olduğu görülmektedir.



**Menapoz;** sonrası kadınlar arasında daha yüksek bir vücut kitle indeksi (VKİ) ve / veya perimenopozal kilo alımı, meme kanseri riskinin daha yüksek olmasıyla yakından ilişkilendirilmiştir (33-40). Örnek olarak:

1000'den fazla yapılan epidemiyolojik kanser riski çalışmasının meta analizinde, VKİ'si daha yüksek olan kadınlarda menopoz sonrası meme kanseri riskinde artış vardır (40).

- Hemşirelerin Sağlık Çalışmasında, menopozdan bu yana 10 kg veya daha fazla kilo almış kadınlar, kilolarını koruyan kadınlara oranla daha yüksek meme kanseri riski taşımaktadır (34).

Yüksek VKİ ve postmenopozal meme kanseri riski arasındaki ilişki, östrojen öncüllerinin (yağ dokusundan) östrojene periferik dönüşümünden kaynaklanan yüksek östrojen seviyeleri ile açıklanabilir (41). Ek olarak, hiperinsülinemi de obezite meme kanseri ilişkisini açıklayabilir, çünkü yüksek VKİ, yüksek insülin seviyeleri ile ilişkilidir (42).

- **Premenopozal kadınlar;** artmış VKİ, menopoz sonrası kadınlardan farklı olarak meme kanseri ilişkisi daha düşüktür (43, 44).
- **Uzun boy;** artmış boy hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riskinin yüksek olması ile ilişkilidir (12, 45). Bu ilişkinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir, ancak çocukluk ve ergenlik dönemindeki beslenme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (45).
- **Östrojen düzeyi;** yüksek endojen östrojen seviyeleri hem menopoz sonrası hem de menopoz öncesi kadınlarda meme kanseri riskini (özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri) artırır. Meme kanseri ile artan hormon seviyeleri arasındaki ilişki menopoz sonrası kadınlarda birbirleriyle korelasyon açısından anlamlı bulunmuştur (46, 47).
- **Meme dokusu patolojileri;**
  - Benign meme hastalığı– Atipili proliferatif meme lezyonları meme kanseri açısından yüksek risk taşımaktadır.
  - Yoğun meme dokusu- Meme dokusunun yoğunluğu, glandüler ve bağ dokusunun (parankimin) yağ dokusuna oranla miktarını yansıtır. Yani yoğun meme dokusu daha fazla glandüler ve bağ dokusu içerirken,

daha az miktarda yağ dokusu içerir. Mamografik olarak yoğun meme dokusu tanımlanan kadınlarda (>% 75 yoğun meme dokusu olan) benzer dokuları az veya hiç olmayan benzer yaştaki kadınlara kıyasla 4-5 kat daha fazla meme kanseri riski taşırlar (48, 49). Buna ek olarak tarama mamografilerinde ölçülen meme yoğunluğundaki artışlar veya azalmalar, sırasıyla meme kanseri riskinin artması veya azalmasıyla ilişkilidir (50). Ancak artan meme yoğunluğunun, meme kanserinde ölüm ile ilişkili olmadığı görülmüştür (51).

- Meme yoğunluğu çoğunlukla kalıtsal bir özellik olmasına rağmen, eksojen hormonlar yoğunluğu etkileyebilir (52, 53). Örneğin, post menopozal östrojen ve progesteron hormon tedavisi meme yoğunluğunu artırırken ER antagonistleri (örn, tamoksifen) meme yoğunluğunu azaltır (54, 55). Meme yoğunluğunu eksojen hormonlar etkileyebilirken, endojen hormon seviyeleri ile ilişkili değildir (56).
- **Erken menarş / geç menapoz;** erken menarşta meme kanseri riski daha yüksektir(57). 15 yaşından sonra menarş gören kadınlarda, 13 yaşından önce menarş gören kadınlara kıyasla ER / PR pozitif meme kanseri gelişme olasılığı daha düşüktür (57). Bir çalışmada, menarş başlangıcındaki her iki yıllık gecikme için, meme kanseri riskinde yüzde 10'luk bir azalmadan bahsedilmiştir.
- **Doğum;** nullipar (doğum yapmamış) olan kadınlar, doğum yapmış kadınlara oranla meme kanseri açısından daha yüksek risk altındadır (58). Fakat doğumdan 10 yıl sonrasında gebeliğin koruyucu etkisi kalmamaktadır. Multiparitenin meme kanserine karşı koruma sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır ancak çalışmalar artan gebeliklerde meme kanseri riskinde bir azalma göstermektedir (58).
- **Fertilite;** kısırlık ve meme kanseri riski arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, ovulasyon bozukluklarına bağlı kısırlığın meme kanseri riskini azalttığını göstermektedir (59).
- **İlk hamilelik yaşı;** ileri yaşta hamile kalan kadınlarda meme kanseri riski artmaktadır (58).

- **Meme kanseri öyküsü;** duktal karsinoma in situ (DCIS) veya invaziv meme kanseri öyküsü, karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riskini artırır.
- **Ailede meme kanseri öyküsü;** ile ilişkili risk, birinci dereceden meme kanseri akrabası sayısı ile büyük ölçüde ilişkilidir. Örnek olarak, meme kanseri olan 50.000'den fazla kadın ve 100.000 kontrol grubunun verileri kullanılarak yapılan bir analizde meme kanseri riski (60):
  - Bir birinci derece akrabasını etkilemesi durumunda iki kat risk artmıştır.
  - Eğer iki tane birinci derece akrabadan etkilenmişse üç kat artmıştır.
- **Kalıtısal genetik mutasyonlar;** meme kanserine yatkın olan spesifik genetik mutasyonlar nadirdir; tüm meme kanserlerinin sadece yüzde 5 ila 6'sı, BRCA1, BRCA2, p53, ATM ve PTEN gibi bir meme kanseri duyarlılığı geninin kalıtımına doğrudan ilişkilidir.
- **Alkol;** tüketimi, meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir (61).
- **Sigara;** birçok çalışma sigara içenlerde orta derecede artmış meme kanseri riski olduğunu göstermektedir (62).
- **Gece vardiyası çalışması,** Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı ve Dünya Sağlık Örgütü (IARC / WHO) tarafından kanserojen olarak kabul edilmektedir (63).Bu, aşağıdaki çalışmalarla desteklenmektedir [90-92].
  - Gece vardiyası çalışması ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran 2005 meta analizinde, 13 hava yolu kabin görevlisi ve 13 gece vardiyasında çalışan kadın raporlanmıştır. Risk hem kadın hava kabini ekibi hem de gece çalışan kadın işçiler arasında benzerlik göstermiştir (64).
  - 2012 yılında hemşirelerle ilgili yapılan bir araştırma, gece yarısından sonra çalışma vardiyalarının, meme kanseri riskinin yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (65).
  - Bu ilişki, nokturnal ışığa maruz kalmayla ilişkili olabilir, bu da gece melatonin üretiminin, pineal bez tarafından baskılanmasıyla sonuçlanabilir (66). Bunu ek kanıtlar, düşük seviyelerde 6-

sülfatoksimeletoninin (majör melatonin metaboliti) meme kanseri riskinin artması ile ilişkili olduğunun tespit edilmesidir (66, 67).

- **Radyasyona maruz kalma;** genç yaşta göğüs bölgesine radyasyon maruziyetinde kalma, nükleer kazadan kurtulma veya atom bombası sonrası hayatta kalanlarda (68) artan meme kanseri riski ile ilişkilidir (69-71). Radyasyona en duyarlı zaman 10 ila 14 yaş arasındadır (prepuberti), ancak 45 yaşın altındaki kadınlarda daha fazla risk görülür.

## 2.5. MEME KANSERİNDE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Meme kitlesinin klinik sunumu değişkenlik gösterir. Bazı kitleler hastanın kendi kendine meme muayenesinde, bazıları ise rutin bir klinik meme muayenesinde bulunur. Bazı kitleler ağrılı ve / veya meme başında akıntı ile (örn. Kan, yeşil, beyaz, sarı) (72) görülebilir.

Memeye travma (emniyet kemeri takılıyken araba kazası, sert bir cisimle doğrudan meme üzerine darbe), yağ nekrozu veya hematoma gelişimi üzerine meme kitlesine neden olabilir.

**Fizik muayene;** benign meme hastalığı olan hastaların fizik muayenesi ile kanserli hastaların fizik muayenesine benzerdir. Çünkü kadınlarda normal meme dokusu sıklıkla nodülerdir. Fizik muayenenin ilk amacı ele gelen bir kitle, cilt derisinde kalınlaşma veya asimetri olup olmadığını belirlemektir.

Fizik muayenede, ele gelen meme kitlesi; yumuşak veya sert; göğüs duvarına veya derisine fikse veya hareketli olabilir.

Kütle sınırları düzenli veya ayırık kenarlara sahip olabilir. Ciltte ekimoz, eritem, peau d'orange veya ülserasyon gibi klinik bulgular eşlik edebilir. Meme başında akıntı ve meme başında çekinti gibi klinik bulgular kitleye eşlik edebilir.

Kanseröz lezyonun klasik karakteristik özellikleri, düzensiz sınırlara sahip olması sert olması ve hareketsiz olmasıdır. Ancak bu özellikler benign malign ayrımını yapmada kullanılamaz.

İlerlemiş lokarejyonel hastalığın belirtileri, aksiller adenopatiyi ya da eritem, ciltte portakal kabuğu (peau d'orange) gibi cilt bulgularıdır.

## 2.6. MEME KANSERİ HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMASI

Çoğu meme malignitesi epitelyal elementlerden kaynaklanır ve karsinom olarak sınıflandırılır. Meme karsinomları mikroskopik görünüm ve biyolojik davranış bakımından farklı olan çeşitli lezyonlar grubudur, ancak bu bozukluklar sıklıkla tek bir hastalık olarak tartışılmaktadır.

Genel olarak meme kanserleri iki ana gruba ayrılır.

1. Non invaziv veya in situ karsinomlar
2. İnvaziv karsinomlar

Memenin in situ karsinomları ya duktal ya da lobülerdir. Bu ayrım temel olarak meme duktal-lobüler sistemindeki anatomik konumlarından ziyade lezyonların büyüme paternine ve sitolojik özelliklerine dayanır.

İnvaziv meme karsinomları birçok histolojik alt tipten oluşur. Tahmin edilen yüzdeler 1992 ve 2001 yılları arasında 135,157 meme kanserli kadının rapor edildiği Ulusal Kanser Enstitüsü veri tabanından temin edilmiştir (73) (Şekil 5).

İNVAZİV DUKTAL	İNVAZİV LOBULAR	DUKTAL / LOBULAR	MUSİNÖZ (KOLLOİD)	TUBULAR	MEDÜLLER	PAPİLLER
%76	%8	%7	%2,4	%1,5	%1,2	%1

### Şekil 5: Meme kanserinde histopatolojik dağılım yüzdeleri

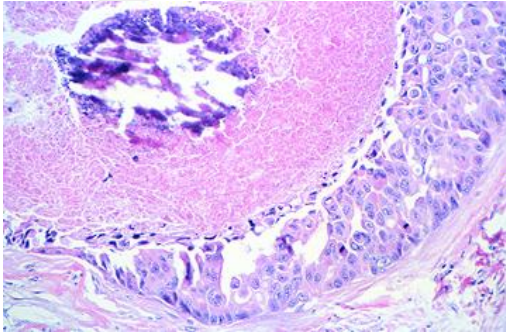
Metaplastik meme kanseri ve invaziv mikropapiller meme kanseri dahil olmak üzere diğer alt türlerinin tümü vakaların yüzde 5'inden azını oluşturmaktadır (74).

**Duktal karsinoma in situ;** terimi, klinik tablolarında, histolojik görünümünde ve biyolojik potansiyellerinde farklılık gösteren heterojen bir lezyon grubunu kapsar. DCIS, ışık mikroskopuyla bakıldığında, çevredeki stroma içine

invazyon kanıtı görülmeyen ve meme duktal sistemindeki muhtemelen malign epitel hücrelerin proliferasyonu ile karakterize lezyondur (75). Duktal karsinoma in situ, radyolojik özellikler, morfoloji, biyolojik davranış ve memedeki anatomik dağılım yeri açısından yerinde lobüler karsinoma in situdan farklıdır.

DCIS lezyonlarının sınıflandırılmasında kullanılan geleneksel yöntem öncelikle tümörün büyüme paternine dayanmaktadır ve beş ana tipe ayrılmaktadır (76, 77).

- Komedo tipi, tutulu alanların merkezinde belirgin nekroz ile karakterizedir. Nekrotik malzeme sıklıkla kalsifiye olur; bu kalsifikasyonlar mamografik olarak tespit edilebilir. Tümör hücreleri büyüktür ve nükleer pleomorfizm göstermektedir; mitotik aktivite belirgin olabilir. Komedo tipi daha sık invazyon ile ilişkilidir.



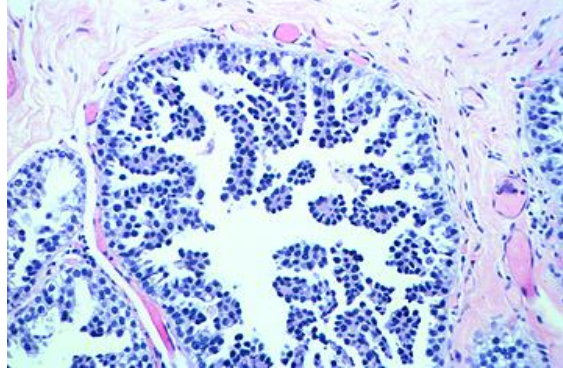
**Şekil 6: Komedo duktal karsinoma in situ (78)**



**Şekil 7: Kribriform duktal karsinoma in situ (78)**

- Kribriform tipi, stromaya müdahale etmeden sırt sırta salgı bezlerinin oluşması ile karakterizedir. Bu alt tipten oluşan hücreler tipik olarak küçük ila orta büyüklükte ve nispeten tek biçimli hiperkromatik çekirdeklere sahiptir. Mitozlar nadirdir ve nekroz, tekli hücreler veya küçük hücreli kümeler ile sınırlıdır.

- Mikropapiller tip, tutulan boşlukların temel membranına dik olarak yönlendirilen ve lümeneye yansıyan küçük hücre tutamları içerir. Mikropapilla, fibrovasküler çekirdeklerden yoksundur. Bu DCIS tipini içeren hücreler genellikle küçük ila orta boylardadır ve çekirdekler yaygın hiperkromazi gösterir; Mitozlar nadirdir.



**Şekil 8: Mikropapiller duktal karsinoma in situ (78)**

Papiller tip, mikropapiller varyantın aksine fibrovasküler göbekler gösteren ve dolayısıyla gerçek papiller oluşturan tümör hücrelerinin intralüminal uzanımlarını gösterir. Papiller DCIS varyantı, intrasistik papiller karsinom, tek veya kistik olarak dilate olan bir alanda primer olarak veya sadece mevcut tümör hücreleri ile karakterizedir (79).

Bazı yazarlar DCIS için alternatif sınıflandırma sistemleri önermişlerdir (80). Her ne kadar farklı terminoloji kullansalar da hepsi esas olarak üç ana DCIS kategorisinin (yani, yüksek, orta ve düşük dereceli) tanımlanmasına sahiptir. Nükleer derece, nekrozun varlığı veya yokluğudur.

- Yüksek dereceli lezyonlar tipik olarak anöplöidi gösterir. Östrojen ve progesteron reseptörleri içermez ve yüksek proliferatif bir hıza sahiptir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) onkogeninin aşırı ekspresyonu, p53 tümör supresör geninin mutasyonları ile birlikte protein ürünü birikimi ve stromadaki anjiyogenez ile karakterizedir.

- Düşük dereceli lezyonlar tipik olarak diploid yapı gösterir. Östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olup, düşük proliferatif orana sahiptir. Nadiren HER2 / neu veya p53 onkogenlerinde anormallikler bulunur veya hiç bulunmaz.

- Histolojik olarak orta derece olarak sınıflandırılan lezyonlar, bu biyolojik belirteçlerdeki değişiklik sıklığı bakımından yüksek ve düşük dereceli lezyonlar arasında da orta düzeydedir.

Bu sınıflandırma sistemlerinin biyolojik prognostik belirteçlerle korele olduğu ve meme koruyucu cerrahi tedavisinden sonra kanserde nüksetmesi muhtemel olan hasta gruplarını öngördüğü görülmektedir (80, 81).

1997 yılında, DCIS'in sınıflandırılması konusunda bir uzlaşmaya varılması amacıyla bir konferans düzenlenmiştir (82). Panel herhangi bir sınıflandırma sistemine onay vermemiş olsa da, nükleer sınıf, nekroz varlığı, hücre polarizasyonu ve mimari desen (ler) dahil olmak üzere DCIS lezyonlarının patoloji raporunda bazı özelliklerin rutin olarak belgelenmesini önermişlerdir.

**İnfiltrate duktal karsinom;** invaziv lezyonların % 70-80'ini oluşturan en yaygın invaziv meme kanseri türüdür. Aynı zamanda özel tipte olmayan infiltrate karsinom veya başka şekilde tanımlanmamış infiltrate karsinom olarak da adlandırılır (NOS).

Patolojik değerlendirmede bu lezyonlar karakteristik olarak düzensiz, yıldız şeklini oluşturmuş çevresindeki dokuyu düzensiz biçimde istila eden sert, gri-beyaz, kumlu kütlelerdir. Malign huylu hücreler, meme parankimine sızdıklarında fibröz bir tepkiye neden olurlar. Bu reaksiyon, büyük ölçüde, tipik invaziv karsinomların klinikte ortaya çıkan kaba ve palpe edilebilir kütesini oluşturur. Aynı zamanda radyolojik görüntülemelerde meme yoğunluğundan ve sonografik görüntülemelerde katı özelliklerinden sorumludur.

İnfiltrate duktal karsinomlar, mimari ve sitolojik özelliklerin kombinasyonunu içeren üç alt gruba ayrılır. Üç parametreye dayanan bir puanlama sistemi kullanılarak değerlendirilir (83).

- İyi differansiye- İyi differansiye tümörlerin, stroma içine sızan hücreleri vardır. Çekirdekler mitotik aktivite kanıtı az veya hiç göstermez.
- Orta differansiye- Orta derecede differansiye tümörlerin, glandüler farklılaşmalarla stroma içine sızan hücreleri vardır. Bazı nükleer pleomorfizmalar ve az bir mitotik aktivite vardır.
- Kötü differansiye- Kötü differansiye tümörler, gland yapısı olmayan neoplastik hücrelerin yuvalarından oluşur. Belirgin nükleer atipi ve kayda değer bir mitotik aktivite vardır.

**İnfiltrate lobüler karsinomlar;** invaziv lezyonların yaklaşık yüzde 5 ila 10' unu oluşturan ikinci en yaygın invaziv meme kanseri türüdür.

Amerika Birleşik Devletleri'nde lobüler kanserin görülme oranları, duktal karsinom görülme oranlarından daha hızlı artmaktadır. Postmenopozal hormon



tedavisine bağlı olarak görülen kanser riski lobüler karsinomda, duktal kansere oranla daha gcl bir ilişkisi vardır.

Bazı infiltrate lobüler karsinomlar, infiltrate duktal kanserlerinkine benzer bir makroskopik görünüme sahiptir. Çoğu durumda kitle lezyonu belirgin değildir ve eksize edilen meme dokusu normal veya sadece az miktarda sert bir yapıya sahip olabilir. Bu nedenle, invaziv lobüler karsinomun mikroskobik boyutu, brüt olarak ölçülenden önemli ölçüde daha büyük olabilir.

Farklı histolojik görünümleri ve farklı mamografik özelliklerine ek olarak, infiltrate lobular ve infiltrate duktal kanserler arasında belirgin prognostik ve biyolojik farklılıklar vardır:

- İnfiltrate lobüler karsinomlar, infiltrate duktal karsinomlardan daha yüksek oranda bilateral ve çok merkezli olma olasılığına sahiptir (84).
- İnfiltrate lobüler karsinomlar, yaşlı kadınlarda ortaya çıkar ve daha büyük ve iyi differansiye tümörlerdir (84, 85). Kural olarak, invaziv lobüler karsinomlar, zaman zaman değişken ekspresyon gösteren varyantı olan lezyonlar görülse de östrojen reseptörü (ER) -pozitifdir.
- İnfiltrate lobüler karsinomlar periton, meningesler ve gastrointestinal sistem gibi olağandışı yerlere metastaz yapar (86).

**Tübüler karsinomlar;** mamografi öncesi dönemde nispeten daha nadir görülür. Tübüler karsinom, stromayı infiltrate eden tübüler veya glandüler yapıların varlığı ile karakterizedir. Bu lezyonlar, infiltrate duktal karsinomlara kıyasla nispeten olumlu bir prognoza sahiptir ve metastazları nadirdir (87-89).

**Müsinöz karsinomlar;** invaziv meme kanserlerinin yüzde 1-2'sini oluşturur. Yaşlı hastalarda daha sık görülür. Bu lezyonlar genel olarak meme muayenesinde yumuşak jelatinimsi bir görünüme sahiptir ve iyi sınırlı olma eğilimindedirler. Prognozu tubuler meme karsinomları gibi iyidir (87-89).

**Medüller karsinomlar;** invaziv meme kanserlerinin yüzde 1-10'unu oluşturur. Medüller karsinomlar makroskopik incelemede iyi sınırlanılmış ve genellikle kanama veya nekroz alanları ile birlikte görülür.

## 2.7. MEME KANSERİNDE EVRELEME

Tümör evreleme sistemleri, kanserin yayılımı ve ciddiyeti hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Günümüzde Dünya’da ve ülkemizde American Joint Committee on Cancer (90)’in biçimlendirdiği TNM (Tümör çapı, Nod, Metastaz) sistemi kullanılmaktadır. TNM Evreleme Sistemi’nde tümörleri sınıflamak için kullanılan kriterler; tümör boyutu (T), aksiller lenf nod yayılımı (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M) (90).

### 2.7.1. Primer Tümör

- Tx- Primer tümör değerlendirilemiyor.
- T0- Primer tümör kanıtı yok.
- Tis- Karsinoma in situ
  - Tis (DCIS)- Yerinde Ductal karsinomu.
  - Tis (Paget)- Meme başının Paget hastalığı invaziv karsinom ve / veya DCIS ile ilişkili değildir.
- T1- Tümör  $\leq$  20 mm
  - T1mi- Tümör  $\leq$  1 mm
  - T1a – Tümör  $>$  1 mm, fakat  $\leq$  5mm
  - T1b – Tümör  $>$  5 mm, fakat  $\leq$  10mm.
  - T1c – Tümör  $>$  10 mm fakat  $\leq$  20 mm
- T2 – Tümör  $>$  20 mm fakat  $\leq$  50 mm.
- T3 – Tümör  $>$  en büyük boyutta 50 mm.
- T4- Göğüs duvarına ve / veya cilde doğrudan yayılma gösteren herhangi bir boyutta tümör (ülserasyon veya makroskopik cilt nodülleri).
  - T4a – Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım
  - T4b- İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan cildin ülserasyon ve / veya ipsilateral uydu nodülleri ve / veya ödem (peau d'orange dahil).
  - T4c – T4a ve T4b ile birlikte

- T4d- Enflamatuvar karsinom

Sadece dermisin istila etmesi T4 olarak nitelenmez.

### 2.7.2. Lenf Nodülleri

Bölgesel lenf nodları (N)- Lenf nodu sınıflandırma kriterleri, nodların klinik olarak mı yoksa patolojik olarak mı değerlendirildiğine bağlı olarak değişir. Ayrımı yapmak için cN veya pN kullanılır. Patolojik sınıflandırma mümkün olduğunda tercih edilir.

Bölgesel lenf nodlarının klinik sınıflandırması

- cNX- Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemez (örn. Önceden kaldırılmış).
- cN0- Bölgesel lenf nodu metastazı yok (görüntüleme veya klinik muayene ile değil).
- cN1 - İpsilateral level I, II düzeyinde hareketli.
  - cN1mi - Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, ancak 2,0 mm'den büyük değil).
- cN2 - Klinik olarak belli olmayan ve ipsilateral aksilla level I, II aksiller lenf bezlerine metastaz.
  - cN2a – Birbirine veya diğer komşu yapılara yapışık fikse ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarına metastaz.
  - cN2b - Yalnızca ipsilateral internal mammarian lenf düğümlerinde ve klinik olarak belirgin aksiller düğüm metastazlarının yokluğunda metastaz.
  - cN3 - İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
    - cN3a - ipsilateral infraklaviküler lenf nodu (larına) metastaz.
    - cN3b - İpsilateral internal mammarian lenf bezleri ve aksiller lenf bezleri üzerinde metastaz.
    - cN3c - ipsilateral supraklaviküler lenf düğümlerinde metastaz.

- CNX kategorisi, bölgesel lenf nodlarının daha önce cerrahi olarak çıkarıldığı veya aksilla ile ilgili fiziksel muayenenin belgelenmediği durumlarda kullanılır.

cN1mi nadiren kullanılır, ancak tümör rezeksiyonu öncesinde sentinel nod biyopsisi yapılan durumlarda (örneğin neoadjuvan tedavi edilen bazı durumlarda) uygun olabilir.

**M**; uzak metastaz, **Mx**; Değerlendirilemeyen uzak metastaz, **M0**; Uzak metastaz yok, **M1**; uzak metastaz var.

**Tablo 1: AJCC (American Joint Comission on Cancer) kanser evreleme sistemi (90).**

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	Tmic T1	N0 N0	M0 M0
<b>IIA</b>	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
<b>IIB</b>	T2 T3	N1 N0	M0 M0
<b>IIIA</b>	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
<b>IIIB</b>	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
<b>IIIC</b>	T1-4	N3	M0
<b>VI</b>	T1-4	N0-3	M1

## 2.8. MEME KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

**Fizik muayene;** her iki meme, boyun, göğüs duvarı ve aksilla incelenmesi yapılmalıdır. Meme muayenesi, memelerin hormonal stimülasyonun en aza indiği dönemde yapılmalı yani premenopozal kadınlarda adetlerin başlangıcından genellikle yedi ila dokuz gün sonradır. Klinik olarak şüpheli bir kitlenin değerlendirilmesi, adet döngüsünün aşamasından etkilenmemelidir.

**İnspeksiyon;** hasta hem dik hem de sırtüstü yatar pozisyonda muayene edilmelidir. Meme muayenesi hasta, oturduğu pozisyonda ve kolları gevşetilerek başlamıştır. Daha sonra hastaya kollarını başının üstünde kaldırması istenir, böylece göğüslerin alt kısmı kontrol edilebilir. Son olarak, hasta, diğer tüm retraksiyon alanlarının görselleştirilebilmesi için göğüs kaslarına kasılması için ellerini kalçalarına koymalı ve bastırılmalıdır. Memenin muayenesi şunları içerir:

- **Asimetri;** genel meme yapısına bakılır.
- **Cilt değişiklikleri;** Kararma, çekinti, ödem, ülserasyon, eritem veya pullu, kalınlaşmış, ham cilt gibi ekzematöz görünüm olup olmadığını kontrol edilmelidir.
- **Meme ucu;** simetri, meme başı akıntısı veya kabuklanma değerlendirilmelidir.
- **Palpasyon;** bölgesel lenf bezlerinin ve göğüslerin palpe edilmesi gerekmektedir.
- **Bölgesel lenf nodu muayenesi;** hasta otururken servikal, supraklaviküler, infraklaviküler ve aksiller nod bölgesel lenf nodları incelenir. Yumuşak, hareketli veya sert, sert, hassas, sabit olsun, elle tutulabilir nodların varlığını ve özelliklerini not etmek önemlidir.

• **Meme muayenesi;** hasta hala oturma pozisyonundayken, memesini bir elinizle nazikçe desteklerken ve diğer elinizle memelerin muayenesi yapılır. Muayene, hasta yatar pozisyonda, ipsilateral kol başının üstünde kaldırarak devam edilir. Bu, denetçinin göğüs dokusunu hastanın göğüsüne yassılaştırmasını sağlar. Tüm memenin, eksene doğru lateral olarak uzanan, Spence'nin aksiller kuyruğunu içeren meme dokusu da dahil olmak üzere incelenmesi gerekir. Tüm meme dokusunun muayeneye

dahil edildiğinden emin olunmalıdır. Muayene tekniği, eşmerkezli daireler, radyal bir yaklaşım veya dikey şeritler kullanarak sistematik olmalıdır. Hafif, orta ve derin baskı ile dairesel hareketler, her seviyede meme dokusunda palpasyon sağlar. Bir el memeyi stabilize ederken, diğer el muayeneyi yapmak için kullanılır.

## **2.9. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

### **2.9.1. Mamografi**

Mamografi memenin temel görüntüleme yöntemidir. Mamografi tarama amaçlı uygulanmasının yanında tanısal amaçla da yaygın kullanılır. Tanısal amaçlı mamografi klinikte ele gelen kitle, ağrı, meme başında görülen akıntı gibi durumlarda kullanılır. Mamografinin tanı değeri meme yapısına göre değişmektedir. Yağ oranı yüksek bir memede mamografi duyarlılığı % 100'e yaklaşırken, parankim ve stromadan zengin daha az yağlı bir memede tanı değeri düşer. Hastanın şikayeti tek taraflı olmasına rağmen bilateral meme parankimi karşılıklı olarak değerlendirileceğinden bilateral mamografi çekilmelidir (19). Mamografi taramasında bir anormallik bulunursa, daha fazla karakterizasyon için tamamlayıcı mamografik görünüm ve ultrason kullanılmalıdır.

#### **2.9.1.1. Meme kanserinin mamografik özellikleri**

Meme kanserine işaret eden iki genel mamografik bulgu vardır. Bunlardan biri yumuşak doku kitleleri, diğeri ise şüpheli mikrokalsifikasyonlardır.

- Yumuşak doku kütlesi / mimari yapıda bozulma- Malignitenin en belirgin mamografik özelliği spiküle kontürlü yumuşak doku kitlesidir; bu lezyonların yaklaşık yüzde 90' nı invaziv kanseri temsil eder.

- Mikrokalsifikasyonlar erken meme kanserinin en duyarlı mamografik bulgusudur. Palpe edilemeyen meme kanserlerinin % 50 ye yakını sadece mikrokalsifikasyonlar ile tespit edildiği görülmüştür (19).

Kalsifiye olmamış kanserlerin yaklaşık üçte biri spiküle kitleler olarak görünür. Mamografi raporlarında terminoloji standardizasyonu ve kitle lezyonlarının standart kriterlere göre kategorizasyonu için 1993 yılında Amerikan Radyoloji Derneği

tarafından ‘Breast Imaging Reporting and Data System ’ (BIRADS) geliştirilmiştir (91).

### **2.9.1.2. BI-RADS - (Breast Imaging Reporting and Data System) Meme Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi**

**Kategori 0:** İlave görüntüleme yöntemleri gerekir.

**Kategori 1:** Normal mamografi. Memeler simetrik olup, kitle, yapısal distorsiyon, şüpheli mikrokalsifikasyon yoktur.

**Kategori 2:** Benign bulgular. Negatif bir mamogramdır. Kalsifiye fibroadenomlar, yağ kisti, lipom, galaktosel, hamartom gibi lezyonlar görülebilir.

**Kategori 3:** Muhtemelen benign bulgular. Büyük olasılıkla benign özelliklere sahip, ancak çok düşük olasılıkla malign olma ihtimali olduğu için stabil olduğunu göstermek için izlem gerektiği düşünülen bulgulardır.

**Kategori 4:** Şüpheli bulgular. Meme kanseri açısından karakteristik görünümüne sahip değildir, ancak malign olmaları kuvvetle olası lezyonlardır.

4A: hafif derecede kuşkulu

4B: orta derecede kuşkulu

4C: ileri derecede kuşkulu

**Kategori 5:** Yüksek olasılık ile malignite düşündürülen bulgular. Mamografi histolojik tanı vermese de morfolojisi tipik olup malign olma olasılığının çok yüksek olduğu bulgulardır. Doku tanısı elde edilmelidir.

**Kategori 6:** Malign olduğu bilinen (biyopsi ile verifiye) ancak henüz kesin tedavi uygulanmamış olgulardır.

### **2.9.2. Ultrasonografi**

Ultrason, elle palpe edilebilen veya mamografik olarak tespit edilen solid ve kistik meme kitleleri arasında ayırım yapmak için kullanılabilir. Esas olarak mamografiye yardımcı yöntemdir. Ek olarak, aksillanın ultrason ile değerlendirmesi aksiller metastazlar için şüpheli lenf düğümlerini tespit etmek için kullanılabilir. Ultrason, memedeki veya aksilladaki şüpheli alanların girişimsel prosedürleri için rehberlik sağlar.

### **2.9.2.1. Meme Ultrasonografisi**

Memenin ultrasonografisi (US) mamografiye önemli bir yardımcı yöntemdir. Meme kanseri olduğundan şüphelenilen hastalarda, meme US en çok aşağıdaki durumlarda yararlıdır:

Mamografik olarak algılanan bir kütleyi solid kistik ayrımını yapmada yardımcıdır. Solid kitlelerde benign veya malign olarak nitelendirmeye yardımcı olabilir. Yapılan bir çalışmada, ultrasonografinin solid kitleye yaklaşımında, maligniteye duyarlılığı yüzde 98,4 negatif prediktif değeri % 99,5 olduğundan sözü edilmiştir (92). Başka diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (93, 94). US incelemeyi yapan kişiye bağımlı olması ve mikrokalsifikasyonları göstermemesi nedeniyle yalnız başına kullanılmamasına neden olmuştur. Ultrasonun en önemli yararlarından biri de kistik-solid ayrımını yapmasıdır (95).

### **2.9.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme**

Meme magnetik rezonans görüntüleme son dönemlerde seçilmiş bazı hastalarda meme kanserinin tanı ve tedavi şeklinin belirlenmesinde önemli bir görüntüleme yöntemi olmuştur. Meme MRG, US ve MMG den farklı olarak meme lezyonlarının şekil, boyut, sınır yapısı gibi morfolojik özelliklerinin yanı sıra, meme parankimi ve parankim zemininde kitle lezyonlarının perfüzyon karakteristiklerindeki gösterebilmektedir (96).

#### **2.9.3.1. Meme Magnetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları**

Bazı endikasyonlar için meme MRG'nin kullanımı uygun bulunmuşken, bazıları halen araştırılmaktadır. Meme MRG silikon implant bütünlüğünün değerlendirilmesi, gizli primer meme kanserlerinin tanısı, yeni tanı konulmuş meme kanseri hastalarında hastalık derecesinin belirlenmesi, neoadjuvan kemoterapiye yanıtın cevabı, nüks tanısı, yetersiz klinik veya mamografi bulguları ve yüksek riskli hastaların taranmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

- Primeri bilinmeyen metastatik lezyonların değerlendirilmesi;
  - Meme MRG, belirgin primer meme lezyonu olmayan, aksiller lenf nodlarında metastatik hastalık olan bir hastayla ortaya çıktığında gizli



primer meme kanserinin tespitinde faydalıdır. Bazı gözlemsel seriler, meme MRG'nin, aksiller adenokarsinom ile başvuran kadınların çoğunda primer meme kanserini tespit edebileceğini göstermiştir.

- Yeni tanı konmuş meme kanseri hastalarının preoperatif değerlendirilmesi;
- Şüpheli bir meme kanserinin değerlendirilmesi;
  - Operasyon adayı olmayan bir hastada şüpheli klinik veya mamografik / ultrasonik muayenenin klinik ortamında yararlı olabilir.
- Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın ölçülmesi;
  - Aynı zamanda primer veya preoperatif sistemik tedavi olarak da adlandırılan Neoadjuvant sistemik tedavi, yerel olarak gelişmiş meme kanserli kadınlarda, kanserin boyutunu küçültmek ve muhtemelen meme dokusu korumasını sağlamak için kabul edilen bir yaklaşımdır.
- Meme koruyucu cerrahi sonrası rekürrens ve post op cerrahi sınır değerlendirilmesi;
  - Meme kanserli hastaların yaklaşık yüzde 10 ila 15'inde meme koruyucu cerrahi sonrası 10 yıl içerisinde lokal bir nüks geliştirecektir. Meme MRG, mamografi ve / veya ultrason ile fizik muayene ve görüntülemenin yorumlanması zor olan durumlarda, cerrahi skar ve radyasyon değişikliklerini meme kanseri rekürrensinden farklılaştırmak için kullanılabilir (97).
- Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapiye cevabın değerlendirilmesinde;
- Meme protez değerlendirmesinde;
  - Meme implantları meme kanserinin cerrahi olarak tedavisinden sonra veya kozmetik amaçlı kullanılmaktadır. MRG' de protez değerlendirilmesi için geliştirilmiş özel görüntüleme sekansları mevcut olup, bu nedenle implant değerlendirilmesinde önemli bir yeri vardır (19).

#### 2.9.4. Biyopsi

Meme kanserinin kesin tanısı biyopsi ile konulur. Meme biyopsisi yöntemleri arasında cilt punch biyopsisi, ince iğne aspirasyonu (FNA), core iğne biyopsisi (CNB) ve cerrahi biyopsi bulunur. Genel olarak perkütan biyopsi birinci basamak yaklaşım olarak yapılmalı ve ardından kesin cerrahi uygulanmalıdır.

**Cilt punch biyopsisi;** punch biyopsi cihazı kullanan küçük bir cilt biyopsisi ile iyi huylu ve kötü huylu cilt değişiklikleri arasında ayırım yapabilir. Paget hastalığı veya cilt tutulumlu invaziv meme kanser ile ilgili endişeler varsa punch biyopsisine ihtiyaç duyulabilir.

**İnce iğne aspirasyonu;** FNA biyopsisi, 10 - veya 20 ml'lik bir şırınga ve 23 ila 27 gauge bir iğne ile gerçekleştirilir. Şırınga üzerinde negatif basınç oluşturulurken, kütle içinde ileri geri ilerletilir aynı zamanda bükülme hareketi ile biyopsi alınmış olur. Örnek daha sonra bir sitopatolog tarafından değerlendirilmek üzere CytoLyt çözeltilisine atılır. FNA biyopsisinin gerçekleştirilmesi için bir başka teknik de, pistonun şırıngadan çıkarıldığı, iğne ve şırınga (pistonu olmadan) kütleden ileri ve geri geçirildiği Fransız tekniğidir. İğne memeden alınır ve piston daha sonra değiştirilir ve numuneyi çıkarmak için kullanılır.

**Kor iğne biyopsisi;** tru cut tipik olarak lokal anestezi altında yapılır. Deriye lokal anestezik infiltrasyonundan sonra, kor biyopsi iğnesinin sokulduğu küçük bir cilt insizyonu yapılır. İİAB ile karşılaştırıldığında doğru tanı oranı yüksek, yetersiz tanı oranı düşüktür.

**Cerrahi biyopsi;** genel olarak, ilk meme biyopsi yöntemi olarak kullanılmamalı ve vakaların yüzde 10'undan fazlasında gerekli olmamalıdır (98). Cerrahi biyopsi lezyonun tamamını (eksizyonel biyopsi) veya bunun sadece bir kısmının (insizyonel biyopsi) çıkarılması ile olur.

**Eksizyonel biyopsi;** lezyonun kor iğne biyopsisine uygun olmadığı veya KİB'nin sonucunun atipik veya diyagnostik olmayan / belirsiz olduğu, görüntüleme sonuçlarıyla uyumsuz olduğu veya yüksek riskli anormallikler verdiği durumlarda kullanılır (atipik hiperplazi, radyal skar, papilloma veya in situ lobüler karsinom).

**Tel işaretleme;** eksizyon gerektiren ancak palpe edilemeyen lezyonları olan kadınlarda, tel ile lokalizasyonun ardından cerrahi eksizyon sık kullanılan bir tekniktir.

**Roll (radionuclide guided occult lesion localization);** palpe edilemeyen lezyonlarda tel ile işaretlemeye alternatif olarak en çok kullanılan yöntemdir.

## **2.10.MEME KANSERİNDE TEDAVİ**

### **2.10.1.Erken Evre Meme Kanseri**

Genel olarak, erken evre meme kanseri olan hastalar, primer cerrahi (lumpektomi veya mastektomi) uygular. Kesin lokal tedavinin ardından, tümör boyutu, evresi, çıkarılan lenf nodu sayısı, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörleri ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) reseptörü gibi primer tümör özelliklerine göre adjuvan sistemik tedavi önerilebilir.

### **2.10.2.Meme Koruyucu Cerrahi**

Meme koruyucu cerrahi (MKC), meme koruyucu cerrahi (yani lumpektomi) artı radyasyon tedavisinden (RT) oluşur. MKC'nin hedefleri mastektominin sağkalım eşdeğerini sağlamak, kozmetik olarak kabul edilebilir bir meme görünümüne sahip olmak ve tedavi edilen memede düşük bir nüks oranını sağlamaktır. MKC, invaziv meme kanserli hastalarda, onkolojik sonuçtan ödün vermeden memelerini korumasını sağlar. Başarılı MKC tedavisi denebilmesi için, tümörün tamamen cerrahi olarak çıkarılması (negatif cerrahi sınırlarla) ve ardından RT tedavisi verilerek tamamlanmasıdır.

#### MKC için Mutlak Kontraendikasyonlar

- Enflamatuar meme kanserinin klinik teşhisi, geniş cilt tutulumu veya dermal lenfatiklerin tutulum varlığı,
- Tek bir insizyon ile çıkarılamayacak, memenin ayrı kadrantlarında bulunan iki veya daha fazla primer tümör varlığı,
- Görüntülemelerde (MMG veya MRI) diffüz malign görünümde mikrokalsifikasyon varlığı,

- Daha önce RT tedavisi görmüş olmak (örn: Hodgkin Hastalığı).
- Gebelikte, meme ışınlanması mutlak bir kontraendikasyondur. Bu nedenle, ilk trimesterde teşhis edilen meme kanseri mastektomi ile tedavi edilmelidir. İkinci veya üçüncü trimesterde teşhis edilen meme kanseri'ne MKC ile takiben adjuvan kemoterapi verilebilir. Üçüncü trimesterde geç tanı konmuş meme kanseri için, MKC yapılması mümkün olabilir ve doğumdan sonrasına kadar radyoterapi ertelenir.
- Yeniden eksize etme girişimlerine rağmen kalıcı olarak pozitif cerrahi sınırdır.

#### MKC için Rölatif Kontraendikasyonlar

- Yumuşak doku hastalığı (örn: Skleroderma, Sjögren Hastalığı, Sistemik Lupus, Romatoid Artrit)
- Tümör boyutu (örn: Küçük meme volümünde büyük tümör)

#### **2.10.3.Mastektomi**

Meme koruyucu tedaviye uygun olmayan hastalar, mastektomiye tercih eden hastalar ve meme kanseri riskini azaltmak için profilaktik amaçlı durumlarda mastektomi endikedir.

Mastektomi, meme dokusunun tam cerrahi rezeksiyonudur. Çoğu durumda, mastektomi ayrıca meme başı-areolar kompleksinin ve göğüs fasyasının çıkarılmasını da içerir. Mastektomi çeşitleri radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi, cilt koruyucu mastektomi ve meme başı-areolar koruyucu mastektomi içerir. Mastektomi tipleri arasındaki farklar aşağıda açıklanmaktadır.

**Radikal mastektomi;** (Halsted mastektomi), memenin, üstündeki derinin, pektoralis majör ve minör kaslarının ve tüm aksiller içeriğin (seviye I, II ve III nodlar) blok olarak çıkarılmasını içerir. 30 yıl boyunca radikal mastektomi uygulanan 1438 kadını izleyen bir seride, sadece yüzde 13'ü kür ve yüzde 57'si meme kanserinden ölmüştür.

**Modifiye radikal mastektomi (MRM);** memenin, aksiller level 1 ve 2 lenf nodları ile birlikte pektoralis majör kasının altta kalan fasyasının tamamen çıkarılmasıdır.

**Cilt koruyucu mastektomi;** doğal meme derisinin çoğunun rezeke edilmediği cerrahi bir tekniktir. CKM, enflamatuvar meme kanserli kadınlar için dermal lenfatiklerin kanser hücresi tarafından istilasından dolayı kontrendikedir (99).

**Rt'nin rolü;** küratif meme cerrahisinden sonra kalan kanser hücrelerini yok etmek amacıyla kullanılmaktadır. MKC sonrası standart olarak tüm meme ışınlaması gerekmektedir. Aynı zamanda metastatik meme hastalığında semptomların giderilmesinde önemli bir görevi vardır. Kemik metastazlarında ağrı palyasyonu için kullanılır. Patolojik fraktür riskini azaltır.

#### **2.10.4.Sistemik Tedavi**

Sistemik tedavi, meme kanserinin endokrin tedavisi, kemoterapi ve / veya biyolojik terapi kullanılarak tıbbi tedavisini ifade eder.

Tümör özellikleri, hangi hastaların spesifik terapi türlerinden yararlanabileceğini tahmin eder. Örneğin, hormon reseptörü pozitif olan hastalar endokrin tedavisi kullanımından yararlanır. Ek olarak, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) -pozitif kanserli hastalar, HER2-yönelimli tedavi kullanılarak yapılan tedaviden fayda görürler.

Erken evre meme kanserli hastalar için tedavi, tümör özelliklerine, hasta durumuna ve hasta tercihlerine dayanır.

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan hastalar endokrin tedavi almalıdır. Ayrıca adjuvan kemoterapi almaları gerekip gerekmediği hastaya ve tümör özelliklerine bağlıdır.

Sistemik tedavi, eğer cerrahi operasyon öncesi verilirse buna neo adjuvan tedavi denir. Neoadjuvan tedavi lokal olarak büyük tümörü cerrahiye uygun hale getirmek amaçlı kullanılır. Sistemik tedavi cerrahi sonrası verilirse buna adjuvan tedavi denir.

## **2.11.MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Hastalık tanı anında veya hastanın tedaviden bağımsız olarak metastatik hastalık seyrinde çeşitli zamanlarda klinik sonuç hakkında bilgi sağlama yeteneğine sahip parametreler prognostik faktörler olarak adlandırılır.

Konvansiyonel prognostik faktörler; evre, aksillar lenf nodu tutulumu, tümör tipi, tümör çapı, histolojik grade, nükleer grade, lenfovasküler invazyon, karsinoma in situ komponentinin karakteri, karsinoma in situ komponent oranı, deri ve meme başı invazyonudur.

Modern tedavide östrojen ve progesteron reseptör durumu, onkoprotein ve tümör baskılayıcı genler, tümör angiogenezi, flow sitometri incelemeleri, proteaz durumu, proliferasyon indeksi gibi pek çok prognostik parametre ve prediktif değer kullanılmaktadır.

### **2.11.1.Evre**

Meme kanserinde evrelendirme, primer tümör (T), lenf nodu tulumu (N), ve uzak metastaz (M) değerlendirilmesi temeline dayanır. Transpektoral, internal mammarian ve servikal lenf nodlarının tutulumu uzak metastaz olarak değerlendirilir.

### **2.11.2.Aksillar Lenf Nodu Tutulumu**

Sağ kalım üzerine en önemli prognostik faktör aksillar lenf nodu tutulumudur. Aksillar tutulumu negatif olan hastalarında % 20-30'unda nüks gelişirken, aksillar nod tutulumu mevcut hastalarda bu oran % 70'lere ulaşmaktadır. Tutulan metastatik lenf nodu sayısı çok önemlidir. Dört ve dördün üzeri lenf nodu tutulumlarında prognoz kötü olarak seyreder. Metastatik lenf nodu sayısı yanında, metastatik lezyonun çapı, çevre, yumuşak dokulara yayılımı prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdendir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi, klinik olarak aksilla negatif invaziv meme kanserleri hastalarda aksillar disseksiyona bir alternatif olarak ortaya konulmuştur. Sentinel lenf nodu biyopsisi aksillar metastazı belirlemede sensitif ve spesifiktir. Günümüzde sentinel lenf nodu biyopsisi daha çok tercih sebebidir, aksillar disseksiyonun beraberinde getirdiği morbiditeyi azaltır. Ancak çalışmalarda, bu yöntemin hastalısız sağkalım üzerinde aksillar disseksiyona eşit olduğu gösterilmemiştir.

### 2.11.3.Tümör Çapı

Tümör çapı en önemli prognostik faktörlerden biridir ve lenf nodu tutulumu ile birlikte evrelemede kullanılır. Tümör çapının artması ile lenf nodu tutulumu arasında bir ilişki mevcuttur. Tümör çapı 2 cm ya da daha küçük olduğu durumlarda prognoz belirgin şekilde daha iyidir. Artan tümör çapı ve hacmiyle birlikte lenf nodunun tutulma oranı artmakta ve sağkalım üzerine negatif etki etmektedir. Tümörlerin çapı arttıkça agresif seyirli olmasının yanında agresif oldukları içinde çabuk büyümeleri söz konusudur (100).

### 2.11.4.Tümör Derece (GRADE)

Günümüzde en çok kullanılan dereceleme sistemi, Modifiye Bloom Richardson Derecesi'dir (MBRD). Bu sistemde tümör tubul formasyonu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı ayrı olarak değerlendirilir ve skorlanır. Elde edilen sonuca göre tümörün histolojik diferansiyasyonuna karar verilir (I-II-III). Medüller karsinom haricinde tüm invaziv meme karsinomlarında derecelendirme yapılabilir.

**Tablo 2: Modifiye Bloom Richardson Derecesi (MBRD) (101).**

ÖZELLİK		MBRD
TUBUL FORMASYONU	> % 75	1
	% 10-75	2
	< % 10	3
NÜKLEER PLEOMORFİZM	Küçük, düzenli, uniform	1
	Şekil ve boyut orta derece fark	2
	Şekil ve boyutta belirgin fark	3
MİTOZ SAYISI	0-9	1
	10-19	2
	>20	3

### **2.11.5.Lenfovaskuler ve Perinoral İnvazyon**

Lenfovasküler invazyon prognozu belirlemede önemlidir. Bu bulgu lenf nodu metastazı varlığında kuvvetli birliktelik gösterir ve kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilir. Dermal lenfatiklerde tümör varlığı inflamatuvar meme karsinomunun patolojik göstergesidir.

### **2.11.6.Steroid Reseptörler**

İnvaziv meme karsinomu tanısı alan biyopsi örneklerinde östrojen ve progesteron varlığının araştırılması, tedavi protokol uygulamasında standart bir uygulama haline gelmiştir.

### **2.11.7.C-ERBB-2**

C-erbB-2 epidermal bir protoonkogendir. Epidermal Growth Factor (EGF) ailesinden bir glikoprotein kodlamaktadır. C-erbB-2 primer meme tümörlerinde % 40-60 oranında pozitif bulunmaktadır. Bu protoonkogenin overekspresyonu kötü bir prognostik parametredir. C-erbB-2 aşırı ekspresyonun mitotik indeks ve aksillar metastatik lenf nodu tutulumu ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak meme kanserinde C-erbB-2 geni ile diğer prognostik faktörler ile aralarında ilişki ispatlanamamıştır. Bu yüzden negatif bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Genellikle hormon reseptörü negatif olan tümörlerde pozitif saptanmaktadır ve yanıtın zayıf olacağının göstergesidir.

### **2.11.8.p53**

p53 geni 17. kromozomda yerleşmiştir ve DNA'da oluşan hasarı ortadan kaldırmak üzere aktifleşir. Meme kanserlerinde p53 geninin aşırı ekspresyonu kötü prognostik bir faktördür. Meme kanserli hastaların % 20-30' unda p53 inaktivasyonu gözlenir. Meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda p53 ekspresyonu ile yüksek tümör derecesi, yüksek proliferasyon indeksi, ER ve PR negatifliği arasında yakın ilişki olduğu saptanmıştır.

## **2.12.MOLEKÜLER PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Prognostik faktörler arasında meme kanserinde hücre kinetik analizlerine güvenilir. Bu parametreler aksillar lenf nodu tutulumundan bağımsızdır.



### **2.12.1.Proliferatif Oran**

Proliferasyon, flow sitometri, mitotik sayımlar sırasında açığa çıkan sellüler proteinlerin saptanması ile ölçülebilir.

### **2.12.2.Kİ-67**

Tüm hücre siklusunda nükleer antijene karşı gelişen monoklonal antikordur. G0 fazına girebildiği için Ki-67 fraksiyon tayinlerinin bir tümörün proliferatif hücre komponenti ile ilgili anlamlı bilgi verebileceği düşünülebilir.

### **2.12.3.DNA**

DNA profili flow sitometrik analizle saptanabilir. DNA içeriğinin anormal derecesi DNA indeksi ile ifade edilir. Primer meme kanserli hastaların klinik gidişi ile korele değildir.

## **2.13.MEME KANSERİNDEN KORUNMA**

### **2.13.1.Birincil Korunma**

Değiştirilmesi mümkün olan risk faktörlerinin değiştirilebilmesi veya risk faktörlerinin ortadan kaldırılması esasına dayanır. Bu risk faktörleri üç grup altında toplanabilir. Genetik faktörler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile ilgili faktörlerdir (102). Meme kanseri riskini azaltmak için kanıtlanmış üç adet yaklaşım bulunmaktadır. Profilaktik ooforektomi, profilaktik mastektomi ve kemoprevensiyon olarak kullanılan tamoksifen kullanımınıdır.

Profilaktik cerrahi, genetik yatkınlığı olan kadınlara kanser oluşmadan uygulanabilir. Ooforektominin, 35 yaş altındaki kadınlarda meme kanser riskini % 60 kadar azalttığı gösterilmiştir. Bu yaşta yapılan cerrahi müdahale osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık risklerini arttırmaktadır. Yüksek risk grubundaki (BRCA-1 ve BRCA-2 taşıyıcı) kadınlarda profilaktik mastektomi yapılanlar ile yapılmayan kız kardeşleri karşılaştırılmış olup ortalama 14 yıllık gözlem sonucunda meme kanserine bağlı mortalitenin % 94 oranında azaldığı görülmüştür (103).Kemoprevensiyon, memede malignite görülmeden kimyasal ajanlar kullanılarak karsinogenezin durdurulması ya da yavaşlatılmasıdır. Yüksek risk taşıyan kadınlarda kullanılabilir. Düşük yağlı ve yüksek lifli gıdalarla beslenme, alkol tüketiminin azaltılması, spor

yapılması, 30 yaşından önce doğurma, emzirmenin devam ettirilmesi, uzun süreli oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisinde kaçınılması meme kanseri riskini önlemede önemlidir.

Küretaj, tüplerin bağlatılması, kahvenin meme kanseri ile ilişkisi değerlendirilememiştir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ETİK KURUL

Tez çalışmamız 08.01.2019 tarihinde 83045809-604.01.02 karar numarası ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirilerek onaylanmıştır.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 01.01.2016 ile 31.12.2018 tarihleri arasında yaşları 24 ile 82 arasında değişmekte olan meme kanseri tanısı alarak, meme koruyucu cerrahi uygulanmış, 129 olgunun ameliyat raporları, patoloji raporları ve dosyaları retrospektif olarak çalışmada incelendi. Olguların yaşları, tümörlerin boyutu, histolojik grade, histolojik tümör tipi, östrojen ve progesteron reseptörlerinin durumu, cerrahi sınır, cerb-B2 “overekspresyonu” olup olmaması ve Ki-67 proliferasyon indeksi yönünden olguların tüm bilgileri taranarak kaydedildi.

#### 3.2. OLGULAR

**Çalışmaya Alınma Ölçütleri:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğine meme kanseri tanısı ile meme koruyucu cerrahi uygulanmış hastalarda dosya bilgilerine ulaşılabilen hastalar, invaziv tümörlü hastalar ve tanı anında metastatik evrede olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

**Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:** Meme kanseri tanısı ile meme koruyucu cerrahi uygulanmış dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar, tanı anında metastatik evrede olan hastalar, neoadjuvan tedavi alan meme kanseri hastalar ve erkek meme kanserli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### 3.3. ÇALIŞMADA KULLANILACAK YÖNTEMLER

##### İstatistiksel Yöntemler

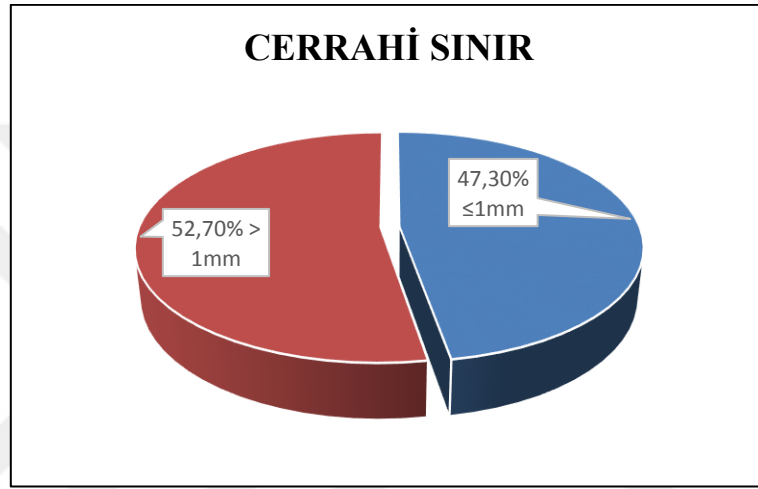
Çalışmada, tanımlayıcı istatistiksel analizler SPSS 21.0 (IBM Corp, Inc, New York, USA) (Statistical Package for Social Science) paket programı ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tamamlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma) hesaplanmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile incelenmiştir. Bağımsız ikili grupların

değerlendirilmesinde eğer normal dağılım şartı sağlandıysa Student-t testi, eğer normal dağılım şartı sağlanmadıysa, Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız ikiden fazla grupların değerlendirilmesinde ise Kruskal-Wallis testi ve nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher's Exact ki-kare testleri kullanılmıştır. Sonuçlar % 95 güven aralığında, p değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

Meme kanseri tanısı alarak, meme koruyucu cerrahi uygulanmış, 129 hastanın ortalama cerrahi sınır yakınlığı 5,0 mm (min. 1- maks.30) hesaplandı. Meme Koruyucu Cerrahi yapmak üzere kliniğimizde ameliyat edilen hastalarda yapılan tarama sonucu 129 hastadan cerrahi sınır yakınlığı  $\leq 1$ mm olan 61 hasta (% 47,3) ve cerrahi sınır yakınlığı  $> 1$ mm 68 hasta (% 52,7) değerlendirmeye alındı. Cerrahi sınır yüzde değerleri Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9: Cerrahi sınır yüzde değerleri

Meme kanseri tanısı alarak, meme koruyucu cerrahi uygulanmış, 129 hastanın ortalama yaşı 54,02 (min 24 - maks.82) hesaplandı. 39 yaş ve altı hastaların 16’sının ortalama yaşı 35 (min. 24 – mak. 39), 40 ve 60 yaş arası 75 hastanın ortalama yaşı 52 (min. 40 – mak. 60), 61 yaş ve üstü 38 hastanın ortalama yaşı 66 (min. 61 – mak. 82) olarak saptandı. Yaşların dağılım yüzdeleri Şekil 10’de gösterilmiştir.

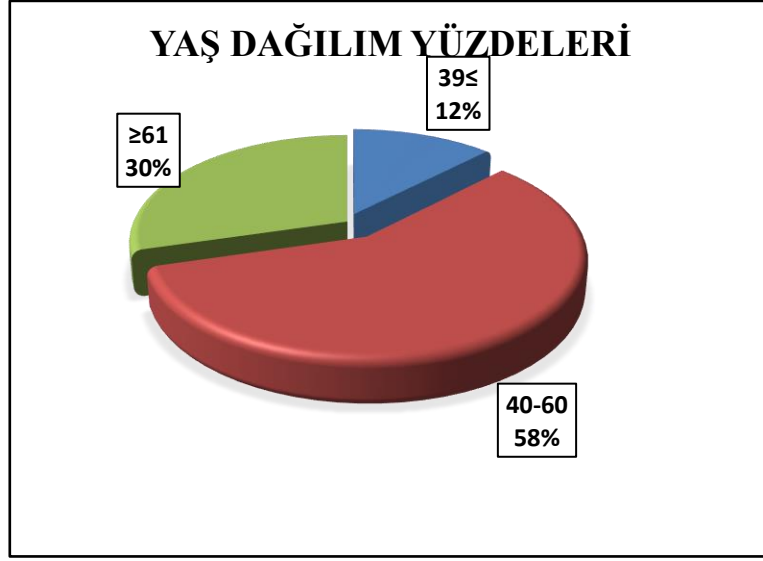
39 yaş ve altında hastaların 16’sı (% 12,4), 40 ve 60 yaş arası 75 hasta (% 58,1), 61 yaş ve üstü 38 hasta (% 29,5) olarak saptandı (Tablo 3). Cerrahi sınır  $> 1$ mm olan 68 hastada 39 yaş ve altında hastaların 10’nu (% 14,7), 40 ve 60 yaş arası 38 hasta (% 55,9), 61 yaş ve üstü 20 (% 29,4); Cerrahi sınır  $\leq 1$ mm olan 61 hastada 39 yaş ve altında hastaların 6’sı (% 9,8), 40 ve 60 yaş arası 37 hasta (% 60,7), 61 yaş ve üstü 18 hasta (% 29,5) olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki p değeri 0,690 bulundu (Tablo 4). Yaş gruplarına ait istatistiksel değerlendirmede  $p < 0,0001$  ileri derecede anlamlı bulundu (Tablo 5).

**Tablo 3: Olguların yaşa ilişkin özelliklerin dağılımı.**

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yaş</b>	<b>39 ≤</b>	16	12,4
	<b>40-60</b>	75	58,1
	<b>≥61</b>	38	29,5

**Tablo 4: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin yaş dağılımı.**

		<b>Cerrahi Sınır &gt;1mm</b>		<b>Cerrahi Sınır ≤1mm</b>		
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	<b>39 ≤</b>	10	14,7	6	9,8	0,690
	<b>40-60</b>	38	55,9	37	60,7	
	<b>≥61</b>	20	29,4	18	29,5	



**Şekil 10: Yaş dağılım yüzdeleri**

**Tablo 5: Yaş gruplarına ait istatistiksel dağılım.**

	n	AO	p
			0,0001**
	39 ≤	16	34
Yaş	40-60	75	51,44
	≥61	38	67,50

**\*\*p< 0,0001 ileri derecede anlamlı**

Hastaları tümör çaplarına göre sınıflandırdığımızda 4 (% 3,1) hasta T1a, 9 (% 7) hasta T1b, 41 (% 31,8) hasta T1c, 69 (% 53,5) hasta T2,6 (% 4,7) hasta T3 tümör boyutu derecesine sahipti (Tablo 6).129 hastanın ortalama tümör çapı 22,13 (min 2,40- maks 90,00) olarak hesaplandı. Cerrahi sınır > 1mm olan 68 hastanın ortalama tümör çapı 20 (min. 2,40 – mak.70); Cerrahi sınır ≤ 1mm olan 61 hastanın ortalama tümör çapı 21 (min. 3 – mak.90) olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,151 bulundu (Tablo 7). Tümör boyutu dağılım yüzdeleri Şekil 11’ de gösterilmiştir.

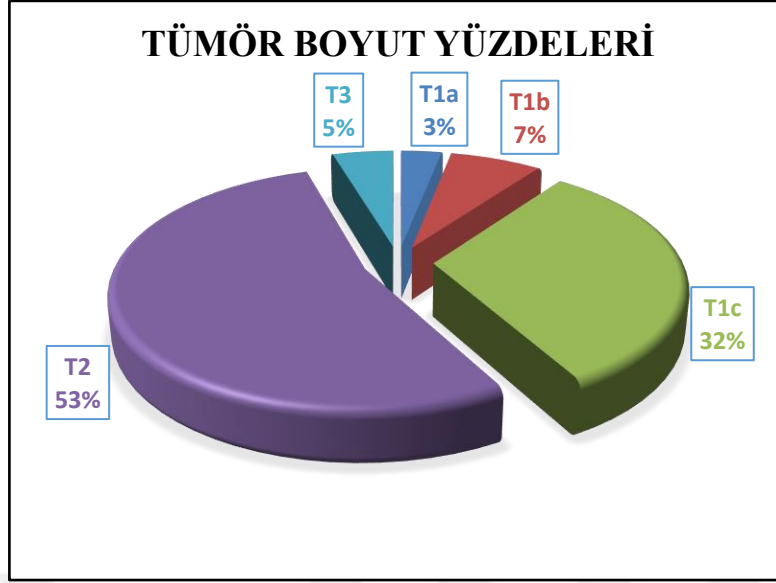
**Tablo 6: Olguların tümör boyutu derecesine ilişkin özelliklerin dağılımı.**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>T1a</b>	4	3,1
<b>T1b</b>	9	7,0
<b>Tümör boyutu derecesi T1c</b>	41	31,8
<b>T2</b>	69	53,5
<b>T3</b>	6	4,7

**Tablo 7: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin tümör boyut dağılımı.**

	<b>n</b>	<b>AO</b>	<b>P</b>
			0,151
<b>Cerrahi Sınır &gt;1mm</b>	68	20	
<b>Cerrahi Sınır ≤1mm</b>	61	21	



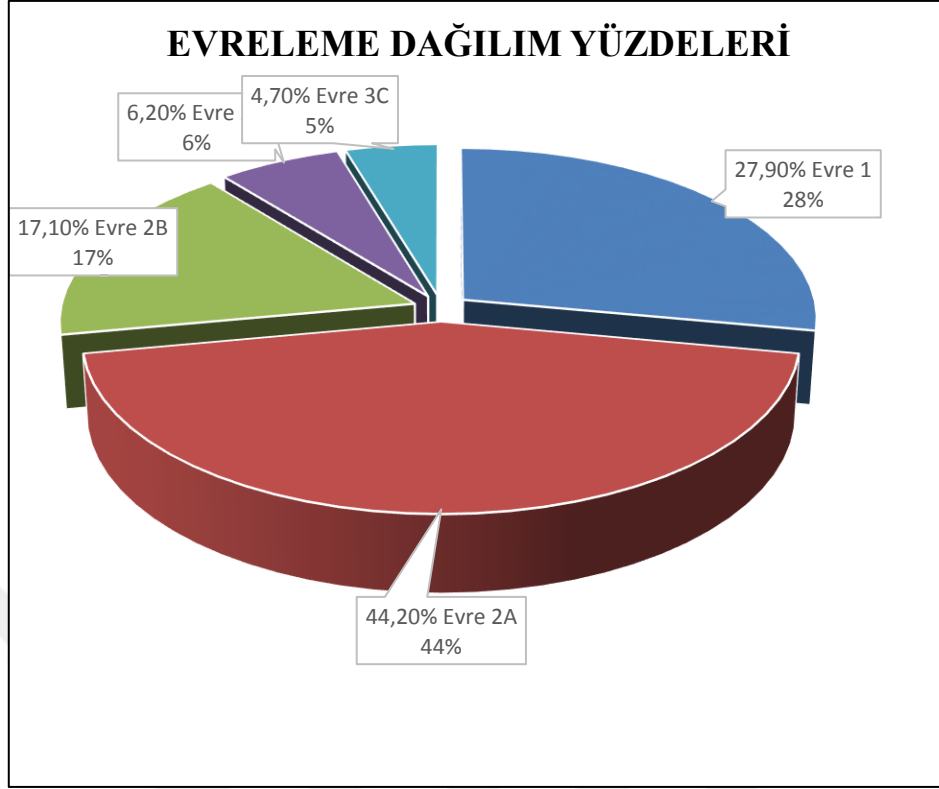


**Şekil 11: Tümör boyutu dağılım yüzdeleri**

Hastaları evrelere göre sınıflandırdığımızda 36 olgu (% 27,9) evre 1, 57 olgu (% 44,2) evre 2A, 22 olgu (% 17,1) evre 2 B, 8 olgu (% 6,2) evre 3A, 6 olgu (% 4,7) evre 3C dir (Tablo 8). Evreleme dağılım yüzdeleri Şekil 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 8: Olguların evrelerine ilişkin özelliklerin dağılımı.**

	n	%
<b>Evre1</b>	36	27,91
<b>Evre 2A</b>	57	44,2
<b>Evre 2B</b>	22	17,1
<b>Evre 3A</b>	8	6,2
<b>Evre 3C</b>	6	4,7



**Şekil 12: Evreleme dağılım yüzdeleri**

Cerrahi sınır  $> 1\text{mm}$  olan 22 hasta (% 32,4) evre 1, 27 hasta (% 39,7) evre 2A, 10 hasta (% 14,7) evre 2B, 5 hasta (% 7,4) evre 3A, 4 hasta (% 5,9) evre 3C; cerrahi sınır  $\leq 1\text{mm}$  olan 14 hasta (% 23,0) evre 1, 30 hasta (% 49,2) evre 2A, 12 hasta (% 19,7) evre 2B, 3 hasta (% 4,9) evre 3A, 2 hasta (% 3,3) evre 3C olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki p değeri 0,583 bulundu (Tablo 9).

**Tablo 9: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin evreleme dağılımı.**

		Cerrahi Sınır >1mm		Cerrahi Sınır ≤1mm		
		n	%	n	%	p
						0,583
	<b>Evre 1</b>	22	32,4	14	23,0	
	<b>Evre 2A</b>	27	39,7	30	49,2	
<b>Evreleme</b>	<b>Evre 2B</b>	10	14,7	12	19,7	
	<b>Evre 3A</b>	5	7,4	3	4,9	
	<b>Evre 3C</b>	4	5,9	2	3,3	

Tablo 10’da Meme Koruyucu Cerrahi yapılan olgularda, hormon reseptör durumunun her ikisi de pozitif, her ikisi de negatif ve de herhangi birisi pozitif olanları ve her bir hormon reseptör durumu gösterildi.

Cerrahi sınıra etkisi ayrı ayrı istatistiksel olarak da değerlendirildi (Tablo 11).

**Tablo 10: Hormon özelliklerin dağılımı.**

		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
				0,333
<b>ER</b>	<b>Pozitif</b>	106	82,2	
	<b>Negatif</b>	23	17,8	
				0,163
<b>PR</b>	<b>Pozitif</b>	100	77,5	
	<b>Negatif</b>	29	22,5	
				0,994*
<b>ER VE PR</b>	<b>Pozitif</b>	100	77,5	
	<b>Pozitif, Negatif</b>	6	4,7	
	<b>Negatif</b>	23	17,8	

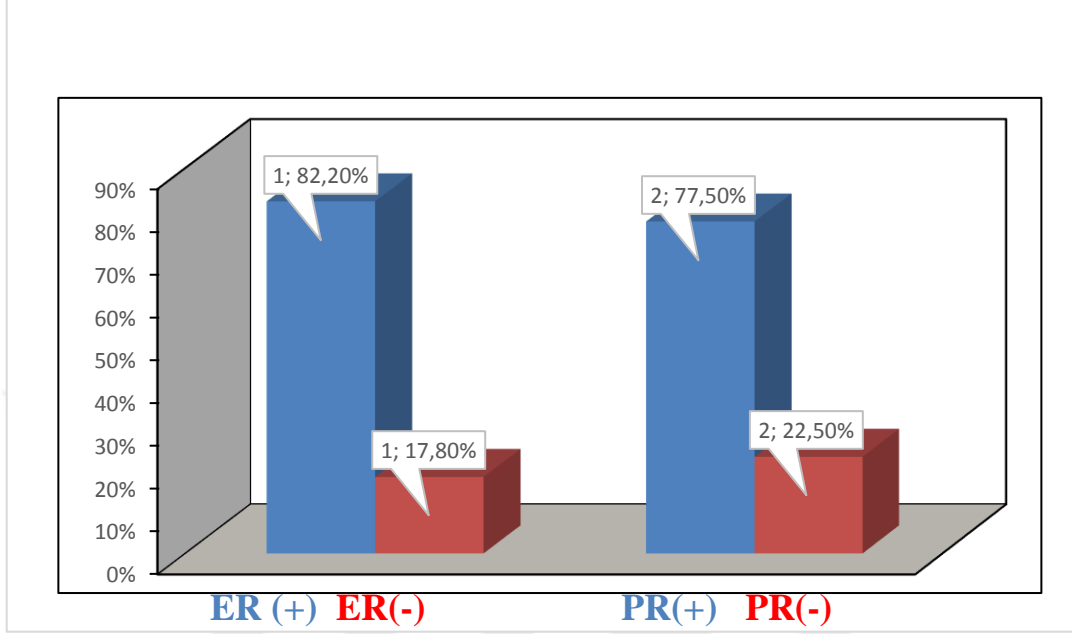
\*Fisher's Exact ki-kare

Östrojen düzeyleri 0 ila 100 arasında değişmekte olup ortalama 73,67 olarak saptanmıştır. Toplam olguların içinde 23 (% 17,8) hasta östrojen reseptörü (ER) negatif, 106 (% 82,2) hasta ER pozitif dir. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldığında  $p= 0,333$  bulundu.

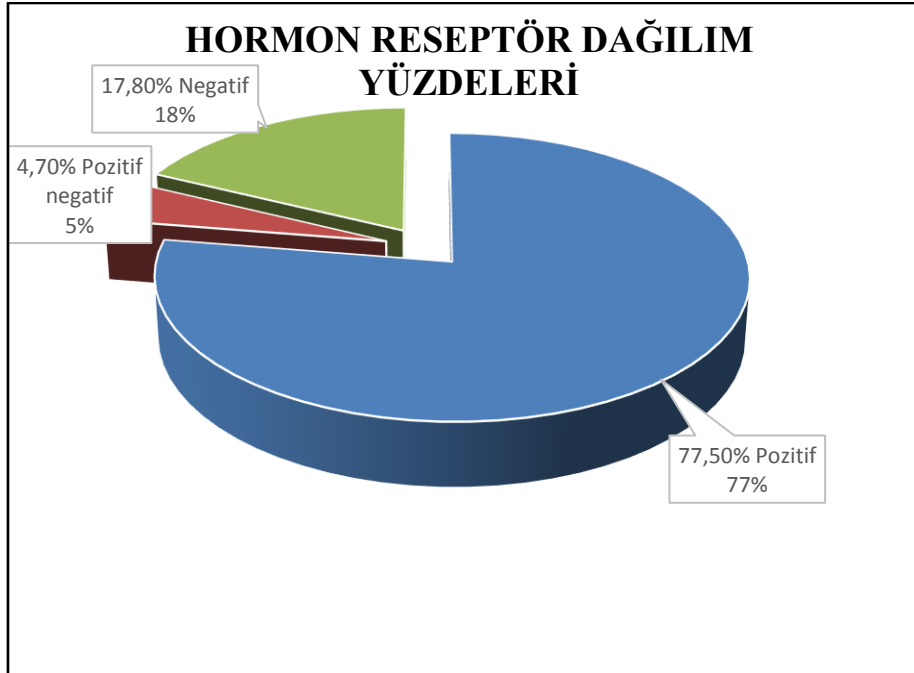
Progesteron düzeyleri 0 ila 100 arasında değişmekte olup ortalama 56,6 olarak saptanmıştır. Progesteron reseptörü (PR) olarak değerlendirdiğimizde, 29 hasta (% 22,5) negatif, 100 hasta (% 77,5) pozitif bulunmuştur. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldığında  $p= 0,163$  bulundu.

Hormon reseptörler durumunun her ikisi de pozitif 100 olguda (% 77,5), her ikisi de negatif 23 olguda (% 17,8) ve hormon reseptörlerinden biri pozitif (ER, diğeri negatif 6 olguda (% 4,7) olan hormon reseptör durumu gösterilmiştir. İstatistiksel

olarak gruplar karşılaştırıldığında, Fisher-Exact Probability Test (Freeman –Halton) uygulanarak  $p= 0,994$  bulundu (Tablo 10). Östrojen ve progesteron dağılımları Şekil 13’ de gösterilmiştir.



Şekil 13: ER ve PR dağılımları



Şekil 14: Hormon reseptör dağılım yüzdeleri

Hormon reseptör durumunun her ikisi de pozitif, her ikisi de negatif ve de herhangi birisi pozitif olanların dağılım yüzdeleri Şekil 14 'de gösterilmiştir.

**Tablo 11: Cerrahi sınıra göre Hormon Reseptör özelliklerin dağılımı.**

		Cerrahi sınır >1mm		Cerrahi sınır ≤1mm		p
		n	%	n	%	
0,150						
<b>ER</b>	<b>Pozitif</b>	59	55,7	47	44,3	
	<b>Negatif</b>	9	39,1	14	60,9	
0,288						
<b>PR</b>	<b>Pozitif</b>	56	56,0	44	44,0	
	<b>Negatif</b>	13	44,8	16	55,2	
0,226*						
<b>ER VE PR</b>	<b>Pozitif</b>	56	56,0	44	44	
	<b>Pozitif, Negatif</b>	4	66,7	2	33,3	
	<b>Negatif</b>	9	39,1	14	60,9	

\*Fisher's Exact ki-kare

Östrojen düzeyleri cerrahi sınır > 1mm olan 68 hastanın ortalama değeri 75,78 (min. 0 – mak.100) cerrahi sınır ≤ 1mm olan 61 hastanın ortalama değeri 71,31 (min. 0 – mak.100) olarak hesaplandı. Cerrahi sınır > 1mm olan 68 hastanın Östrojen pozitif

59 hasta (% 55,7), negatif 9 hasta (% 39,1) olarak saptandı. Cerrahi sınır  $\leq$  1mm olan 61 hastanın östrojen pozitif 47 hasta (% 44,3), negatif 14 hasta (% 60,9) olarak saptandı İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldığında  $p= 0,150$  bulundu.

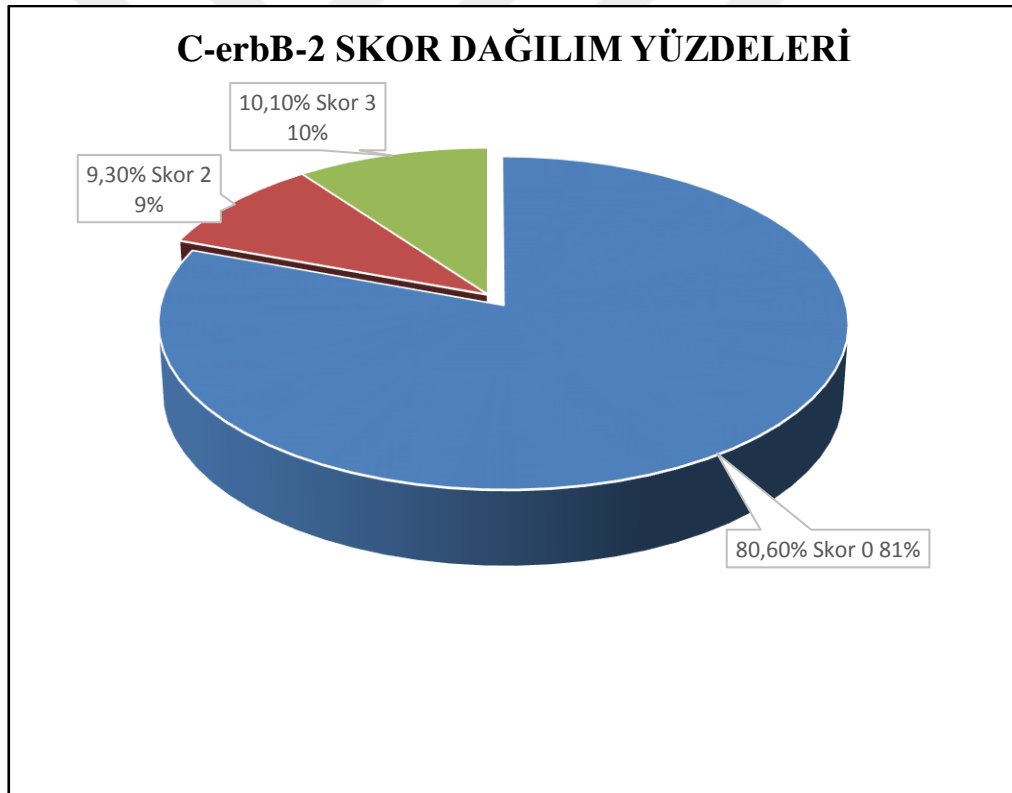
Progesteron düzeyleri cerrahi sınır  $>$  1mm olan 69 hastanın ortalama değeri 60 (min. 0 – mak.100), cerrahi sınır  $\leq$  1mm olan 60 hastanın ortalama değeri 52,8 (min. 0 – mak.100) olarak hesaplandı. Cerrahi sınır  $>$  1mm olan 69 hastanın progesteron pozitif 56 hasta (% 56,0), negatif 13 hasta (% 44,8) olarak saptandı. Cerrahi sınır  $\leq$  1mm olan 60 hastanın östrojen pozitif 44 hasta (% 44,0), negatif 16 hasta (% 55,2) olarak saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldığında  $p= 0,288$  bulundu.

Hormon reseptör durumunun her ikisi de pozitif ve cerrahi sınır  $>$  1mm olan 56 olguda, (% 56), her ikisi de negatif 9 olguda (% 39,1) ve hormon reseptörlerinden biri pozitif (ER), diğeri negatif 4 olguda (% 66,7) olarak saptandı. Cerrahi sınır  $\leq$  1mm olan olan 44 olguda (% 44) her ikisi de negatif 14 olguda (% 60,9) ve hormon reseptörlerinden biri pozitif (ER), diğeri negatif 2 olguda (% 33,3) olarak saptandı, Fisher-Exact Probability Test (Freeman –Halton) uygulanarak  $p=0,266$  bulundu (Tablo 11).

C-erbB-2 skoru 0 olan 104 hasta (% 80,6), skor 2 olan 12 hasta (% 9,3), skor 3 olan 13 hasta (% 10,1) vardır (Tablo 12). C-erbB-2 skoru dağılım yüzdeleri Şekil 15' de gösterilmiştir.

**Tablo 12: C-erbB-2 skoru.**

		n	%
	<b>0</b>	104	80,6
<b>C-erbB-2 skoru</b>	<b>2</b>	12	9,3
	<b>3</b>	13	10,1



**Şekil 15: C-erbB-2 skoru dağılım yüzdeleri**



**Tablo 13: Cerrahi Sınır C-erbB-2 skorunun dağılımı.**

	C-erbB-2		C-erbB-2		C-erbB-2		p
	0		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Cerrahi sınır &gt;1mm</b>	57	83,8	6	8,8	5	7,4	0,528
<b>Cerrahi sınır ≤1mm</b>	47	77	6	9,8	8	13,1	

Meme Koruyucu Cerrahi yapılan olgularda cerrahi sınır > 1mm ve C-erbB-2 skoru 0 olan 57 olguda (% 83,8), C-erbB-2 skoru 2 olan 6 olguda (% 8,8), C-erbB-2 skoru 3 olan 5 olguda (% 7,4) değerleri hesaplandı. Cerrahi sınır ≤ 1mm olan ve C-erbB-2 skoru 0 olan 47 olguda (% 77), C-erbB-2 skoru 2 olan 6 olguda (% 9,8), C-erbB-2 skoru 3 olan 8 olguda (% 13,1) değerleri hesaplandı. Gruplar arasındaki p değeri 0,528 olarak bulundu (Tablo 13).

Meme Koruyucu Cerrahi yapılan olgularda, hormon reseptörler durumunun her ikisi de pozitif, her ikisi de negatif ve de herhangi birisi pozitif olan hormon reseptör durumlarının C-erbB-2 skorları ile karşılaştırılmıştır. (Tablo 14)

**Tablo 14: Hormon reseptör durumunun C-erbB-2 skoru dağılım yüzdeleri.**

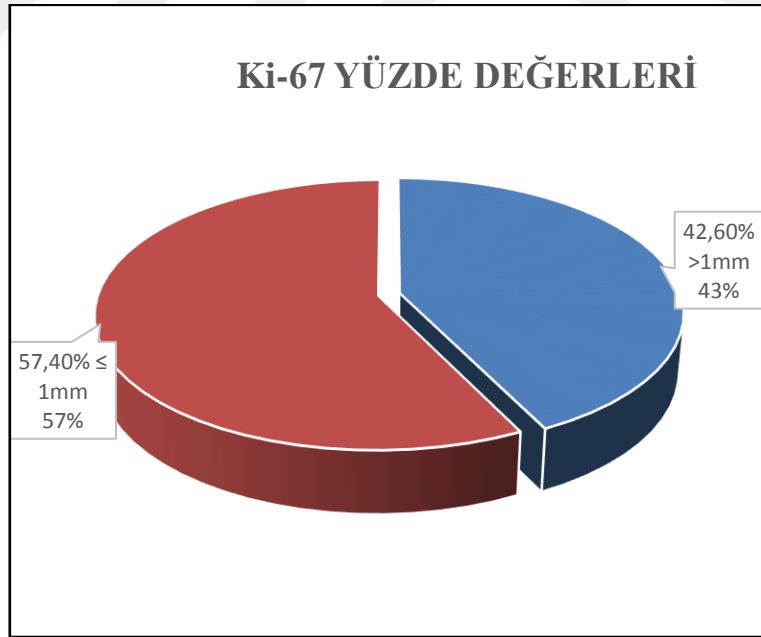
		C-erbB-2 0		C-erbB-2 2		C-erbB-2 3	
		n	%	n	%	n	%
	<b>Pozitif</b>	82	63,6	13	10,1	7	5,4
<b>ER VE PR</b>	<b>Negatif</b>	17	13,2	-	-	4	3,1
	<b>Pozitif, Negatif</b>	6	4,7	-	-	-	-

Östrojen, progesteron düzeyleri pozitif ve C-erbB-2 skoru 0 olan 82 olgu (% 63,6), C-erbB-2 skoru 2 olan 13 olgu (% 10,1), C-erbB-2 skoru 3 olan 7 olgu (% 5,4); Östrojen, progesteron düzeyleri negatif ve C-erbB-2 skoru 0 olan 17 olgu (% 13,2), C-erbB-2 skoru 3 olan 4 olgu (% 3,1); hormon reseptörlerinden biri pozitif, diğeri negatif olarak değerlendirilen C-erbB-2 skoru 0 olan 6 olgu (% 4,7) olarak bulunmuştur (Tablo 14).

129 hastanın Ki-67 ortalama antikor ekspresyon düzeyleri 24,40 (min 0 - maks 95,00) olarak hesaplandı. 68 olgunun (% 52,7) cerrahi sınır > 1mm olan Ki-67 antikor ekspresyon düzeyi; 61 olgunun (% 47,3) cerrahi sınır  $\leq$  1mm Ki-67 antikor ekspresyon düzeyi hesaplandı (Şekil 16). 129 hastada Ki-67 antikor ekspresyon < % 14 değeri 55 (% 42,6); Ki-67 antikor ekspresyon  $\geq$  % 14 değeri 74 (% 57,4) olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki p değeri 0,153 olarak bulundu (Tablo 15).

**Tablo 15: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin, Ki67 antikor ekspresyon dağılımı.**

	Cerrahi Sınır >1mm		Cerrahi Sınır ≤1mm		p
	n	%	n	%	
					0,153
	< % 14	33	48,5	22	36,1
<b>Ki-67</b>	≥ % 14	35	51,5	39	63,9



**Şekil 16: Ki-67 antikor dağılım yüzdeleri**

Ki-67 antikor ekspresyon düzeyleri pozitif olan 35 yaş  $\leq$  6 olgunun (% 8,8) , 35 yaş  $>$  62 olgunun (% 91,2); Ki-67 antikor ekspresyon düzeyleri negatif olan 35 yaş  $\leq$  5 olgunun (% 8,2), 35 yaş  $>$  56 olgunun (% 91,8) olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki p değeri 0,899 olarak bulundu (Tablo 16).

**Tablo 16: Yaş ile Ki-67 antikor ekspresyon dağılımı.**

	Yaş $\leq$ 35		Yaş $>$ 35		p
	n	%	n	%	
<b>Ki-67</b>					0,899
<b>Pozitif</b>	6	8,8	62	91,2	
<b>Negatif</b>	5	8,2	56	91,8	

129 hastada C-erbB-2 negatif olan Ki-67 antikor ekspresyon  $<$  % 14 değeri 1 olgu (% 2,1), C-erbB-2 pozitif olan 46 olgu (% 97,9); C-erbB-2 negatif olan Ki-67 antikor ekspresyon  $\geq$  % 14 değeri 52 olgu (% 70,3), C-erbB-2 pozitif olan 22 olgu (29,7) olarak saptanmıştır. Ki-67 antikor ekspresyon düzeyleri 0 olan 8 hasta değerlendirmeye alınmadı. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz değerlendirilmesinde p  $<$  0,0001 ileri derecede anlamlı bulundu (Tablo 17).

**Tablo 17: Olguların Ki-67 antikor ekspresyonun C-erbB-2 skor dağılımı.**

	Ki-67 $\geq$ % 14		Ki-67 < %14		p
	n	%	n	%	
<b>C-erbB-2 negatif (0)</b>	52	70,3	1	2,1	0,0001**
<b>C-erbB-2 pozitif (2 veya 3)</b>	22	29,7	46	97,9	

**\*\*p<0,0001 ileri derecede anlamlı**

129 olguda Ki-67 antikor ekspresyonun hormon reseptör dağılımı incelendi. Östrojen negatif olan toplam 23 olguda Ki-67 antikor ekspresyon < % 14 değeri olan 5 olguda (% 9,1), Ki-67 antikor ekspresyon  $\geq$  % 14 değeri olan 18 olguda (% 24,3); Östrojen düzeyi pozitif olan 106 olguda Ki-67 antikor ekspresyon < % 14 değeri 50 olguda (% 90,9), Ki-67 antikor ekspresyon  $\geq$  % 14 değeri olan 56 olguda (75,7) olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,025 olarak anlamlı bulundu (Tablo 18).

Progesteron negatif olan toplam 29 olguda Ki-67 antikor ekspresyon < % 14 değeri olan 8 olguda (% 14,5), Ki-67 antikor ekspresyon  $\geq$  % 14 değeri olan 21 olguda (% 28,4); Progesteron düzeyi pozitif olan 100 olguda Ki-67 antikor ekspresyon < % 14 değeri olan 47 olguda (% 85,5), Ki-67 antikor ekspresyon  $\geq$  % 14 değeri olan 53 olguda (% 71,6) olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,063 olarak bulundu (Tablo 18).

Progesteron ve Östrojen pozitif olan toplam 100 olguda Ki-67 antikor ekspresyon < % 14 değeri olan 47 olgu (% 85,5), Ki-67 antikor ekspresyon  $\geq$  % 14 değeri olan 53 olguda (% 71,6); Progesteron ve Östrojen düzeyi negatif olan 6 olguda Ki-67 antikor ekspresyon < % 14 değeri olan 3 olguda (% 5,5), Ki-67 antikor

ekspresyon  $\geq$  % 14 değeri olan 3 olguda (% 4,1) olarak saptanmıştır. Hormon reseptörlerinden birinin pozitif olması durumunda olan 23 olguda Ki-67 antikor ekspresyon  $<$  % 14 değeri olan 5 olguda (% 9,1), Ki-67 antikor ekspresyon  $\geq$  % 14 değeri olan 18 olguda (% 24,3) olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede Fisher-Exact Probability Test (Freeman –Halton) uygulanarak  $p=0,077$  bulundu (Tablo 18).

**Tablo 18: Olguların Ki-67 antikor ekspresyonunun hormon reseptör dağılımı.**

		Ki-67 < %14		Ki-67 $\geq$ % 14		p
		n	%	n	%	
<b>ER</b>	<b>Negatif</b>	5	9,1	18	24,3	0,025**
	<b>Pozitif</b>	50	90,9	56	75,7	
<b>PR</b>	<b>Negatif</b>	8	14,5	21	28,4	0,063
	<b>Pozitif</b>	47	85,5	53	71,6	
<b>ER VE PR</b>	<b>Pozitif</b>	47	85,5	53	71,6	0,077
	<b>Pozitif,Negatif</b>	5	9,1	18	24,3	
	<b>Negatif</b>	3	5,5	3	4,1	

\*\* $p=0,025$  anlamlı

Östrojen düzeyi pozitif cerrahi sınır  $> 1\text{mm}$  ve Ki-67  $< \% 14$  antikor ekspresyonu 31 olguda (% 93,9); Ki-67  $\geq \% 14$  antikor ekspresyonu 28 olguda (% 80,0) değerleri saptanmıştır (Tablo 19).

Östrojen düzeyi negatif cerrahi sınır  $> 1\text{mm}$  ve Ki-67  $< \% 14$  antikor ekspresyonu gösteren 2 olguda (% 6,1); Ki-67  $\geq \% 14$  antikor ekspresyonu gösteren 7 olguda (% 20,0) değerleri saptanmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede Yates-chi-square testi kullanılarak p değeri 0,181 olarak bulundu (Tablo 19).

Östrojen düzeyleri pozitif olan cerrahi sınır  $\leq 1\text{mm}$  ve Ki-67  $< 14$  olan antikor ekspresyonunu gösteren 19 hastada (% 86,4); Ki-67  $\geq \% 14$  ekspresyonunu gösteren 28 olguda (% 71,8) değerleri saptanmıştır (Tablo 19).

Östrojen düzeyi negatif cerrahi sınır  $\leq 1\text{mm}$  ve Ki-67  $< \% 14$  antikor ekspresyonu gösteren 3 olguda (% 13,6); Ki-67  $\geq \% 14$  antikor ekspresyonu gösteren 11 olguda (% 28,2) değerleri saptanmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,194 olarak bulundu (Tablo 19).

**Tablo 19: Cerrahi sınıra göre Ki-67 antikor ekspresyonunun östrojen reseptörü dağılımı.**

	KI-67 $< \% 14$		KI-67 $\geq \% 14$		p
	n	%	n	%	
<b>Cerrahi sınır <math>&gt; 1\text{mm}</math></b>					0,181
ER (+)	31	93,9	28	80,0	
ER (-)	2	6,1	7	20,0	
<b>Cerrahi sınır <math>\leq 1\text{mm}</math></b>					0,194
ER (+)	19	86,4	28	71,8	
ER (-)	3	13,6	11	28,2	

C-erbB-2 proteini pozitif, Ki-67 antikor ekspresyonu pozitif 24 olgu (% 19,8), Ki-67 antikor ekspresyonu negatif 1 olgu (% 12,5); C-erbB-2 proteini negatif, Ki-67 antikor ekspresyonu pozitif 97 olgu (% 80,2), Ki-67 antikor ekspresyonu negatif 7 olgu (% 87,5) dir. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 1,000 olarak bulundu (Tablo 20).

Östrojen hormon pozitif, Ki-67 antikor ekspresyonu pozitif 102 olgu (% 84,3), Ki-67 antikor ekspresyonu negatif 4 olgu (% 50,0); Östrojen hormon negatif, Ki-67 antikor ekspresyonu pozitif 19 olgu (% 15,7), Ki-67 antikor ekspresyonu negatif 4 olgu (% 50,0) dir. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,34 olarak bulundu (Tablo 20).

Progesteron hormon pozitif, Ki-67 antikor ekspresyonu pozitif 98 olgu (% 81), Ki-67 antikor ekspresyonu negatif 2 olgu (% 25); Progesteron hormon negatif, Ki-67 antikor ekspresyonu pozitif, 23 olgu (% 19), Ki-67 antikor ekspresyonu negatif 6 olgu (% 75) dir. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,02 olarak bulundu (Tablo 20).



**Tablo 20: Olguların C-erbB-2 skor ve hormon resptörlerinin Ki-67 dağılımı.**

	KI-67 (+)		KI-67 (-)		p
	n	%	n	%	
					1,000*
<b>c-erbB2(+)</b>	24	19,8	1	12,5	
<b>c-erbB2(-)</b>	97	80,2	7	87,5	
					0,34*
<b>ER (+)</b>	102	84,3	4	50,0	
<b>ER (-)</b>	19	15,7	4	50,0	
					0,02*
<b>PR(+)</b>	98	81,0	2	25,0	
<b>PR (-)</b>	23	19,0	6	75,0	

\*Fisher's Exact test

Meme Koruyucu Cerrahi yapmak üzere kliniğimizde ameliyat edilen hastalarda yapılan tarama sonucu 66 (% 51,2) hasta sağ, 63 (% 48,8) hasta sol meme kanseri olguları. Tümör lokalizasyonuna göre 68'i (% 52,7) üst dış kadrandan, 34'ü (% 26,4) üst iç kadrandan, 14'ü (% 10,9) alt iç kadrandan, 10'nu (% 7,8) alt dış kadrandan, 3'ü (% 2,3) santral bölgeden, köken almaktaydı (Tablo 21).

**Tablo 21: Yapılan operasyon özellikleri.**

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Meme</b>	<b>Sağ</b>	66	51,2
	<b>Sol</b>	63	48,8

	<b>n</b>	<b>%</b>
--	----------	----------

### **Tümör Lokalizasyon**

<b>Üst iç</b>	34	26,4
<b>Üst dış</b>	68	52,7
<b>Alt iç</b>	14	10,9
<b>Alt dış</b>	10	7,8
<b>Santral</b>	3	2,3

Meme koruyucu operasyon geçiren cerrahi sınır  $> 1\text{mm}$  35 (% 51,5) hasta sağ, 33 (% 48,5) hasta sol; Cerrahi sınır  $\leq 1\text{mm}$  31 (% 50,8) hasta sağ, 30 (% 49,2) hasta sol meme kanseri olgulardı. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,941 olarak bulundu (Tablo 22).

Tümör lokalizasyonuna göre cerrahi sınır  $> 1\text{mm}$  18 hasta (% 26,5) üst iç kadrandan, 37 hasta (% 54,4) üst dış kadrandan, 5 hasta (% 7,4) alt iç kadrandan, 6 hasta (% 8,8) alt dış kadrandan, 2 hasta (% 2,9) santral bölgeden; Cerrahi sınır  $\leq 1\text{mm}$  16 hasta (% 26,2) üst iç kadrandan, 31 hasta (% 50,8) üst dış kadrandan, 9 hasta (% 14,8) alt iç kadrandan, 4 hasta (% 6,6) alt dış kadrandan, 1 hasta (% 1,6) santral bölgeden, köken almaktaydı. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,475 olarak bulundu (Tablo 22).

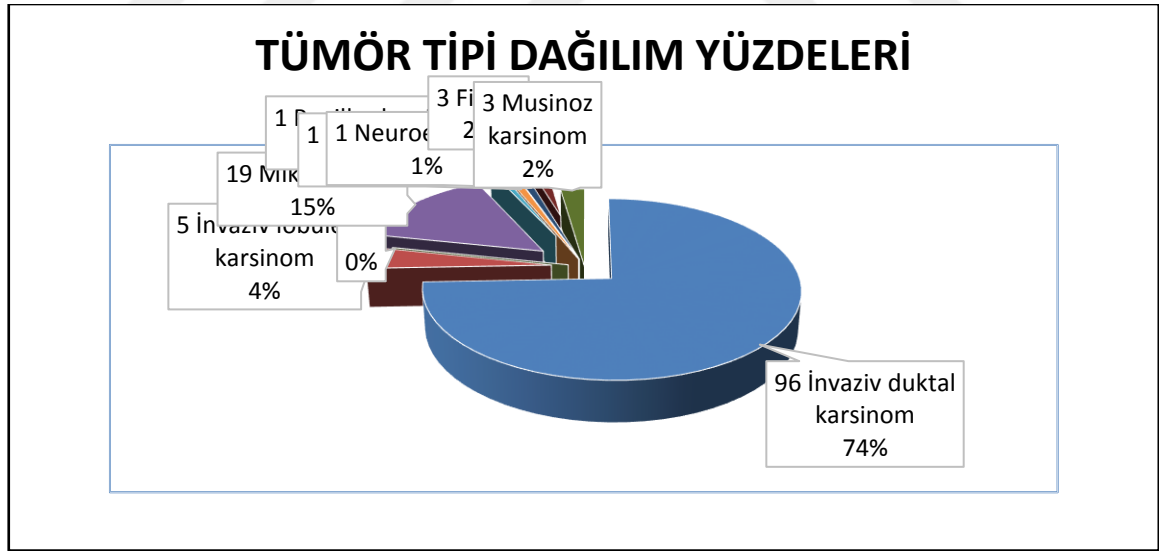
**Tablo 22: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin, meme taraf, tümör lokalizasyon dağılımları.**

		Cerrahi sınır >1mm		Cerrahi sınır ≤1mm		p
		n	%	n	%	
						0,941
<b>Meme</b>	<b>Sağ</b>	35	51,5	31	50,8	
	<b>Sol</b>	33	48,5	30	49,2	
<b>Tümör</b>						0,475
<b>Lokalizasyon</b>	<b>Üst iç</b>	18	26,5	16	26,2	
	<b>Üst dış</b>	37	54,4	31	50,8	
	<b>Alt iç</b>	5	7,4	9	14,8	
	<b>Alt dış</b>	6	8,8	4	6,6	
	<b>Santral</b>	2	2,9	1	1,6	

Tümör tipi invaziv duktal karsinom (IDC) olan 96 hasta (% 74,4), İnvaziv lobuler karsinom (ILC) olan 5 hasta (% 3,99), Mikst invaziv olan 19 hasta (% 14,7), Papiller karsinom olan 1 hasta (% 0,8), Filloid TM olan 3 Hasta (% 2,3), Musinoz karsinom olan 3 hasta (% 2,3), İnvaziv Kibriform olan 1 hasta (% 0,8) ve Neuroendokrin TM olan 1 hasta (% 0,8) vardır (Tablo 23). Şekil 17' de tümör tipi dağılım yüzdeleri gösterilmektedir.

**Tablo 23: Tümör tiplerine göre dağılım.**

	n	%
<b>Tümör tipi</b>		
<b>İnvaziv duktal karsinom</b>	96	74,4
<b>İnvaziv lobular karsinom</b>	5	3,9
<b>Mikst İnvaziv</b>	19	14,7
<b>Papiller karsinom</b>	1	0,8
<b>İnvaziv Kribriform</b>	1	0,8
<b>Neuroendokrin</b>	1	0,8
<b>Filloid</b>	3	2,3
<b>Musinöz Karsinom</b>	3	2,3



**Şekil 17: Tümör tipi dağılım yüzdeleri**

Tümör tipi İnvaziv duktal karsinom (IDC) olan cerrahi sınır > 1mm 49 hasta (% 79), İnvaziv lobuler karsinom (ILC) olan 3 hasta (% 4,8), Mikst İnvaziv 10 hasta (% 16,1); Tümör tipi İnvaziv duktal karsinom olan cerrahi sınır ≤ 1mm 47 hasta (% 81), İnvaziv lobuler karsinom (ILC) olan 2 hasta (% 3,4), Mikst İnvaziv olan 9 hasta

(% 15,5) vardır. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,99 olarak bulundu (Tablo 24).

**Tablo 4-23: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin, tümör tiplerine göre dağılımı.**

	Cerrahi Sınır >1mm		Cerrahi Sınır ≤1mm		p
	n	%	n	%	

0,99\*

Tümör tipi					
IDC	49	79,0	47	81,0	
ILC	79	4,8	2	3,4	
MİKST	10	16,1	9	15,5	
İNVAZİV					

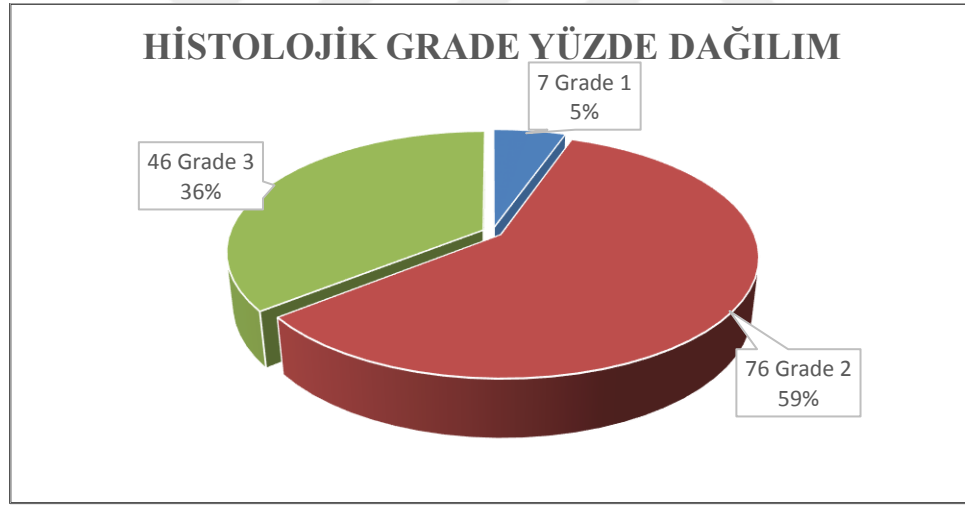
\*Fisher's Exact test

Hastaya ait tümörler Modifiye Bloom Richardson sınıflamasına göre histolojik gradelerini içerecek şekilde sınıflandı. Buna göre 7 olgu (% 5,4) Grade 1, 76 olgu (% 58,9) Grade 2, 46 hasta (% 35,7) Grade 3 olarak belirlendi (Tablo 25).

Şekil 18' de Histolojik Gradelerine göre dağılım yüzdeleri gösterilmektedir.

**Tablo 25: Histolojik Gradelerine göre dağılım.**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Histolojik Grade</b>		
<b>Grade 1</b>	7	5,4
<b>Grade 2</b>	76	58,9
<b>Grade 3</b>	46	35,7



**Şekil 18: Histolojik Gradelerine göre dağılım yüzdeleri**

Hastaya ait tümörlerin histolojik grade 2 cerrahi sınır > 1mm olan 46 hasta (% 70,8), grade 3 olan 19 hasta (% 29,2); Cerrahi sınır ≤ 1mm olan 30 hasta (% 52,6), grade 3 olan 27 hasta (% 47,4) olarak belirlendi. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,039 olarak bulundu (Tablo 26).

**Tablo 26: Olguların Cerrahi sınır ile ilişkin, Tümör tiplerine göre dağılımı.**

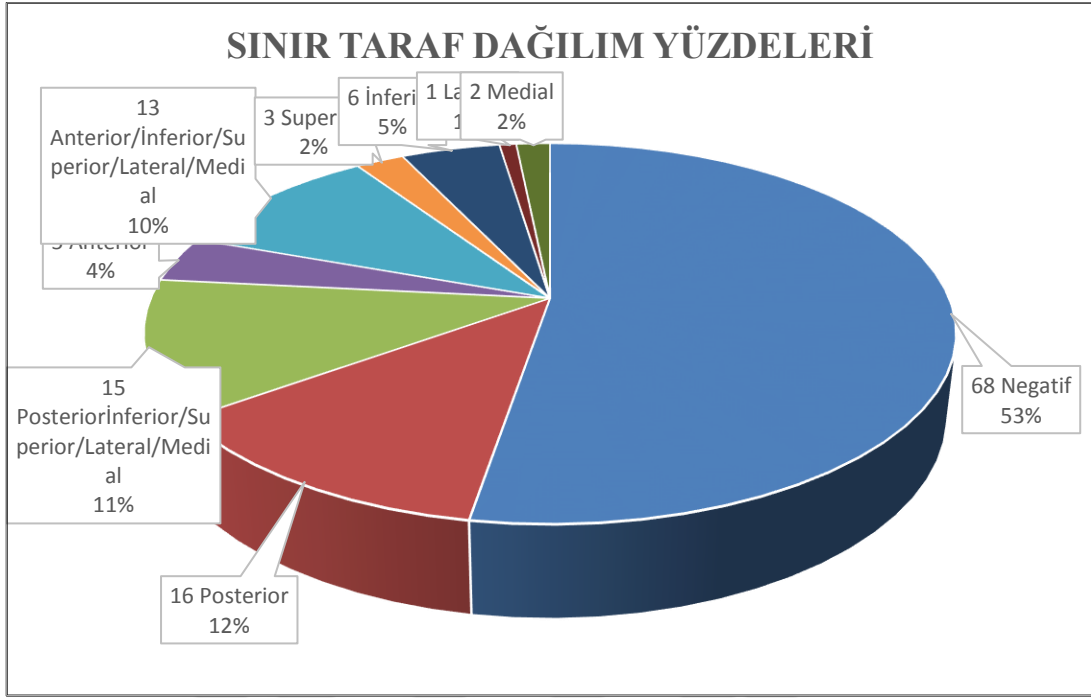
	Cerrahi Sınır >1mm		Cerrahi Sınır ≤1mm		p
	n	%	n	%	
<b>Histolojik Grade</b>					0,039
<b>Grade 2</b>	46	70,8	30	52,6	
<b>Grade 3</b>	19	29,2	27	47,4	

Meme Koruyucu Cerrahi uygulanan hastalarda sınır taraf incelendiğinde, cerrahi sınır yakınlığı (>1mm) olan olgularda negatif 68 (% 52,7); Cerrahi sınır yakınlığı (≤ 1mm) olgularda Posterior 16 (% 12,4), Posterior/İnferior/Superior/Lateral/Medial 15 (% 11,6), Anterior 5 (% 3,9), Anterior/İnferior/Superior/Lateral/Medial 13 (% 10,1), Superior 3 (% 2,3), Inferior 6 (% 4,7), Lateral 1 (% 0,8), Medial 2 (% 1,6) değerlendirmeye alındı (Tablo 27 ve 28). Şekil 19' da Sınır taraf dağılım yüzdeleri gösterilmektedir.

**Tablo 27: Sınır taraf dağılımı.**

	n	%
<b>Sınır Taraf</b>		
<b>Negatif</b>	68	52,7
<b>Posterior</b>	16	12,4
<b>Posterior- İnferior/Süperior/Lateral/Medial</b>	15	11,6
<b>Anterior</b>	5	3,9
<b>Antero- İnferior/Superior/Lateral/Medial</b>	13	10,1
<b>Superior</b>	3	2,3
<b>İnferior</b>	6	4,7
<b>Lateral</b>	1	0,8
<b>Medial</b>	2	1,6





**Şekil 19: Sınır taraf dağılım yüzdeleri**

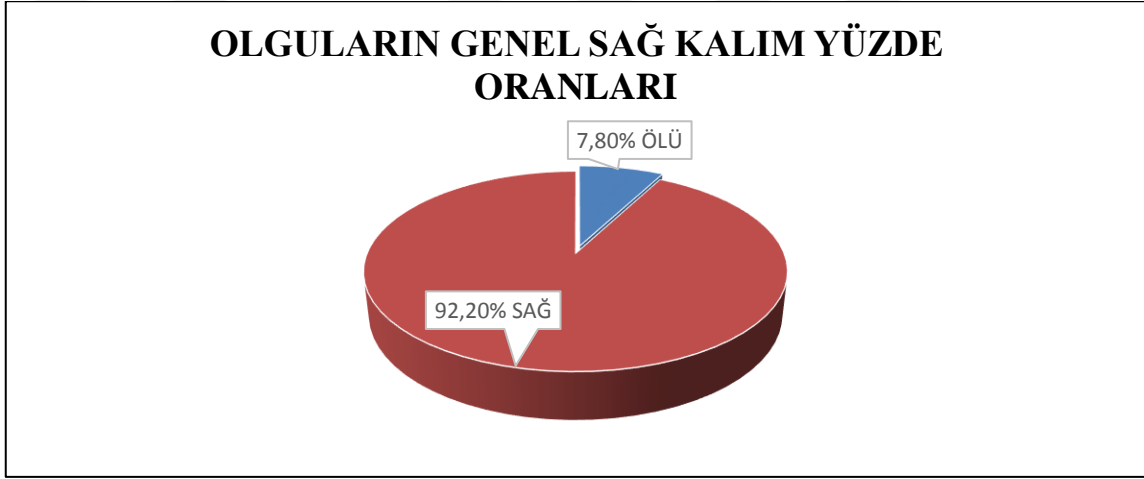
**Tablo 28: Olguların Cerrahi sınır taraf yüzdeleri.**

	Cerrahi sınır >1mm		Cerrahi sınır ≤1mm	
	n	%	n	%
<b>Sınır Taraf</b>				
<b>Negatif</b>	68	52,7		
<b>Posterior</b>			16	12,4
<b>Posterior- İnferior/Süperior/Lateral/Medial</b>			15	11,6
<b>Anterior</b>			5	3,9
<b>Antero- İnferior/Süperior/Lateral/Medial</b>			13	10,1
<b>Superior</b>			3	2,3
<b>İnferior</b>			6	4,7
<b>Lateral</b>			1	0,8
<b>Medial</b>			2	1,6

Meme kanseri tanısı alarak, meme koruyucu cerrahi uygulanmış, 129 hastada sağ kalım oranları incelendi. 10 hasta (% 7,8) ölü, 119 hasta sağ (% 92,2) olarak değerlendirilmeye alındı (Tablo 29). Şekil 20’ de olguların genel sağ kalım yüzde oranları gösterilmektedir.

**Tablo 29: Olguların genel sağkalım oranları.**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ölü</b>	<b>10</b>	<b>7,8</b>
<b>Sağ</b>	<b>119</b>	<b>92,2</b>



**Şekil 20: Olguların genel sağ kalım yüzde oranları**

Meme kanseri tanısı alarak meme koruyucu cerrahi uygulanmış 129 hastanın histolojik gradlarına göre sağ kalım oranı istatistiksel olarak incelendi. Grade 1, 6 olgu sağ (% 5), 1 olgu ölü (% 10); Grade 2, 73 olgu sağ (% 61,3), 3 olgu ölü (% 30); Grade 3, 40 olgu sağ (% 33,6), 6 olgu ölü (% 60) olarak belirlendi (Tablo 30).

**Tablo 30: Olguların histolojik gradına göre genel sağ kalım oranları.**

		Sağ		Ölü	
		n	%	n	%
<b>Histolojik</b>	<b>Grade 1</b>	6	5	1	10
	<b>Grade 2</b>	73	61,3	3	30
	<b>Grade 3</b>	40	33,6	6	60

Meme kanseri tanısı alarak meme koruyucu cerrahi uygulanmış 129 hastada östrojen reseptörüne göre, sağ kalım oranları istatistiksel olarak incelendi. Östrojen pozitif 101 hasta (97,1) sağ, östrojen negatif 18 hasta sağ (% 72) olarak saptandı. Östrojen pozitif 3 hasta (% 2,9) ölü, östrojen negatif 7 hasta (% 28) ölü olarak saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldığında  $p < 0,0001$  ileri derecede anlamlı bulundu (Tablo 31).

**Tablo 31: Östrojen reseptör durumuna göre sağkalım oranları.**

	Sağ		Ölü		p
	n	%	n	%	
<b>ER</b>					0,001**
<b>Pozitif</b>	101	97,1	3	2,9	
<b>Negatif</b>	18	72	7	28	

\*\*p< 0,0001 ileri derecede anlamlı

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri oldukça sık görülen ve farklı biyolojik davranışlar gösteren heterojen bir hastalık grubudur. Ülkemizde de görülme sıklığı tüm dünyada olduğu gibi artmaktadır. 2006 yılında meme kanseri insidansı 37,3/100,000 iken son yıllarda Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen çalışmalara göre, bu oranın 50/100.000'e ulaştığı tahmin edilmektedir. Lokal ileri evre meme kanseri oranı ise batı bölgelerimizde % 20 iken, doğuda % 50'nin üzerinde seyretmektedir (104).

Tedavideki gelişmelere paralel beklenen yaşam süresi de artmıştır. Meme kanserinde erken tanı ve güncel tedavi yöntemleri ile yaşam süresinin artması beraberinde daha fazla tedavilere bağlı yan etkileri getirmektedir.

1890'lı yıllardan itibaren en popüler operasyon tekniği olan radikal mastektomi geçtiğimiz yüzyıl boyunca meme kanseri tedavisinde standart olarak kabul edilmiştir (105). Hastaların birçoğunda lokal kontrol başarıyla sağlanmış olsa da, belirli bir süre sonra oluşan uzak metastazlar nedeniyle kaybedilmişlerdir. Gerekçe olarak, meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğu sebep olarak gösterilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan bilimsel çalışmalarda, erken evre meme kanserinde meme koruyucu tedavi ve radikal mastektomi sonrası sağkalım oranlarının eşdeğer olduğu bulunmuştur. Early Breast Cancer Trialists grubunun yaptığı meta-analizde en az 10 yıl takip edilen mastektomi ve MKC'li hastalarda, hastaliksız sağ kalım oranlarının benzer olması meme kanseri tedavisinde MKC'nin tercih edilen cerrahi girişim olmasını sağlamıştır (106). Erken evre meme kanseri, doğru ve uygun tedavi ile mükemmel sağkalım oranına sahiptir. 1990 öncesinde % 10 olan MKC oranının günümüzde % 75 düzeylerine ulaştığı saptanmıştır (107).

İnvaziv meme kanserlerinde, MKC sonrası mükemmel-iyi kozmezis oranları % 57 ile % 92 arasında değişen rakamlarda bildirilmektedir (108). Kansere bağlı anksiyete, depresyon, psikoseksüel problemler, fiziksel görünümünden rahatsızlık duyma, fiziksel işlevlerde kısıtlılık gibi yaşam kalitesini belirleyen problemlere MKC yapılan hastalarda daha az rastlanmaktadır (109).

Meme kanseri farklı histolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir gruptur. Bu değişkenlik farklı klinik tabloları oluşturur ve altta yatan farklı molekülleri ve genetik işaretleri taşır. Bu işaretlerin her biriyle farklı tedavi yanıtları karşımıza çıkar.

Bu sonuçların belirlenmesinden sonra, çalışmalar kozmetik değerlendirme ve lokal kontrolü etkileyen yaş, tümör boyutu, nükleer grade faktörleri ve özellikle hormon reseptör durumunun cerrahi sınıra etkisi konusunda yoğunluk kazanmıştır.

Meme kanserinde tedavi seçimini etkileyen önemli parametreler hastanın yaşı, tümörün çapı, tümörün evresi, aksillada metastatik lenf nodunun olup olmaması ve sayısı, tümörün hormon reseptör durumu, histolojik tipi, gradı, Ki-67 durumu ve C-erbB-2 pozitifliği şeklinde sıralanabilir.

NCI (National Cancer Institute)'ın yaptığı SEER (Surveillance, Epidemiology and End results) verilerine göre batı ülkelerinde meme kanseri görülme yaşı 61, Asya ülkelerinde ise 50 olarak bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda ise, NCI ve Asya ülkelerinin verilerine benzer olarak meme kanseri tanısı alarak MKC uygulanmış, 129 hastanın ortalama yaşı 54,02 (min.24- maks.82) bulunmuştur.

Yaş ve lokal nüks ilişkisinin irdelendiği çalışmalardan birinde Wazer ve arkadaşları, genç hasta olmanın sınır pozitifliği açısından önemli bir risk faktörü olduğunu, nüks oranında bu etkenin sorumlu tutulabileceğini bildirmişlerdir (111). Payam Saadi ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada da benzer şekilde cerrahi sınır pozitifliği genç hastalarda daha yüksek bulunmuştur (5). Bu çalışmalara karşın bizim sonuçlarımızda, cerrahi sınır pozitifliği genç hastalarda daha az, orta yaş hastalarda istatistiki olarak daha yüksek bulundu.

Tümör boyutu meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (112). Tartter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre tümör boyutu arttıkça cerrahi sınır pozitifliği de arttığı için reeksizyon oranlarını yüksek bulmuşlar ve tümör boyutunun reeksizyon açısından prediktif bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir (113). Ancak bizim tez çalışmamızda, hastaları tümör çaplarına göre sınıflandırdığımızda tümör boyutu ile cerrahi sınır arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Örneğin 8 mm'lik bir üst dış kadran tümöründe cerrahi sınır pozitif gelirken, 35 mmlik yine üst dış kadran tümöründe sınır negatif geldi.

Meme kanserindeki tümör histolojik gradı da prognostik öneme sahiptir. Wu ve arkadaşları (114) tümör gradını, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak tespit etmişlerdir. Scraff-Bloom-Richardson sınıflaması günümüzde tümör derecesini belirlemek için kullanılmaktadır. Bu

sınıflamada tubul formasyonuna, nükleer pleomorfizme ve mitotik indekse bakılarak skorlama yapılır. Bizde de aynı sınıflamayla incelenen patoloji preparatları sonucu tespit edilen tümör gradları ile genel sağkalım açısından grad derecesi arttıkça sağkalımın azaldığını saptadık. Çalışmamızda grad 1 olguların ölüm oranı % 10 iken grad 3 olguların ölüm oranı % 60 olarak saptandı. Ancak hastalarımızın preparatları farklı patolojiler tarafından değerlendirilmiştir. Bu nedenle tümör derecesinin yorumlanmasında yıllar içinde bazı farklılıklar olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun sonucunda da tümör derecesi prognostik faktör olarak tespit edilemedi.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 'American Cancer Society' raporlarına göre, yılda yaklaşık 207 bin yeni invaziv meme kanseri olgusunun, % 6 kadarı Evre IV meme kanseri tanısı almaktadır (115). Erken evre meme kanseri tanısı almış olgularda, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile yapılan tedavinin amacı, tedavi edilen memede kozmetik görünüş ve düşük lokal nüks hedefi ile beraber, mastektomiye benzer yaşam süresi sağlamaktır. Tarama mamografisinin kullanımının artması ve kadınların meme kanseri konusunda bilgilendirilmesi ile beraber erken evre meme kanseri yakalama oranı artmıştır. Klinik ya da radyolojik olarak tanı konulabilen hasta sayısının artması ve daha küçük tümörün daha erken tespit edilmesiyle, daha fazla hasta MKC'ye uygun hale gelmektedir. Özaydın ve arkadaşları 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında; meme kanseri tanısı almamış sağlıklı her dört kadından üçü, Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen kanserin meme kanseri olduğunu, erken tanı konulabileceğini, tarama mamografisi yaptırması gerektiğini ve korunmak için periyodik hekim kontrolüne gitmesi gerektiğini bilmektedirler (116).

NIH'in (Nasional Institutes of Health) 1990 yılında yapılan toplantısında Evre I-II meme kanserli kadınlarda meme koruyucu cerrahi uygun tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (117). Mamografik tarama programları sayesinde meme kanseri erken evrede yakalanmakta ve buna bağlı olarak meme koruyucu cerrahi artan oranlarda uygulanmaktadır. Tez çalışmamızda bu çalışmalara paralel olarak, elde edilen verilere göre meme kanserinin erken evrede tespit edildiği ve MKC uygulandığı sonucuna varıldı. Hastaların % 89,2' sinin evre I ve II'de olduğu saptandı. MKC yapılan hastalar evrelere göre sınıflandırdığımızda, *Cerrahi sınır > Imm* olan hastaların % 32,4 'ü evre 1; % 39,7'si evre 2A; % 14,7 'si evre 2B; % 7,4'ü evre 3A; % 5,9'u evre 3C bulundu.;



*Cerrahi sınır ≤ Imm* olan hastaların % 23'ü evre 1; % 49,2'si evre 2A; % 19,7'si evre 2B; % 4,9 'u evre 3A; % 3,3'ü evre 3C olarak hesaplandı.

Histolojik olarak iyi diferansiye tümörler genelde ER (+) olup bu tümörlerin büyük bir kısmı iyi prognoza sahiptir. Buna karşılık meme karsinomlarının % 30 'u ER negatif olup bu tümörler genelde az diferansiye, tedaviye yanıtları zayıf, kötü prognoza sahiptirler (118). Knight ve arkadaşları 1977 yılında erken evre meme kanserinde östrojen reseptörünün (ER), erken nüks açısından prognostik önem taşıdığını ve ER (+) hastalarda hastaliksız sağ kalımın, ER (-) olanlardan daha uzun olduğunu göstermişlerdir (119). Genellikle ER hastaliksız sağkalım için kuvvetli prediktif değer taşımakta; PR ise hastalık nüksü durumunda endokrin tedaviye daha iyi yanıt göstergesi olduğundan, genel sağkalımla ilişkili bulunmaktadır. Primer meme kanserlerinin ortalama % 55-65'i ER pozitif, yaklaşık % 45-60'ı da PR pozitif, % 60-65'i ER ve PR pozitifdir (120). Bizim tez çalışmamızda da ER pozitif olan hastaların genel sağkalım oranları % 97,1 iken ER (-) olanlarda % 72 lerde kalmıştır.

Smitt ve Horst'un çalışmasında hormon reseptör pozitif tümörler ile negatif cerrahi sınır arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (121). Payam Saadi ve arkadaşlarının 127 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada reseptör durumu ile cerrahi sınır durumu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (5). Bizim tez çalışmamızda da buna paralel olarak hormon reseptör durumu ile cerrahi sınır arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Meme kanseri hücreleri üzerinde prognostik bir parametre ve moleküler belirteç olan HER-2/Neu (C-erbB-2) gibi önemli bir yere sahip yeni moleküller belirlenmiş ve bu hedeflere yönelik tedaviler geliştirilmiştir. Burada önemli olan, prognostik ve prediktif faktörlerin ameliyat öncesi bilinmesi gerektiğidir. C-erbB-2 (HER-2/Neu) geni epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin bir üyesidir. C-erbB-2 primer meme tümörlerinde % 40-60 oranında pozitif bulunmaktadır. C-erbB-2 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ilk olarak 1987 yılında gösterilmiştir (122). Hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif tümörler meme kanserleri arasında en kötü seyirli gruplar arasındadır. Bazal benzeri meme karsinomlarının tüm meme karsinomları içinde ortalama % 10 (% 2-18) kadar kısmı oluşturdukları; üçlü negatif grupta ise % 50 den fazla yer aldıkları belirtilmektedir. Hormon reseptör pozitif ve HER-2 pozitif meme kanserleri ise, meme kanserli hastaların sırasıyla % 75-80 ve %

15-20'sini oluşturmaktadır (123). Bizim çalışmamızda ise hormon reseptör pozitif olan hastalar % 77,5, HER-2 pozitif meme kanseri olan hastalar ise % 19,4' ü oluşturuyordu. Hastalarımızdan triple negatif tümürlü 1 hasta kaybedilmişken, hormon reseptörü ve HER-2 pozitif 2 hasta kaybedilmiştir. Bu durumun daha iyi ortaya konabilmesi için daha geniş serili hasta grubu gerektiğini düşündük.

Miller ve arkadaşlarının (124) çalışmasında da HER-2 pozitifliği ile pozitif cerrahi sınır arasında doğru orantı gösterilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da HER-2 ile cerrahi sınır pozitifliği arasında doğru orantılı bir ilişki bulundu.

Literatür tarandığında hormon reseptör durumları ile C-erbB-2 skoru ilişkisinin cerrahi sınıra olan etkisini araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Tez çalışmamızda, MKC olgularda; hormon reseptörler durumunun her ikisi de pozitif, her ikisi de negatif ve de herhangi birisi pozitif olan hormon reseptör durumları ile C-erbB-2 skoru ilişkisi cerrahi sınır açısından karşılaştırılmış ve anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Ki-67 ekspresyonunun, tümör büyüklüğü, histolojik derece, vasküler invazyon ve aksiller lenf nodu tutulumu ile doğrudan, steroid reseptörleri ile ters ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (125),(126). Ki-67'nin lenf nodu negatif hastalarda, tümör derecesi ve çapı ile, lenf nodu pozitif hastalarda ise, tümör derecesi, hormon reseptör durumu ve C-erbB-2 ekspresyonu ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (127). Çalışmaya dahil edilen hastalarda Ki-67 ekspresyonunun yükseldiği durumlarda cerrahi sınırın pozitif olduğu saptandı. Ancak tez çalışmamızda Ki-67 ekspresyonu değerlendirme yönteminde çeşitlilik ve standardizasyon olmaması nedeniyle Ki-67 skoruyla cerrahi sınır arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Helen ve arkadaşlarının yaptığı (128) çalışmalara göre lenf nodu pozitif olan hastalarda C-erbB-2 ve Ki-67 ekspresyonu arasında doğru orantılı bir ilişki bulunurken lenf nodu negatif olan hastalarda C-erbB-2 ve Ki-67 ekspresyonu arasında anlamlı bir bulgu saptanamamıştır. Tez çalışmamızda 129 hastada Ki-67 antikör ekspresyonu ile C-erbB-2 skor dağılımı arasındaki ilişki incelendi. Ki-67 skorunun hem pozitif hem negatif olduğu durumlarda C-erbB-2 skorunun daha fazla oranda negatif olduğunu saptadık. C-erbB-2 ile Ki-67 arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tez çalışmamızda, ER ile Ki-67 arasındaki ilişki incelendi. ER ile Ki-67 arasındaki ilişkinin cerrahi sınıra etkisini araştırdığımız bu gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede p değeri 0,181 olarak bulundu. Çalışmamız da cerrahi

sınır pozitif ve negatif olan hastalar incelendiğinde her iki grupta da ER pozitifliği ile yüksek Ki-67 ekspresyonu arasında ters orantı saptandı. Bu veriler de literatür bilgileri ile uyum göstermektedir (129).

Lee ve arkadaşları (130) malign lezyonların üst dış kadranda daha sık görülmesini, üst dış kadranda daha fazla meme dokusu bulunmasıyla açıklamışlardır. MKC yapmak üzere kliniğimizde ameliyat edilen hastalarda yapılan tarama sonucu % 51,2 hasta sağ, % 48,8 hasta sol meme kanseri olguları. Tümör lokalizasyonuna göre % 52,7 üst dış kadrandan, % 26,4 üst iç kadrandan, % 10,9 alt iç kadrandan, % 7,8 alt dış kadrandan, % 2,3 santral bölgeden, köken almaktaydı. Bizim çalışmamızda Lee ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu bulgular elde edildi. Moore ve arkadaşları, tümörün memedeki lokalizasyonun cerrahi sınır pozitifliğini etkileyen bir faktör olmadığını tespit etmişlerdir (131). Biz de tez çalışmamızda tümörün lokalizasyonu ya da tespit edildiği kadranda ile cerrahi sınır arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik

Yapılan çalışmalarda, hasta yaşı ve tümör çapı ile birlikte, en önemli risk faktörlerinden birisinin, duktal karsinom varlığı olduğu gösterilmiştir (132). MKC operasyonu tümörün tamamen çıkartılamaması ya da sınırların yeterli ölçüde temizlenememesine neden olabilir. Bu da pozitif cerrahi sınırlar nedeniyle re-eksizyon oranlarını arttırabilir. Bizim çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği ile duktal karsinom arasında anlamlı ilişki bulundu. Ancak, invaziv lobüler tip meme kanserinde, re-eksizyon gereksiniminin daha fazla olduğunu söyleyen yayınlar vardır (121, 133). Halbuki bizim çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği saptanan invaziv duktal karsinom oranı kendi histolojik alttipleri arasında % 48,95 saptanırken, invaziv lobuler karsinom oranı % 40 olarak bulundu.

Kliniğimizde MKC yapılan 129 hastada cerrahi sınır pozitifliği ile sınır taraf ilişkisi incelendiğinde, yüksek oranda posterior ve postero, inferior uçta tümör devamlılığı saptandı. Literatür tarandığında bu hususta herhangi çalışma yapılmadığı görüldü.

## 6. SONUÇ

Bu verilerin ışığında, meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda ER, PR düzeyleri ve diğer bahsedilen değişkenlerin, cerrahi sınıra etkisinin MKC prosedür planlanmasında önemli ölçüde yol gösterici ve prognozu belirlemede önemli faktörler olabileceğini, C-erbB-2, Ki-67 ve hormon reseptör durumunun bunu etkilemeyeceğini düşünmekteyiz.

Tezimizde, MKC yapılacak hastalarda hangi durumlarda daha dikkatli ve daha geniş sınırlara ihtiyaç duyulabileceği konusunda yol göstermeye çalışılmıştır.

Yaş ve lokal nüks ilişkisinin cerrahi sınır pozitifliği açısından önemli bir risk faktörü olabileceğini ve orta yaş grubunda cerrahi sınır pozitifliğinin daha yüksek oranda görülebileceğini düşünmekteyiz.

Cerrahi sınır yakınlık/pozitiflik oranları en yüksek olan grubun ER (-), PR (-), HER-2/neu (+) ve Ki-67  $\geq$  %14 olan hastalar oldukları saptandı. Bu hastaların tedavi sonrasında yüksek mortalite oranı nedeniyle daha yakın aralıklarla takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Tedavi yöntemlerini ve prognozu değiştirdiği için tanı anında ER, PR ve HER-2/neu ve Ki-67 değerleri mutlaka belirlenmeli ve bu parametreler göz önüne alınarak hasta değerlendirmesi yapılmalıdır. MKC yapılan hastalarda reseptör cerrahi sınır ilişkisinin daha iyi aydınlatılması için daha uzun takip süreli ve daha geniş serili randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):7-30.
- 2) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1233-1241.
- 3) Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(5):1297-1303.
- 4) Gatek J, Vrana D, Melichar B, Vazan P, Kotocova K, Kotoc J, et al. Significance of the resection margin and risk factors for close or positive resection margin in patients undergoing breast-conserving surgery. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2012;17(3):452-456.
- 5) Saadai P, Moezzi M, Menes T. Preoperative and intraoperative predictors of positive margins after breast-conserving surgery: a retrospective review. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2011;18(3):221-225.
- 6) Tran CL, Langer S, Broderick-Villa G, DiFronzo LA. Does reoperation predispose to postoperative wound infection in women undergoing operation for breast cancer? *The American surgeon*. 2003;69(10):852-856.
- 7) Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. Predictors of breast asymmetry after breast-conserving operation for breast cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(2):274-280.
- 8) Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 2008;113(8 Suppl):2221-2243.
- 9) Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.

- 10) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-386.
- 11) Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(9):714-736.
- 12) Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *The New England journal of medicine*. 2004;351(16):1619-1626.
- 13) Toriola AT, Colditz GA. Trends in breast cancer incidence and mortality in the United States: implications for prevention. *Breast cancer research and treatment*. 2013;138(3):665-673.
- 14) Glass AG, Lacey JV, Jr., Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(15):1152-1161.
- 15) Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2009;360(6):573-587.
- 16) Marshall SF, Clarke CA, Deapen D, Henderson K, Largent J, Neuhausen SL, et al. Recent breast cancer incidence trends according to hormone therapy use: the California Teachers Study cohort. *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(1):R4.
- 17) Laura J Esserman M, MBA Laura J Esserman, MD, MBA. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. In: Harold J Burstein M, PhD, editor.: Uptodate.
- 18) Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(6):djv048.

- 19) Sayek İ. Temel Cerrahi. 75. İstanbul: Güneş Kitapevi; 2004. p. 895-897.
- 20) Haagensen CD WBS. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. Disease of the breast 3rd edition Philadelphia, London:1986. p. 516-576.
- 21) LJ Romrell KB. Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. In: Bland K, editor. The Breast. 1. 4 ed2009.
- 22) B Gkl. Meme Koruyucu Cerrahide Cerrahi Sınır Pozitifliğini Etkileyen Nedenler. . Samsun2009.
- 23) PP R. Breast pathology. 4th Edition. In: Wilkins LW, editor. Philadelphia2002.
- 24) Lyerly HK. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. (0003-4932 (Print)).
- 25) Russo J, Hu YF, Silva ID, Russo IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. Microscopy research and technique. 2001;52(2):204-223.
- 26) Bland Kİ EM, Copeland M. . Breast: Physiologic considerations in Normal, Benign and neoplastic States. Physiologic Basis of Modern surgical care. Mosby, USA:1998:1019-1056. .
- 27) AL. R. Breast physiology: Normal and abnormal development and function. Comprehensive management of benign and malignant disease. Vol 1. 2nd edition, WB Saunders USA 1988; 38-50. In: Ed: Kirby IB, EM. C, editors. The Breast.
- 28). Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(1):7-30.
- 29) Vital signs: racial disparities in breast cancer severity--United States, 2005-2009. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2012;61(45):922-926.
- 30) American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010, American Cancer Society, Inc, Atlanta.

- 31) Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(6):478-483.
- 32) Bradley CJ, Given CW, Roberts C. Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(7):490-496.
- 33) Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*. 2004;111(5):762-771.
- 34) Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *Jama*. 2006;296(2):193-201.
- 35) Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer causes & control : CCC*. 2002;13(8):741-751.
- 36) Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, Jr., Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Archives of internal medicine*. 2007;167(19):2091-2102.
- 37) Alsaker MD, Janszky I, Opdahl S, Vatten LJ, Romundstad PR. Weight change in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer: the HUNT study of Norway. *British journal of cancer*. 2013;109(5):1310-1317.
- 38) Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, Bisschop CN, Monninkhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *International journal of cancer*. 2014;135(12):2887-2899.
- 39) Han X, Stevens J, Truesdale KP, Bradshaw PT, Kucharska-Newton A, Prizment AE, et al. Body mass index at early adulthood, subsequent weight change and cancer incidence and mortality. *International journal of cancer*. 2014;135(12):2900-2909.



- 40) Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):794-798.
- 41) Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(16):1218-1226.
- 42) Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(1):48-60.
- 43) van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology*. 2000;152(6):514-527.
- 44) Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012;156(9):635-648.
- 45) Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *The Lancet Oncology*. 2011;12(8):785-794.
- 46) Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT, Parimi N, Cauley JA, Rohan TE, et al. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(7):562-570.
- 47) Sieri S, Krogh V, Bolelli G, Abagnato CA, Grioni S, Pala V, et al. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(1):169-176.

- 48) Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;356(3):227-236.
- 49) Wong CS, Lim GH, Gao F, Jakes RW, Offman J, Chia KS, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *British journal of cancer*. 2011;104(5):871-874.
- 50) Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, Buist DS, Vacek PM, Smith-Bindman R, et al. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(5):386-395.
- 51) Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(16):1218-1227.
- 52) Vachon CM, Sellers TA, Carlson EE, Cunningham JM, Hilker CA, Smalley RL, et al. Strong evidence of a genetic determinant for mammographic density, a major risk factor for breast cancer. *Cancer research*. 2007;67(17):8412-8418.
- 53) Irwin ML, Aiello EJ, McTiernan A, Bernstein L, Gilliland FD, Baumgartner RN, et al. Physical activity, body mass index, and mammographic density in postmenopausal breast cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(9):1061-1066.
- 54) McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski RT, Pisano ED, et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(18):1366-1376.
- 55) Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Warren RM, Duffy SW. Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(8):621-628.
- 56) Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(15):1178-1187.

- 57) Ritte R, Lukanova A, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *International journal of cancer*. 2013;132(11):2619-2629.
- 58) Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *American journal of epidemiology*. 2000;152(10):950-964.
- 59) Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama*. 2006;295(6):629-642.
- 60) Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9291):1389-1399.
- 61) Chen WY, Colditz GA, Rosner B, Hankinson SE, Hunter DJ, Manson JE, et al. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Annals of internal medicine*. 2002;137(10):798-804.
- 62) Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *American journal of epidemiology*. 2015;182(11):917-925.
- 63) Shiftwork. IARC Monographs Volume 98. (Accessed on November 01, 2012). [Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol98/mono98-8.pdf>]
- 64) Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41(13):2023-2032.
- 65) Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(11):1722-1729.

- 66) Schernhammer ES, Hankinson SE. Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(14):1084-1087.
- 67) Schernhammer ES, Berrino F, Krogh V, Secreto G, Micheli A, Venturelli E, et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(12):898-905.
- 68) Ostroumova E, Preston DL, Ron E, Krestinina L, Davis FG, Kossenko M, et al. Breast cancer incidence following low-dose rate environmental exposure: Techa River Cohort, 1956-2004. *British journal of cancer*. 2008;99(11):1940-1945.
- 69) Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Annals of internal medicine*. 2010;152(7):444-455; w144-454.
- 70) Guibout C, Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Grimaud E, Hawkins M, et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(1):197-204.
- 71) Pukkala E, Kesminiene A, Poliakov S, Ryzhov A, Drozdovitch V, Kovgan L, et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *International journal of cancer*. 2006;119(3):651-658.
- 72) Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *The New England journal of medicine*. 2005;353(3):275-285.
- 73) Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British journal of cancer*. 2005;93(9):1046-1052.
- 74) Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: *Diseases of the Breast, 4th*, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009. p.386.
- 75) Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2010;2010(41):134-138.

- 76) Azzopardi JG. Problems in Breast Pathology, WB Saunders, Philadelphia 1963. p.244.
- 77) C. A. Ductal carcinoma in situ. In: Diseases of the Breast, 4th, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 2009. p.321. 2009.
- 78) Ira J Bleiweiss M. Pathology of breast cancer. In: Anees B Chagpar M, MSc, MA, MPH, MBA, FACS, FRCS(C), editor.
- 79.) Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, Blair S. Intracystic papillary carcinoma: a review of 917 cases. *Cancer*. 2008;113(5):916-920.
- 80) Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, Cuzick J, Forbes JF, Bishop H, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *British journal of cancer*. 2010;103(1):94-100.
- 81) Warnberg F, Nordgren H, Bergh J, Holmberg L. Ductal carcinoma in situ of the breast from a population-defined cohort: an evaluation of new histopathological classification systems. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1999;35(5):714-720.
- 82) Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer*. 1997;80(9):1798-1802.
- 83) Elston CW, Ellis IO. 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*. 2002;41(3a):154-161.
- 84) Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer*. 2008;113(7):1511-1520.
- 85) Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical

- trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(18):3006-3014.
- 86) Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Medioni J, Genin P, Rosty C, Sigal-Zafrani B, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2004;40(3):336-341.
- 87) Liu GF, Yang Q, Haffty BG, Moran MS. Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75(5):1304-1308.
- 88) Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman R, Silver B, Harris JR, et al. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;59(1):152-159.
- 89) Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, Assaad SI, Gadd M, Smith BL, et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2005;93(3):199-205.
- 90) AJCC. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing*, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018. 2018.
- 91) Başkan S, Atahan K, Arıbal E, Özeydin N, Balcı P, Yavuz E. Meme kanserinde tarama ve tanı. *The Journal of Breast Health* 2012;8(3). .
- 92) Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995;196(1):123-134.
- 93) Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Nelemans PJ, von Meyenfeldt MF, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Archives of internal medicine*. 2003;163(10):1194-1199.
- 94) Soo MS, Rosen EL, Baker JA, Vo TT, Boyd BA. Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;177(5):1167-1170.

- 95) Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, Walsh R, Mengoni P. Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;172(6):1621-1625.
- 96) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Annals of surgery*. 1990;211(3):250-259.
- 97) Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull LW, McCready DR, Tuttle TM, et al. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(5):392-401.
- 98) Levin DC, Parker L, Schwartz GF, Rao VM. Percutaneous needle vs surgical breast biopsy: previous allegations of overuse of surgery are in error. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2012;9(2):137-140.
- 99) Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2011;22(3):515-523.
- 100) Karaca S DSMKPFÖVMHA. 2012.
- 101) Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;18(8):1067-1078.
- 102) Kılıçkap S, Aksoy S, Çelik İ. Kanserde Birincil Korunma. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2006;13(2): 57-71.
- 103) Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):77-84.

- 104) Özmen PDV. Meme hastalıkları dernekleri etkinlikleri. 2010 Vol: 6 • No: 2. 2019;6.
- 105) Rabinovitch R, Kavanagh B. Double Helix of breast cancer therapy: intertwining the Halsted and Fisher hypotheses. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(15):2422-2423.
- 106) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *The New England journal of medicine*. 1995;333(22):1444-1455.
- 107) Hasan Karanlık VÖ, Oktar Asoğlu, Abdullah İğci, Mustafa Keçer, Sıtkı Tuzlalı, Mahmut Müslümanoğlu, Işık Aslay, Erkan Topuz. Meme Kanseri Cerrahi Tedavisinin Uzun Dönem Sonuçları. 2006;2.
- 108) Vass S, Bairati I. A cosmetic evaluation of breast cancer treatment: A randomized study of radiotherapy boost technique. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2005;62(5):1274-1282.
- 109) Effects of breast conserving surgery in quality of life in breast cancer patients. *J.Breast Health*, 2009;3:152-156. 2009.
- 110) Mahmood H, Faheem M, Mahmood S, Sadiq M, Irfan J. Impact of age, tumor size, lymph node metastasis, stage, receptor status and menopausal status on overall survival of breast cancer patients in Pakistan. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(3):1019-1024.
- 111) Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, DiPetrillo T, Boyle T, Kanski J, et al. The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;45(4):885-891.
- 112) Joensuu H, Toikkanen S, Klemi PJ. DNA index and S-phase fraction and their combination as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer*. 1990;66(2):331-340.



- 113) Tartter PI, Kaplan J, Bleiweiss I, Gajdos C, Kong A, Ahmed S, et al. Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. *American journal of surgery*. 2000;179(2):81-85.
- 114) Wu J, Shao ZM, Shen ZZ, Lu JS, Han QX, Fontana JA, et al. Significance of Apoptosis and Apoptotic-Related Proteins, Bcl-2, and Bax in Primary Breast Cancer. *The breast journal*. 2000;6(1):44-52.
- 115) The American Cancer Society Cancer Facts&Figures 2010;. November 14, 2010.
- 116) Özaydın AN GB, Ünalın PC, Gorpe S, Cabiöğlu N, Öner BR, Özmen V. . Bahçeşehir’de Oturan Kadınların Meme Kanseri Bilgi Düzeyleri, Bilgi Kaynakları ve Meme Sağlığı ile İlgili Uygulamaları. . *Meme Sağlığı Dergisi*. 2009;5.
- 117) Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 1992(11):1-5.
- 118) Putti TC, El-Rehim DM, Rakha EA, Paish CE, Lee AH, Pinder SE, et al. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;18(1):26-35.
- 119) Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, McGuire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer research*. 1977;37(12):4669-4671.
- 120) Rosai J. *Ackerman’s Surgical Pathology*, 8th ed. Vol II St. Louis, Mosby, 1996;565-1660.
- 121) Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(3):1040-1044.

- 122) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* (New York, NY). 1989;244(4905):707-712.
- 123) Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007;109(1):25-32.
- 124) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
- 125) Walker RA, Camplejohn RS. Comparison of monoclonal antibody Ki-67 reactivity with grade and DNA flow cytometry of breast carcinomas. *British journal of cancer*. 1988;57(3):281-283.
- 126) Prognostic significance and clinical- pathological correlations of cell cycle kinetics measured by Ki-67 immunocytochemistry in axillary node- negative carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16: 191.
- 127) Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors--a surrogate marker? *Cancer*. 2003;97(5):1321-1331.
- 128) Helen Trihia Ph.D. MSSMSDKPBSRDGPD. Ki- 67 expression in breast carcinoma. American Cancer Society. 2003.
- 129) Veliddin Canfeza SEZGİN BK, Ulus Ali ŞANLI, Rüçhan USLU, Erdem GÖKER, Salahattin SANAL, Necmettin ÖZDEMİR. Meme kanserinde ki-67 ekspresyonu ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisi.
- 130) Lee AH. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast* (Edinburgh, Scotland). 2005;14(2):151-152.
- 131) Moore MM, Borossa G, Imbrie JZ, Fechner RE, Harvey JA, Slingluff CL, Jr., et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Annals of surgery*. 2000;231(6):877-882.
- 132) Meier-Meitingner M, Rauh C, Adamietz B, Fasching PA, Schwab SA, Haeberle L, et al. Accuracy of radiological tumour size assessment and the risk for re-

excision in a cohort of primary breast cancer patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(1):44-51.

- 133) Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(9):2542-2549.

