



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**MEME KARSİNOMU NEDENİYLE SENTİNEL LENF NODU  
BİOPSİSİ YAPILAN HASTALARDA, PREOPERATİF MEME  
ULTRASON VE MAMOGRAFİ İLE AKSİLLER BÖLGENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kürşat YEMEZ  
GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Murat Kemal ATAHAN  
İZMİR-2015**

## TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitimim sürecinde, ömrüm boyunca icrâ etmekten gurur duyacağım mesleğimin temellerini ve inceliklerini öğrenmem için benden emeklerini esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet HACIYANLI, Doç. Dr. Ercüment TARCAN, Doç.Dr.Fatma TATAR ve Op.Dr.Mustafa PEŞKERSOY'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Hazırlamış olduğum uzmanlık tezim için beni destekleyen ve tez danışmanım olan Doç. Dr. M. Kemal ATAHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini bana sabırla aktarmaktan çekinmeyen İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin tüm genel cerrahi uzmanlarına; ailem olarak gördüğüm ve birlikte çalışmaktan gurur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma; uzmanlık eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım tüm poliklinik, servis, ameliyathane hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Herzaman yanımda olan saygıdeğer uzmanlarım Op.Dr.Yusuf KUMKUMOĞLU,Op.Dr.İbrahim KOKULU,Op.Dr.Oğuzhan ÖZŞAY ve değerli kardeşim Op.Dr.Turan ACAR'a teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve tüm hayatım boyunca beni destekleyen sevgili anne, babama ve kardeşlerime, asistanlık hayatım boyunca, hep yanımda olan, bana inanan ve güç veren eşim Dr. Hatice Özbek YEMEZ,kızım İrem Duru YEMEZ ve kardeşim Mutlu ÖZBEK'e sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	V
TABLO, ŞEKİL, RESİM DİZİNİ	VI
ÖZET	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1 Meme Anatomisi	3
2. 1. 1 Memenin innervasyonu	4
2. 1. 2 Memenin arteriyel dolaşımı	4
2. 1. 3 Memenin venöz dolaşımı	5
2. 1. 4 Memenin lenfatik drenajı	6
2. 2 Meme Kanseri	7
2. 2. 1 Epidemiyoloji	7
2. 2. 2 Risk faktörleri	8
2. 2. 2. 1 Yaş	8
2. 2. 2. 2 Kansere dışı meme hastalığı	8
2. 2. 2. 3 Kansere öyküsü	8
2. 2. 2. 4 Fiziksel aktivite	9
2. 2. 2. 5 Radyasyon	9
2. 2. 2. 6 Alkol	9
2. 2. 2. 7 Doğurganlık, emzirme, hormonlar	9
2. 2. 2. 8 Obezite	10
2. 2. 3 Kansere biyolojisi	11
2. 2. 4 Meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması	13
2. 2. 5 Meme karsinomu sınıflaması	16
2. 2. 5. 1 İn-situ karsinom	16
2. 2. 5. 2 İnvaziv karsinom	17

2. 2. 6 Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler	17
2. 2. 6. 1 Majör prognostik faktörler	17
2. 2. 6. 2 Minör prognostik faktörler	18
2. 2. 7 Tümör evresi	19
2. 3. Meme Kanserinde Cerrahi	23
2. 3. 1 Memeye yönelik girişimler	23
2. 3. 2 Aksiller diseksiyon	25
2. 3. 3 Sentinel lenf nod biyopsisi	26
2. 3. 3. 1 SLNB tekniğinin dayandığı prensipler	27
2. 3. 3. 2 Teknik	27
2. 3. 3. 3 SLNB'nin güçlükleri	28
2. 3. 3. 4 SLNB'nin getirileri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	53

## KISALTMALAR

AD	:	Aksiller Disseksiyon
İHK	:	İmmünohistokimya
ALND	:	Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
LN	:	Lenf Nodu
LVI	:	Lenfovasküler İnvazyon
Non-SLN	:	Non-Sentinel Lenf Nodu
NSLNM	:	Non-Sentinel Lenf Nodu Metastazı
SLN	:	Sentinel Lenf Nodu
SLNB	:	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
ER	:	Östrojen Reseptörü
PR	:	Progesteron Reseptörü
Her2/neu	:	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
İKA	:	İnter Kostal Aralık
BRCA- 1	:	Breast cancer susceptibility gene 1
BRCA-2	:	Breast cancer susceptibility gene 2
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
İM	:	İnternal mammarian
HE	:	Hematoksilen-eosin
MRM	:	Modifiye Radikal Mastektomi
RM	:	Radikal Mastektomi
MKC	:	Meme Koruyucu Cerrahi
EORTC	:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
RIGS	:	Radio Immuno Guided Surgery
ASCO	:	American Society Of Clinical Oncology
KT	:	Kemoterapi
İİAB	:	İnce İğne Aspirasyon Biopsisi
ROLL	:	Radyoaktif madde ile okkült lezyon lokalizasyonu

## **TABLO, ŞEKİL, RESİM DİZİNİ**

<b>Resim 2. 1</b>	Memenin makroskopik anatomisi	3
<b>Resim 2. 2</b>	Memenin duktal ve lobuler anatomisi	4
<b>Resim 2. 3</b>	Memenin arteriyel dolaşımı	5
<b>Resim 2. 4</b>	Memenin venöz dolaşımı	6
<b>Resim 2. 5</b>	Memenin lenfatik drenajı	7
<b>Grafik 1:</b>	Çalışmaya Alınan Hastaların Menopoz durumuna Göre Dağılımı	34
<b>Grafik 2:</b>	Çalışmaya Alınan Hastaların yaşa göre Dağılımı	34
<b>Grafik 3:</b>	Mamografi ve USG sonuçlarının Sentinel TM varlığı ile uyumu için çizilen ROC	38
<b>Grafik 4:</b>	Çalışmaya alınan grupların kadrın yerleşimine göre dağılımı	40
<b>Grafik 5:</b>	Çalışmaya alınan grupların tümör çapına göre dağılımı	41
<b>Grafik 6:</b>	Çalışmaya alınan grupların lenf nodu metastazına göre dağılımı	42
<b>Grafik 7:</b>	lenf nodu metastazı ile tümör çapına göre dağılımı	43
<b>Grafik 8:</b>	Çalışmaya alınan grupların TNM evresine göre dağılımları	44
<b>Grafik 9:</b>	TNM evresine göre uygulanan cerrahi yöntem dağılımları	45
<b>Grafik 10:</b>	Çalışmaya alınan grupların ER durum dağılımı	46
<b>Grafik 11:</b>	Çalışmaya alınan grupların PR durum dağılımı	47
<b>Grafik 12:</b>	Çalışmaya alınan grupların P53 durum dağılımı	48
<b>Grafik 13:</b>	Çalışmaya alınan grupların C erb B2 durum dağılımı	48
<b>Grafik 14:</b>	Çalışmaya alınan grupların KI-67 proliferasyon indeksine göre dağılımı	49

<b>Tablo 1.</b> Meme kanserinde TNM evreleme sistemi	22
<b>Tablo 2.</b> SLNB için ASCO(american society of clinical oncology) önerileri	31
<b>Tablo 3:</b> Olguların Menopoz, Yapılan Ameliyat, Mamografi, USG ve Sentinel Lenf Nodu Pozitifliği oranları dağılımı	35
<b>Tablo 4:</b> Olguların yaş grupları ve histopatolojik özelliklerine göre sentinel lenf nodu pozitifliği oranları dağılımı	35
<b>Tablo 5:</b> Mamografi ve USG sonuçlarına göre Sentinel TM varlığı uyumu için yapılan Kappa uyum analizi sonuçları	37
<b>Tablo 6;</b> Premenopozal hastalarda Mamografi ve USG sonuçlarının Sensitivite ve spesivite durumu	38
<b>Tablo 8:</b> grupların kadrın yerleşimine göre değerlendirilmesi	39
<b>Tablo9:</b> Tümör çapına göre değerlendirilmesi	41
Tablo 10: Lenf nodu metastazına göre değerlendirilmesi	42
Tablo 11: Lenf nodu metastazı ile tümör çapına göre dağılımı	43
Tablo 12: TNM evresine göre dağılımlarının değerlendirilmesi	44
<b>Tablo 13:</b> TNM evresine göre uygulanan cerrahi yöntem dağılımları	45
<b>Tablo 14:</b> Çalışmaya alınan grupların ER/PR durum dağılımı	46
<b>Tablo 15:</b> Çalışmaya alınan grupların P53/C erb B2 durum dağılımı	47
<b>Tablo 16:</b> Çalışmaya alınan grupların KI-67 indeksine göre dağılımı	47
<b>Tablo 17:</b> Patolojik tipler ile SLN metastaz karşılaştırılması	48
<b>Tablo 18:</b> Patolojik tipler ile menopoz durumunun karşılaştırılması	49

## **ÖZET**

### **Giriş:**

Klinik olarak aksilla negatif meme kanseri hastalarında sentinel lenf nodu biyopsisi son yıllarda aksiller evreleme ve lokal kontrol için çoğu merkezde rutin uygulanan bir prosedür haline gelmiştir. Sentinel lenf nodu hastaların önemli bir kısmında aksiller lenf metastazında tek odaktır. Bizde çalışmamızda hastanemizde sentinel lenf nodu biopsisi yaptığımız hastalarda, preoperatif dönemde yapılan meme ultrasonografi ve mamografinin güvenilirliğini araştırmayı amaçladık.

### **Gereç ve Yöntem:**

Çalışmaya kliniğimizde meme kanseri nedeniyle metilen mavisi ve/veya Teknesyum-99m Sülfür Kolloid ile sentinel lenf nod biyopsi (SLNB) uygulanan 95 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların premenopozal ve postmenopozal olarak iki gruba ayrıldı. Değişkenler olarak preoperatif yapılan meme ultrason ve mamografisi ile postoperatif sentinel lenf nodu durumu, yaş, tümör taraf ve kadran dağılımı, uygulanan cerrahi tedavi şekli, primer tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu metastaz durumu, TNM evresi hormon reseptör durumu, c-erbB2 geni durumu, KI-67 proliferasyon indeksi oranı, alma oranı ayrı ayrı kaydedilip karşılaştırıldı.

### **Bulgular:**

Çalışmaya dahil edilen 95 hastanın yaş ortalaması (53,05±9,86) olup en büyük olgunun yaşı 81, en küçük olgunun yaşı 29 idi. 95 hastanın 22'sinde SLN pozitif (%23,2) ve 73'ünde SLN negatif (%76,8) saptandı. SLNB pozitifliği ile hastanın yaşı, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, ER/PR pozitifliği/negatifliği, Ki 67 ve p53 durumu incelendiğinde bu veriler ile SLN metastazı açısından istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmedi ( $p>0,05$ ). TNM evreleme ve lenf nodu oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ).

### **Tartışma ve sonuç:**

Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler; Meme ultrasonografi ve mamografinin ögüllük ve duyarlılığını yükseltmek için bu konuda uzmanlaşmış kişiler tarafından yapılması gerektiği kanaati oluşturmuştur. Ancak bu sayede aksillaya yönelik terapötik ve tanısal işlemleri hasta sağkalımına etki etmeden, yaşam kalitesini artırarak uygulamak mümkün olabilir.



## **ABSTRACT**

### **Entrance:**

In clinically negative axillary sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with axillary staging in recent years and has become a routine procedure performed in many centers for local control. A significant proportion of patients with axillary sentinel lymph node is the only focus of lymph node metastasis. Us in our hospital patients in our study we did sentinel lymph node biopsy, we aimed to investigate the reliability of the breast ultrasound and mammography performed in the preoperative period .

### **Materials and Methods:**

Methylene blue work to our clinic because of breast cancer and / or technetium- 99m sulfur colloid with sentinel lymph node biopsy ( SLNB ) treated 95 patients were included .Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Premenopausal and postmenopausal patients divided into two groups. Variables in preoperative breast ultrasound and mammography postoperative sentinel lymph node status, age, tumor side and dial distribution , surgical treatment , primary tumor size, axillary lymph node metastasis status, TNM stage, hormone receptor status, c-erbB2 gene status, Ki-67 proliferation index of the rate of uptake rate were compared separately recorded .

### **Results:**

The average age of the 95 patients were included in the study (  $53.05 \pm 9.86$  ) is the largest ripe age of 81, the minimum age of patients was 29 . 95 hast the SLN positive in 22 ( 23.2 % ) and 73 SLN -negative ( 76.8 % ) were found. The age of the error with SLNB positivity, tumor size, tumor location, ER / PR positivity / negativity , Chi examined 67 and p53 status in terms of SLN metastasis this data was obtained statistically significant results (  $p > 0.05$  ) .TNM staging and lymph node ratio were found between the groups in terms of statistically significant difference (  $p < 0.05$  ).

### **Discussion and conclusions :**

The data obtained from our study ;Done by people who have formed the opinion that specialized in this field need to raise awareness of the sonship and breast ultrasound and mammography.whereby the therapeutic and diagnostic procedures for patient survival without affecting the axilla ,You may be able to apply to increase the quality of life.

## 1. GİRİŞ

Meme kanseri genel cerrahi pratiğinin ve onkolojinin en çok ilgilendiği konulardan biridir. Etkin tarama programlarının olması ve subklinik durumdayken tanıya ulaşılabilmesi bu ilginin önemli bir sebebidir. Diğer bir sebep ise meme kanserinin kadın popülasyonundaki yaygınlığıdır. Meme maligniteleri içinde en sık karsinomlar görülür ve meme kanseri kadınlarda deri dışı malignitelerin en sık olanıdır. Doksan yaşına kadar yaşayan bir kadında meme malignitesi gelişme olasılığı sekizde birdir. 2001 yılında ABD’de 24000 kadın meme kanseri tanısı almış ve 40000’den fazlası hastalık nedeni ile ölmüştür. Meme kanseri kadınlarda akciğer malignitesine bağlı ölümlerden sonra ölüme en fazla neden olan malign hastalıktır. Vücut dışında lokalize olan ve kolaylıkla kendi kendine incelenebilen, klinik tanı konulabilen bir organdaki neoplazinin böyle ağır bir tablo oluşturması dramatiktir (1). Yine de etkin tarama yöntemleri ve gelişen tedavi yöntemleri ile meme kanserinden ölüm oranlarında belirgin azalma olmuştur (2).

Yüz yıldan daha uzun süredir meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller diseksiyon (AD) uygulanmaktadır (3). Meme kanseri cerrahisinde 20. yüzyılın ikinci yarısında meme koruyucu yöntemlere yönelmesine rağmen aksiller diseksiyon tekniğinde yakın zamanlara kadar değişiklik yapılmamıştır. Meme kanseri cerrahisinde aksiller diseksiyonun üç amacı vardır: Lokal kontrolün sağlanması, hastalığın doğru evrelendirilmesi ve adjuvan tedaviye yön vermek. (4).

Aksiller lenf nodu tutulumu erken evre meme kanserinde en önemli prognostik faktördür. Tümör çapı, lenfovasküler invazyon, tümör grade ve hastanın yaşı aksiller lenf nodu tutulumu için prediktif faktörlerdir (5). Yine de bu prediktif faktörlerin hiçbiri aksiller lenf nodu tutulumunu belirlemede histolojik incelemenin yerini alamadı. Bu sebeple aksiller lenf bezlerinin durumunu saptamak halen meme kanseri cerrahisi için standart prosedürdür.

Ancak aksiller diseksiyon; koltuk altında lenf ödem, seroma oluşumu, sinir hasarı, parestezi ve omuz hareketlerinde kısıtlılık vb. yaşam kalitesini bozan bir dizi komplikasyona da yol açabilmektedir (6).

Sentinel lenf nodülü (SLN) biyopsisi, aksiller tutulum ve prognoz hakkında bilgi veren bir yöntemdir. Sentinel lenf nodülü, aksilladaki lenfatik akımı alan ilk lenf

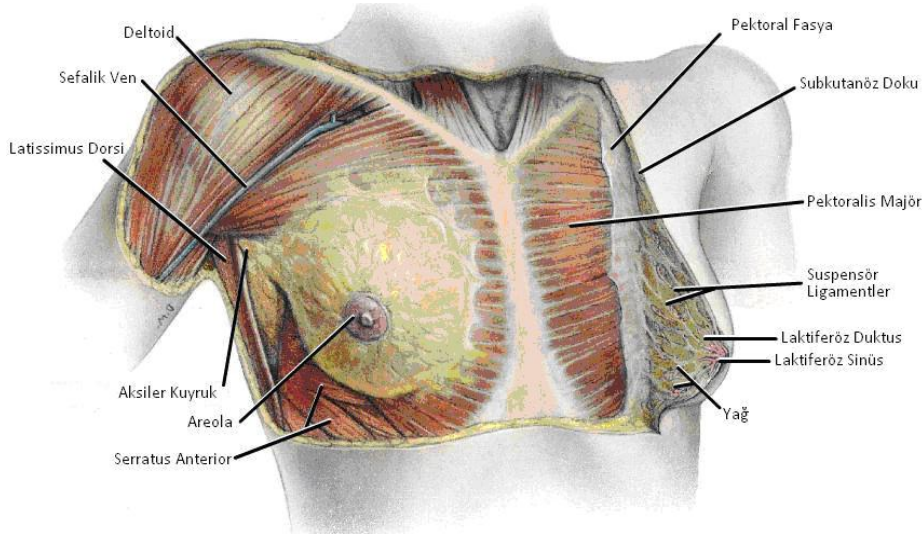
nodülü olarak tanımlanır. SLN'nde metastatik tutulumun olmaması durumunda teorik olarak, aksillada bulunan ve sentinel olmayan lenf nodülleri (NSLN) olarak adlandırılan diğer lenf nodüllerinde de metastazın olmayacağı düşünülmektedir (7). SLN biyopsisinin rutin aksiller disseksiyona alternatif bir yöntem olarak ortaya çıkmasına karşın, bu konudaki gelişim oldukça hızlı olmuştur. Sonuç olarak SLN biyopsisinin rutin aksiller disseksiyona bağlı lenfödem, kolda ağrı, uyuşukluk gibi komplikasyonların azalması yanında, hastanede kalış sürelerinin kısalması, maliyet oranlarının azalması ve adjuvan tedavinin daha doğru ve kesin olarak belirlenmesine imkan tanıdığı belirlenmiştir (8).

Bu çalışmada İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2008-2014 yılları arasında meme karsinomu nedeniyle sentinel lenf nodu biopsisi yapılan hastalarda,preoperatif yapılan meme ultrason ve mamografinin aksiler bölgedeki sensitivite ve spesivitesini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

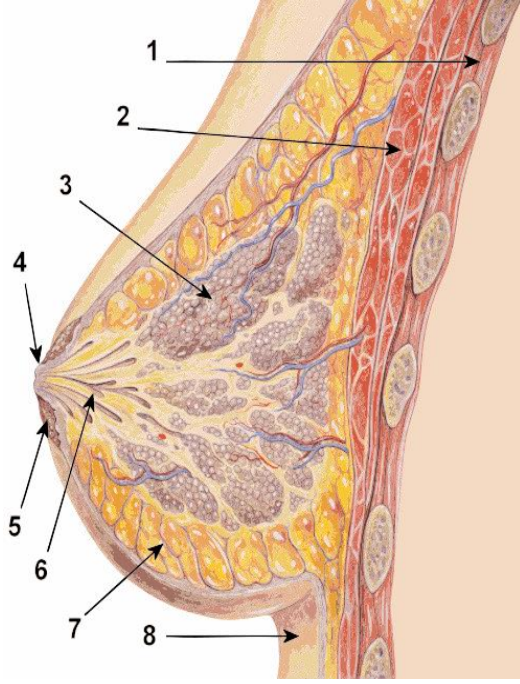
### 2. 1. Meme Anatomisi

Meme göğüs duvarında ikinci interkostal ile altıncı interkostal aralıklar arasında, medialde sternum lateral kenar ile lateralde ön aksiller çizgi arasında aksillaya doğru uzantısı (Spence'in aksiller kuyruğu) olan, kendisini çevreleyen deri ile pektoralis major kası ve bu kasın fasyası arasında yerleşmiş bir bezdir. Meme üzerindeki derisi, üzerinde bulunduğu pektoralis major kası ve fasyası ile birlikte anatomik bir bütündür. Süperfisyel fasyanın yüzeysel tabakasından meme parankimine doğru uzanan fibröz bağ dokusu kalınlaşmalarına Cooper ligamanları adı verilir. Bu ligamanlar dermise bağlanarak meme dokusuna destek görevi görürler. Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri vardır. Kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur.



**Resim 1.** Memenin makroskopik anatomisi (9)

Meme ileri derecede farklılaşma gösteren modifiye apokrin bir ter bezidir. Gelişmiş meme; asinüsler, duktuslar, ve stromal elamanlardan oluşmuştur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. İçleri küboid veya silindirik epitel ile döşelidir. Dışı ise bağ dokusu, kan ve lenf damarları ile sarıdır. Memenin sekretuar dokusu 15-20 segmentten oluşur. Bu segment veya lobların her biri 20-40 kadar lobul'den oluşur. Her bir lobül de 10 ila 100 alveol ihtiva eder. Laktasyon esnasında süt salgılayan glandlar bu alveollerin içindedir. Segmentleri boşaltan toplayıcı duktuslar 1-2 mm çapında olup 2-5 mm çapındaki subareolar laktiferöz sinüslara ve meme başına açılırlar. Her duktus 20-40 lobülden oluşan lobu drene eder. (10-14)



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

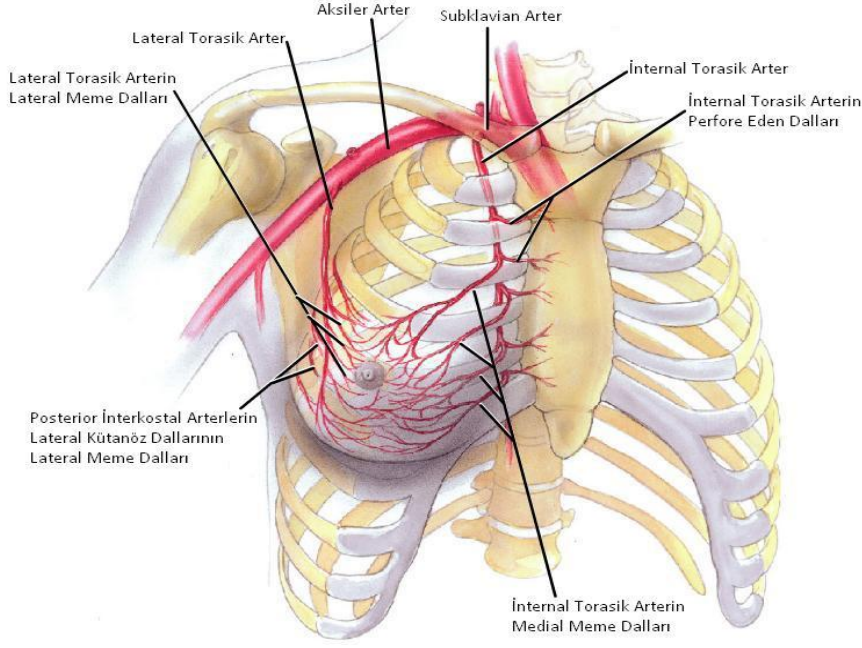
**Resim 2.** Memenin duktal ve lobuler anatomisi (15)

### **2. 1. 1 Memenin inervasyonu:**

Duyusal inervasyonunu 2-6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral dalları sağlar.

### **2. 1. 2 Memenin arteriel dolaşımı:**

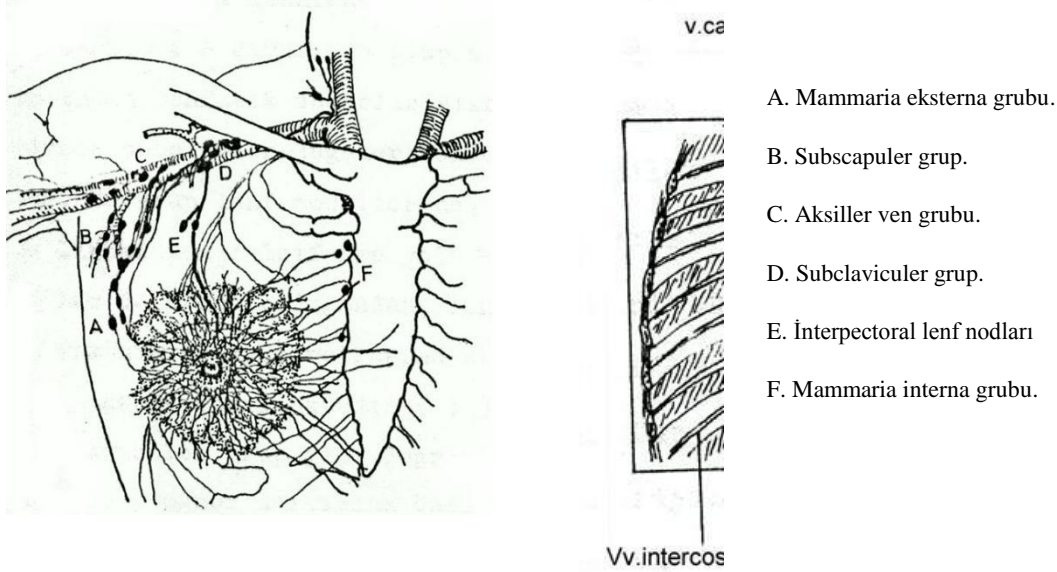
Meme ve pektoral adalenin ana arteri, torakoakromial arterin pektoral dalıdır. Memenin medial kısmı Arteria mamaria interna'dan da kan alır. Lateral kısmın beslenmesine ise lateral torasik arter katılır. Ayrıca; Arteria subskapularis, Arteria thoraco dorsalis ve 3, 4, 5. interkostal arterlerin lateral dalları da memeye dal verirler (16).



**Resim 3.** Memenin arteriyel dolaşımı (17)

### **2. 1. 3 Memenin venöz dolaşımı:**

Meme dokusundan venöz akımı sağlayan en büyük venler Vena thoracica interna'nın 1, 2, ve 3. İnterkostal aralıklardaki perforan dallarıdır. Memenin arterlerine eşlik eden venler aksiller vene drene olur. Üçüncü venöz yol ise vena azygos'a açılan interkostal venlerdir. Üst interkostal venler ise Vena cava superior'a drene olur. İnterkostal venlerin önemli bir özelliği de arkada vertebral venlerle irtibatlı olmalarıdır. Vertebral venlerle anastomoz Batson tarafından bulunmuş ve meme kanserinin akciğere metastaz olmaksızın, kranial kemiklere, vertebra korpuslarına, sakruma, pelvise ve femur cisimlerinin yukarı bölümlerine metastazlarını açıklamakta kullanılmıştır. Vertebral venlerde basınç düşük olup venöz kapakçıklar yoktur. İkinme ve öksürme ile toraks boşluğunda oluşan basınç dalgalanmalarının yol açtığı akım değişiklikleri ile memeden kalkan tümör embolilerinin, vertebral ven sistemi ile yukarıda sayılan kemiklere yerleştiği düşünülmektedir.

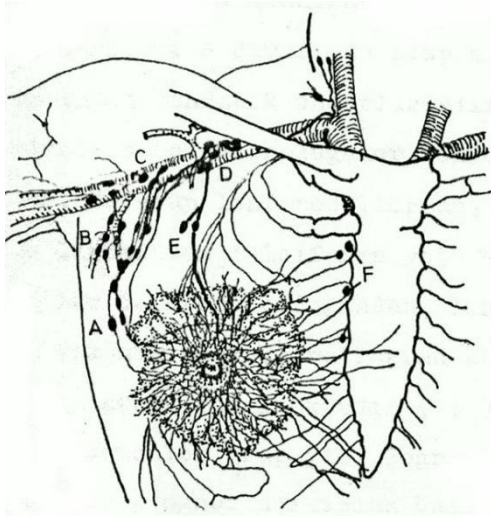


**Resim 4.** Memenin venöz dolaşımı (16)

#### **2. 1. 4 Memenin lenfatik drenajı:**

Meme çok zengin bir lenfatik ağ ile kaplıdır. Bu ağ damar dışındaki sıvıyı toplayıp ana vasküler sisteme geri döndürür. Lenfatik kanallar bu sıvıyı filtre eden lenf nodu zincirleri ile kesintiye uğrar. Memenin lateral 2/3'ü, kolun lenfatikleri ile birlikte aksiller lenf nodu zincirine drene olur. Fossa aksillaris'te arter ve venler boyunca dizilmiş 50 kadar lenf düğümü vardır. Alt-dış kadran lenfatikleri lateral ve inferior aksiller lenf düğümlerine, areolar-üst dış kadran ve meme kuyruğu (Spence), lenfatikleri superior medial (aksiller) lenf düğümlerine drene olurlar. Lenf düğümü grupları arasında, yukarı doğru akış istikametinde bir bağlantı vardır. Son grubu oluşturan, lenf düğümleri apikal lenf nodlarıdır. Sağ tarafta buradan da geçen lenf akımı, ana bir lenf kanalı ile v. jugularis interna ve subklavian ven birleşimine dökülür. Bu nedenle aksiller zincirin hastalık veya kanser tedavileriyle kesintiye uğraması kol ödemi ile sonuçlanır. Mammaria interna lenfatikleri sayıca aksiller lenfatiklerden çok daha azdır. Her iki tarafta a. mammaria int. boyunca dizilmiş olarak 5-6 tanedir. (1. -5. İKA'lar hizasında) Bunlar, sayıca az ve küçüktürler. Memenin 1/3 medial kısmını drene ederler. Burada sternumun diğer tarafına da drenaj vardır. Areola ve meme başı lenfatikleri her iki ana grup lenfatik sisteme de boşalabilir (16).





- A. Mammaria eksterna grubu.
- B. Subscapuler grup.
- C. Aksiller ven grubu.
- D. Subclavicular grup.
- E. İnterpektoral lenf nodları
- F. Mammaria interna grubu.

**Resim 5.** Memenin lenfatik drenajı (16)

## **2. 2. Meme Kanseri**

### **2. 2. 1 Epidemiyoloji**

Meme kanseri genel cerrahi pratiğinin ve onkolojinin en çok ilgilendiği konulardan biridir. Etkin tarama programlarının olması ve subklinik durumdayken tanıya ulaşılabilmesi bu ilginin önemli bir sebebidir. Diğer bir sebep ise meme kanserinin kadın popülasyonundaki yaygınlığıdır. Meme maligniteleri içinde en sık karsinomlar görülür ve meme kanseri kadınlarda deri dışı malignitelerin en sık olanıdır. Doksan yaşına kadar yaşayan bir kadında meme malignitesi gelişme olasılığı sekizde birdir. 2001 yılında ABD’de 24000 kadın meme kanseri tanısı almış ve 40000’den fazlası hastalık nedeni ile ölmüştür. Meme kanseri kadınlarda akciğer malignitesine bağlı ölümlerden sonra ölüme en fazla neden olan malign hastalıktır (17). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GLOBOCAN 2008 veritabanı tahminine göre, 2015 yılında meme kanserli yeni hasta sayısı 1. 620. 000, meme kanserinden kaybedilecek kadın sayısı 540. 000 olacaktır. Türkiye’de ise beklenen yeni hasta sayısı 12. 000, meme kanserinden kaybedilecek kadın sayısı ise 5. 300 olarak öngörülmüştür (18). Meme kanseri sıklığı ciddi bir coğrafi farklılık göstermektedir. Gelişmiş olan ülkeler en sık, Asya ve Afrika’daki az gelişmiş ülkeler en az meme kanseri görülen ülkelerdir. Yaşa göre standardize edildiğinde, Kuzey Amerika’daki oran 99. 4/100. 000 iken, Orta Afrika’da bu oran 16. 5/100. 000 kadardır. Bununla birlikte orta ve alt gelir düzeyindeki ülkelerde meme kanseri sıklığında belirgin artışlar görülmektedir. Dünya’daki meme kanseri sıklığı, 1990 yılından itibaren her yıl %0. 5’lik artış göstermektedir. Çin’deki yıllık artış oranı ise, %3-4 civarındadır.

Hindistan'da 15 yıl önce serviks kanseri en sık kanser iken, bugün meme kanseri en sık görülen kadın kanseri olmuştur (19).

Meme kanserli hastalarda tüm evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları, gelişmiş ülkelerde %83 iken, gelişmekte olan ülkelerde %53 olarak bildirilmektedir. Aradaki bu önemli fark, gelişmiş olan ülkelerde tarama mamografisi sayesinde erken tanı ve daha iyi tedavi olanakları ile açıklanabilir. Meme kanseri mortalite oranı; gelişmiş olan ülkelerde %30 (190. 000 ölüm/636. 000 olgu), az gelişmiş ülkelerde ise %43'dür (221. 000 ölüm/514. 000 olgu) (19).

## **2. 2. 2 Risk faktörleri**

### **2. 2. 2. 1 Yaş**

Meme kanseri sıklığı yaşla belirgin ve sürekli şekilde artmaktadır. Bütün meme kanserli hastaların %75'ine postmenopozal dönemde tanı konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir (20).

### **2. 2. 2. 2 Kanser dışı meme hastalığı:**

Atipik epitelyal hiperplazi ile birlikte olan fibrokistik değişikliklerde risk 4. 4 kat artar. Selüler proliferasyon bulunan kadınlar için riskin orta derecede (1. 6 kat) artmış olduğu kabul edilmektedir. Nonproliferatif lezyonlarda, meme kanseri riski genel popülasyondaki kadınlarınkinden fazla değildir. Meme kanseri aile öyküsü olan bir kadında 8 kat, proliferatif patern atipik hiperplazi ile birlikte ise riskin dramatik bir biçimde 9 kat arttığı bildirilmiştir (21, 22).

### **2. 2. 2. 3 Kanser öyküsü**

Kendisinde daha önce endometriyum ya da over kanseri olan hastalarda meme kanseri riski 2 kat artmıştır. Meme kanserli hastalarda karşı memede meme kanseri gelişme riski yılda (% 1-20) arasındadır (23).

### **2. 2. 2. 4 Fiziksel aktivite**

Özellikle fiziksel aktivitenin meme kanserinin ortaya çıkması üzerine etkisini araştıran çalışmalar olmamasına rağmen, kohort çalışmaları daha aktif bir yaşamının meme kanseri riskini azaltabileceğini desteklemektedir (24).

### **2. 2. 2. 5 Radyasyon**

Kadın memesinin iyonize radyasyon etkisine kanser oluşumu bakımından duyarlılığı, atom bombasından sonra sağ kalan Japonların ve tüberküloz ya da skolyoz tedavisi için ya da

selim hastalıklar için radyoterapi uygulanan kadınların incelenmesi ile gösterilmiştir. Toraks duvarına yüksek dozda iyonize radyasyon uygulanmış meme kanseri riskini artırır. Ancak, mammografiden korkulmaz, mammografi sadece 200-400 milirad radyoaktivite taşımaktadır ve teknolojik gelişmeler sayesinde dijital mammografi cihazları ile radyoaktivite düzeyi daha da düşürülmüştür (25, 26).

#### 2. 2. 2. 6 Alkol

Günlük alkol alım miktarının artışı ile rölatif riskin de arttığını görülebilmektedir. 30 yaşından önce alkol almanın, bir kadının meme kanserine yakalanması riski bakımından daha sonraki yaşlarda alkol kullanmaktan daha önemli olduğu ileri sürülmüştür (27). Alkolün meme kanseri üzerine etkisi diyetle düşük folat alımı ile ilişkili olabilir. Diyette bulunan folat alkolün olumsuz etkisini azaltabilir (28).

#### 2. 2. 2. 7 Doğurganlık, emzirme ve hormonlar

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Normal meme epitelinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Progesteron reseptörleri östrojen bağlayan reseptörlerin düzeyi ile kontrol edilmektedir. Östrojen reseptör hormon kompleksi nükleusa taşınabilir ve burada hormonlar, hücre bölünmesiyle, progesteron reseptörünün sentezini sağlayan genleri harekete geçirirler. Bazı meme kanserlerinde steroid reseptörleri tanımlanmıştır, bu da dengesiz östrojenik uyarıların karsinojenik süreçte promotör rolü oynayabileceği şeklinde akla yatkın bir mekanizmayı düşündürmektedir (29, 30).

Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2 ile 5 kat fazladır. Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme (>55 yaş) meme kanseri riskini artıran faktörlerdir. Emzirme üzerine veriler çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (20, 31). Oral kontraseptiflerin meme kanserini gelişme riskini küçük oranda (1. 24 kat) artırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalkmaktadır. Menopoz sonrası hormon replasmanı meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu risk östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı ile daha da artmaktadır. Bu risk bu ilaçların bırakılmasıyla azalmakta ama küçükte olsa risk devam etmektedir (32).

#### 2. 2. 2. 8 Obezite:

Artan risk yağ depolarındaki östrojen sentezine bağlanmaktadır (33).

### 2. 2. 2. 9 Aile öyküsü

Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı riski 2 kat artırmaktadır. Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmıştır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu risk %50'ye ulaşabilmektedir (23).

### 2. 2. 2. 10 Emzirme

Kadın ne kadar uzun emzirirse meme kanseri gelişme riski o kadar azalır (31).

### 2. 2. 2. 11 Genetik yatkınlık

Genetik predispozisyon mutlaka etkilidir. Meme kanserinin büyük çoğunluğu sporadik vakalar olmasına rağmen yaklaşık %5-10 oranında kalıtsal nedenli ailesel meme kanseri ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal meme kanserinde nadir gözlenen yüksek penetransa sahip meme kanserine yatkınlık genleri olarak “Breast cancer susceptibility gene 1” (BRCA- 1) ve “Breast cancer susceptibility gene 2” (BRCA-2) genleri bulunmuştur (34, 35).

Meme kanserindeki herediteyi 2 ayrı grupta incelemek uygundur:

1-Herediter meme kanseri

2-Familyal meme kanseri

Herediter meme kanserinde şüpheli gen otozomal dominant olarak intikal etmektedir. Bu genetik tip, meme kanserlerinin sadece %5-10'uyla ilgilidir. Bu tipte etkilenmeyen erkeklerdeki bu şüpheli gen kızlarına geçmektedir. Herediter meme kanseri daha genç yaşlarda (40-45) ortaya çıkmakta ve bilateral olma riski yüksek bulunmaktadır. Örneğin ilk meme kanseri çıkışından 20 yıl sonra diğer memede kanser görülme oranı %46'ya ulaşmaktadır. Genellikle meme kanserlerinin %10-15'i aile öyküsüyle ilgilidir, bunların da küçük bir kısmında, dominant geçen meme kanserine eğilim genleri söz konusudur. Kalıtımla geçen hastalıkların birçoğu gibi meme kanserinin genetik tipleri de hastalığın daha erken yaşta ortaya çıkması, bilateral oluşu ve yüksek bir penetrasyon ile karakterizedir (34). Bazı herediter sendromlarda (Meme-Over Kanseri Sendromu, Li-Fraumeni Sendromu, Cowden Sendromu, Muir Torre Sendromu) meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır (35, 36). Familyal meme kanserinde ise bahsi geçen gen geçişi olmayıp kişinin iki veya daha fazla sayıdaki birinci derece yakınında meme kanseri bulunması söz konusudur. Bu formda meme kanserinin hayat boyu görülme riski normal popülasyona oranla 3 misli daha fazladır (34, 35). BRCA-1, meme ve over kanserlerine eğilimi çok arttıran spesifik bir gendir, 1995'te izole edilmiştir. Herediter olarak geçen meme kanserlerinin önemli bir kısmından sorumlu bu gen

kromozom 17q12-21'de lokalize edilmiştir. Mutasyona uğrayan bu tümör süpresör gen otozomal dominant biçimde geçer. 300 kadından biri bu geni taşır. Tüm yaş gruplarını ele alırsak bu mutant gen meme kanserlerinin %4'ü ile ilgilidir. Fakat 40 yaşın altındakilerde ortaya çıkan meme kanserlerinin %25'iyle ilgilidir. BRCA-1 genini taşıyanların 50 yaşına gelinceye kadar meme ve/veya over kanserine yakalanma olasılığı %60, 70 yaşına gelinceye kadar %85'tir. Son yıllarda meme kanserine eğilim genlerinden olan BRCA-2, 13. kromozomda lokalize edilmiştir. BRCA-2'deki mutasyonların, BRCA-1 ile ilgili olmayan herediter meme kanserlerinin %70'inden sorumlu olduğu ve erkek meme kanserinde de risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (37).

### **2. 2. 3 Kanser biyolojisi**

Meme kanseri gelişimi birçok hormon ve büyüme faktörü etkisi altında oluşur. Örneğin östradiol, meme hücresi büyümesine etki eden çok sayıda gen ekspresyonunu düzenler. Bu faktörlerin spesifik reseptörlerine bağlanması etkilerinin ortaya çıkmasını tetikler. Sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonların hücre membranındaki ve içindeki reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkan etkileşim değişik gen gruplarını baskılayan ya da aktifleştiren hücre içi iletişim sisteminin tetiğini çeker. Hormonlar ve onların reseptörleri normal meme dokusunu düzenledikleri için, meme dokusundan ortaya çıkan malign hücrelerin bu hormon reseptörlerinin birçoğunu eksprese etmesi ve onların belli derecede hormon duyarlı kalmaları şaşırtıcı olmayacaktır. Östrojen kontrolü altında meme kanseri hücreleri ile östrojenden bağımsız kanser hücrelerinin farklı büyüme ve davranış özellikleri göstermesi muhtemeldir (38). Örneğin, ER pozitif meme kanserlerinde “tumor growth factor-beta” ve “insulin like growth factor-2” gibi otokrin büyüme faktörleri östrojen tarafından uyarılıp antiöstrojenler tarafından inhibe edilirken, bu faktörlerin sekresyonu ER negatif meme kanserlerinde östrojenden bağımsızdır. Benzer şekilde ER pozitif meme kanserinde “Epidermal Growth Factor Receptor” (EGFR) ekspresyonu %8 iken, hormon reseptör negatif hastalarda bu oran %60'a kadar ulaşmaktadır (39).

Meme kanseri patogeneğinde hormon reseptörleri ile birlikte en etkin olan EGFR (HER) ailesi olarak bilinen reseptörlerdir. EGFR ailesi 4 adet reseptörden oluşur. Hücre membranında bulunan bu reseptörler HER-1 (EGFR-1), HER-2 (EGFR-2), HER-3 (EGFR-3) ve HER-4 (EGFR-4) olarak isimlendirilir. Transmembran yapıda olan bu reseptörler hücrenin dış yüzeyinde bir ligand bağlayıcı bölüm, bir lipofilik transmembran bölüm ve hücrenin iç yüzeyinde tirozin kinaz içeren bir bölümden (HER-3 hariç) oluşur (40, 41). Ligandlar bağlandıklarında reseptörler birbirleriyle homodimer veya heterodimer oluşturarak

aktive olurlar. Daha sonra hücre içinde bulunan bölümündeki tirozin kinaz fosforillenir. Bu fosforillenme ile bir dizi ileti yolu çalışmaya başlar. HER-2, kendiliğinden dimerize olup sinyal ileti yolunu uyarabilir (42). EGFR-1, HER-2'ye en sık eşlik eden ikinci reseptördür. EGFR-1 ekspresyon artışı veya amplifikasyonu ER ile ters orantılıdır. EGFR-1 ekspresyonu invaziv duktal karsinomda kötü prognozla ilişkilidir (43).

“Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)” tarafından başlatılan en önemli ileti yolları, fosfotidil inozitol-3 kinaz ve mitojenlerle aktifleşen protein kinaz yollarıdır. Sitozoldeki çeşitli sinyal ileti yolları EGFR yolunu çeşitli basamaklarda uyarabilir veya engelleyebilir. Sonuçta, ilerleyen sinyalin net etkisi, hücre içindeki sinyal ileti yolu arasındaki etkileşime bağlıdır (44). Östrojen, EGFR-1 ve HER-2 yolları bazen kesişerek aditif ya da sinerjik etki gösterebilir. Bazen de EGFR-1 yolunun antiöstrojenik tedaviye direnç oluşturması gibi bu reseptörler üzerinden uygulanan tedavilere diğerleri direnç oluşturur (45). Diğer yandan bu reseptörlerin herhangi biri diğerlerinin yokluğunda tümör gelişimi, büyümesi, çoğalması ve metastaz sürecini yönetebilir. Örneğin, “triple” negatif meme kanserlerinde başlıca yol EGFR-1 iken, hormon reseptör pozitif meme kanserlerinde östrojendir. HER-2, hormon reseptör negatif kanserlerin bir kısmında tümör davranışını belirlemektedir (46).

## **2. 2. 4 Meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması**

### **I-Epitelyal tümörler**

#### **A- Benign**

- a- Papillom
- b- Papillom varyantları
  - 1. Adenomiyoepiteliom
  - 2. Mikst tümör (pleomorfik adenom)
  - 3. Duktal Adenom
- c- Florid papillomatosis (meme bası adenomu)
- d- Meme basının siringomatöz adenomu
- e- Adenom
  - 1. Tubuler
  - 2. Laktasyon
  - 3. Apokrin

#### **B- Malign**

- a- Non-invaziv

1. İntraduktal karsinom (Duktal karsinoma in-situ)

2. Lobüler karsinoma in-situ

b- İnvaziv

1. İnvaziv duktal karsinom

2. İntraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom

3. İnvaziv lobüler karsinom

4. Medüller karsinom

5. Müsinöz karsinom

6. İnvaziv papiller karsinom

7. Tübüler karsinom

8. Adenoid kistik karsinom

9. Sekretuar (jüvenil) karsinom

10. Apokrin karsinom

11. Metaplastik karsinom

12. Osteoklast benzeri dev hücreler içeren karsinom

13. İnvaziv kistik hipersekretuar karsinom

14. Endokrin farklılaşma gösteren karsinom

15. Glikojenden zengin karsinom

16. Lipid zengin (lipid salgılayan ) karsinom

17. İnvaziv kribriform karsinom

## **II-Sık görülmeyen klinik tablolar**

1. İnflamatuvar karsinom

2. Gebelik ve laktasyonda görülen karsinom

3. Okült karsinom (aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte)

4. Ektopik meme dokusunda karsinom

5. Erkek memesinde karsinom

6. Çocuk memesinde karsinom

## **III-Miks konnektif doku ve epitelyal tümörler**

a-Benign

1. Fibroadenom

2. Benign sistosarkoma filloides

b-Malign

1. Malign sistosarkoma filloides.

## **IV. Değişik kökenli tümörler**

a-Mezenkimal tümörler

1. Benign

- Hemanjiom
- Anjimatozis
- Fibromatozis
- Miyofibroblastom
- Nörofibrom
- Leiomyom
- Lipom
- Kondrom
- Granüler hücreli tümör

2. Malign

- Anjiosarkom
- Fibrosarkom
- Leiomyosarkom
- Kondrosarkom
- Osteosarkom
- Hemanjioperisitom
- Dermatofibrosarkom protuberans

b-Deri tümörleri (meme bası)

1. Skuamöz hücreli karsinom (meme bası)
2. Bazal hücreli karsinom (meme bası)
3. Meme derisi tümörleri

c-Lenfoid ve hematopoietik tümörler

1. Non-Hodgkin Lenfoma
2. Plazmositoma
3. Lösemik infiltrasyon
4. Hodgkin hastalığı

**V. Meme Displazileri/Fibrokitik Değişiklikler**

a-Duktal hiperplazi

Atipik duktal hiperplazi

b-Lobüler hiperplazi

Atipik lobüler hiperplazi

c-Adenozis



1. Sklerozan adenozis
2. Adenozis tümör
3. Mikroglandüler adenozis
4. Tübüler adenozis

d-Kistler

e-Fibroadenomatoid hiperplazi

f-Radial sklerozan lezyon (radial skar)

## **VI. Tümör benzeri lezyonlar**

a-Duktus ektazisi

b-İnflamatuvar psödotümörler

1. Yabancı cisim reaksiyonları
- 2-Yağ nekrozu
- 3-İnfarkt
- 4-Enfeksiyon

c-Hamartom

d-Jinekomasti

e-Jüvenil papillomatozis

f-Fibröz tümör

g-Diabetik mastopati

h-Amiloid tümör

i-Psödoanjomatöz stromal hiperplazi (47)

### **2. 2. 5 Meme karsinomu sınıflaması**

Hemen hemen tüm meme karsinomları adenokarsinomdur. Adenokarsinom dışı diğer tüm tipler meme karsinomlarının yüzde 5'ten azını oluşturur.

Karsinomlar “in situ” ve “invaziv” karsinomlar olarak ayrılır. Karsinoma in situ duktus ve lobüllerde bazal membrana sınırlı hücrelerin neoplastik popülasyonunu gösterir. Invaziv karsinomlar ise bazal membrane ötesindeki stromayı invaze ederler, burada hücreler küçük damarları da invaze edebilirler, böylece bölgesel lenf nodüllerine ve uzak bölgelere ulaşabilirler (48).

#### **2. 2. 5. 1 İn-situ karsinom;**

Kanser hücrelerinin çevre dokulara invazyon yapmaması ve kendi doğal duktusunda veya alveolünde sınırlı kalmasıdır. İn situ karsinom, duktal veya lobüler orijinli olabilir. Multisentrik, multifokal, veya bilateral meme dokusunda görülebilir (49, 50).

#### 2. 2. 5. 2 İnvaziv karsinom:

Tümör hücrelerinin bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılmasıdır. Duktal veya lobüler orijinli olabilir. İnvaziv duktal karsinom, en sık görülen ve en kötü prognoza sahip olan histopatolojik tiptir. Fibröz üretimi nedeniyle katı yapıdadır. Genellikle 50-60 yaş arasında, perimenopozal dönemde, sınırları net olarak ayırt edilemeyen soliter bir kitle olarak izlenir (49). Meme kanserlerinde klasik olarak kitle sert, zor hareket ettirilebilen, elastik olmayan kolayca kesilebilen bir yapıdadır. Kitleye iştirak eden epitelyal ve konnektif doku miktarına göre tümörün kıvamı değişir. Tümör konnektif dokudan zenginse “skirö” karsinomdan söz edilir. Diğer makroskopik görünümeler arasında “kolloid, medüller” tümörler vardır. Histolojik karakterlerine göre “adenokarsinom, papiller, sarkom”, histogenezine göre “duktal, lobüler, asiner” olarak ayrılır (50).

#### 2. 2. 6 Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler

Meme kanserli kadınların prognozu çok değişkendir. Bazı hastalar, meme kanseri olmayan hastalar ile aynı yaşam süresi beklentisine sahiptir.

Sayıları %10'dan daha az olan inflamatuvar karsinomlu veya uzak metastatik hastalıklı kadınların dışındaki hastalarda prognoza aksiller lenf nodlarının ve primer tümörün patolojik incelemesi ile karar verilir.

Majör prognostik faktörler meme kanserinden ölümü öngören en önemli belirleyicilerdir ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sisteminde yer almaktadır.

#### 2. 2. 6. 1 Majör Prognostik Faktörler:

**İnvaziv karsinom veya in situ hastalık:** DKİS, tanım olarak duktal sisteme sınırlıdır ve metastaz yapamaz. DKİS ile ilişkili meme ca ölümleri, muhtemelen tanı sırasında saptanamayan invaziv alanlar ve daha sonra gelişen invaziv karsinoma bağlıdır. Yeterli tedavi alan DKİS hastalarının büyük çoğunluğu tam tedavi olur. İnvaziv karsinomların ise yaklaşık yarısı tanı sırasında lokal ya da uzak metastaza sahiptir (51).

**Uzak metastazlar:** Özellikle hormona yanıt veren tümörü olan hastalarda uzun süreli remisyon ve palyasyon sağlansa da, uzak metastazlar tamamen tedavi olmaz. Primer karsinomdaki gen ekspresyon paterni metastaz potansiyelini yansıtır (51).

**Lenf nodu metastazları:** *Uzak metastaz yokluğunda invaziv karsinom için en önemli prognostik faktördür.* Tutulum yoksa 10 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %70-80; 1-3 lenf nodu tutulumunda %35-40; 10 veya daha fazla lenf nodu tutulumunda bu oran %10-15' düşer (51).

**Tümör boyutu:** Karsinomların büyüklüğü ikinci en önemli prognostik faktördür ve lenf nodu tutulumundan bağımsızdır. Yine de aksiller lenf nodu metastaz riski tümör büyüklüğü ile artar. 1 cm'nin altında tümörü olan ve lenf nodu metastazı olmayan hastalarda prognoz meme karsinomu olmayan hastalara benzer. Tedavi alamayan böyle kadınların 10 yıllık sağ kalım oranı hemen hemen %90'dır. Öte yanda 2 cm'den büyük tümörü olan kadınların yarısından çoğunda lenf metastazı bulunur (51).

**Lokal ilerlemiş hastalık:** Kas veya cilde invazde tümörler sıklıkla aynı anda gelişen ya da sonradan gelişecek olan uzak metastaz ile ilişkilidir (51).

**İnflamatuvar karsinom:** 3 yıllık sağ kalım %3-10'dur (51).

#### 2. 2. 6. 2 Minör Prognostik Faktörler:

Lenf nodu tutulumu olan ve/veya tümörü 1 cm'den büyük olan birçok hasta bazı tedavi şekillerinden fayda görürler. Bu grupta minör prognostik faktörler kemoterapi ve/veya hormonoterapiye karar vermek için kullanılır.

**Histolojik alt tipler:** Özel tip invaziv karsinomu (tübüler, meduller, lobüler, papiller) olan kadınlarda 30 yıllık sağkalım oranı %60'tan fazla iken, bu oran spesifik olmayan tip kanseri olanlarda %20'den azdır (51).

**Tümör grade'i:** 10 yıllık yaşam süresi grade I tümörü olan hastalarda %85; grade II'de %60; grade III'de %15'tir (51).

**Östrojen ve progesteron reseptörleri:** Karsinomların yaklaşık %50-85'i östrojen reseptörü eksprese eder ve bu tümörler genelde postmenopozal kadınlarda daha sıktır. Hormon reseptör pozitif kanserli kadınlar, hormon reseptör negatif karsinomlu kadınlardan biraz daha iyi prognoz gösterirler. ER+ ve PR+ tümörlerin %80'i hormonal tedaviye yanıt verir, yalnız bir reseptörü olanlarda yanıt %40'tır. ER- ve PR- tümörlerin ise hormonal tedaviye yanıtı %10'dan daha azdır (51).

**HER 2/neu (human epidermal growth factor receptor 2 veya c-erb B2):** Hücre büyümesinin kontrolünde rol alan bir transmembran glikoproteindir. Çok sayıda büyüme

faktörü için koreseptör olarak çalışır. HER 2/neu meme karsinomlarının %20-30'unda aşırı eksprese edilir. Her ne kadar çalışmaların tamamı aynı fikirde değilse de, birçoğu HER 2/neu'un kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. HER 2/neu değerlendirilmesi bu reseptörü hedef almış tedaviye yanıtı değerlendirmede çok önemlidir. Gen hedefli ilk terapötik ajan olan Trastuzumab, HER 2/neu'ye karşı geliştirilmiş bir humanize monoklonal antikordur; özellikle tümör hücrelerini hedef alması için geliştirilmiştir ve normal hücreleri öldürmediği umulmaktadır. Klinik deneylerde kemoterapi ve trastuzumab kombinasyonu HER 2/neu aşırı ekspresyonlu hastalarda yanıtı artırır (51).

**Lenfovasküler invazyon:** Tümör hücreleri tümör çevresindeki küçük vasküler boşluklarda (hem lenfatiklerde, hem de kapillerlerde) görülebilirler. Bu bulgu lenf nodu metastazı varlığı ile kuvvetli ilişki gösterir ve lenf nodu metastazı olmayan hastalarda kötü prognostik faktördür. Dermisteki lenfatiklerde tümör hücresi varlığı inflamatuvar kanserin klinik görünümü ile ilişkilidir ve çok kötü prognozu gösterir (51).

**Proliferatif hız:** Yüksek proliferasyonlu tümörler kötü prognoza sahiptir (51).

**DNA içeriği:** Anöploid tümörler anormal DNA indeksine sahiptir ve biraz daha kötü prognoz gösterirler (51)

### **2. 2. 7 Tümör evresi:**

Evreleme, prognozun ve tedavi şemasının belirlenmesinde esastır. Olgular, tümörün anatomik yayılımına göre sınıflandırılmıştır. Sadece klinik veriler dikkate alınarak evreleme yapılabilir. Bu amaçla, tümör boyutu, motilitesi, deri değişiklikleri, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz, fizik muayene yanı sıra görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Patolojik evreleme ise primer tümör ve lenf nodlarından alınan örneklerin incelenmesi ile yapılır. Klinik ve patolojik evre her zaman birbiriyle korele değildir. Patolojik evrelemenin avantajı, örneklenen alanlarda lezyonun gerçek yayılımı hakkında kesin bilgi vermesidir (52).

Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evreleme sistemi ilk olarak 1954'te "International Union Against Cancer" (IUCC) tarafından önerilmiştir. Bu sınıflamada aksiller, transpektoral ve internal meme lenf nodlarının haricindeki lenf düğümü metastazları uzak metastaz olarak değerlendirmiştir. Supraklavikuler, servikal veya karşı meme internal nodların tutulumu uzak metastaz olarak kabul edilmiştir (52). Daha sonra "American Joint Committee for Cancer" (AJCC) günümüze kadar birçok kere bu sistemde düzenlemeler yapmış ve en son 2002 yılında revize etmiştir (53-55)

## **Primer tümör (T)**

**T0:** Primer tümöre ait bulgu yok

**Tis:** İn situ karsinom

**Tis (DCIS)** Duktal karsinom in situ

**Tis (LCIS)** Lobuler karsinom in situ

**Tis (Paget)** Meme başının paget hastalığı (primer başka tümör yok)

**T1:** En büyük çapı  $\leq 2.0$  cm. tumor

**T1mic** En büyük çapı  $\leq 0.1$  cm. mikroinvaziv tumor

**T1a** tümör çapı  $> 0.1$  cm, ancak  $\leq 0.5$  cm

**T1b** tümör çapı  $> 0.5$  cm, ancak  $\leq 1.0$  cm.

**T1c** tümör çapı  $> 1.0$  cm, ancak  $\leq 2.0$  cm

**T2:** Tümör çapı  $> 2.0$  cm, ancak  $\leq 5.0$  cm

**T3:** Tümör çapı  $> 5.0$  cm.

**T4:** Göğüs duvarı ve/veya cilde direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör

**T4a** Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

**T4b** Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri

**T4c** T4a ve T4b

**T4d** Enflamatuvar karsinom

## **Bölgesel Lenf Nodülleri (N)**

### ***Klinik Sınıflandırma***

**Nx:** Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum

**N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1:** Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı

**N2:** Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz

**N2a** Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı

**N2b** Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz

**N3:** İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklavikuler lenf nodu metastazı

**N3a** İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

**N3b** Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

**N3c** Supraklavikuler lenf nodu metastazı

**Patolojik Sınıflandırma**

**pNx:** Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

**pN0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**pN0(i-)** Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (-)

**pN0(i+)** Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı  $\leq 0.2$  mm

**pN0(mol-)** Bölgesel lenf nodu metastazı yok, revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler bulgular (-)

**pN0(mol+)** Bölgesel lenf nodu metastazı yok, revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler bulgular (+)

**pN1:**

**pNmi** Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı  $>0.2$  mm,  $\leq 2.0$  mm

**pN1** 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

**pN1a** 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu

**pN1b** Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen, ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

**pN1c** 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen, ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

**pN2:** 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görüntülenebilen tutulum

**pN2a** 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı  $>2.0$  mm

**pN2b** Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum

**pN3:** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikuler lenf nodu metastazı veya klinik+radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin intramammarian lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı

**pN3a** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı  $>2.0$  mm veya infraklavikuler lenf nodu metastazı

**pN3b** Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı

**pN3c** Supraklavikuler lenf nodu metastazı

**Uzak Metastaz (M)**

***Mx***: Değerlendirilemeyen uzak metastaz

***M0***: Uzak metastaz yok

***M1***: Uzak metastaz var (56)

<b>TÜMÖR EVRESİ</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1	T1	N0	M0
EVRE 2a	T0/T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE 2b	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE 3a	T0/T1/T2	N2	M0
	T3	N1/2	M0
EVRE 3b	T4	N(herhangi)	M0
EVRE 3c	T(herhangi)	N3	M0
EVRE 4	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

**Tablo 1.:** Meme kanserinde TNM evreleme sistemi

**Meme Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri**

**3.3.9.1.Mamografi(MG)**

Mamografi, günümüzde meme kanserine bağlı ölümleri azalttığı gösterilen tek tarama testidir. 40-49 yaş grubunda meme kanser mortalitesinde %15,  $\geq 50$  yaş grubunda meme kanser mortalitesinde %22 azalma sağladığı gösterilmiştir (56). Meme kanseri tanısında en duyarlı (%85-90) görüntüleme yöntemi olan mamografinin seçiciliği düşüktür. Mamografi ve US'nin düşük seçiciliği yeni inceleme yöntemlerini gündeme getirmektedir. Silik, düzensiz ışımsal sınırlı ya da mikrobüle şekilli, pleomorfik mikrokalsifikasyon içeren kitlelerde malignite olasılığı %80'in üstündedir. Malignitelerin %5-30'u mamografi ile izlenememektedir (57).

Mamografinin özellikle dens memelerde duyarlılığı düşmektedir. Kolb ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dens memelerde mamografinin tek başına meme kanserini saptama oranı %48 iken mamografi ve sonografi birlikte kullanıldığında oran %97 olarak saptanmıştır (58). May ve arkadaşları tarafından yapılan 374 olguluk bir çalışmada mamografi ve sonografi birlikte kullanıldığında yanlış negatiflerin oranı % 2,6 saptanmıştır. Mamografinin dezavantajları, meme kompresyonuna bağlı ağrı ve rahatsızlık, radyasyon riski, ek görüntülemeler için hastanın tekrar çağrılmasıdır. 65

Periferik yerleşimli lezyonların, görüntüleme alanına girmemesi, hatalı pozisyonlama, yetersiz kompresyon, yorumlama hataları ve dens memelerde değerlendirmenin güçleşmesi diğer olumsuz faktörlerdendir. Mamografinin duyarlılığı,  $\geq 50$  yaş kadınlarda; yağlı memede %98, dens memede %84,  $< 50$  yaş kadınlarda yağlı memede %81, dens memede %30-69 olarak gösterilmiştir (168).

Mamografide DKİS'nun en erken bulgusu mikrokalsifikasyonlardır. Mikrokalsifikasyonlar DKİS olgularının %80-85'inde izlenmekte ve asemptomatik olgularda erken tanının konmasını sağlar. Bu nedenle kalsifikasyonların değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Mikrokalsifikasyonların tipik olan formları segmental duktal kalsifikasyonlar şeklinde izlenmektedir. Lineer, dallanan şekillerde kalsifikasyonlar olabilir. Çubuk şeklinde casting tip kalsifikasyonlar izlenebilir. Bunlar küçük laktiferöz duktuslarda V veya Y şeklinde izlenmektedir. Pleomorfik kaba granüler kalsifikasyonlar ise çapları 2 mm kadar olabilir.

### **3.3.9.2.Ultrasonografi(US)**

Ultrasonografi, palpabl ve nonpalpabl lezyonların saptanması ve karakterizasyonu, klinik ve bulguların ileri değerlendirilmesi, girişimsel işlemlere kılavuzluk, meme implantları ile ilişkili problemlerin değerlendirilmesinde önemlidir. Laktasyondaki kadınlarda, 30 yaş altı kadınlardaki palpabl kitlelerde, erkek memesi değerlendirmesinde ilk görüntüleme



yöntemidir. İyonizan radyasyon kullanılmaması, ağrısız ve pratik olması, girişimsel işlemlerde kolaylık sağlaması gibi avantajları mevcuttur. US'nin sınırlamaları ise uygulayıcıya bağımlılığı, mikrokalsifikasyonlar ve 5 mm'den küçük lezyonları göstermekte sınırlı olması ve uzun zaman gerektirmesidir

Meme lezyonlarını değerlendirmede standardizasyonu sağlamak amacıyla, ACR (American Collage of Radiology) tarafından BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflaması yapılmıştır ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **Mamografide Birads Sınıflaması (**

**BIRADS-0:** Ek inceleme gereklidir.

**BIRADS-1:** Negatif: Normal meme, hiçbir lezyon bulunmamaktadır. Memeler simetrik ve kitle, distorsiyon veya şüpheli kalsifikasyonlar yoktur. Bu gruptaki lezyonlarda yıllık mamografi tarama yeterlidir.

**BIRADS-2:** Benign bulgular: Kalsifiye fibroadenom, multipl sekretuar kalsifikasyonlar, yuvarlak kalsifikasyonlar, lipom, yağ kisti gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel ve miks dansiteli hamartomlar gibi benign bulgular mevcuttur. Yaşa göre rutin yıllık izlem yeterlidir.

**BIRADS-3:** Yüksek olasılıkla benign bulgular: Kesin tanısal olmayan ancak benign özellikler gösteren, nonkalsifiye yuvarlak solid kitleler, fokal asimetri ve yuvarlak (punktat) mikrokalsifikasyon kümeleri gibi lezyonlardır. Bu grupta %2 den az oranında malignite olasılığı vardır ve bu nedenle ilk tespitinden sonraki 6. ayda kontrol edilmeli değişiklik olmazsa 1 yıl sonra rutin kontrollere devam edilmelidir. Takipte amaç benign morfolojiye sahip malignitelere erken tanı koymak ve gereksiz biyopsileri önlemektir.

**BIRADS-4:** Şüpheli bulgular: Malignite için klasik bulgular göstermeyen ancak kategori 3'e göre artmış malignite olasılığı olan lezyonlardır. Nonpalpable ve biyopsi yapılan lezyonların çoğu bu gruba girer. Bu grup lezyonlarda malignite oranı %35'e ulaşmaktadır.

**BIRADS-5:** Yüksek olasılıkla malign bulgular: Morfolojik olarak tipik malign görünümde, malignite olasılığı %95 ve üstü olan ve kesin biyopsi endikasyonu bulunan lezyonlardır. Düzensiz ve ışınsal sınırlı kitle lezyonu, pleomorfik kalsifikasyon kümeleri örnek olarak verilebilir.

**BIRADS-6:** Kanıtlanmış malignite: Biyopsi ile doğrulanmış kanserlerdir.

### **Ultrasonografide Birads Sınıflaması**

**BIRADS-0:** Değerlendirme tamamlanmamıştır, mamografi ve MRG gibi ek incelemeler gereklidir.

**BIRADS-1:** Negatif: Normal meme. Kitle, distorsiyon veya mikrokalsifikasyonlar ya da ciltte kalınlaşma gibi hiçbir lezyon bulunmamaktadır.

**BIRADS-2:** Benign bulgular: Basit kistler, meme implantları, stabil postoperatif değişiklikler, US takibiyle değişmediği gösterilen fibroadenomlar bu gruptadır.

**BIRADS-3:** Yüksek olasılıkla benign bulgular: Yuvarlak ya da oval şekilli, horizontal yerleşimli solid kitleler, nonpalpable komplike kistler ve kümelenmiş mikrokistler bu gruptadır. Bu grupta %2 den az oranında malignite olasılığı vardır ve bu nedenle ilk tespitinden sonraki 6. ayda kontrol edilmeli değişiklik olmazsa 1 yıl sonra rutin kontrollere devam edilmelidir.

**BIRADS-4:** Şüpheli bulgular: Kategori 3'ten fazla ancak kategori 5'ten daha az malignite riski taşıyan ve doku örnekleme gerektiren, fibroadenomlar ve diğer benign lezyonların özelliklerini göstermeyen lezyonlardır.

**BIRADS-5:** Yüksek olasılıkla malign lezyonlar. Malignite olasılığı %95 ve üstü olan ve kesin biyopsi endikasyonu bulunan lezyonlardır. Düzensiz sınırlı lezyon, lenf nodu metastazı gibi. Şekil olarak düzensiz multilobüle, kenarları ışınal ve belirsiz, transfers/anteroposterior çap oranı 1.4'ün altında, kenar gölgesi olmayan kümelenmiş lineer mikrokalsifikasyon odakları ve posterior ekosu azalmış lezyonlar malign olarak değerlendirilmektedir.

**BIRADS-6:** Kanıtlanmış malignite: Bilinen, biyopsi ile doğrulanmış kanserlerdir.

### **3.3.9.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)**

MRG yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahip olması, multiplanar ve kesitsel görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak vermesi ve kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelere oranla güvenilir olması nedeniyle memenin incelenmesinde, konvansiyonel meme inceleme yöntemlerine yardımcı olarak, seçilmiş olgularda kullanılmaktadır. MRG'in meme kanseri saptamadaki duyarlılığı %95-100 olup, düşük özgüllüğü ise yöntemin dezavantajıdır.

MRG endikasyonları;

- Meme implantlarını değerlendirilmesinde,
- MamoŞekilve sonoŞekilolarak belirsiz lezyonların değerlendirilmesinde,
- Tek bir projeksiyonda izlenen mammoŞekilanormalliğin değerlendirilmesinde,
- Spontan meme başı akıntısının değerlendirilmesinde,
- Negatif mamografi, fizik muayene bulgusu olup aksiller lenf nodu metastazı olan olgularda okkült prime meme kanserinin saptanmasında,
- Biyopsi ile kanıtlanmış meme kanserinde hastalığın lokal yayılımının saptanmasında,
- Lokal ileri meme kanserinde cerrahi öncesi neoadjuvan tedaviye cevabın izlenmesinde,
- Meme kanseri için yüksek riskli hastaların taramasında kullanılır.

MRG'nin dezavantajları arasında mikrokalsifikasyonları belirlemedeki yetersizliği, siklik parankimal değişikliklerden etkilenmesi ve radyolog denetimine bağlı olması sayılabilir.

## **2. 3 Meme Kanserinde Cerrahi**

### **2. 3. 1 Memeve vönelik girişimler**

Meme kanserinin cerrahi tedavisi uzun zamandır yapılmaktadır ve meme kanseri cerrahisi tekniği, yapılan cerrahinin genişliği, çeşitli cerrahi tekniklerin sonuçları üzerinde tartişılan bir konudur. Başlarda meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu kabul edildiğinden dolayı radikal mastektomi meme kanseri cerrahisinde uygulanan ilk yöntemdir. Bu metotta rutin olarak tüm meme; lenf bezleri, pektoralis major ve minor kasları, interkostal kasların superfisyal fasyaları ile birlikte anblok olarak çıkarıldı. Radikal mastektomi ile meme kanserinde yaşam süresi ve lokal nüks bakımından çok önemli gelişmeler sağlandı.Sonrasında; Halsted, aksillası negatif olan hastaların % 23'ünün radikal mastektomi yapılmasına rağmen hastalığın yayılması sonucu öldüğünü belirtti (59). Bunun sonucunda meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu tezi sorgulanır oldu. Yapılan çalışmalar radikal mastektominin evre1 meme kanseri olan kadınlarda % 20'ye ulaşan nüks oranını azaltmadığını ve çok küçük kanserlerde bile erken metastazlar olabileceğini gösterdi. Radikal mastektominin birçok hastada yetersiz kalması, meme lenfatiklerinin tamamen çıkarılmamasına bağlanmış ve genişletilmiş radikal mastektominin geliştirilmesine neden olmuştur ancak bu ameliyatlardan sonra da yaşam sürelerinde bir artış olmaması ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle bu operasyonlar da terk edilmiştir. Erken tanı ve geniş cerrahi girişimlere rağmen tedavideki başarı oranının düşük olması meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu teorisini sarsmıştır. Sonuçta Halsted ve diğer radikal mastektomi yapan cerrahların çoğu tek başına cerrahinin meme kanserinin tedavisinde yetersiz kaldığını kabul etmiştir. Bu tartişmaların sonucunda daha önce uygulanan saldırgan cerrahi yaklaşım terk edilmeye başlanmış ve daha az saldırgan cerrahi ile birlikte cerrahi dışı yardımcı tedaviler uygulamaya girmiştir. Bu tedavilerin başında radyoterapi gelmektedir. Radyoterapi meme kanseri tedavisinde ilk defa Emile Grubbe tarafından 1895 yılında uygulanmıştır (60). Mc Whirten (61) 1948 yılında, mastektomi+aksiller diseksiyon ve radyoterapi uyguladığı hastalarında 5 yıllık sağ kalımın, radikal mastektomi yapılanlardan daha iyi olduğunu göstermiştir. Daha sonra Patey ve Dyson kendilerine ait olan modifiye radikal mastektomi (MRM) tekniğini yayınlamışlardır (62). Radikal mastektomiden (RM) farkı pektoralis majorun yerinde bırakılmasıdır.

Yetmişli yıllara yaklaşırken meme kanserinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin E. Jensen tarafından keşfi hormonal tedaviden yararlanabilecek hastaların saptanmasını sağladı. Bu gelişmeler ile birlikte “Sistemik Hastalık Hipotezi” artık genel bir kabul görmeye başlamış ve kozmetik görünümüleri daha iyi olan kısıtlı cerrahi rezeksiyonlar, radyoterapi, meme kanserine etkili hormonlar ve sitostatik ilaçların kullanımı denenmeye başlanmıştır. Bu döneme “Fisherian Dönem” adını verenler vardır. Fisher ve ark. 1966 yaptığı çalışmalarda, Halsted ve onun gibi düşünenlerin aksine meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu ve lenf nodüllerinin tümör hücrelerinin yayılımı için bir bariyer oluşturmadığını gösterdiler (63, 64).

Tarama mamografisinin kullanımının artması ve kadınların meme kanseri konusunda bilgilendirilmesi ile beraber erken evre meme kanseri yakalama oranı artmıştır. Palpe edilmeden ya da küçük çapta iken klinik ya da radyolojik olarak tanı konulabilen hasta sayısının artmasıyla, tümörün etrafındaki temiz cerrahi sınır ile eksize edildiği kadrenektomi, geniş lokal eksizyon gibi meme koruyucu cerrahi (MKC) yöntemler yaygın kabul gören bir seçenek olmuştur. Erken evre meme kanserinde, yirmi yıla yakın izlemde, MKC ve radyoterapi ile MRM sonucunda hasta ve hastaliksız sağ kalım yönünden fark olmadığı gösterilmiştir (65). Early Breast Cancer Trialists grubunun yaptığı bir meta-analizde en az 10 yıl izlenen mastektomi ve MKC’li hastalarda yaşam süresi açısından benzer sonuçlar alınmıştır (66). Evre I ve II meme tümörlerinde mastektomi ile MKC’yi karşılaştıran European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışmasında da benzer yaşam süreleri elde edilmiştir (67).

Meme kanserinin güncel cerrahi tedavisi hastalıklı organın kısmen ya da tamamen çıkarılması yanında koltuk altı disseksiyonuna dayanır. Bununla hem hastalığın bölgesel tedavisi hem de tümörün evresi yapılabilmekte, ayrıca yardımcı tedavinin gerekli olup olmadığı kararı verilebilmektedir.

### **2. 3. 2 Aksiller disseksiyon:**

Cerrahi tedavi halen meme kanseri hastalarının çoğunda öncelikli tedavidir. Richard von Volkmann 1875 yılında meme dokusundaki lenfatik damarların aksiller lenf nodları ile ilişkisini ortaya koymuştur (68). Sonraki yıllarda aksiller disseksiyon meme kanseri cerrahisi için standart olarak önerilmiş ve uygulanmıştır (69, 70). Ancak mamografinin tarama amacıyla kullanılması, toplumda meme kanseri ile ilgili farkındalık uyandıracak kampanyaların düzenlenmesi, etkin ve uygulanabilir tarama programlarının geliştirilmesi

meme kanseri hastalarına daha erken evrede tanı konulabilmesine ve tedavide daha konservatif yöntemlerin kullanılabilmesine neden oldu. Bununla birlikte geliştirilen yeni kemoterapötikler ve hormon tedavileri hastalığın lokal kontrolü üzerine de anlamlı katkı sağlamıştır (71). Meme kanseri cerrahisinde yıllar içinde ortaya çıkan ve memeyi korumayı amaçlayan minimalist yaklaşımla birlikte ALND'nun amaçları ve tekniğin genişliği sorgulanmaya başlanmıştır. Ayrıca tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sistemik adjuvan tedavilerin sağkalım üzerine olumlu etkilerinin ortaya konması ve ALND'nuna ait komplikasyonların ve morbiditelerin daha iyi anlaşılmasıyla aksillaya yönelik cerrahi girişim tekniklerinin yeniden gözden geçirilmesi zorunluluğu doğmuştur (72, 73).

T1-T2 tümörü olan hastaların yaklaşık olarak % 70'inde ALND sonrası histopatolojik inceleme negatif olmaktadır (74). Bu hastalar ALND'ndan fayda görmeyecekleri gibi bu işlemin yaratabileceği morbiditeye maruz kalabilirler. Aksiller lenf düğümü diseksiyonunun temel hedefi yeterli prognostik bilgiyi sağlamak, adjuvan tedavi gereksinimini belirlemek ve hastalığın lokal kontrolünü sağlayabilmektir.

### **2. 3. 3 Sentinel lenf nod biyopsi:**

Tümörün bulunduğu yerden, drene olacağı ilk lenf bezine bekçi, gözcü veya haberci anlamına gelen "sentinel" lenf bezi denmektedir. Hipotetik olarak eğer sentinel lenf bezi tümör taşııyorsa o bez yatağındaki diğer lenf bezlerinin de tümörsüz olduğu kabul edilir. Böylece yapılacak olan bölgesel lenfatik diseksiyona gerek kalmaz ve buna bağlı olabilecek vasküler ve nöral zedelenmeler ile yara enfeksiyonları ve işleme bağlı yüksek maliyetten kaçınılmış olunur. SLNB aksillanın evrelemesinde düşük morbidite ve % 90'ın üzerinde doğruluk oranıyla kolay uygulanabilir bir teknik olarak meme cerrahisinde başarı ile birçok merkezde uygulanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada SLNB'nin yaklaşık % 5-10 yanlış negatif sonuçla etkili ve kolay uygulanan bir yöntem olduğu gösterilmiştir (75).

İlk olarak Cabanas 1970'li yıllarda değişik kanserlerde (penis, testis, anorektum, meme ve malign melanom) lenfatik tutulumu araştırmak için lenfanjiografi yapmaya başladı. Cabanas 1977'de ilk olarak penis kanserinde mavi boya ile sentinel lenf nodülünü bularak çıkardı. Bu yöntemin lenfadenektomi yapmak için karar vermede uygulanabileceğini göstermiş oldu (76). Morton tarafından 1980'li yıllarda malign melanomun tedavisinde SLNB uygulamaya başlayarak çığır açtı ve 1992 yılında bu tekniğin meme kanserli hastalarda da kullanılabileceği fikrini ortaya attı. 1994 yılında ise Giuliano tarafından meme kanserli

hastalarda mavi boya ile SLNB tekniği tarif edilmiş ve yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır (77-79). Elde kullanılabilen gama radyasyon dedektörünün (gama prob) geliştirilmesi ve kolorektal kanserin radyo-immünite ile cerrahi tedavisi (Radio Immuno Guided Surgery-RIGS) mümkün oldu. Krag ve arkadaşları (80), 1993'de meme kanserinde tümör çevresine ve meme parankimine Tc 99m sülfür kolloidi vererek lenfosintigrafi görüntüleme yardımıyla SLNB yaptılar. Bu yöntemle eğer sentinel lenf nodu biyopsi sonucu negatif gelmişse cerrah aksilladaki lenf nodları hakkında ön bilgi alır ve gereksiz aksilla diseksiyonundan kaçınmış olur.

#### 2. 3. 3. 1 SLNB tekniğinin dayandığı prensipler:

-Sistemik çalışmalar göstermistir ki meme kanseri, diğer aksiller lenf nodlarına yayılmadan önce sentinel lenf nodu/nodları denen bir ya da birkaç lenf noduna doğru yayılır.

-Metastazları içeren lenf drenajı iste bu sentinel lenf noduna/nodlarına olur. Bu nodlar genelde Level I seviyesindedir.

-Mavi boya ya da radyoaktif madde ile işaretli kolloid enjeksiyonu ile sentinel lenf nodu işaretlenmesi / haritalaması yapılabilir.

-İşaretlenen sentinel lenf nodunun çıkarılması ve histolojik olarak incelenmesi SLNB olarak tanımlanır.

-SLNB ile aksilla hakkında karar verilerek morbiditesi yüksek, ameliyat süresi uzun, maliyeti fazla olan total ALND'dan kaçınılabılır.

#### 2. 3. 3. 2 Teknik:

##### **Radyokolloid tekniği:**

Krag ve arkadaşları (81) ilk kez 1993'te meme kanseri için Teknesyum-99m Sülfür Kolloid ve gamma el probu kullanarak yalnız radyoizotop kullanımını tanımlamışlardır. Sentinel nodun tespit oranı %98 ve yanlış negatiflik oranı %11 bulunmuştur Ameliyat öncesi lenfosintigrafi nükleer tıp uzmanı tarafından uygulanan bir yöntem olup, cerrahın SLN bulmasında yardımcı olur. İlk görüntü enjeksiyondan 30-40 dk. sonra alınabilir. Enjekte edilen radyonüklitin yansıması ve gamma probe kullanım zorunluluğu dezavantajlarındandır. Haritalama işlemi için seçilen spesifik radyoizotop genel olarak o maddenin elde edilebilirliği ile ve merkezin nükleer tıp pratikleri tarafından belirlenir. Avrupa'da 99mTc-nanocolloid, Amerika'da 99mTc-sulphur colloid, Avustralya ve Kanada'da 99mTc-antimony trisulphide genellikle kullanılan radyofarmasötiklerdir (82)

##### **Mavi boya tekniği:**

Mavi boya kullanılarak yapılan SLNB'de 3-5 ml mavi boya tümör etrafındaki meme parankimine, eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda kavite duvarına, palpe edilemeyen lezyonlarda ultrasonografi veya mammografi rehberliğinde lezyon çevresine ya da sıklıkla subareolar alana enjekte edilir. Bass ve ark. Enjeksiyon sonrası yapılan masajın mavi boya ile SLN saptanma oranını %73'den %88'e çıkardığını göstermişlerdir (83)

İzosulfan mavi boyanın meme kanseri için SLNB'de tek bir ajan olarak kullanımı ilk olarak Giuliano ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Sentinel nod tespiti oranı %98 olarak bulunmuştur (84)

İzosulfan mavi boyanın en büyük dezavantajı hayatı tehdit edici allerjik ve anaflaktik reaksiyon riskidir. Rapor edilen allerjik reaksiyon oranı %1'den %3'e kadar değişkenlik göstermektedir Ürtiker, raş, mavi ürtiker ve kaşıntı nadir olmakla birlikte anaflaksi ve hipotansiyon da rapor edilmiştir. Metilen mavisi de meme kanseri için SLNB'de başarılı olmuştur. Simmons ve arkadaşları 100'den fazla hastanın olduğu bir çalışmada, hastaların yaklaşık %93'ünde sentinel nodu tespit etmişlerdir. Metilen mavisi daha düşük maliyetli olduğu ve daha düşük allerjik reaksiyon riski yarattığı için bazı yazarlar tarafından tercih edilmektedir Metilen mavisi subkutanöz dokuya enjekte edilmelidir. Dermis içine yapılan dikkatsiz bir enjeksiyon nekroz ve dermoliz dahil olmak üzere şiddetli deri reaksiyonlarıyla sonuçlanacaktır. Mavi boyanın subareolar ve dermal enjeksiyonu postoperatif dönemde memede birkaç ay sürebilen diskolorasyona neden olabilir (mavi meme) (85).

Birçok yazar lenfatik haritalama için radyoizotop ve mavi boyanın kombinasyonunun SLN tespit oranını artırdığını göstermiştir. Albertini ve arkadaşları ilk kez mavi boya ve radyoizotopların birlikte lenfatik haritalamada başarılı kullanımını prospektif olarak bildirmişlerdir (86). Sonuçlar kombinasyon yönteminin sentinel nod tespit oranını artırdığını gösteren birçok çalışmayla doğrulanmıştır.

#### 2. 3. 3. 3 SLNB'nin güçlükleri:

-Yaş (LN'nun boyayı veya radyoaktif maddeyi tutma kabiliyeti yaşla azalır (Lenf dokusu yağla yer değiştirir). Belirleme gücü 39 yaş altı kadınlarda %0. 3, 70 yaş üstü kadınlarda %2. 7'dir (87).

- Daha önce aksillaya yapılmış cerrahi girişim
- Büyük tümörler
- Geçirilmiş aksiller travma ya da enfeksiyon
- Şişmanlarda başarı oranı daha düşük (kombine teknik önerilir)

-Gebelik ve laktasyon (maruz kalınan doz düşük ancak ASCO rehberi önermiyor).

SLNB için hasta seçiminde ASCO (American Society of Clinical Oncology) önerilerde bulunmuştur. (88) (tablo 2.)

Klinik Durum	Önerilen	Kanıtın derecesi
T1-T2 Tümörler	Kabul edilebilir	iyi
T3-T4 Tümörler	Önerilmez	yetersiz
Multisentrik	Kabul edilebilir	Limitli
Inflamatuvar meme CA	Önerilmez	Yetersiz
DCIS-mastektomi	Kabul edilebilir	Limitli
DCIS mastektomi yok	Önerilmez (>5cm, Mikroinvas. haric)	Yetersiz
Şüpheli, ele gelen LN	Önerilmez	İyi
İleri yaş	Kabul edilebilir	Limitli
Obesite	Kabul edilebilir	Limitli
Erkek meme kanseri	Kabul edilebilir	Limitli
Hamilelik	Önerilmez	Yetersiz
İnternal mamary LN değerlendirmede	Kabul edilebilir	Limitli
Geçirilmiş meme biyopsisi	Kabul edilebilir	Limitli
Geçirilmiş Aksiller cerrahi	Önerilmez	Limitli
Geçirilmiş Onkolojik olmayan Meme Cer.	Önerilmez	Yetersiz
Preoperatif KT sonrası	Önerilmez	Yetersiz
Preoperatif KT öncesi	Kabul edilebilir	Limitli

#### 2. 3. 3. 4 SLNB'nin getirileri:

- AD komplikasyonlarından kaçınılmış olur.
- Doğru evreleme sağlar.
- Anestezi süresi kısalmır.
- Dren yoktur.
- Yatış süresini kısaltır.
- Maliyeti düşürür.
- İşe dönüş süresi kısalmır.
- Psikolojik uyum sorunları daha çabuk aşılmır



### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamıza Ocak 2009 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne meme kanseri nedeniyle başvurup,Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu yapılan 233 olgunun retrospektif analizini içermektedir. Retrospektif inceleme hastanemizin PROBEL bilgisayar sistemi ve arşiv dosyalarından yararlanılarak analiz edilmiştir. Çalışmamıza, dosya bilgileri yetersiz ve mamografisi ve meme ultrasonu dış merkezde yapılan 138 olgu ile erkek meme kanseri olguları dahil edilmemiştir.

Tüm hastalara tanı ve tedavi planlanması için fizik muayene (FM), mamografi, ultrasonografi yapıldı, 7 hastaya ek olarak manyetik rezonans mamografi (MR Mamografi) yapıldı. 11 hastaya stereotaksik işaretleme eşliğinde, 4 hastaya ROLL (radyonüklid okkült lezyon lokalizasyonu) yöntemi ile olmak üzere 10 hastaya mastektomi+Sentinel Lenf nodu biopsi, 22 hastaya meme koruyucu cerrahi+aksiller Lenf nodu diseksiyonu,63 hastaya meme koruyucu cerrahi+Sentinel lenf nodu biopsi uygulandı.

Olguların premenopozal ve postmenopozal olarak iki gruba ayrıldı.Değişkenler olarak preoperatif yapılan meme ultrason ve mamografisi ile postoperatif sentinel lenf nodu durumu, yaş, tümör taraf ve kadran dağılımı, uygulanan cerrahi tedavi şekli, primer tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu metastaz durumu, TNM evresi hormon reseptör durumu, c-erbB2 geni durumu, KI-67 proliferasyon indeksi oranı, alma oranı ayrı ayrı kaydedilip karşılaştırıldı.

Bu değişkenlerin her biri için ayrı ayrı, birbirine etkisi olabileceği düşünülenler için de birleşik tablolar ve grafikler hazırlanmıştır

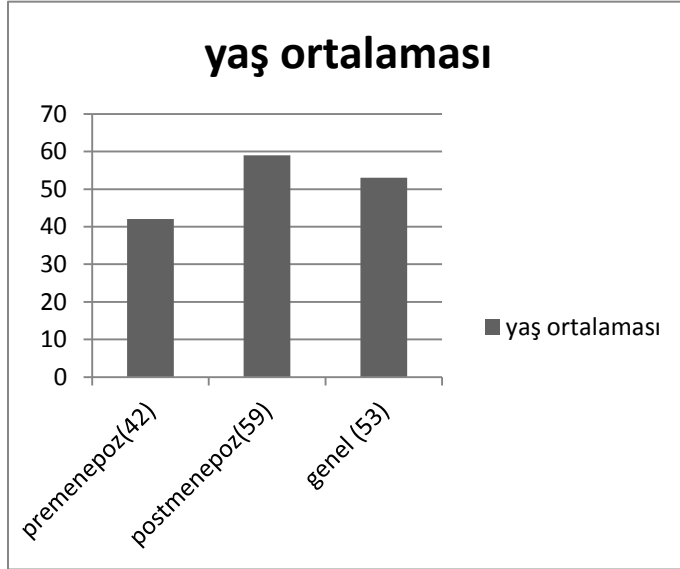
#### İstatistiksel Yöntemler

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 for windows paket programında %95 güvenle yapıldı.Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Perason Chi-Square ve Fisher's Exact test istatistiksel analizleri kullanıldı. Radyoloji ile Sentinel lenf nodu pozitifliği uyumu Kappa ve ROC analizleri ile, lenf nodu ile tümör çapı ilişkisi Gamma korelasyonu ile değerlendirildi.  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

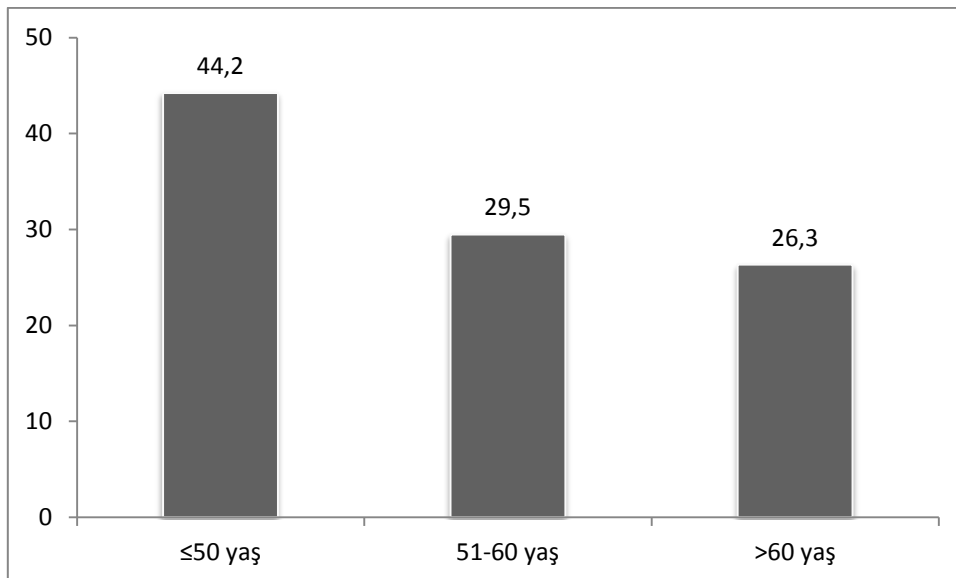
#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza toplam 95 Sentinel Lenf Diseksiyonu yapılan meme kanserli olgu alınıp bu olguların 36(37.8%)'u Premenopoz 59 (62,2%)'ü Postmenopoz şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya alınan grupların yaş ortalamaları değerlendirildi.

**Grafik 1. :** Çalışmaya Alınan Hastaların Menopoz durumuna Göre Dağılımı



**Grafik 2.** Çalışmaya Alınan Hastaların yaşa göre Dağılımı



. Olguların gruplara göre yaş ortalamaları değerlendirdiğinde; Premenopoz grubunun ortalama yaşı (42,86±5,13), en büyük olgunun yaşı 52, en küçük olgunun yaşı 29 iken Postmenopoz grubunun ortalama yaşı (59,27±6,62) olup en büyük olgunun yaşı 81, en küçük olgunun yaşı 44 idi. Bu olguların genel yaş ortalaması (53,05±9,86) olup en büyük olgunun yaşı 81, en küçük olgunun yaşı 29 idi.

**Tablo 3. Olguların Menopoz, Yapılan Ameliyat, Mamografi, USG ve Sentinel Lenf Nodu Pozitifliği oranları dağılımı**

		n	%
<b>MENOPOZ</b>	Premenopoz	36	37,9
	Postmenopoz	59	62,1
<b>AMELİYATLAR</b>	Mastektomi+SLND	10	10,5
	MKC+axiller dis	19	20,0
	MKC+sentinel nod	66	69,5
<b>RADYOLOJİ</b>			
<b>MAMOGRAFI</b>	Negatif	85	89,5
	Pozitif	10	10,5
<b>USG</b>	Negatif	85	89,5
	Pozitif	10	10,5
<b>SENTİNEL</b>	Sentinel (-)	73	76,8
	Sentinel (+)	22	23,2

**Tablo 4: Olguların yaş grupları ve histopatolojik özelliklerine göre sentinel lenf nodu pozitifliği oranları dağılımı**

		Sentinel(-)	Sentinel (+)	p
		n (%)	n (%)	
TARAF	Sağ	28 (38,4)	10 (45,5)	0,551*
	Sol	45 (61,6)	12 (54,5)	
KADRAN	Üst dış	42 (57,5)	15 (68,2)	0,409**
DAĞILIMI	Üst iç	12 (16,4)	1 (4,5)	
	Alt dış	5 (6,8)	1 (4,5)	
	Alt iç	3 (4,1)	3 (13,6)	
	Santral	10 (13,7)	2 (9,1)	
	Okkült	1 (1,4)	0 (0)	
TNM EVRE	Evre 0	2 (2,7)	0 (0)	<0,001**
	Evre I	39 (53,4)	0 (0)	
	Evre II	27 (37)	14 (63,6)	
	Evre III	3 (4,1)	6 (27,3)	
	Evre IV	2 (2,7)	2 (9,1)	
TNM EVRE	Erken Evre (Evre 0-I-II)	68 (93,2)	14 (63,6)	0,002**
	Geç Evre (Evre III-IV)	5 (6,8)	8 (36,4)	
TÜMÖR ÇAPI	Tx	1 (1,4)	0 (0)	0,713**
	T0	1 (1,4)	0 (0)	
	Tis	2 (2,7)	1 (4,5)	
	T1	41 (56,2)	9 (40,9)	
	T2	24 (32,9)	11 (50)	
	T3	3 (4,1)	1 (4,5)	
	T4	1 (1,4)	0 (0)	
LENF NODU	N0	72 (98,6)	1 (4,5)	<0,001**
	N1	1 (1,4)	16 (72,7)	
	N2	0 (0)	2 (9,1)	
	N3	0 (0)	3 (13,6)	

\*Pearson Chi-Square, \*\* Fisher's Exact test

Olguların yaş grupları ve histopatolojik özelliklerine göre sentinel lenf nodu pozitifliği oranları dağılımı incelendiğinde;

TNM evreleme ve lenf nodu oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ).

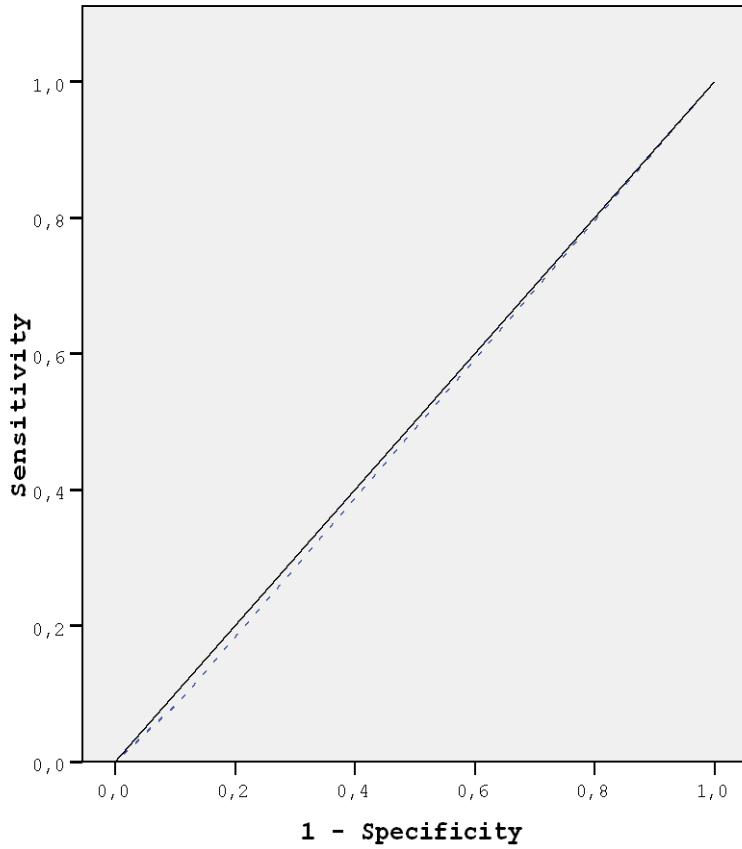
Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 5: Mamografi ve USG sonuçlarına göre Sentinel TM varlığı uyumu için yapılan Kappa uyum analizi sonuçları**

		SENTİNEL LENF		Kappa Value	Kappa p
		NODU			
		Metastaz var	Metastaz yok		
		n(%)	n(%)		
MAMOGRAFI ve USG	Pozitif	2(%9,1)	8(%11,0)	-0,023	0,802
	Negatif	20(%90,9)	65(%89)		

Sentinel TM varlığı ile Mamografi ve USG sonuçlarının uyumu için yapılan Kappa uyum analizinde Kappa katsayısı -0,023 olarak hesaplandı. Hesaplanan Kappa katsayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Mamografi ve USG sonuçları ile Sentinel sonuçları arasında uyum saptanmadı. Çalışmamızda spesivite:%89,4 sensitivite:%9,09,yanlış negatif oranı:%90,9,yanlış pozitif oran%10,95,pozitif prediktif değer %20,negatif prediktif değer %76,4, doğruluk (accuracy) %70,2 olarak bulundu.

**Grafik 3: Mamografi ve USG sonuçlarının Sentinel TM varlığı ile uyumu için çizilen ROC**



Tanı gücü için yapılan ROC analizinde; Mamografi ve USG'nin TM varlığında Sentinel sonuçlarını tahmin gücü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (AUC:0,491 %95 CI:0,353-0,628 p:0,895 p>0,05).

**Tablo 6. Premenopozal hastalarda Mamografi ve USG sonuçlarının Sensitivite ve spesivite durumu**

		SENTİNEL LENF NODU	
		Metastaz var	Metastaz yok
		n(%)	n(%)
MAMOGRAFI ve USG	Pozitif	1(%12,5)	2(%7,2)
	Negatif	7(%87,5)	26 (%92,8)

Premenopozal hastalarda meme ultrason ve mamografinin spesivitesi %92,8,sensitivite %12,5 bulundu.Yanlış negatif oranı %87,5 ,yanlış pozitif oranı %7,2 bulundu.Doğruluk (Accurary):%69,2 olarak hesaplandı.

**Tablo 7. Postmenopozal hastalarda Mamografi ve USG sonuçlarının Sensitivite ve spesivite durumu**

		SENTİNEL LENF NODU	
		Metastaz var	Metastaz yok
		n(%)	n(%)
MAMOGRAFI ve USG	Pozitif	1(%6,25)	6(%14)
	Negatif	15(%93,75)	37(%86)

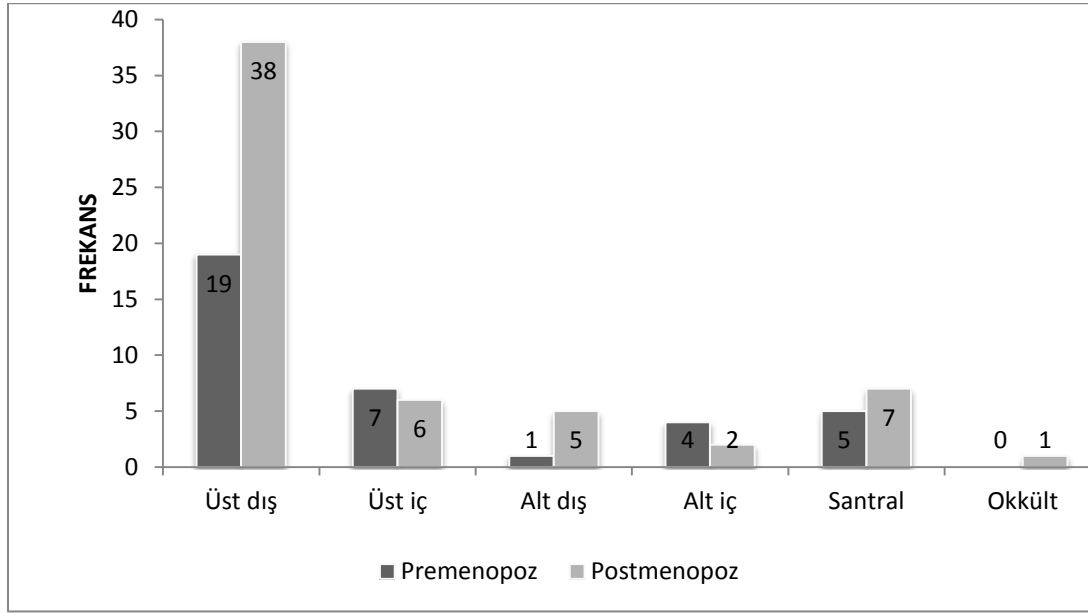
Postmenopozal hastalarda meme ultrason ve mamografinin spesivitesi %86,sensitivite %6,25 olarak hesaplandı. Yanlış negatif oranı %93,75 ,yanlış pozitif oranı %13,9 bulundu.Doğruluk (Accurary):%64,4 olarak hesaplandı.

**Tablo 8: Çalışmaya alınan grupların kadrın yerleşimine göre değerlendirilmesi**

Kadrın dağılımı	Premenopoz	Postmenopoz	P değeri
	n (pre/post%)(kadrın%)	n (pre/post%)(kadrın%)	
Üst dış	19 (33,3%) (52,8%)	38 (66,7%) (64,4%)	0,333
Üst i	7 (53,8%) (19,4%)	6 (46,2%) (10,2%)	
Alt dış	1 (16,7%) (2,8%)	5 (83,3%) (8,5%)	
Alt i	4 (66,7%) (11,1%)	2 (33,3%) (3,4%)	
Santral	5 (41,7%) (13,9%)	7 (58,3%) (11,9%)	
Okkült	0 (0%) (0%)	1 (100%) (1,7%)	

*Fisher's Exact test*

**Grafik 4: Çalışmaya alınan grupların kadrana yerleşimine göre dağılımı**



Çalışmaya alınan hastalarda meme kanseri en çok üst dış kadranda olduğu görüldü. Kadran dağılımına göre menopoza oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

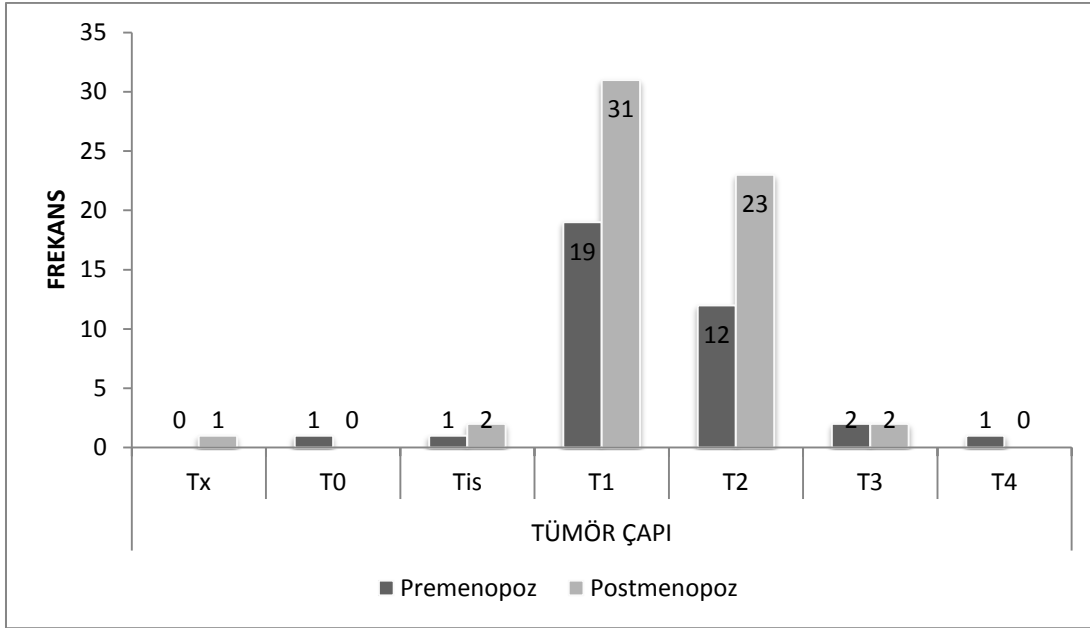
**Tablo 9: Çalışmaya alınan grupların tümör çapına göre değerlendirilmesi**

TÜMÖR ÇAPI	Premenopoz	Postmenopoz	p değeri
	n (pre/post%)(çap%)	n (pre/post%) (çap%)	
Tx	0 (0%) (0%)	1 (100%) (1,7%)	
T0	1 (100%) (2,8%)	0 (0%) (0%)	
Tis	1 (33,3%) (2,8%)	2 (66,7%) (3,4%)	
T1	19 (38%) (52,8%)	31 (62%) (52,5%)	0,705
T2	12 (34,3%) (33,3%)	23 (65,7%) (39%)	
T3	2 (50%) (5,6%)	2 (50%) (3,4%)	
T4	1 (100%) (2,8%)	0 (0%) (0%)	

*Fisher's Exact test*



**Grafik 5: Çalışmaya alınan grupların tümör çapına göre dağılımı**



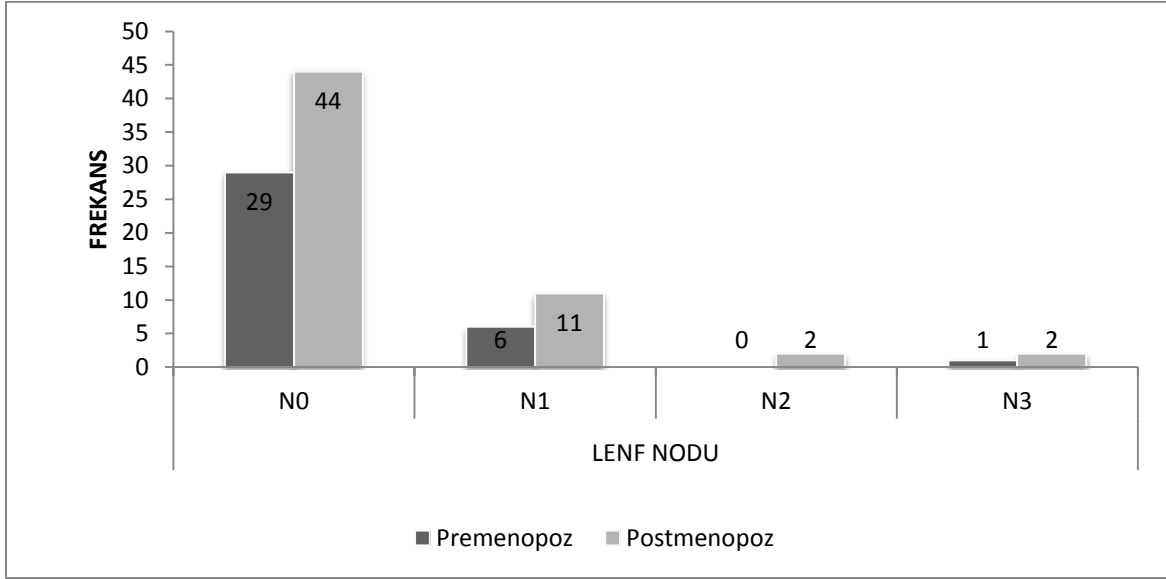
Çalışmaya alınan olguların Tümör çapları dağılımı incelendiğinde premenopoz 19(%52,8) ve postmenopoz 31(%52,5) ile en fazla T1 tümörler olduğu görüldü. Tümör çaplarına göre menopoz oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10: Çalışmaya alınan grupların lenf nodu metastazına göre değerlendirilmesi**

LENF NODU	Premenopoz	Postmenopoz	p değeri
	n (pre/post%)(lenf nodu%)	n (pre/post%)(lenf nodu%)	
N0	29 (39,7%) (80,6%)	44 (60,3%) (74,6%)	0,875
N1	6 (35,3%) (16,7%)	11 (64,7%) (18,6%)	
N2	0 (0%) (0%)	2 (100%) (3,4%)	
N3	1 (33,3%) (2,8%)	2 (66,7%) (3,4%)	

*Fisher's Exact test*

**Grafik 6: Çalışmaya alınan grupların lenf nodu metastazına göre dağılımı**



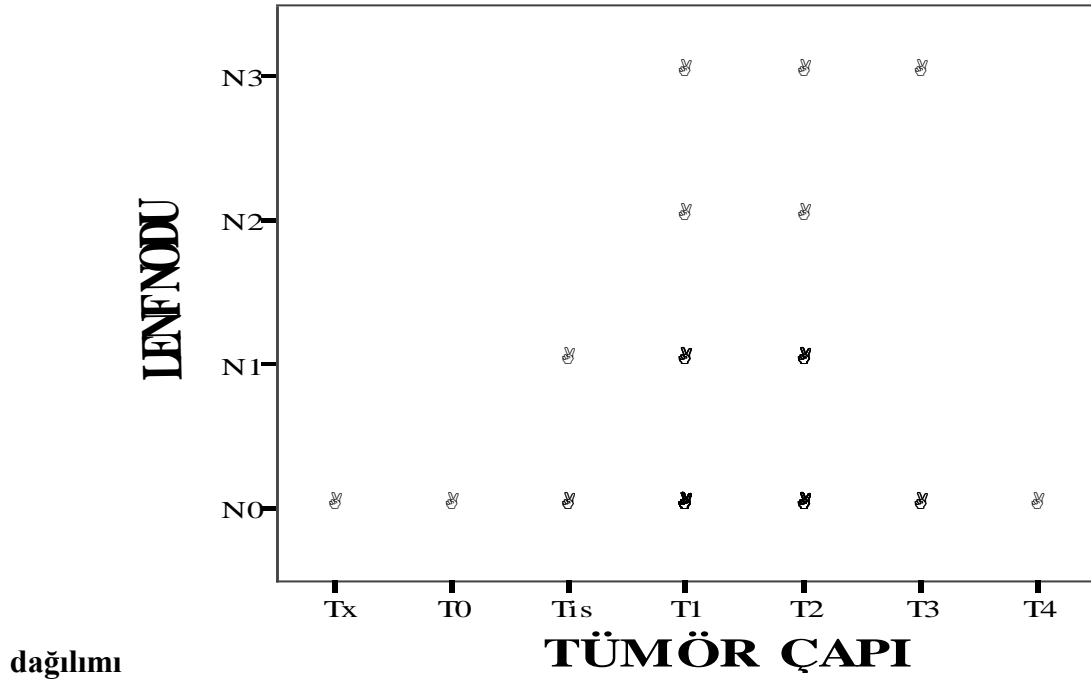
Lenf nodu metastazına göre menopoz oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11: Çalışmaya alınan grupların lenf nodu metastazı ile tümör çapına göre dağılımı**

	LENF NODU			
	N0	N1	N2	N3
TÜMÖR ÇAPI	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)
Tx	1 (100%) (1,4%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)
T0	1 (100%) (1,4%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)
Tis	2 (66,7%) (2,7%)	1 (33,3%) (5,9%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)
T1	42 (84%) (57,5%)	6 (12%) (35,3%)	1 (2%) (50%)	1 (2%) (33,3%)
T2	23 (65,7%) (31,5%)	10 (28,6%) (58,8%)	1 (2,9%) (50%)	1 (2,9%) (33,3%)
T3	3 (75%) (4,1%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	1 (25%) (33,3%)
T4	1 (100%) (1,4%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)

Gamma Korelasyonu:  $r=0,321$   $p=0,109$   $p>0,05$

**Grafik 7: Çalışmaya alınan grupların lenf nodu metastazı ile tümör çapına göre**



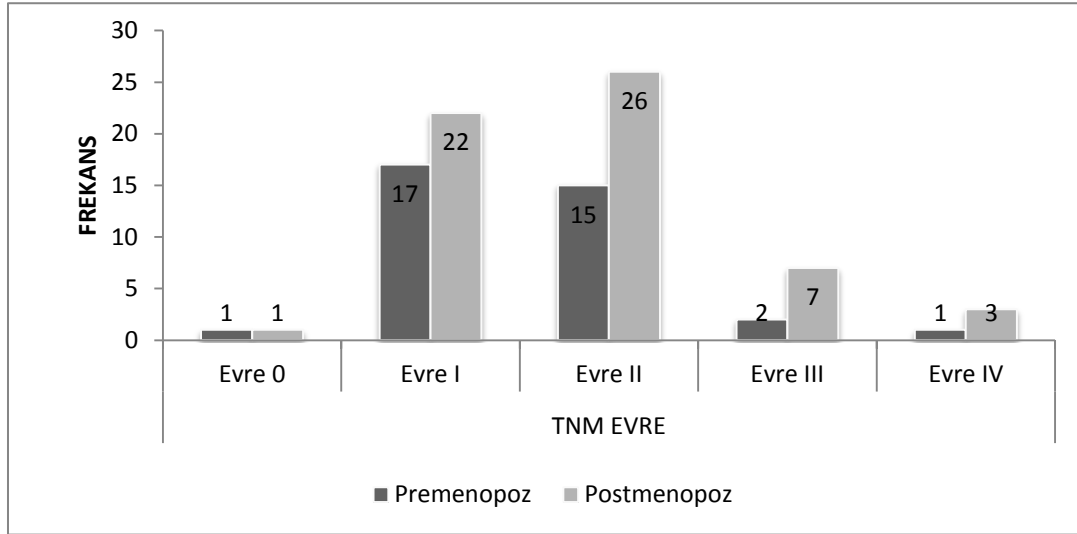
22 aksiller metastazı olan olgunun 7 tanesi(%31,8) premenoz olup,15 tanesi(%68,2) postmenopoz grubundadır.En fazla lenf nodu metastazı T2 tümörlerde (12) olmasına rağmen lenf nodu metastazı ile tümör çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12: Çalışmaya alınan grupların TNM evresine göre dağılımlarının değerlendirilmesi**

TNM Evre	Premenopoz		Postmenopoz		p değeri
	n (Satır%)	(Sütun%)	n (Satır%)	(Sütun%)	
Evre 0	1 (50%)	(2,8%)	1 (50%)	(1,7%)	
Evre I	17 (43,6%)	(47,2%)	22 (56,4%)	(37,3%)	
Evre II	15 (36,6%)	(41,7%)	26 (63,4%)	(44,1%)	0,770
Evre III	2 (22,2%)	(5,6%)	7 (77,8%)	(11,9%)	
Evre IV	1 (25%)	(2,8%)	3 (75%)	(5,1%)	

*Fisher's Exact test*

**Grafik 8: Çalışmaya alınan grupların TNM evresine göre dağılımları**



Çalışmaya alınan grupların TNM evresine göre dağılımları değerlendirildi .TNM evresi Evre0 olan olguların %50 i Premenopoz grubunda 50%'i Postmenopoz grubunda, Evre I olan olguların 43,6% sı Premenopoz grubunda 56,4%'ü Postmenopoz grubunda, Evre II olan olguların 36,6% sı Premenopoz grubunda 63,4%'ü Postmenopoz grubunda, Evre III olan olguların 22,2% si Premenopoz grubunda 77,8%'i Postmenopoz grubunda, EvreIV olan olguların 25% i Premenopoz grubunda 75%'i Postmenopoz grubunda olduğu görüldü.

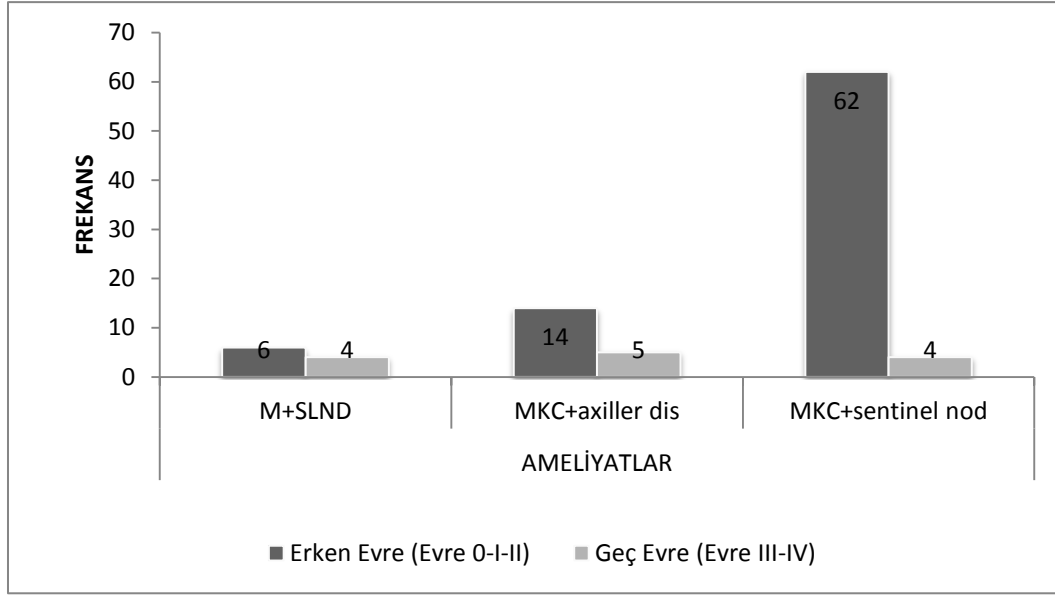
TNM evresine göre menopoz oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 13: TNM evresine göre uygulanan cerrahi yöntem dağılımları**

	TNM EVRE		p değeri
	Erken Evre (Evre 0-I- II)	Geç Evre (Evre III- IV)	
	n (Sütun%)	n (Sütun%)	
<b>AMELİYATLAR</b>	82 (86,3%)	13 (13,7%)	
Mastektomi+SLND	6 (7,3%)	4 (30,8%)	<b>0,029</b>
MKC+axiller diseksyon	14 (17,1%)	5 (38,5%)	0,127
MKC+sentinel nod	62 (75,6%)	4 (30,8%)	<b>0,002</b>

*Fisher's Exact test*

**Grafik 9: TNM evresine göre uygulanan cerrahi yöntem dağılımları**



TNM Evresine göre uygulanan Cerrahi Yöntem dağılımları değerlendirildi. 95 adet meme kanserli olgunun TNM evresine göre incelenmesinde 82(86,3%)'u erken evre(Evre 0-I-II), 13(13,7%)'ü geç evre (Evre III-IV) olduğu saptandı. Erken evre meme kanseri saptanan olguların 76(92,6)'ına, geç evre meme kanseri saptanan olguların 9(69,2%)'sına Meme Koruyucu Cerrahi(MKC)( $p < 0,001$ ) yapıldı. TNM evresine göre uygulanan cerrahi yöntem oranları incelendiğinde;

Mastektomi+Sentinel lenf nodu biopsisi ve Meme Koruyucu Cerrahi+sentinel nod biopsisi uygulanan olgular açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ).

MKC+axiller dis. uygulanan olgular açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

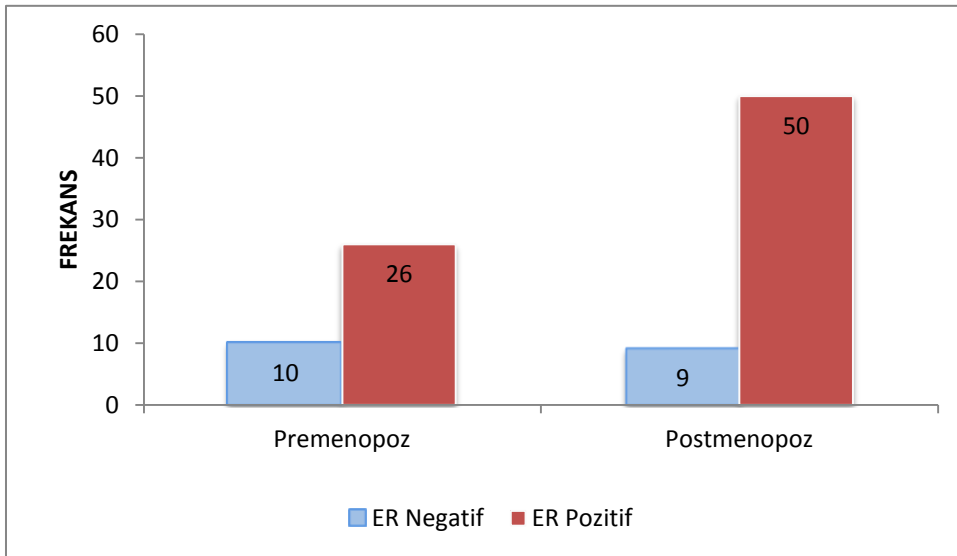
**Tablo 14: Çalışmaya alınan grupların ER/PR durum dağılımı**

ER	Premenopoz	Postmenopoz	p değeri
	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)	
Negatif	10 (52,6%) (27,8%)	9 (47,4%) (15,3%)	0,139
Pozitif	26 (34,2%) (72,2%)	50 (65,8%) (84,7%)	

PR	Premenopoz	Postmenopoz	p değeri
	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)	
Negatif	9 (31%) (25%)	20 (69%) (33,9%)	0,361
Pozitif	27 (40,9%) (75%)	39 (59,1%) (66,1%)	

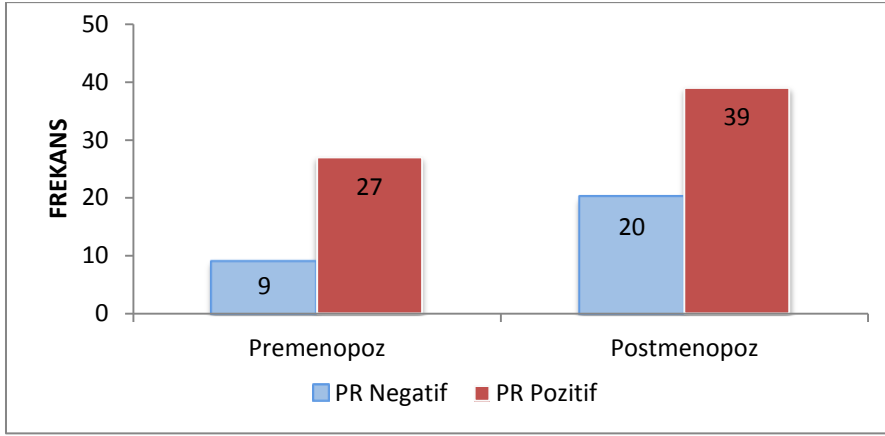
*Pearson Chi-Square*

**Grafik 10: Çalışmaya alınan grupların ER durum dağılımı**



Çalışmaya alınan grupların ER durum dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Grafik 11: Çalışmaya alınan grupların PR durum dağılımı**



Çalışmaya alınan grupların PR durum dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 15: Çalışmaya alınan grupların P53/c-erb B2 durum dağılımı**

P53	Premenopoz	Postmenopoz	p değeri
	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)	
Negatif	19 (42,2%) (52,8%)	26 (57,8%) (44,1%)	0,409
Pozitif	17 (34%) (47,2%)	33 (66%) (55,9%)	

*Pearson Chi-Square*

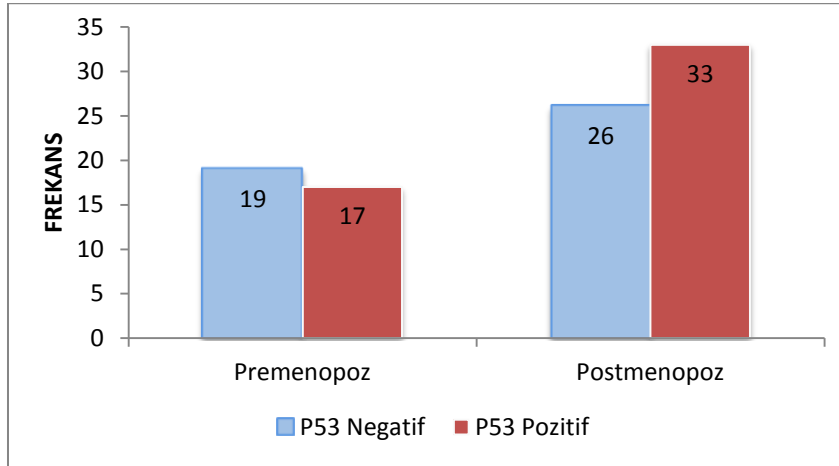
C erb B2	Premenopoz	Postmenopoz	p değeri
	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)	
Negatif	22 (43,1%) (61,1%)	29 (56,9%) (49,2%)	0,257
Pozitif	14 (31,8%) (38,9%)	30 (68,2%) (50,8%)	

*Pearson Chi-Square*

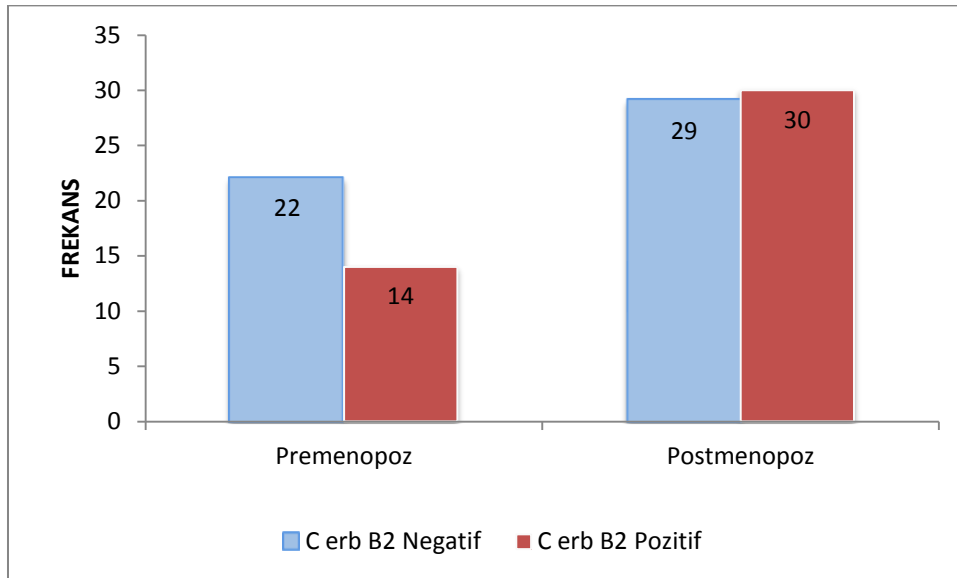
Çalışmaya alınan grupların P53 durum dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya alınan grupların C erb B2 durum dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ )

**Grafik 12: Çalışmaya alınan grupların P53 durum dağılımı**



**Grafik 13: Çalışmaya alınan grupların C erb B2 durum dağılımı**



**Tablo 16: Çalışmaya alınan grupların KI-67 proliferasyon indeksine göre dağılımı**

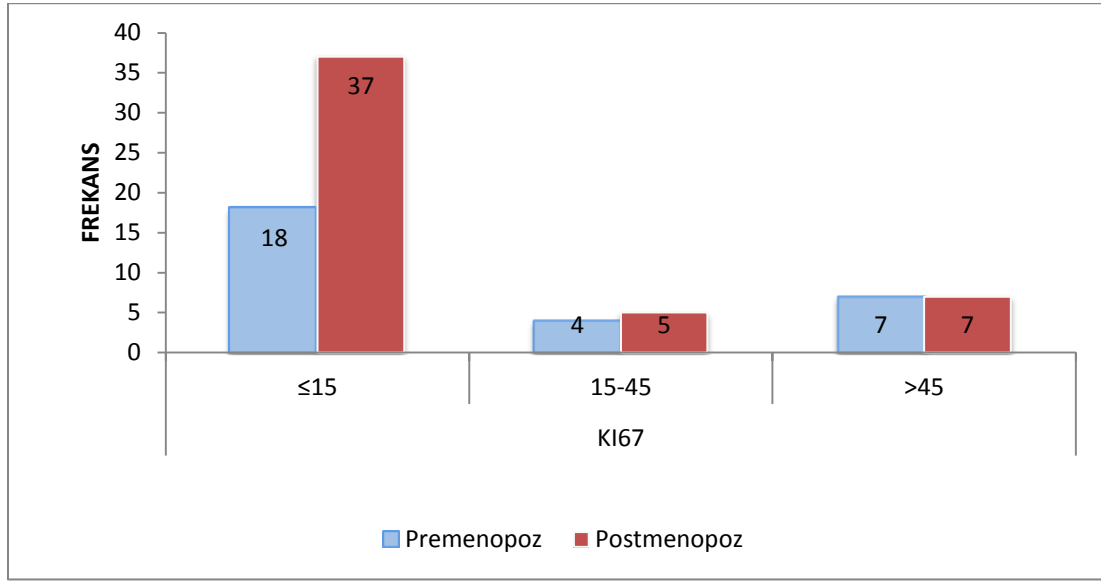
KI67	Premenopoz		Postmenopoz		p değeri
	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)	
≤15	18 (32,7%) (62,1%)	37 (67,3%) (75,5%)			
15-45	4 (44,4%) (13,8%)	5 (55,6%) (10,2%)			0,411
>45	7 (50%) (24,1%)	7 (50%) (14,3%)			

*Pearson Chi-Square*

Çalışmaya alınan grupların **KI-67 proliferasyon indeksine göre** dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).



**Grafik 14: Çalışmaya alınan grupların KI-67 proliferasyon indeksine göre dağılımı**



**Tablo 17: Patolojik tipler ile SLN metastaz karşılaştırılması**

		SENTİNEL		p
		TM var	TM yok	
		n(%)	n(%)	
<b>İNVAZİV MALİGNİTE</b>	<b>DUCTAL</b>	16 (76,2)	50 (83,3)	0,052
	<b>LOBULER</b>	4 (19,0)	2 (3,3)	
	<b>MIX</b>	1 (4,8)	8 (13,3)	
<b>İN SİTU MALİGNİTE</b>	<b>DCIS</b>	1 (100,0)	4 (100,0)	-
	<b>LCIS</b>	0	0	

22 aksiller metastazı olan olgunun 16 tanesi(%76,2) invaziv ductal karsinom patolojisinde olup,patolojik tip ile sentinel lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 18: Patolojik tipler ile menopoiz durumunun karşılaştırılması**

Kadran dağılımı	Premenopoz	Postmenopoz	p değeri
	n (Satır%)(Sütun%)	n (Satır%)(Sütun%)	
<b>DUCTAL</b>	26 (39,4)(76,5)	40 (60,6)(71,4)	0,815
<b>LOBULER</b>	1 (16,7)(2,9)	5 (83,3)(8,9)	
<b>DCIS</b>	2 (40,0)(5,9)	3 (60,0)(5,4)	
<b>MIX</b>	4 (44,4)(11,8)	5 (55,6)(8,9)	
<b>PAPİLLER</b>	1 (50,0)(2,9)	1 (50,0)(1,8)	
<b>NOROENDOKRİN</b>	0	2 (100,0)(3,6)	

Meme kanserindeki patolojik tipler ile menopoiz durumu arasında istatistiksel istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Meme kanseri, epigenetik ve genetik değişikliklerin progresif birikimi ile oluşan, kalıtsal ve çevresel risk faktörlerinin etkili olduğu heterojen bir hastalıktır (89). Meme kanserine bağlı denetimsiz hücre çoğalması genellikle genomik instabilite belirtileri ve belirli epitelyal özelliklerin ortadan kalkması gibi değişiklikler sergiler. Bu yüzden kanser gelişimine neden olan moleküler mekanizmaların bilinmesi ve buna en uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesi önem taşır. Meme kanseri araştırmalarının genel amacı, prognostik ve prediktif değişiklikleri belirlemektir (90).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, evre I ve evre II meme kanserli hastalara mastektomi veya meme koruyucu cerrahi yapılmasının, hastaların hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermektedir (91, 92). Bunun yanında, meme kanserinde aksiller yayılımını belirlemede SLNB'nin ALND kadar değerli olduğu gösterilmiş ve SLNB klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda standart bir yaklaşım olmuştur. (93-95)

Bağımlı ve bağımsız risk faktörlerinin çeşitli derecelerde etkin olduğu bu hastalık için yaş en önemli bağımsız risk faktördür. Meme kanserinin insidansı yaşla birlikte artmaktadır. İnsidans eğrisi menopoza kadar her 10 yılda iki kat artarak dik bir şekilde yükselmektedir. Hastalık 50 yaşında plato yapar ve daha sonra tekrar dik bir şekilde yükselir. Bu eğri önemli ölçüde over aktivitesinden etkilenmektedir. Meme kanserine postmenopozal dönemde daha sık rastlanır (96). Meme kanserli hastaların % 80'inden fazlası 40 yaş üzerindedir. 1381 olguluk bir çalışmada 40-70 yaş grubunda meme kanserli olgu sayısı, tüm olguların % 67,5'ünü oluşturmaktadır (97). Meme kanseri görülme sıklığı premenopozal dönemde daha az görülmektedir (98).

Çalışmamızda ise 40 yaş altı yaş grubu tüm hastaların %11,5(11kişi) olup,40-70 yaş grubu hastalar tüm hastaların %81(77kişi) ini oluşturmaktadır.

SEER programı verilerine göre meme kanseri için ortalama yaş 2003-2007 yılları arası için 61 olarak bildirilmiştir. Tüm yaş gruplarına göre dağılım ise şu şekilde bildirilmiştir: 20 yaş altı %0; 20-34 yaş arasında %1,9; 35-44 yaş arasında %10,5; 45-54 yaş arasında %22,6; 55-64 yaş arasında %24,1; 65-74 yaş arasında %19; 75-84 yaş arasında %15,8; 85 yaş ve üzerinde ise %5,6 olarak bulunmuştur.

Mamografinin başarısı, nitelikli inceleme yapılmasına ve elde edilen görüntülerin doğru yorumlanmasına bağlıdır. Düşük nitelikli mamogramlar ve yorumlar meme kanserinin saptanmasını zorlaştırır; gereksiz ek incelemelere, ek harcamalara, zaman kaybına ve dolayısıyla mamografinin etkinliğine olan güvenin sarsılmasına yol açar (99). Tarama yapılan ülkelerde mamografi aygıtları, görüntü niteliği denetlemesi, çalışanların eğitim düzeyleri, yükümlülükleri ve mamografi kliniklerinin çalışmayı sürdürebilmeleri için başarımlar ölçütleri tanımlanmış ve zorunlu hale getirilmiştir (100,101). ABD’de Mammography Quality Standards Act (MQSA) sertifikasının üç yılda bir yenilenmesi zorunluluğu vardır (102). Türkiye’de mamografi aygıtlarının yaygın kullanımına karşın mamografi uygulamalarının nitelik yönünden denk olduğunu söylemek olanaksızdır. Görüntü niteliğinin ve radyolojik tanı başarısının değerlendirilmesinde ciddi eksiklikler olduğu düşünülmektedir.

Yayınlarda sol memede malignite görülme oranının sağ memeye göre hafifçe yüksek olduğu ve bu yüksekliğin bazı serilerde 1,1 katına kadar olabildiği bildirilmektedir. Kwong ve ark.’nın çalışmasında 7449 vakanın 3756’sında sol memede, 3515’inde sağ memede malignite saptanmış (103). Bizim çalışmamızda bilateral meme karsinomlu hastaların çıkarılması sonrasında dünya literatürüne benzer şekilde sol memede karsinom görülmesi sağa göre yüksek bulundu. (sol meme %55,8, sağ meme: %44,2)

Meme kanserleri en sık memenin üst dış kadranda görülür. Bu bölgede görülme oranı %50-60’tır. Tümörlere üst iç kadranda %10, alt dış kadranda %10, alt iç kadranda %10 ve areolar bölgede % 20 oranında rastlanmaktadır. Fisher ve arkadaşları primer tümör lokalizasyonunun hem radikal cerrahi hem de MKC uygulanan hastalar için prognoza etki etmediğini bildirmiştir (104,105). Lee ve ark., meme kanserinin üst dış kadranda daha sık olarak görülmesinin nedenini araştırmışlar ve farklı kadrardan alınan 746 meme biyopsisinin sonuçlarını incelemişlerdir. Biyopsi sonuçlarını normal, benign ve malign lezyon olarak sınıflamışlardır. Malign lezyonların üst dış kadranda daha sık olarak görülmesini, üst dış kadranda daha fazla meme dokusu bulunmasıyla açıklamışlardır (106). Tümör lokalizasyonu ile prognoz arasında bir ilişkinin olmadığını bildirmesi, memede tümör lokalizasyonu oranlarının sadece meme muayenesi sırasında dikkate alınacak verileri sunduğunu göstermektedir. Meme tümörünün daha sık oranda üst dış kadranda lokalize olması meme koruyucu cerrahi tedavi uygulaması için bir avantaj oluşturmaktadır (107-110).

Çalışmamızda primer tümörün kadran dağılımı incelendiğinde %61'i üst dış kadran, %13,2'si üst iç kadran, %6'sı alt dış kadran, %6'sı alt iç kadran, %12,6'sı santral lokalizasyonda saptandığı ve bunun uluslararası yayınlarla benzerlik gösterdiği bulunmuştur.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan prognostik faktörlerden biri de tümörün histolojik tipidir. Meme kanseri histolojik olarak invaziv ve in situ karsinom olarak ikiye ayrılır. İnvaziv karsinomun en sık histolojik subtipi invaziv duktal (%75–80) karsinomlardır. Diğer subtipler sırasıyla invaziv lobuler (%5–15), tubüler (%2), müsinöz (%1–6), medüller (%1–2) ve daha az oranda da mikst tiptir (111).

Bizim çalışmamızda literature benzer sonuçlar elde edilmiş ve invaziv duktal karsinom oranı %73,3,lobuler karsinom oranı %6,6 müsinöz oranı da %2,2 bulunmuştur.

Primer tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (112). Tümör çapının klinik, radyolojik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (113).

Tümör çapı aksiller nod tutulumunda etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısında da artış söz konusudur. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır (114).

Bizim çalışmamızda olguların tümör çapları incelendiğinde 95 hasta da 3(%3,1)'inin Tis, 50(%52,6)'inin T1, 35(%36,8)'sının T2, 4(%4,2)'inin T3, 1(%1,05)'ünün T4 saptandığı görüldü.

Meme kanserinin prognozunun belirlenmesinde ve uygulanacak tedavi protokolünün seçiminde en önemli faktör aksiller lenf nodlarının durumudur. Bu nedenle aksilla diseksiyonu, meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve uygulanacak adjuvan tedavinin belirlenmesinde önemlidir (115,116). Aksiller lenf nodlarında histolojik incelemede saptanan metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda en güçlü prognostik faktördür (115). Olivotto ve arkadaşları 40-60 yaş arası hastalarda aksiller lenf nodu metastaz oranının azaldığını tespit etmişlerdir (117,118). Holmberg ve arkadaşları premenopozal meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu metastaz oranını yüksek bulmuşlardır (119).

Çalışmamızda ki 95 hastanın 22'sinde (%23,1) aksiller lenf nodu metastazı mevcut olup, bu hastaların 7'si premenopozal(%19,4), 15'i postmenopozal(%25,6) gruptandı. Aksiller lenf nodu metastaz oranı postmenopozlu hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü. Premenopoz gruptaki aksiller lenf nodu metastazı olan hastaların ortalama yaşı 40,7, postmenopoz grubunda ise ortalama yaş 58,06 bulundu. 73 hastada N0(%76,8), 17 hastada N1(%17,8), 2 hastada N2(%2,1) ve 3 hastada da N3(%3,1) bulundu.

Wilson ve arkadaşları (120) yaptıkları çalışmada 4 ve üzerindeki lenf nodu tutulumunun sağ kalımı önemli oranda azalttığını saptamışlardır. Bu çalışmada aksiller nod tutulumu; T1 tümörü olan 60 olguda % 51,6, T2 tümörü olan 101 olguda % 59,4, T3 tümürlü 41 olguda ve T4 tümürlü 10 olguda sırasıyla % 51,2 ve % 100 olarak bulundu. Tümör boyutu ile aksiller nod tutulumu arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Bizim çalışmamızda ise T1 tümörü olan 50 vakanın 8'inde (%16), T2 tümürlü 35 hastanın 12'inde(%34,2) T3 tümürlü 4 hastanın 1'inde (%25) Aksiller lenf nodu metastazı saptandı.

50 yaş altı kadınlarda ise mamografik olarak yoğun meme dokusu görülmesi mamografinin duyarlılığını önemli ölçüde azaltmaktadır.(121). Yoğun meme dokusuna sahip hastalar, önceden cerrahi yada radyoterapi uygulanmış hastalar ve mamoplasti uygulanmış hastalarda benign lezyonları malign lezyonlardan ayırt etmede mamografinin sensitivite ve spesifitesi düşüktür (122,123). Bu yüzden mamografik anormalliklerin çoğu malign olmayan biyopsi örneğinin alınmasına neden olur(124). Ayrıca, palpe edilebilir oldukları halde meme kanserinin %10'u mamografik olarak tespit edilememektedir (125,126). Dam ve arkadaşları, fizik muayene ve mamografi ile karşılaştırıldığında US'nin, solid meme kitlelerinin tespitinde en yüksek sensitiviteye sahip olduğunu ileri sürmüştür (127). Sickles ve arkadaşları ise US ve mamografi bulgularını karşılaştırdıkları bir çalışmada US'nin sensitivitesini %58, mamografinin ise %97 olarak bulmuşlardır (128). Kopans ve çalışma grubu ise meme ultrasonografisinin erken meme lezyonlarının tespitinde yeterli olmadığını ve US'de şüpheli olan lezyonun her zaman malignensi anlamına gelmeyeceğini göstermiştir(129) Poolack ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mamografinin meme kanseri tanısında tüm olgular dikkate alındığında sensitivitesi %74.9, spesifitesi %96.4, tarama mamografilerinde sensitiviteyi %72.4, spesifiteyi %97.3, tanısal mamografilerde ise sensitiviteyi %78.1, spesifiteyi %89.3 olarak bulmuşlardır (130) Howarth ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları şöyle idi: US'nin sensitivitesi %68, spesifitesi %65(131), Klaus ve

arkadaşları çalışmaları sonucunda US'nin sensitivitesini %100,spesifisitesini %48 olarak bulmuşlardır.(132) Mamografinin meme kanseri tanısında Cutrone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; %73.9 sensitivite, %53.3 spesifisite ve %63.2 doğruluk saptamıştır.(133)

Çalışmamızda Premenopoazal hastalarda meme ultrason ve mamografinin spesivitesi %92.8,sensitivite %12,5 bulundu.Yanlış negatif oranı %87,5 ,yanlış pozitif oranı %7,2 bulundu.Doğruluk (Accurary):%69,2 olarak hesaplandı.

Postmenopoazal hastalarda meme ultrason ve mamografinin spesivitesi %86,sensitivite %6,25 olarak hesaplandı. Yanlış negatif oranı %93,75 ,yanlış pozitif oranı %13,9 bulundu.Doğruluk (Accurary):%64,4 olarak hesaplandı.

Total hasta grubunda ; spesivite:%89,4 sensitivite:%9,09.yanlış negatif oranı:%90,9,yanlış pozitif oran%10,95,pozitif prediktif değer %20,negatif prediktif değer %76,4, doğruluk (accurary) %70,2 olarak bulundu.

## 6.SONUÇ;

Yapılan araştırmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde bizim sonuçlarımız, preoperatif klinik ve radyolojik inceleme sonucunda negatif SLN olasılığı düşük hastaları önceden tahmin etmek için kullanışlı olabilir. Mevcut veriler ışığında meme kanseri hastalarında aksillaya yönelik terapötik ve tanısal işlemleri hasta sağkalımına etki etmeden, yaşam kalitesini artırarak uygulamak mümkün olabilir.

Mamografi ve meme ultrasonografisi insan bağımlı bir teşhis ve tarama aracı olduğundan yüksek oranda yanlış pozitif ve yanlış negatif oranı olabilir.Bu sebeple bu konuda uzman kişiler tarafından yapılması büyük önem arz etmektedir.

Bu sebeple mamografi ve ultrasonografi ile uğraşan kişilerin sadece bu yönde ilerlemesi ve aralıklı süreler de yeterlilik için kurs ve değerlendirmelere tabi tutulması kanaatindeyiz.Gereksiz biopsileri azaltmak için mamografi ve meme ultrasonun sensitivite ve spesivitesinin artması gerektiğini kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR:

1. Lester SC, Meme;Kumar V, Abbas AK, Fausto N; Robbins, Kotran, Hastalığın Patolojik Temeli, 7. Baskı, sayfa 1130-1131.
2. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356(16): 1670-4.
3. Meyer KK, Beck WC. Mastectomy performed by Lorenz Heister in the eighteenth century. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159:391–394.
4. Adjuvan therapy for breast cancer. NIH consensus statement 2000 November 1-3(2006/06/17): 17(4):1-35.
5. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24, 740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
6. Engel J, Lebeau A, Sauer H, Hölzel D. Are we wasting our time with sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection. *Breast*; 15: 451-54, 2006.
7. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998; 339:941-946.
8. Schrenk P, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel lymph-node biopsy compared to axillary lymph-node dissection for axillary staging in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27: 378-382.
9. Deifalla AH, *Surgical Anatomy of the Breast*. CMMS, Arabian Gulf University, 2010.
10. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1. Türkiye, İstanbul: Nobel, 2002: 537-42.
11. Rosen PP: *Rosen's Breast Pathology*, Chapter 1, 12, 14, 34, Lippincott Williams and Wilkins, 2001 second ed. :1-22, 253-256, 325-364, 627-652.
12. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*, 4th edition. Philadelphia. London: W. B. Saunders, 1995: 22-42.
13. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. *Diseases of the breast*. 3th Ed. , London: Saunders Co, 1986:1-46.



14. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, Eds. Breast diseases. 2nd. Philadelphia: Lippincott JB, 1991:1-13.
15. Maxwell GP, Gabriel A. Breast Reconstruction. In: Aston SJ, Steinbrech DS, Walden JL. Aesthetic Plastic Surgery. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2009:chap 57.
16. Cameron JL. Current Surgical Therapy. Güncel Cerrahi Tedavi.(8nd ed) Çeviren: Ergüney S. Çiçek Y. Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd.Şti., İstanbul, 609- 10: 2001.
17. E.C Inwald ve ark. Breast Cancer Res treat(2013) 139:539-552 .
18. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
19. Özmen V, Dünya’da Ve Türkiye’de Meme Kanseri. Meme Sağlığı Dergisi. 2008; 1.
20. Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed. ). Manual of clinical oncology. 5th ed. Philedelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p233-53.
21. Dupont WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer 1993;71:1258-65.
22. Bodian CA. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. Cancer 1993; 71:3896-907.
23. Garber J. Risk Factors in: Silva EO, Zunda S (Eds. ) Breast cancer. 3dh ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. p26-53.
24. Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian Cancersurvivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey Cancer.
25. Feig SA. Assessment of radiation risk from screening mammography. Cancer 1996;77:818-22.
26. Mettler FA. Benefit versus risk from mammography. A eritical assessment. Cancer 1996;77:903-9.
27. Herrington LJ. Do alcohol intake and mammographic densities interact in regard to the risk of breast cancer? Cancer 1993;71:3029-35.
28. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. J Natl Cancer Inst 1995;87(12):923-9.
29. Korzeniowsky S. Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer. Cancer 1994;74:1591-94.

30. Witliff JL. Steroid hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984;53:630-33.
31. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328): 187-95. ).
32. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108, 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59. ).
33. Criss WE, Baysal A. Türkiye Diyetisyenler Derneği. Kanserden korunmak için beslenme rehberi. Ankara: Sinem Ofset; 2004.
34. Polyak K. Breast cancer gene discovery. *Expert Rev Mol Med*. 2002 Aug 15;4(18):1-18.
35. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: Potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist* 2004;9:361-77.
36. Offit K. BRCA1; A new marker in the management patients with breast cancer. *Cancer* 1996;77:599-601.
37. McKinley AG. Hereditary breast cancer and linkage analysis to BRCA1. *Br J Surg* 1995;82:1086-8.
38. Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2006;23:9-15.
39. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5367-74.
40. de Bono JS, Rowinsky EK. The ErbB receptor family: a therapeutic target for cancer. *Trends Mol Med* 2002;8(4): 19-26.
41. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Celi Biol*2001;2(2):127-37.
42. Brennan PJ, Kumagai T, Berezov A, Murali R, Greene MI. HER2/Neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. *Oncogene* 2000; 19: 6093-101.

43. Torregrosa D, Bolufer P, Lluch A, L6pez JA, Barrag6n E, Ruiz A, et al. Prognostic significance of cerbB2/neuamplification and epidermal growth factor receptor (EGFR) in primary breast cancer and their relation to estradiol receptor (ER) status. *Clin Chim Acta* 1997; 262: 99-119.
44. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:11-3.
45. Klijn JG, Look MP, Portengen H, Alexieva-Figusch J, van Putten WL, Foekens JA. The prognostic value of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in primary breast cancer: results of a 10 year follow-up study. *Breast Cancer Res Treat* 1994 ;29(1):73-83.
46. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8(3):235-44.
47. Meme Kanserleri-Kayhan Engin 169–172 Nobel Tıp Kitapevleri Bursa 2005
48. Lester SC, Meme;Kumar V, Abbas AK, Fausto N; Robbins, Kotran, Hastalığın Patolojik Temeli, 7. Baskı, sayfa 1138-1139.
49. Schwartz's Manual of SURGERY 8. edition 2006;351-352.
50. İ. Sayek Temel Cerrahi 3. baskı, 895-896.
51. Lester SC, Meme;Kumar V, Abbas AK, Fausto N; Robbins, Kotran, Hastalığın Patolojik Temeli, 7. Baskı, sayfa 1146-1147.
52. Ersöz SA: Meme karsinomlarında anjiogenezin histopatolojik veriler ile karşılaştırılması. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD. Uzmanlık Tezi. Trabzon. 2002.
53. Thor A: A revised staging system for breast cancer. *The Breast Journal*. 2004; 10: 15-18.
54. Singletary SE, Connolly CE: Breast cancer staging: Working with the sixth edition of the AJCC cancer staging manuel. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56: 37-47.
55. Escobar FP, Patrick RJ, Rybicki LA et al: The 2003 revised TNM staging system for breast cancer: Results of stage re-classification on survival and future comparisons among stage groups. *Annals of Surgical Oncology*. 2007; 14: 143-147.
56. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force 2002; 137: 347-60.

57. Majid S, Paredes E, Doherty R, Sharma R, Salvador X: Missed breast carcinoma: Pitfalls and Pearls. *Radiographics* 2003; 23: 881–95 .
58. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225: 165-75.
59. Halsted WS. The result of radical operation for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;46:1-19 .
60. Grubbe EH. X- ray treatment: its origin, birth and early history. St. Paul MN: Bruce Publishing, 1949.
61. Mc Whirter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol* 1948;21:599-610.
62. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13.
63. Fisher B, Fisher ER. Transmigration of lymph nodes by tumor cells. *Science* 1966;152:1397-1398.
64. Fisher B, Fisher ER. The interrelationship of hemogenous and lymphatic tumor cell dissemination. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122:791-798.
65. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr, DJ, Menard C, Lippman ME, Lichter AS, Altemus RM. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy. The National Cancer Institute randomized trial. *Cancer* 2003; 98:697-702.
66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Eng J Med* 1995; 333: 1444-5.
67. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 1143-50.
68. Thorek M. Surgery of the breast. In: *Modern Surgical Technic*, 2nd Ed. , Philadelphia: Lippincott JB, 1949.

69. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *R Med Chir Soc* 1867;1:244-280.
70. Banks WM. On free removal of mammary cancer with extirpation of the axillary glands as a necessary accompaniment. *BMJ* 1882;2:1138-1141.
71. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38:366-368.
72. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J et al, Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation, *New Engl J Med* 347, 567-75, 2002.
73. Veronesi U, Marubinu E, Mariani L, et al, The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer*, 35: 1320-5, 1999.
74. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group(EBCTCG), Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365: 1687-1717, 2005.
75. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg*. 2004;240:462-68.
76. Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39:456-66.
77. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
78. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL, Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, *Ann Surg* , Sep 220(3): 391- 8, 1994).
79. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node- negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-9.
80. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT, Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe, *Surg Oncol*, Dec 2(6), :335- 9, 1993.

81. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT, Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe, *Surg Oncol*, Dec 2(6), :335- 9, 1993.
82. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2007) 34:2154–2159.
83. Bass SS, Cox CE, Salud CJ. Et al. The effects of post injection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: p. 9-16.
84. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL, Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, *Ann Surg* , Sep 220(3): 391- 8, 1994.
85. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005;189: 236–9.
86. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996 Dec 11;276(22):1818-22.
87. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW. 3–28 Sentinel Node Skills Verification and Surgeon Performance: Data From a Multicenter Clinical Trial for Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg* 242:593–602, 2005.
88. ASCO guideline recommendations for SLNB in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. Lyman GH, 2005; 23:7703-20.
89. Conzen SD, Grushko TA, Olopade OI. *The Molecular Biology of Breast Cancer* 8th ed.43:(1); 1595–1605 .
90. Erdamar, S. *Meme Karsinomlarında Histolojik Tipler ve Prognoz, Meme Hastalıkları*, Editörler: Ünal G., Ünal H. Nobel Tıp Kitabevleri, 2001;301-305.
91. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. (2002): Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347:567-575.

92. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. (2002): Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-1232.
93. Intra M, Rotmensz N, Mattar D, Gentilini OD, Vento A, Veronesi P, Colleoni M, De Cicco C, Cassano E, Luini A, Veronesi U. (2007): Unnecessary axillary node dissections in the sentinel lymph node era. *Eur J Cancer* 43:2664-2668.
94. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, Zurrada S, Veronesi P, Intra M, Gennari R, Rita Vento A, Luini A, Tullii M, Bassani G, Rotmensz N. (2005): Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 41:231-237.
95. Noguchi M. (2001): Sentinel lymph node biopsy as an alternative to routine axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *Journal of Surgical Oncology* 76:144-15.
96. İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:70 4 Aralık 2006; s. 65 – 71 .
97. Spatt JS, Donegan WL, Sigestad CP. pidemiology and Etiology. In Donegan WI, Spratt JS(eds) *Cancer of The Breast*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1995 .
98. G.C. Zografos, M. Panou, N. Panou . Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent view. *International Journal of Gynecological Cancer* 2004;14 (5), 721–740.
99. Bassett LW. Clinical image evaluation. *Radiol Clin North Am* 33:1027-1039, 1995
100. American College of Radiology. *Mammography quality control manual* Reston Va: American College of Radiology, 1999.
101. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. CJM de Wolf, NM Perry (eds). Luxembourg: European Commission, Europe Against Cancer Programme, 1st edn, 1993; 2nd edn, 1996.
102. Bassett LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS. *Diagnosis of Diseases of the Breast* 2nd Edition, s. 105, 2004.
103. Kwong A, Mang OWK, Wong CHN, Chau WW, The Hong Kong Breast Cancer Research Group and Law SCK. *Breast Cancer in Hong Kong, Southern China: The First Population-Based Analysis of Epidemiological Characteristics, Stage-Specific, Cancer-*

Specific, and Disease-Free Survival in Breast Cancer Patients: 1997–2001. *Ann Surg Oncol*. 2011 October; 18(11): 3072–3078 .

104. Fisher, B., Redmond, C., Poison, R., et al. Eight-year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Lumpectomy without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer, *N. Engl. J. Med* 1989; 822-28.

105. Fisher, B. Lumpectomy Versus Quadrantectomy for Breast Conservation (A Critical Appraisal), *Eur. J. Cancer* 1995, 1567-69.

106. Lee HS. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *The Breast* vol 14(2), 151-2, 2005.

107. Anderson, J.A., Page, D.L. *The Breast*. Oxford Textbook of Pathology, Megee, J.O.D., Isacson, P.G., Wright, N.A. Edition Oxford, Oxford University Press 1643-81: 1992.

108. Cotran, R.S., Kumar, V., Robbins, S.L. *Robbins Pathologic Basis of Disease* 4. th Edition, Philadelphia W.B. Saunders Company 1181-202: 1989.

109. Kozak O., Arslan, İ., Pekcan, M., Alpaslan, F. Meme Kanserinde Konservatif Cerrahi, *Meme Hastalıkları Dergisi* 1995; 2: 105-108.

110. Verenosi, U., Salvadori, B., Luini, A., et al.: Conservative Treatment of Early Breast Cancer: Long-Term Results of 1232 Cases Treated with Quadrantectomy, Axillary Dissection and Radiotherapy, *Ann. Surg* 1990; 211: 250-59.

111. Dalay N. Meme kanserinin biyolojik özellikleri *Meme Kanseri*. Nobel Tıp Kitapevi, 2003;

112. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1029-35.

113. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer* 1990; 66:331-40.

114. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, et al. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg* 1992; 127: 910-5. 34–71.

115. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63: 181-187.



116. McReady DR, Hortobagy GN, Kau SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arc Surg* 1989;124:21-25 .
117. Nouh Mohamad A. et al: Lymph Node Metastasis in Breast Carcinoma: Clinicopathologic Correlations in 3747 Patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Inst.* 2004;50-56,
118. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-87.
119. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15.
120. Wilson FJ, Cox JD. Definitive, adjuvant, palliative radiation therapy in mammary cancer. In Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*. Philadelphia: WB Saunders, 1995;p505-518.
121. Reasons underlying negative mammography in patients with palpable breast cancer. *Clin Radiol.* 1994;49(2):123-5.
122. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology.* 1992;184 (3):613-7.
123. Kopans DB. The positive predictive value of mammography. *Am J Roentgenol.* 1992; 158 (3): 521-6.
124. Comparison of quantitative and visual analysis of Tc-99m MIBI scintimammography for detection of primary breast cancer. *Eur J Radiol.* 2005;53(2):192-8.
125. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992; 184:613-7.
126. Holland R, Jan HC, Hendricks L, Mravunac M. Mammographically occult breast cancers: a pathological and radiologic study. *Cancer* 1983; 52: 1810-19.
127. Palpable solid breast masses: retrospective single- and multimodality evaluation of 201 lesions. *Radiology.* 1988; 166(2): 435-9.
128. Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state-of-the-art equipment. *Am J Roentgenol.* 1983;140(5):843-5.
129. Whole-breast US imaging: four-year follow-up. *Radiology.* 1985; 157(2): 505-7.
130. Poplack SP, Tosteson AN, Groove MR, Wells WA. Mammography in 53, 803 women from the new Hampshire Mammography Network. *Radiology* 2002, 217: 832-840
131. Howarth D, Sillar R, Lan L. Technetium-99m sestamibi scintimammography: the influence of histopathological characteristics, lesion size, and the presence of carcinoma in situ in the detection of breast carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1999. 26(11):1475-81.

132. Klaus AJ, Klingensmith WC 3rd, Parker SH, Stavros AT, Sutherland JD, Aldrete KD. Comparative value of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi scintimammography and sonography in the diagnostic workup of breast masses. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jun;174(6):1779-83.

133, Cutrone JA, Khalkhali I, Yospur LS, ve ark.  $\text{Tc.}^{99\text{m}}$ Sestamibi scintymammography for the evaluation of breast masses in patients with radiographically dense breasts. *Breast J.* 1999; 5: 383-388.