



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ



**MASTALJİ ŞİKAYETİYLE BAŞVURAN
HASTALARDA MAMOGRAFİ, MEME
ULTRASONOGRAFİ, PATOLOJİ VE HORMON
BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Havva POLATCI

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hüseyin CAN

Yardımcı Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ercüment TARCAN

İzmir – 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, bizlerden ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, azmi ve mesleğine olan sevgisiyle bizlere örnek olan değerli hocam Doç.Dr. Hüseyin Can' a;

Genel cerrahi rotasyonum süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, anlayışı ve gülüyüzüyle bizlere tıpkı bir baba şefkati gösteren örnek bir eğitimci olan Doç. Dr. Ercüment Tarcan'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Tüm Palyatif Bakım Servis hemşire ve çalışanlarına;

Beni bugünlere getiren sevgili aileme, hayat arkadaşım eşim Mahmut Polatçı' ya, yaşam kaynağım biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Havva POLATCI

İzmir, 2015

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	ii
Tablo Listesi.....	vi
Şekil Listesi.....	vi
Grafik Listesi.....	vi
Kısaltmalar	vii
Türkçe Özet	viii
İngilizce Özet	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mastalji.....	2
2.2. Mastalji Sınıflandırması	3
2.2.1. Siklik Mastalji	3
2.2.2. Nonsiklik Mastalji	5
2.2.3. Meme Dışı Ağrı (Göğüs Duvarı Ağrısı)	5
2.3. Mastalji Etiyolojisi	5
2.4. Mastalji Tedavisi	6
2.4.1. Endokrin Tedavi	6
2.4.1.1. Testosteron Derivesi (Danazol)	6
2.4.1.2. Lhrh Agonisti	7
2.4.1.3. Bromokriptin.....	7
2.4.1.4. Tamoksifen	7
2.4.2. Psikiyatrik Yaklaşım	8
2.4.3. Diğer Tedavi Seçenekleri	8
2.4.3.1. Metilksantin Kısıtlanması	8
2.4.3.2. Yağdan Fakir Diyet.....	8
2.4.3.3. EPO (Çuha Çiçeği Yağı).....	8
2.4.3.4. Vitex Agnus Castus	9

2.4.3.5. Flaxseed (Keten Tohumu) Fitoöstrojen	9
2.4.4. Cerrahi	9
2.4.5. Etkisi İspatlanmamış Tedaviler	9
2.5. Meme Anatomisi	9
2.5.1. Kan Dolaşımı.....	11
2.5.2. Lenfatik Drenaj	11
2.5.3. İnnervasyon	12
2.6. Meme Fizyolojisi.....	12
2.7. Meme Hastalıkları	12
2.7.1. Benign Meme Hastalıkları	12
2.7.1.1. Asimetrik Meme Gelişimi	12
2.7.1.2. Polimasti	13
2.7.1.3. Politeli.....	14
2.7.1.4. Jinekomasti	14
2.7.1.5. Ateli	15
2.7.1.6. Amasti.....	15
2.7.1.7. Poland Sendromu.....	15
2.7.1.8. Fibrokistik Değişiklikler.....	15
2.7.1.9. Mastit	16
2.7.1.10. Yağ Nekrozu.....	17
2.7.1.11. Radyal Skar.....	17
2.7.1.12. Fibroadenom	18
2.7.1.13. İntraduktal Papillom	18
2.7.1.14. Lipom.....	19
2.7.1.15. Hamartom	19
2.8. Meme Kanseri	20
2.8.1. Epidemiyolojisi	20
2.8.2. Risk Faktörleri.....	20

2.8.2.1. Reprodüktif Öykü	21
2.8.2.2. Ailesel Risk Faktörleri	21
2.8.2.3. Çevresel Faktörler	22
2.8.3. Meme Kanserinden Korunma	23
2.8.3.1. Diyet Değişikliği	23
2.8.3.2. Obezitenin Önlenmesi	24
2.8.3.3. Egzersiz	24
2.8.3.4. Tamoksifen	25
2.8.3.5. Aromataz İnhibitörleri	25
2.8.4. Meme Kanseri Tipleri	26
2.8.4.1. Duktal Karsinoma İn situ	26
2.8.4.2. Lobuler Karsinoma İn Situ	28
2.8.4.3. İnvaziv Duktal Karsinom	28
2.8.4.4. İnvaziv Lobuler Karsinom	29
2.8.4.5. Tubuler Karsinom	29
2.8.4.6. Müsinöz (Kolloid) Karsinom	29
2.8.4.7. Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinomları	29
2.8.4.8. Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları	30
2.8.5. Meme Kanserinin Evrelemesi	31
2.8.5.1. Tnm Sistemi	32
2.8.5.1.1. Tümör Boyutu (T)	32
2.8.5.1.2. Bölgesel Lenf Nodülleri (N)	32
2.8.5.1.3. Metastaz (M)	34
2.9. Klinik Muayene	36
2.9.1. İnspeksiyon	36
2.9.2. Palpasyon	37
2.9.3. Kendi Kendine Meme Muayenesi	37
2.10. Görüntüleme Yöntemleri	39

2.10.1. Mamografi.....	39
2.10.2. Meme Ultrasonografisi.....	41
2.10.3. Meme Mr	41
2.11. Biyopsi Yöntemleri	42
2.11.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB).....	42
2.11.2. Core Biyopsi - Kalın İğne Biyopsisi	42
2.11.3. Açık Biyopsi.....	43
2.11.4. Telle İşaretleme	43
3. MATERYAL VE METOD	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ.....	58
ANAHTAR KELİMELER	58
KAYNAKLAR	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 : Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı.....	46
Tablo 4.2 : Olguların patoloji sonuçları	47
Tablo 4.3 : Olguların laboratuvar değerleri ortalama dağılımı	47
Tablo 4.4 : Olguların mamografi sonuçlarına göre yaş ve hormon değerleri ortalama dağılımı.....	48
Tablo 4.5 : Mamografi sonuçlarına göre yaş ve hormon sonuçları dağılımı	49
Tablo 4.6 : Patoloji sonuçlarına göre yaş ve hormon sonuçları dağılımı	50
Tablo 4.7 : Patoloji alınma durumuna göre mamografi sonuçları dağılımı	51
Tablo 4.8 : Mamografi sonuçlarına göre patoloji sonuçları dağılımı.....	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 : Meme anatomisi.....	11
Şekil 2.2 : Meme kanseri deri inspeksiyon bulguları	37
Şekil 2.3 : Kendi kendine meme muayenesi	39

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1: Olguların cinsiyet dağılımı	45
Grafik 4.2: Mamografi ve meme USG bulguları dağılımı	46
Grafik 4.3: BIRADS gruplarına göre patoloji alınma durumları	51
Grafik 4.4: Bırad 3 ve altı, 4 ve üzeri gruplarda patoloji alınma durumları.....	52
Grafik 4.5: Mamografi sonuçlarına göre patoloji sonuçları dağılımı.....	53
Grafik 4.6: Bırad 3 ve altı, Bırad 4 ve üzeri gruplarda patoloji sonuçları dağılımı	54

KISALTMALAR

BI-RADS	: Breast Imaging-Reporting and Data System
FSH	: Follikul Stimule Edici Hormon
LH	: Luteinizan Hormon
PRL	: Prolaktin
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron
US	: Ultrasonografi
MG	: Mamografi
MR	: Manyetik Rezonans
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
LKIS	: Lobuler karsinoma in situ
DKIS	: Duktal karsinoma in situ
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modulatorü
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
SNRI	: Selektif Noradrenalin Reuptake İnhibitörü
Camp	: Siklik adenozin monofosfat
FDA	: Food and Drug Administration
LAP	: Lenfadenopati
KKMM	: Kendi kendine meme muayenesi
HBOC sendromu	: Kalıtsal meme ve over kanseri sendromu
mIU	: Mili İnternasyonal Ünite
ml	: Mililitre
ng	: Nanogram
mm	: Milimetre
Gy	: Gray

ÖZET

Giriş ve Amaç

Mastalji memelerde gerginlik, ağrı gibi semptomları kapsayan bir terimdir. Bu terimi ilk kez bir cerrah olan Billroth tanımlamıştır (2,3). Meme ağrısı hastaların yaşam kalitelerini etkileyen ve hastaların doktora başvurularında % 41 ile % 79 arasında yüksek bir prevalansa sahip bir semptomdur (4).

Yapılan çalışmalarda mastalji şikayeti ile gelen hastalarda % 0,4- 0,6 arasında meme kanseri görülmüştür (7). Yapılan başka bir çalışmada mastalji ile meme kanseri arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır (8) . Biz de çalışmamızda mastalji şikayetiyle başvuran hastalarda mamografi, meme ultrasonografi, patoloji ve hormon bulgularını inceleyip bu bulgular arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde gerçekleştirildi. 2010-2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniği' ne mastalji şikayetiyle başvuran 1215 hasta üzerinde yapıldı.

Hastaların mamografi, meme USG,patoloji ve hormon profili (östrojen, progesteron, Lh, Fsh, prolaktin, testosteron, dheas) parametreleri incelendi ve kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 22 paket programında %95 güvenle yapıldı. P<0.05 anlamlılık düzeyi kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda 1215 hastanın verisi kullanılmış olup hastaların 1213' ü (% 99.84) kadın, 2' si (% 0,16) erkek idi.

1215 hastanın 109' undan (%8.9) biyopsi alındı, biyopsi alınan hastaların 98' i (%89.9) benign sitoloji, 11' i (%10.1) malign sitoloji olarak değerlendirildi.1106 (%91) hastadan ise biyopsi alınmadı.

BI-RADS 3 ve altı grupta %91.8 benign sitoloji olarak bulunurken, BI-RADS 4 ve üzeri grupta malign sitoloji oranı % 72.7 olarak saptanmıştır.

BIRADS 1 olguların 460' ından (%98,9), BIRADS 2 olguların 539' undan (%95,9) biyopsi alınmazken BIRADS 3 olguların 62' sinden (%45,6), BIRADS 4 olguların 12' si (%85,7), BIRADS 5 olguların 4'ünden (%100) biyopsi alındığı gözlenmiştir.

FSH ve Estradiol değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç

Mastalji şikayetiyle gelen hastalarda meme kanseri prevalansının %0.9 oranında gelmesi ve büyük oranda benign nedenler ve normal bulgular olması nedeniyle meme ağrısı olan hastaların meme kanseri olma olasılığının düşük olduğunu göstermiştir. BI-RADS düzeyi arttıkça biyopsi sonucu malign sitoloji gelme oranının artması bize mamografi ve meme ultrasonografinin bize meme kanserini öngörmedeki önemini göstermiştir.

ABSTRACT

Introduction and Aim

Mastalgia is a term including symptoms such as breast tension and pain. A surgeon, Billroth has defined this term for the first time (2,3). Breast pain is a symptom that affects the patients' quality of life and has a high prevalence from 41% to 79% in physician requests (4).

In studies, breast cancer has been diagnosed between 0.4-0.6% in patients requesting with the complaint of mastalgia (7). In another study, a significant relation has been determined between mastalgia and breast cancer (8). We aimed in our study to investigate reports of mammography, breast ultrasonography, pathology and hormonal levels in patients with mastalgia and to reveal the relation between them.

Material and Method

This study has been performed by retrospective file review. 1215 patients with mastalgia requesting the outpatient clinics of General Surgery Department of İzmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital between years 2010-2015 were included in our study.

Patients' reports of mammography, breast USG, pathology and parameters of hormonal profile (oestrogen, progesterone, LH, FSH, prolactin, testosterone, DHEA-S) were examined and recorded. Statistical analysis of the data was performed by IBM SPSS Statistics Version 22 Packaged Software with 95% confidence. Level of significance was accepted as $p < 0.05$.

Results

Data of 1215 patients, being 1213 female (99.84%) and 2 male (0.16%), were included in our study.

109 of 1215 patients (8.9%) were conducted a biopsy, 98 of them (89.9%) was reported as benign cytology and 11 (10.1%) as malignant cytology. Biopsy was not conducted on 1106 (91%) patients.

In the group of BI-RADS 3 and below, 91.8% was determined as benign cytology. Ratio of malignant cytology was 72.7% in BI-RADS 4,5 and 6.

Whether biopsy was not conducted on 460 (98,9%) of BI-RADS 1 cases and 539 (95,9%) of BI-RADS 2 cases; biopsy was conducted on 62 (45.6%) of BI-RADS 3 cases, 12 (85.7%) of BI-RADS 4 cases and 4 (100%) of BI-RADS 5 cases.

No statistical significance has been determined among groups by means of FSH and Oestradiol levels.

Conclusion

Because the prevalence of breast cancer in patients with mastalgia was defined as 0.9% and mostly benign reasons and ordinary findings were determined, it has been observed that the likelihood of breast cancer in patients with breast pain is low. Due to increased rate of malignant cytology corresponding to increased BI-RADS score, mammography and breast ultrasonography are considerably valuable in the prediction of breast cancer.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı insanlık tarihi boyunca varolmuş ve açıklanması güç bir terimdir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı' na (International Association for the Study of Pain= IASP) göre ağrı “ doku hasarı veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan ya da böyle bir hasar süresince tanımlanan duyuşsal ve emosyonel deneyim” dir (1).

Mastalji memelerde gerginlik, ağrı gibi semptomları kapsayan bir terimdir. Bu terimi ilk kez bir cerrah olan Billroth tanımlamıştır (2,3). Meme ağrısı hastaların yaşam kalitelerini etkileyen ve hastaların doktora başvurularında % 41 ile % 79 arasında yüksek bir prevalansa sahip bir semptomdur (4).

Mastalji şikayetiyle başvuran bir hastada altta yatan organik bir patoloji olabileceği gibi, oral kontraseptiflerin, hormon ilaçlarının, psikotrop ilaçların kullanımı da bu şikayete sebep olabilmektedir (5).

Mastaljinin etyolojileri arasında psikojenik faktörler de rol alır. Jenkins ve arkadaşları dirençli mastaljisi olan hastalarda anksiyete, panik bozukluk, somatizasyon ve majör depresif bozukluğun daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (6).

Hastaların genel cerrahi ve birinci basamak polikliniklerine başvuru sebebi genellikle meme kanseri şüphesidir. Yapılan çalışmalarda mastalji şikayeti ile başvuran hastalarda % 0,4 - 0,6 arasında meme kanseri görülmüştür (7). Yapılan başka bir çalışmada da mastalji ile meme kanseri arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır (8).

Mastalji hayat kalitesini etkileyen bir semptom olup meme kanseri gibi erken tanı ve tedavinin oldukça önemli olduğu bir patolojinin bulgusu olabilir.

Biz de çalışmamızda mastalji şikayetiyle başvuran hastalarda mamografi, meme ultrasonografi, patoloji ve hormon bulgularını inceleyip bu bulgular arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Mastalji

“Mastalji” meme dokusuyla ilişkili ağrıyı tanımlamaktadır (9).

Mastalji, meme ile ilgili şikâyetleri olan hastaların doktora başvurusunda öncelikli yakınmalardan birisidir. Yapılan bir çalışmada kadınların %66’sında meme ağrısı saptanmış ve bu hastaların %21’i de ağrılarının şiddetli olduğunu belirtmiştir. Ama bu hastaların sâdece yarısı bu nedenle bir hekime başvurmuştur (10).

Kliniklere başvuran hastaların %85’i herhangi bir tedavi almazken, %15 hasta ciddi şekilde etkilenmekte ve ilaç tedavisi kullanmaktadır (7).

Amerika Birleşik Devletlerinde 2400 olguyla yapılan bir kohort çalışmasında 10 yıl içinde en sık karşılaşılan meme yakınması mastalji olmuştur (32).

Preece ve arkadaşları opere edilen 240 meme kanserli hastanın 36’ında ağrı şikayeti olduğunu ve 16’ında ise yalnızca ağrı şikayeti bulunduğunu bildirmişlerdir. (33)

Yapılan bir çalışmada radyoloji birimine başvuran olguların %14.3-15’inin mastaljisi olduğu saptanmıştır. (17, 18). Bu olgulardaki meme kanseri prevalansı %0- 3.2 olarak gelmiştir (14, 17, 18, 19).

Mastaljisi olan hastalarda endokrin veya histolojik faktörlerin yetersizliği araştırmacıları psikolojik faktörleri araştırmaya da yöneltmiştir.

Mastalji yakınması olan hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anksiyete ve depresyon düzeylerinin fazla olduğu bulunmuştur.

Bu hastalarda Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve Major Depresyon sıklıkla, Somatizasyon Bozukluğu ve Panik Bozukluğu daha az sıklıkla görülmüştür. Tedaviye dirençli mastaljili hastalarda ruhsal sorunlar klinik olarak tanımlanabilecek düzeyde bulunmuştur.

Mastalji yakınmasının psikojenik olduğu düşünülen bir grupta bilişsel davranışçı terapi sonrasında %61’inin yakınmalarında belirgin azalma gözlenmiştir(11).

Erkeklerde de mastalji yaygın olmamakla birlikte, sirozda, hormonal dengesizlikte veya ilaçlara bağı sekonder jinekomastide meme hassasiyeti ve meme ağrısı gelişebilir (12-13).

Mastalji en sık karşılaşılan meme yakınmalarından birisi olup aile hekimleri, genel cerrahi ve kadın doğum uzmanları ile radyologlara yapılan başvuruların önemli bir bölümünü oluşturur.

Klinik deneyimler büyük çoğunlukla meme ağrısı yakınması olan kadınların meme kanserine yakalanma korkusu taşıdığını göstermektedir. Hastaların büyük bir kısmında meme ağrısına sebep olabilecek bir patolojinin olmadığı söylenmesi ve özellikle meme kanserinin dışlandığının açıklanması meme ağrısı yakınmasının tedavisinde yeterli olabilmektedir (22).

Meme ağrısının ölçülmesinde literatürde bazı tartışmalar mevcuttur, bazıları görsel anal skalasının kullanılmasını önerirken, bazıları günlük ağrı çizelgesinin kullanımını önermektedir (41).

2.2.Mastalji Sınıflandırması

2.2.1. Siklik Mastalji

Menstruasyon öncesi dönemde 1-4 gün süren hafif meme ağrısı normal kabul edilirken, menstruasyonun başlamasından 7-10 gün önce ortaya çıkan ve menstruasyonun başlangıcına kadar devam eden ağrı döngüsel (siklik) mastalji olarak tanımlanır. Etyolojisinde hormonların etkisiyle oluşan fizyolojik değişiklikler sorumlu kabul edilir (24).

Siklik mastalji, diffüz, periyodik, lokalize edilemeyen, genellikle iki taraflı olan meme ağrısı olarak tanımlanmaktadır. Siklik mastalji, mastaljilerin yaklaşık %60'ını kapsayıp, en sık 2. ve 3. dekadlarda görülmekle beraber, ortalama 4 ile 7 gün civarında sebat eder. Tedaviye başlamadan önce, detaylı anamnez, fizik muayene ve görüntüleme sistemleri kullanılmalıdır. Büyük bir çoğunluğu (%90) tedaviye iyi cevap verir (30, 31).

Ağrı karakteristik olarak ağırlık hassasiyet gibi tarif edilir ve sıklıkla üst kolun iç kısmına yayılabilmektedir (7).

Siklik mastalji tanısını koyabilmek için bazı araştırma kriterleri mevcuttur. Bunlardan birincisi ağrı, 10 cm'lik görsel analog skalada 4 cm'den fazla ölçülmesi; ikincisi ağrının bir ayda en az 7 gün sürmesidir (42).

Her menstrüel siklusta kadınların % 8-10'unda şiddetli meme ağrısı veya siklik mastalji görülmektedir. Bu durum, genç kadınlarda mammografi endikasyonlarının artmasına neden olmaktadır(29).

Ader ve arkadaşları (4) Virgina'da telefonla arayarak ulaştıkları 877 kadının %22'sinde, menstrüasyon ile ilişkili olan ve işlevselliği etkileyen meme ağrısı olarak tanımlanan siklik mastalji tesbit etmişlerdir. Araştırmacılar siklik mastalji görülen kadınların stres algılarını bu yakınması olmayan kadınlara göre daha yüksek bulmuşlardır.

Siklik mastaljisi olan ve biopsi yapılan 39 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada kadınların tümünde fibrokistik değişikliklere rastlanmıştır. Mastaljisi olmayan, fakat farklı nedenlerle biopsi geçiren 68 kadından 61'inde bu bulgular tespit edilmiştir (35).

Siklik mastaljinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (36). Serum hormon değerlerinin siklik mastalji şikayeti olan kadınlarda normal düzeylerde olduğu saptanmıştır (37,38).

Diyetteki yağ düzeyinin ve yağ asidi metabolizmasının bu patolojide rol oynadığı düşünülmektedir (37-39).

Mastalji ile besinsel faktörlerin ilişkisine gelince özellikle lipid metabolizması (43) ve metilksantinlerin etkisi göz önünde bulundurulmuştur. Diyetle kafein ve yağ tüketiminin azaltılmasını mastalji tedavisinde sıkça önerilmektedir.

2.2.2. Nonsiklik Mastalji

Nonsiklik meme ağrısı ; normal menstruel düzeni takip etmeyen ağrıdır ve sıklıkla tek taraflıdır. Memedeki lokalizasyonu değişkendir (20).

Nonsiklik mastaji 40-50 yaş ve üstü çoğunlukla postmenopozal kadınlarda, unilateral ve fokal tariflenen bir ağrıdır (44).

Nonsiklik meme ağrısı devamlı olabilir fakat genellikle rastgele bir zamanda ortaya çıktığı tariflenir. Ağrı; lokalize ve yanıcı tarzda olarak tanımlanır (45).

Nonsiklik meme ağrısı hamilelik, mastit, travma, makrokistler, benign tümörler veya kanser nedeniyle olabilir. Ayrıca hormon replasman tedavisi (HRT), oral kontraseptifler, SSRI lardan sertralin, SNRI grubu ilaçlardan venlafaksin, antipsikotiklerden haloperidol antimikrobik ilaçlardan ketokonazol ve metronidazol nonsiklik mastaljiye neden olabilir.

2.2.3. Meme Dışı Ağrı (Göğüs Duvarı Ağrısı)

Meme dışı ağrı; kas-iskelet sistemi başta olmak üzere, göğüs duvarı kaynaklı, spinal ya da paraspinal problemler, travma gibi sebeplerden kaynaklanabilir. Ayrıca biliyer, pulmoner, özefageal ve kardiyak hastalıklarla ilişkili olabilir (21).

Göğüs duvarı sendromları kostokondrit, Tietze sendromu, muskuloskeletal göğüs ağrısı yapan sebepleri kapsar (46-47).

2.3.Mastalji Etyolojisi

Mastaljinin etyolojisi hala tam olarak iyi anlaşılamamıştır. Progesteron eksikliği, östrojen fazlalığı, progesteron östrojen oranındaki değişiklikler, düşük androjen düzeyleri, yüksek prolaktin düzeyleri gibi hormonal düzey değişiklikleri öne sürülmekle birlikte hiçbiri kanıtlanamamıştır.

Döngüsel mastaljisi olan hastaların hormon düzeyleri ile döngüsel mastaljisi olmayan hastaların hormon düzeyleri arasında çok farklılık saptanmamıştır. Hormon düzeylerinde daha çok meme dokusunun o hormona duyarlılığının rol oynadığı düşünülmektedir (23).

Mastaljide sıklıkla arttığı tespit edilen hormonal anormallik tiotropinin indüklediği prolaktin sekresyonudur(34).

Hamilelik, laktasyon, menopoz, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavileri mastaljinin seyrini etkilemektedir (24).

Mastalji etyolojisi arasında psikojenik faktörler de yer alır. Meme ağrısı yakınması olan hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anksiyete ve depresyon düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (11-25).

Fox ve arkadaşları, (11) mastalji yakınmasının psikojenik olduğu düşünülen bir grup kadının %61'inde bilişsel davranışçı terapi sonrasında belirgin iyileşme gözlemişlerdir.

Mastaljisi olan kadınlarda doymuş yağ asiti düzeylerinin arttığı ve esansiyel yağ asitlerinin, özellikle de gamalinolenik asitin azaldığını gösteren çalışmalar vardır (23).

Kahve, çay, çikolata, kolalı içecekler gibi metilksantin içeren yiyecek ve içeceklerle fibrokistik hastalıkla nedensellik ilişkisinin varlığı da uzun süreden beri tartışılan bir konudur. Bu hipotez ilk defa Minton ve Abou-İssa tarafından yaklaşık 20 yıl önce ortaya atılmıştır. Buna göre metilksantinler ve kafein, cAMP yapımını arttırmakta, bu da hücre içi mekanizmaları etkilemektedir. Bu hipotez cazip olmasına karşın yapılan bir çok çalışma bu hipotezi desteklememiştir ve tartışmalar devam etmektedir (23,26).

2.4. Mastalji Tedavisi

2.4.1. Endokrin Tedavi

2.4.1.1. Testosteron Derivesi (Danazol)

Mastaljide ilk kullanılan hormonal tedavilerdendir. Hirsutizm, seste değişiklik, akne, amenore, karaciğer fonksiyon testi bozukluğu yapabilir. Yan etkilerinin fazlalığı kullanımını kısıtlamıştır.

Danzol, kompetitif olarak meme, hipotalamus ve hipofizdeki östrojen ve progesteron reseptörlerini kompetitif inhibe eder.

Mastaljide kesin etki mekanizması bilinmiyor.

FDA tarafından onaylı tek ilaçtır.

200 mg/gün kullanımı ile siklik mastaljide %70, siklik olmayan mastaljide %30 cevap sağlanmıştır. İki ay 200mg/gün dozunda cevap olumlu ise sonraki iki ay 100mg/gün dozunda devam edilir.

Daha sonra da gūnaşırı 100mg veya menstruel siklusun ikinci yarısında 100mg verilir. Yan etki (amenore, kilo alımı, akne, sıcak basması vb) doz arttıkça artmaktadır (70,20).

2.4.1.2. Lhrh Agonisti

Antigonadotropik etkilidir. Ovaryan steroidogenezis üzerine direk inhibitör etki ile neredeyse tam bir ovaryan ablasyon sağlanır. Aylık depo kullanımlarda cevap %80 oranındadır. Pahalı bir tedavi seçeneğidir.

Sıcak basması, miyastenia, vajinal atrofi, depresyon, libido kaybı, görme kusuru ve hipertansiyon gibi fazla yan etkileri vardır. Akut ve şiddetli vakalarda önerilir.

2.4.1.3. Bromokriptin

Hipotalamo-hipofizer aksda dopaminerjik agonist olarak etki eden bir ergo alkaloididir. Siklik mastaljili hastalarda PRL seviyesinde düşüklük ve semptomlarda düzelme saptanırken, siklik olmayan mastaljili hastalarda etkisizdir. Bromokriptin kullanımı sonucunda felç, inme ve ölüm görülmesi FDA'nın listesinden çıkarılmıştır (71-70).

2.4.1.4. Tamoksifen

Östrojen kompetitif antagonisti bir ajandır. Östradiolun memedeki etkilerini inhibe eder. 20 mg/gün 3 ay süreyle kullanımında hastaların %75'inde ağrının azaldığı tespit edilmiştir ve ancak seçilmiş vakalarda kısıtlı süre (3-6 ay) kullanımı önerilir (24).

2.4.2. Psikiyatrik Yaklaşım

Sir Astley Cooper sebebi açıklanamayan tüm meme ağrılarının nörotik kadınlarda görülen psikosomatik şikayetler olduğunu iddia etmektedir. Ciddi ve inatçı mastaljisi olan hastalara yapılan anketler sonucu anksiyete, panik atak, somatizasyon bozuklukları ve majör depresyon saptanmıştır (36).

2.4.3. Diğer Tedavi Seçenekleri

2.4.3.1. Metilksantin Kısıtlanması

Kafein, teofilin ve teobromin bu grup maddelerdir ve kahve, çay, çikolata ve kola içeren içeceklerle bronkodilatatör ilaçlarda bulunur. Diyetten çıkarılması ile %78 - 82.5 oranında etkinlik bildirilmektedir.

Ek maliyet getirmemesi, yan etkisinin olmaması nedeniyle kullanılmaktadır.

2.4.3.2. Yağdan Fakir Diyet

Eskimo ve Uzak Doğu ülkelerinde düşük yağ oranlı diyetle bağlı meme kanseri ve mastalji daha az görülmektedir. Diyetteki yağ oranının günlük kalori ihtiyacının %15'ine düşürüldüğünde siklik mastaljide belirgin düzelme tespit edilmektedir.

2.4.3.3. EPO (Çuha Çiçeği Yağı)

İlk tedavi seçeneği olarak önerilmiştir. Siklik mastaljide %58 etkili olduğu, siklik olmayan mastaljide ise %38 oranında olumlu cevap alınabildiği bildirilmiştir. 3 gr/gün 4 ay kullanımı ile ağrıda anlamlı azalma tespit edilmiştir. Yan etki azdır.

Linoleik asit ve linolenik, esansiyel yağ asitlerini içerir.

Prostoglandin E1 sentezini arttırabilir (67).

2.4.3.4. Vitex Agnus Castus

Yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, plaseboya göre etkin olduğu gösterilmiştir (68).

2.4.3.5. Flaxseed (Keten Tohumu) Fitoöstrojen

Kanada çalışmasında diyet programında ekmek içinde keten tohumu yiyenlerde kontrol grubuna göre etkili olduğu gösterilmiştir (69).

2.4.4. Cerrahi

Subkutan mastektomi veya eksizyonel biyopsi son çare olarak hastaya sunulması bir tedavi yöntemi kesinlikle olmamalıdır. Bu tedavi sonucunda ağrıyan odak yerine ağırlı bir skar dokusunun geride kalmasına sebep olunabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır.

2.4.5. Etkisi İspatlanmamış Tedaviler

Diüretikler, progesteron ve vitaminler (Vitamin E, A, B1 ve B6) ile yapılan kontrollü, çift kör randomize çalışmalar, bu ilaçların mastalji tedavisinde anlamlı etkilerinin olmadığını göstermektedir.

Mastalji yaklaşık olarak her 3 kadından birinde görülüyor olması nedeni ile etkin tedavi için mastalji tipinin belirlenmesi gerekir. Hastaların %15'inde tedavi gereklidir. Tedavi edilenlerin de %20'sinde cevap yoktur. Tedavide; meme kanseri olmadığı güvencesi hastaya verilmelidir.

2.5. Meme Anatomisi

Ortalama 150-200 gr. ağırlığındadır. Kadınlarda büyük olması nedeniyle klinik ve patolojik önemi vardır. Erkeklerde ve preadolesan dönemindeki kadınlarda rudimenterdir. Kızlarda puberteden sonra yarım küre şeklindeki büyümesini sürdürür (48, 49, 50) .

Kadınlarda yarım küre şeklinde olup, kürenin düz olan yüzü linea sternalis ve linea axillaris anterior arasında, T2-T6 kaburgaları düzeyinde göğüse yapışmıştır; göğüs ön duvarının yüzeysel fasyası içinde yerleşmiştir (51,52,49); orta yaşlı kadınlarda T7. kaburgaya kadar uzanır.

Memenin üst dış parçası yukarı dış tarafta fossa axillaris'e doğru uzanır (processus axillaris); bu uzantı (Spence uzantısı), içyan aksiller duvarın derin fasyasındaki Langer'in yarığına girer (53, 51, 52, 49, 54, 55).

Memenin konveks olan dış yüzünün ortasında meme başı (papilla mammaria) denilen çıkıntı ve onun etrafındaki esmer bir alanın (areola mammae) bulunması ile karakterizedir.

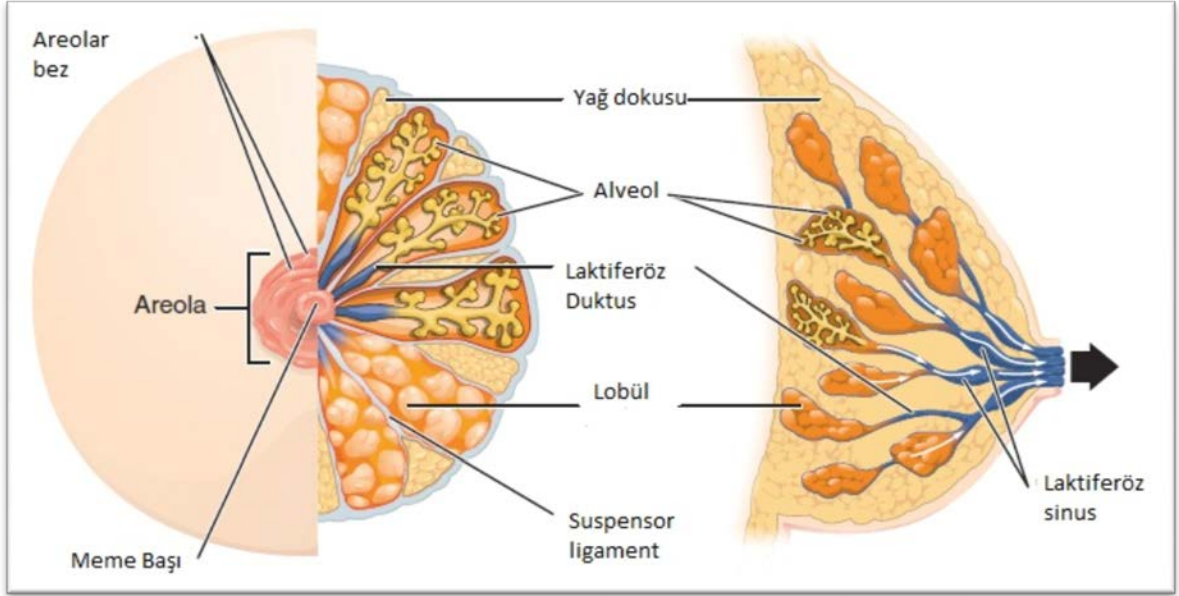
Areola mammae, papilla tabanı çevresinde yer alan, 15-20 mm çapında pigmente olmuş bir bölgedir. Derisinde bulunan yağ bezleri areola üzerindeki küçük kabartıları (Morgagni tüberkülleri) oluştururlar. Bu alan gebe kadınlarda daha koyu esmer görünümde ve morgagni tüberkülleri büyümüştür. Ayrıca areol üzerinde ve çevresinde deriye yakın meme bezlerinin büyümesinden oluşan daha büyük tüberküller (Montgomery tüberkülleri) görünür (48, 53, 49, 54, 50).

Deri ile fascia superficialis'in derin yaprağı arasında düzensiz bir şekilde uzanan güçlü bağ dokusu bantları (Cooper'ın suspensor ligamentleri) memenin parakimial dokusunu loblara ayırır (53, 49, 54, 55).

Alveoler olan meme bezleri, 15-20 adet lobun (lobi glandulae mammariae) bir araya gelmesinden oluşur. Loblar lobuluslara ve bunlar da asinuslara ayrılırlar. Her bir lob ayrı salgı kanalına sahiptir. Bu kanallarla birlikte loblar anatomik bir ünit oluştururlar, bu ünitler cerrahi değildir. Mastitis de bütün loblar enfekte olmaz; enfeksiyon süt kanalları delikleri ve lenfatiklerle lobdan loba taşınırlar (48, 53-56, 54, 57, 50).

Her bir lob meme başından başlayarak ışınal tarzda doku içine dağılmıştır. Her bir lobun meme başına doğru yönelmiş olan ayrı bir kanalı mevcuttur. Her lob 20-40 lobulus içerir. Her bir lobulusta da 10-100 adet asinus (duktül) vardır. Asinuslar birleşerek terminal duktusa (intralobüler ve ekstralobüler segmentten oluşur) açılırlar (59). Bir terminal duktusun intralobüler segmenti ile buna açılan asinuslar lobulusu oluşturur. Bu yapı terminal duktolobüler ünitir (TDLU) (60, 61) .

Terminal duktuslar birleşerek subsegmental duktusu oluştururlar. Bunlar da birleşirler ve segmental (laktifer) duktus meydana gelir. Laktifer duktus meme başında genişler, laktifer sinüs olarak isimlendirilir. Laktifer sinüs de ampulla ile meme başından dışarı açılır (59). Laktifer sinüs, laktasyonda sütün toplandığı yerdir (58) (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Meme anatomisi

2.5.1. Kan Dolaşımı

Arterler: Beslenmesi internal torasik arterin (internal mamarian arter) perforan dalları, interkostal arterler ve aksiller arterden çıkan çok sayıda daldan olur (62).

Venöz drenaj: Drenajın büyük kısmı aksiller venedir. Ayrıca internal torasik, lateral torasik ve interkostal venleredir (58).

2.5.2. Lenfatik Drenaj

Lenf damarlarının çoğu venleri aksillaya doğru takip ederler. Drenajın %75 kadarı aksiller lenf nodlarıdır (58).

Dış yarı anterior aksiller veya pektoral nodlara drene olur.

Medial yarı interkostal boşlukları geçer ve toraksta yer alan internal torasik arter boyunca uzanan nodlara drene olur. Bazıları posterior interkostal nodlara, diğer memenin lenf damarlarına ve anterior abdominal duvar lenf damarlarına açılırlar (62).

2.5.3. İnnervasyon

Meme ikinci-altıncı interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile innerve olur. Sensoriel ve sempatik lifler içerirler (58).

2.6. Meme Fizyolojisi

Memelerin gelişimi östrojen ve progesteron etkisiyle sağlanır.

Östrojenler meme kanallarının çoğalmasından, progesteron lobül ve alveollerin gelişmesinden sorumludur. Gebelik boyunca doğuma kadar prolaktin düzeyleri sürekli artar. Prolaktin ile birlikte yüksek düzeydeki östrojen ve progesteron etkisiyle memedeki lobuloalveolar gelişim tamamlanır (63).

Prolaktin süt bezlerinin süt yapımını ve depo edilmesini sağlar.

Oksitosin ise meme alveolleri ve duktusların duvarında bulunan myoepitelyal hücrelerin kasılmasını sağlar ve süt salınımı başlar.

2.7. Meme Hastalıkları

2.7.1. Benign Meme Hastalıkları

2.7.1.1. Asimetrik Meme Gelişimi

Meme asimetrisi özellikle meme gelişiminin erken dönemlerinde (Tanner evre 2-3) sık karşılaşılan bir şikâyettir.

Meme tomurcuğu bir tarafta hassas granüler yumru şeklinde görülmeye başladığı zaman anneler tümör ihtimalinden endişelenirler (72). Meme ultrasonografi (USG) istenerek memede kitle ya da ek bir patoloji olmadığı gösterilmelidir. Eşlik eden patoloji yoksa hasta ve yakınlarına asimetrimin ergenlik çağının sonunda azalacağı söylenerek rahatlatılmalıdır.

TANNER EVRELEMESİ

Evre 1 (PUBERTE ÖNCESİ): Meme dokusu palpe edilemez. Meme başı çıkıntısı gözlenir.

Evre 2 : Memelerde tomurcuklanma başlar ve hafif kabarıklık palpe edilir. Areola çapı artmaya başlar. (10 Yaş civarı)

Evre 3:Meme dokusu gelişir ve areola genişler, yandan bakıldığında devamlılık gösteren bir konturu vardır.

Evre 4:Daha da genişleyen meme dokusu üzerinde areola, ikinci bir çıkıntı meydana getirir.

Evre 5 (ERİŞKİN DÖNEM): Gelişmiş meme dokusu üzerinde areola meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görünür (14 Yaş civarı)

2.7.1.2. Polimasti

Aksesuar meme (polimasti) ve meme başı (politeli) antik çağlardan beri ilgi çeken bir konudur.

Ektopik meme dokusu kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunur. Doğumda mevcut olsa da ergenlik, hamilelik veya emzirme gibi kadın seks hormonlarından etkilenilen döneme kadar belirgin hale gelmez (73).

Aksesuar meme en sık aksillada gözlenir. Kadınların %0,4-6'sında bulunur (74). Genellikle areola ve meme başı kompleksini içermez. Asemptomatik olabileceği gibi menstrüasyon sırasında koltukaltında rahatsızlık ve anksiyeteye neden olabilir. Ayrıca kozmetik problemler, ağrı ve kol hareketlerinde kısıtlılık gibi şikayetlerle de karşılaşılabilir. Tanıda fizik muayene, mamografi (MG) ve meme USG kullanılabilir. Polimasti için ilk seçilecek tedavi yöntemi eliptik bir insizyonla ektopik meme dokusunun eksizyonudur.

2.7.1.3. Politeli

Politeli, meme başı veya meme başı-areola kompleksinin 2'den fazla olması şeklinde tariflenir. Çocuklarda memenin en sık görülen anomalisidir (75,76).

Genellikle süt çizgisi üzerinde, sol toraksta ve normal areolanın inferiorunda bulunmasına rağmen, dorsal skapula alanı, arka uyluk, baş ve boyunda da saptanabilir (77).

Politeli varlığında, eşlik eden renal anomali (renal duplikasyon, üriner obstrüksiyon, renal agenezi) ve malignite açısından ayrıntılı inceleme gereklidir.

Politeli, kozmetik açıdan kolaylıkla tedavi edilebilir bir durumdur, ancak böbrek anomalileri ile birlikte olma ihtimali nedeniyle en azından idrar tetkiki ve renal USG yapılmalıdır. Ayrıca pilor stenozu, hipertansiyon, konjenital kalp defektleri, iletim kusurları, deri ve iskelet sistemi problemleriyle birlikteliği bildirilmiştir (78).

2.7.1.4. Jinekomasti

İlk olarak Galen zamanında gözlenen jinekomasti, iyi huylu erkek meme büyümesi olarak tanımlanır. Bu durum östrojene meme dokusunun yanıtından kaynaklanmaktadır (79).

Jinekomasti küçük çocuklarda, gençler ve yaşlı erkeklerde normal bir bulgu olarak kabul edilir ve bu nedenle buna fizyolojik jinekomasti denir.

Jinekomasti, idyopatik olabilir veya testis kanseri, hipofiz tümörü, adrenal tümör, karaciğer hastalığı, paraneoplastik tümörler, hipogonadizm, Klinefelter sendromu, tiroid bezi hastalıkları, böbrek yetmezliği, granümatöz hastalık, miyotonik distrofi, ilaçlar (Diazepam, trisiklik antidepresanlar, nöroleptikler, kalsiyum kanal blokörleri, kaptopril, digital glikozidler, omeprazol, bazı antibiyotikler ve büyüme hormonu) kullanımı, esrar kullanımı ve alkolizm gibi birçok nedenle oluşmuş bir hormonal dengesizliği yansıtabilir (79).

2.7.1.5. Ateli

Ateli, meme başı-areola kompleksinin olmaması olarak tanımlanır, tek veya iki taraflı olabilir. Sıklığı ve etyolojisi bilinmemektedir. Ateli, genellikle doğumda ya da doğumdan kısa bir süre sonra fark edilir ve konjenitaldir.

Travmatik veya iyatrojenik olanları ayırt etmek gerekir.

Konjenital olanlar daima amasti veya başka bir sendromla ilişkilidir (80).

2.7.1.6. Amasti

Amasti, bir veya iki memenin konjenital olarak olmamasıdır. Genellikle kızlarda görülür ve tek taraflı amasti bilaterale göre daha sık görülür (81).

Meme rekonstruksiyonu önce ekspander ardından implant yerleştirilerek yapılabilir. Ancak bu hastalarda, kan akımı anormallikleri nedeniyle cildde öngörülemeyen iyileşme problemleriyle karşılaşılabilir (82).

2.7.1.7. Poland Sendromu

Alfred Poland 1841 yılında pektoralis majör ve minör kasların yokluğu ile birlikte ipsilateral elde sindaktili olgusunu Poland sendromu olarak tarif etmiştir.

Poland sendromu göğüs duvarı ve meme hipoplazisinin ağır bir şeklidir. Poland sendromuna hafif hipoplaziden total amastiye kadar değişen meme anomalisi eşlik eder.

Etkilenen memede genellikle ateli, hipopigmentasyon ve politeli gibi meme başı anomalileri görülür. Etkilenmeyen taraftaki meme genellikle normaldir. Bir olguda kontralateral makromasti bildirilmiştir (83).

2.7.1.8. Fibrokistik Değişiklikler

Memenin en sık rastlanan lezyonu olan fibrokistik değişiklikler, klinik belirti ve bulguları ile histolojik değişiklikleri içeren bir durumdur. Bu değişiklikler genellikle 20 ile 50 yaşları arasındaki adet gören kadınları etkiler, hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda nadirdir.

Kesin patogenezi net olarak bilinmese de hormonal dengesizliğin, özellikle progesterona karşılık östrojenin üstünlüğünün, oluşumunda önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Östrojen varlığı semptomların oluşması için gerekli görülmektedir. Her iki memede de görülmesi, menopoz öncesi yaş grubunda artması ve endokrin tedaviye yanıtı östrojenin etkisini desteklemektedir (85, 86, 87, 88).

Bu lezyonlar için en önemli sorunlardan biri meme kanseri gelişmesi açısından bir risk faktörü olup olmadığıdır.

Eğer, benign meme lezyonları nonproliferatif, atipisiz proliferatif ve atipili proliferatif lezyonlar (atipik hiperplazi) şeklinde sınıflandırılırsa fibrokistik değişiklikleri nonproliferatif lezyonlar altında değerlendirmek uygun olur.

Fibrokistik değişiklikler düzgün ve hareketli, baskı uygulanınca ezilebilir asemptomatik kitle oluşturabilir lezyonlardır.

Fibrokistik değişikliklere sıklıkla ağrı, hassasiyet ve bazen de meme başı akıntısı eşlik eder.

2.7.1.9. Mastit

Akut mastit genellikle laktasyonda görülen memenin enfeksiyonudur. Abse ve diğer kronik hastalıklarla da ilişkilidir. Radyolojik görünümü inflamatuvar karsinomu taklit eder. Yaygın parankimal yoğunluk artışı, cilt kalınlaşması ve aksiller LAP bulguları saptanır. Akut abse antibiyotik tedavisine hızlı bir şekilde yanıt verir.

Mammografik olarak abse düzensiz konturlu kitle, çevresinde distorsiyon ve cilt kalınlaşması şeklinde görülür.

Granülatöz mastit (granülatöz lobülit) etyolojisi bilinmeyen, klinik olarak meme kanserini taklit eden, memenin nadir görülen inflamatuvar bir hastalığıdır.

Granülatöz mastit tedavisi için genel kabul görmüş bir yöntem yoktur.

Birçok yayında önerilen tedavi komplet cerrahi eksizyon ve oral steroid tedavisidir. Apse varlığında drenaj yapılmalıdır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmemiş ise antibiyotik tedavisinin katkısı yoktur (4).

2.7.1.10. Yağ Nekrozu

Memenin yağ dokusunda gelişen, iltihap oluşturmeyen benign lezyonudur. Ana neden travmadır (%21-70) (89).

Radyoterapi, antikoagülasyon, kist aspirasyonu, biyopsi, meme koruyucu cerrahi, meme küçültme cerrahisi, implant çıkarılması, doku transferi yoluyla meme rekonstrüksiyonu, duktal ektazi ve meme enfeksiyonu da diğer nedenlerdir. Poliarteritis nodoza, Weber- Christian Sendromu ve granülomatöz anjiopannikülit de ender nedenler arasında bildirilmekte, bazı olgularda ise neden saptanamamaktadır (89, 90,91).

Olguların çoğu klinik olarak gizlidir. Bununla birlikte tek veya birden fazla yuvarlak sert nodül veya düzensiz yüzeyle kitle olarak da belirlenebilir. Ekimoz, eritem, inflamasyon, ağrı, deri çekintisi veya kalınlaşması ve lenf nodları birlikteliğinde kanseri taklit ederek de gözlenebilir (89,92,93).

Yağ nekrozu düzgün sınırlı nodüller yağ kistleri (%27), deri veya subkutan dokuda düzensizlik ve kalınlaşma (%16), fokal kitle (%13), düzensiz kenarlı ve ışımsal kitle (%4), yumurta kabuğu kalsifikasyon gösteren yağ kisti (%27) şeklinde olabildiği gibi, malignite yönünden kuşku taşıyan çok sayıda kümeleşen pleomorfik kalsifikasyonlar (%4) tarzında da karşımıza çıkabilirler (91).

MG ve meme USG, ilk seçilecek yöntemler olmakla birlikte MR'de seçilmiş olgularda kullanılabilir. Rijid bir protokol bulunmamakla birlikte malignite kuşkusu mutlaka histopatolojik tanıyı gerektirir. Özellikle kesici iğne biyopsisi bu olgular için uygun olacaktır. Koruyucu meme cerrahisi ve radyoterapi sonrası tümör yinelemesi ile karışabilecek bu lezyonlar özel dikkat gerektirmektedirler.

2.7.1.11. Radyal Skar

Radyal skar (RS), radial sklerosing lesion (RSL), fibrozis ve elastosis gösteren bir merkez çevresinde dışa doğru duktus ve lobüllerin ışımsal dizilimi ile karakterize yıldızlı görünümlü benign meme lezyonudur (94,95).

Mamografide doku distorsiyonunun yol açtığı ışımsal lezyon izlenir. Lezyonun merkezinin radyolüsent görünümü ve çevreleyen ince uzun ışımsal uzanımlar en önemli tanı ipucudur. Lezyon, farklı projeksiyondaki görüntülerde şekil değişikliği gösterebilir.

Santral kitlenin bulunmaması ve bu ışımsal çizgilere eşlik eden yağ dokusuna ait radyolusent bantlar ile lezyon “siyah yıldız” olarak adlandırılmaktadır (97,96).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, malignite ile birliktelik gösteren radyal skar tanısında güvenilir olmamaktadır. Mamografide görülen yıldızlı lezyonlarda kesin tanı için eksizyon ve kor biyopsi yapılması ve radial skar tanısı alan olguların izlenmesi önerilmektedir (98,95).

2.7.1.12. Fibroadenom

Fibroadenomlar genellikle 1-2 cm boyutunda, hareketli, iyi sınırlı, kauçuk kıvamında, düzgün şekilli, daha çok genç bayanlarda ve özellikle siyah ırkta görülen ve sık rastlanan iyi huylu meme kitleleridir. Çok hareketli olmaları nedeniyle meme fareleri olarak da adlandırılmışlardır (99).

Fibroadenomlar, mamografide yuvarlak, oval veya lobule şekilli; iyi sınırlanan lezyonlardır. Yuvarlak veya oval, keskin kenarlı, “patlamış mısır” şeklinde kalsifikasyon gibi tipik bulgular taşıyan lezyonlar görüntülemeye benign lezyon olarak sınıflanırlar. BIRADS sınıflamasında kategori 2’de yer alırlar.

İzlemde büyüyen düzgün sınırlı kitleler biyopsi gerektirirler.

Lezyon diğer bulgular ile az da olsa malignite yönünden kuşku taşıyorsa biyopsi düşünülmelidir (BIRADS 4) (100).

2.7.1.13. İntraduktal Papillom

Memenin papiller neoplazileri, duktal sistem içerisinde benign, atipik ve malign birçok alt türleriyle birlikte, bir dizi makroskopik ve mikroskopik lezyon grubunu kapsamaktadır. Bu morfolojik spektrum içerisinde soliter papillom, multipl intraduktal papillomlar (papillomatozis) bunların atipik hiperplazili ya da atipisiz hiperplazi içeren formları, benign papiller neoplaziler olarak adlandırılır (101).

Özellikle areloya yakın ya da başka bir deyişle majör süt kanallarında lokalize olan soliter papillomlarda ana semptom, patolojik meme başı akıntısıdır. Palpasyon bulgusu genellikle saptanmaz. Yaygın kabul görüldüğü üzere, tek memede, tek bir kanal

sisteminden gelen, spontan nitelikte, çoğunlukla da seröz, seröanjinöz veya hemorajik akıntılar “patolojik” nitelik olarak kabul edilmektedir (102,103).

Palpabl meme lezyonlarında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), özellikle uygun fizik muayene ve MG ile birlikte değerlendirildiğinde (üçlü test) yüksek sensitivite ve spesifisitesi olan bir yöntemdir.

2.7.1.14. Lipom

Lipomlar olgun yağ hücresinden oluşan, yavaş büyüyen, kanser olmayan kitlelerdir. Oluşum sebebi bilinmemektedir.

Fizik muayenede iyi sınırlı, düzgün, süngersi yapıda, hareketli olarak hissedilen, hassas olmayan yumuşak veya lobüler kitleler olarak karşımıza çıkar. Belirgin bir görülme yaşı yoktur, fakat orta yaşlı kadınlarda daha sık gözlemlenmiştir. Literatürde de meme lipomunun görülme sıklığı konusunda net bir bilgi yoktur (104,85).

Lipomlar asemptomatik, yavaş büyüyen, düzgün konturlu, mobil kitlelerdir. Memenin lipomuna yaklaşım şu şekilde olmalıdır:

1. Lipomun klinik tanısı, yapılan İİAB ve kor biyopsi de yağ hücreleri veya yağ hücreleri ile birlikte normal epitelyal hücrelerin gösterilmesi ile desteklenmelidir.
2. Mamografi ve USG'nin lipomu göstermesi şart değildir, fakat bu alanda malignite şüpheli herhangi birşeyi göstermemesi gerekir. MG+USG genellikle bu alanda normal yağ dokusunu gösterir.

Bu kriterler mevcutsa hasta opere edilmez ve 6 aylık kontrollere alınır. Diğer durumlarda ve tanı şüpheli ise tümörün çıkarılması gerekir (104,85).

2.7.1.15. Hamartom

Meme hamartomları, nadir görülen, iyi huylu, yavaş büyüyen meme lezyonlarıdır. Klinik ve histopatolojik açıdan nadir bir durumdur. Kadınlardaki iyi huylu meme tümörlerinin %0.7'sini oluşturur. Bu düşük oran tümörün genellikle ele gelmemesi ve spesifik histolojik özelliklerinin bulunmaması nedeniyle daha az tanınmasına bağlanmıştır. Bununla beraber günümüzde mamografi, ultrasonografi,

manyetik rezonans, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve core biyopsi gibi tanı koydurucu tetkiklerin artan kullanımı ile birlikte bu lezyonlara rastlama oranı da artmıştır (105,106).

Hastalar kliniğe memede ağrısız kitle, bir memenin diğerine göre daha büyük olması şikayetleri ile ya da tarama mamografilerinde tesadüfen kitle saptanması nedeni ile başvururlar (108). Fizik muayenede ise cilde veya kasa invaze olmayan, ağrısız, mobil, ele gelen kitleler olarak karşımıza çıkar (107,109).

Hamartomlar sitolojik ve histolojik olarak normal meme dokusu yapısı gösterdiği için patolojik incelemede tanınamayabilir. Bu sebeple tanıda ince iğne aspirasyon biyopsisi ve core biyopsinin yeri sınırlıdır (110). Kesin tanı ise, ancak eksizyonel biyopsi ile konulabilir.

2.8. Meme Kanseri

2.8.1. Epidemiyolojisi

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kadınlardaki kanserlerin tümünün %23'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %14'ünden sorumludur (111).

Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinin arkasından 2. sırada gelmektedir, ancak 40-59 yaş arası kadın ölümlerinin ana nedenidir. ABD'de 2010 yılı içerisinde 207.090 kadında meme kanseri tahmin edilmektedir. Aynı yıl içerisinde 39.840 kadının ise meme kanseri nedeniyle öleceği ön görülmüştür (112).

Sağlık Bakanlığı' nın verileri incelendiğinde ise, Türkiye'de meme kanseri insidansının kadınlar arasında 35/100.000 oranında olduğu görülmektedir (113).

2.8.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür: (114)

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menapoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma, kürtaj)

3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüpheli edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)
5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi)

Kadın cinsiyeti, en büyük risk faktörüdür ve 100 kat artmış riski ifade eder. Kadın cinsiyeti kadar yaşın ilerlemesi de en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir.

2.8.2.1. Reprodüktif Öykü

Östrojen subtiplerinin (östradiol, östriol, östron) modülasyonu over fonksiyonları ile sağlanır (menarş, gebelik ve menopoz). Menopozdan sonra ise, östrojenin ana kaynağı adrenal bezlerden salgılanan dehidroepiandrosteron'dur (DHEAS) ve periferik yağ dokusunda metabolize edilerek östradiol ve östrona dönüşür. Östrojen hormonuna maruz kalınan sürede artış olması, meme kanseri gelişme riskinde artışla ilişkilidir (erken menarş [12 yaşından önce], geç menopoz [55 yaşından sonra]); östrojene maruz kalınan sürenin azalmasının ise koruyucu olduğu düşünülmektedir.

Tam dönem gebelikle ilişkili olan meme epitelinin terminal diferansiasyonu da koruyucudur, dolayısıyla ilk canlı doğumun daha ileri yaşta yapılması ve hiç doğum yapmamış olmak, meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir. Nulliparite, meme kanseri rölatif riskinde 1,2-1,7 artışa neden olur (115).

2.8.2.2. Ailesel Risk Faktörleri

Aile öyküsü meme kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür. Bir adet birinci derece akrabada meme kanseri olması, meme kanseri riskini 1.80 kat artırır. İki tane birinci derece akraba varlığında ise bu risk 2,9 kat artar. Meme kanserine yakalanmış olan akraba 30 yaşından önce tanı almış ise risk 2,9 kat, 60 yaşından sonra tanı konmuş ise risk 1,5 kat artar (116).

Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili tanımlanmış genler arasında en önemlileri HBOC sendromundan sorumlu *BRCA1/BRCA2*, LiFraumeni sendromundan sorumlu *TP53* ve Cowden sendromundan sorumlu *PTEN* genleridir.

Majör etkili kanser yatkınlık genlerinden olan BRCA1 mutasyonları yalnızca meme kanseri olan ailelerin %45'inde, meme ve over kanserini birlikte gösteren ailelerin %90'ında ve tüm meme kanseri olgularının %3.5-6'sında saptanmaktadır (117).

BRCA1 pozitifliği olan bir kadında hayat boyu meme kanserine yakalanma riski %85, over kanserine yakalanma riski ise %40-60'dır.

2.8.2.3. Çevresel Faktörler

Yüksek sosyoekonomik düzey meme kanseri gelişimi açısından 2 kat artmış riski ifade eder. Ancak bu durum bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmez; reproduktif alışkanlıklardaki değişiklik nedeniyle ortaya çıktığı düşünülür (118).

Özellikle 10-14 yaş arasında, memenin aktif olarak geliştiği dönemde, radyasyona maruz kalma, meme kanseri riskini artırmaktadır. Hayatın ilk 3 dekatında toraks bölgesine yapılan terapötik radyoterapi işlemi de aynı şekilde meme kanseri riskini artırmaktadır. Kırkbeş yaşından sonra radyasyona maruz kalma veya radyoterapi meme kanseri riskini etkilememektedir (119).

Alkol Kullanımı: Çalışmalar alkol tüketim miktar ve süresinin de meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Alkol tüketiminin östradiol serum düzeylerini yükselttiği bilinmektedir. Birçok çalışmada orta düzeyde alkol alımının (her gün 1-2 kadeh), memekanseri insidansında %30-50 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (120).

Egzersiz: Fiziksel aktivitede artış, özellikle premenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir (121-122).

Beslenme Alışkanlığı: Yağ içeriği yüksek yiyeceklerin uzun süreli tüketiminin de, serum östrojen düzeylerini yükselterek meme kanseri riskinde artışa katkıda bulunduğunu düşündüren bazı kanıtlar vardır. Ancak konuyla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Haftada 5 kez kırmızı et yenilmesi ile meme kanseri riskinde artış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (123).

Vitamin E, C veya beta-karoten gibi antioksidanların alımının, meme kanseri riskini azalttığı yönünde güçlü bir kanıt yoktur, (124) vitamin A ile ilgili veriler ise tartışmalıdır.

Bazı çalışmalarda düşük selenyum düzeyinin riski artırdığı gösterilmekle birlikte, yüksek düzeylerinin koruyucu etkisi gösterilememiştir (125).

Yapılan çalışmalarda kafein ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir (126,127).

Sigara ile meme kanseri arasındaki ilişki de çelişkilidir. Çalışmalarda çok değişik sonuçlar elde edilmekle birlikte, eşlik eden bazı diğer faktörlerle birlikte riski artırdığı düşünülmektedir (128-129).

Vücut Kitle İndeksi (VKI): Şişman kadınlarda (BMI>30kg/m²) postmenapozal meme kanseri daha sık görülmektedir (120).

Tedavi ya da tanı amaçlı olarak iyonize radyasyona maruz kalınması meme kanseri riskini artırmaktadır (144,145).

Özellikle pubertede böyle bir iyonize radyasyon teması daha risklidir (146).

2.8.3. Meme Kanserinden Korunma

2.8.3.1. Diyet Değişikliği

Yapılan çalışmalar sebze meyve tüketiminin, diğer bazı kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (130).

Bu arada bazı çalışmalarda soya tüketimi ile ters ilişki bildirilmesine rağmen, bazı diğer çalışmalarda ise, yağ tüketimi ile meme kanseri arasında pozitif ilişki üzerinde durulmuştur (131,132).

Akdeniz kadınlarında nispeten daha yüksek yağ tüketimi olmasına rağmen, zeytinyağı tüketimi fazla olduğu için Amerikan kadınına göre daha az meme kanseri görülmektedir (133).

Bilimsel veriler, ek vitamin alımının diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanseri riskini de azalttığını düşündürmektedir. Özellikle A,C ve E vitamini içeren meyve ve sebze tüketiminin kanser riskini azalttığı bilinmektedir (130,134). A vitamini meme epitelinde proliferatif kapasiteyi azaltmakta ve diferansiyasyonu uyarmaktadır (135).

Meme kanseri ile kalsiyum ve D vitamini alımı arasında ilişki olduğu üzerinde durulmaktadır. Güneş ışınlarına maruz kalma ile meme kanseri arasında ters yönlü ilişki söz konusudur (136).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyet alan hayvanlarda oluşan düşük kalsiyum ve D vitamini alımı ile kanseri uyarıcı etkinin arttığı suplemantal kalsiyum uygulaması ile bunun önlenildiği gösterilmiştir (137). Yine benzer şekilde vitamin D ve sentetik analoglarının laboratuarda geliştirilen meme kanseri hücrelerinin ölümünü uyardığı gösterilmiştir (138).

2.8.3.2. Obezitenin Önlenmesi

Meme kanserli hastalarda sağkalımı olumsuz etkileyen ve nükste artışa neden olduğu düşünülen obezite, özellikle postmenopozal dönemde olmak üzere meme kanserinde artışa neden olabilmektedir (139,140).

Ayrıca yapılan çalışmalarda, vücut kitle indeksi (VKI) arttıkça meme kanserinden mortalite için rölatif risk artmakta; VKI 25-30 arasında olanlarda bu oran %1,34 iken, VKI' i 40' in üzerinde olanlarda %2.12' ye kadar çıkmaktadır (141).

2.8.3.3. Egzersiz

Bazı sonuçlar hala net değilse de, fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir.

Egzersiz yapmayan kadınlarda fiziksel aktivite; östradiol ve progesteron düzeylerinde akut artışa, ancak düzenli yapıldığında, luteal faz süresinde azalmaya ve luteal faz progesteron düzeyinde düşüşe neden olur (142,143).

2.8.3.4. Tamoksifen

İlk jenerasyon selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Meme kanseri tedavisi için kullanılırken sağlıklı kadınlarda koruyucu ajan olarak kullanılabilceği gündeme gelmiştir. Tamoksifen ve diğer selektif östrojen modülatörü ilaçlar, östrojen gibi steroid yapısı olmayan ancak östrojen reseptörlerine bağlanabilen, agonist ya da antagonist etkisi ve farklı kimyasal yapısı olan maddelerdir (147).

Özellikle tamoksifen ve raloksifen, iyi kimyasal koruma sağlayan maddelerdir. Tamoksifen yıllardır premenopozal ve postmenopozal erken ya da ileri evre meme kanserlerinde karşı taraf ikinci primer meme kanseri gelişme sıklığını azaltmak için kullanılan ajanlardır (148).

“Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation” (MORE) çalışmasında, postmenopozal ancak 31-80 yaş arası ve radyolojik olarak osteoporoz verisi olan 7705 kadın çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların hiç biri son 6 ayda östrojen almamış ve HRT kullanımı çalışma sırasında yasaklanmıştır. Kırk aylık medyan takip sonucunda osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda raloksifen invaziv meme kanseri riskini %76 azaltmaktadır (149,150).

2.8.3.5. Aromataz İnhibitörleri

Tamoksifen hem güvenilirliği hem de etkinliğindeki yetersizlik gibi çok çeşitli nedenlerden dolayı meme kanseri insidansını azaltmak için ideal bir ajan değildir. Raloksifen de pek çok postmenopozal kadın için kabul edilebilir bir alternatifse de o da ideal değildir. Bu nedenle çok sayıda ajan üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Postmenopozal kadınlarda östrojenin esas kaynağı, adrenal bezden salınan androstenedionun periferde aromataz enziminin de kullanıldığı bir kimyasal olay ile östrojene dönüştürülmesidir (151).

Bu aşamada kullanılan aromataz inhibitörleri aromatazı inaktive ya da inhibe ederek plazma östrojen düzeyini düşürürler. Premenopozal kadınlarda yüksek düzeydeki androstenedion östrojen sentezinin tamamen bloke edilemediği durumlarda enzim kompleksindeki aromataz inhibitörleri ile yarışa girer ve östrojen düzeyinin başta düşmesi refleks olarak gonodotropin düzeyinde artışa neden olur. Anastrozol ve letrozol reversible, steroid olmayan exemestan ise irreversible steroid inhibitörlerdir.

Yüksek riskli hastalarda profilaktik mastektomi ve profilaktik ooferektomi ilk kez 20. yüzyılın son çeyreğinde tartışılmaya başlanmıştır (152,153) .Tüm dünyada yaygın olarak “profilaktik mastektomi” terimi kullanılıyor olsa da meme kanseri riskini azaltmak için hedef organ olan memeyi ortadan kaldırmaya yönelik yapılan operasyon “risk azaltıcı mastektomi” olarak tanımlanmalıdır. Bu meme kanseri riski yüksek hastalarda bilateral risk azaltıcı mastektomi ve bir memesinde kanser olan hastalarda karşı memeye yönelik yapılan risk azaltıcı mastektomi olarak iki şekilde uygulanmaktadır.

BRCA1/2 taşıyıcıları ve diğer yüksek risk altında olan kadınlarda risk azaltıcı cerrahi önemli bir opsiyondur (154).

Bir çalışmada BRCA1 gen mutasyonu olan kadınlarda bilateral ooferektomi yapılarak hormonal teması azaltmak sureti ile bu tip yüksek riskli bir grupta riskin azaltılıp azaltılamayacağı test edilmiştir. Bu çalışmada anlamlı risk azalması olduğu bildirilince, araştırmacılar bu etkinin over kaynaklı hormonlara maruz kalmama ile ilgili olduğunu iddia etmişlerdir (155).

2.8.4. Meme Kanseri Tipleri

2.8.4.1. Duktal Karsinoma İnsitu

Duktal karsinoma in situ, malign değişim gösteren memenin duktal epitel hücrelerinin bazal membranı aşmadığı ve dolayısıyla stromaya, kan ve lenf dolaşımına geçemediği kanserlerdir. Bu nedenle bu kanserlerin invazyon yeteneğinin olmaması ve metastaz yapmaması, invaziv kanserlerden ayıran özelliğidir. İntraduktal karsinom veya noninvaziv karsinom olarakta anılmaktadır.

Duktal karsinoma in situ, mamografinin yaygın olarak kullanılmadığı yıllarda memede palpabl kitle, kanlı veya seröz akıntı, meme başı ve areolada egzematiform lezyonlar ile kendini gösterirdi (156).

Günümüzde, %90'dan fazlasına tarama mamografisi ile tanı konmaktadır. En önemli mamografik bulgu mikrokalsifikasyon olup olguların yaklaşık %90-95'inde görülmektedir.

DKIS'lerin %5-10'unda meme de palpabl kitle veya kitle ile birlikte veya sadece meme başı akıntısı olarak karşımıza çıkabilir. Meme başı ve areolada

egzematiform lezyon şeklinde seyreden Paget Hastalığı da bir Duktal karsinoma in situdur. Mamografide kalsifikasyon bulguları ile tanı konmuş meme kanserlerinin %65'i saf DKIS, %32'sinde invaziv kanser odağı vardır, %4'ü ise invaziv meme kanseridir (157).

DKIS'in tedavisi tartışmalıdır. İnsitu duktal kanserde tek tedavi yaklaşımı yoktur. Cerrahi, endokrin tedavi ve radyoterapi gibi seçenekler birlikte, biri veya ikisi bir arada uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi seçeneği sunulurken bile birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır. Tedaviyi planlarken hastalık ile ilgili bilgileri iyi değerlendirmek gerekmektedir.

Cerrahi tedavi kararını patolojik bulgular yönlendirmektedir. Birçok çalışma, DKIS'in seyrinde nüks ya da invaziv kansere dönüşünü etkileyen birçok faktörlere sahip heterojen bir hastalık olduğunu göstermektedir (158).

İnvaziv kanserlerde olduğu gibi in situ kanserlerde de meme koruyucu cerrahi yapılmaya başlandı. Son yıllarda duktal karsinoma in situların %74'ü meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilmektedir. Lokal eksizyon sonucu negatif cerrahi sınır sağlanan her hastaya meme koruyucu cerrahi uygulanabilir. Radyoterapi ilavesi ile lokal kontrol en iyi bir şekilde sağlanmaktadır (159,160).

Çalışmalar, duktal karsinoma in sitularda aksiller disseksiyonun gerekli olmadığını göstermektedir. Aksiller nod disseksiyonu yapılanlarda lenf nod pozitifliği %0.3 ile 2 arasındadır (161,162).

İn situ kanserlerde özellikle çapı 3-4 cm'den büyük, palpabl, yüksekgrad nekrozlu olanlar ve mastektomi planlananlara sentinel lenf nod biyopsisi yapılması önerilmektedir.

Hormon reseptör pozitif DKIS ve invaziv meme kanserli hastalar için tamoksifen ile yapılan hormonal terapi tedavinin bir parçası olmaktadır. NSABP çalışması, DKIS'de tamoksifenin rolünün belirlenmesinde temel oluşturmuştur. Bu çalışmada, 1991-1995 yılları arasında 1804 DKIS'li hasta eksizyon ve 50 Gy radyasyon ile tedavi edilmiştir ve sonra hem cerrahiden sonra 56. günden daha uzun olmamak kaydı ile başlanarak 5 yıl boyunca günde 2 defa 10 mg tamoksifen ile hem de placebo ile randomize edilmiştir. Tamoksifen ve radyoterapi eş zamanlı uygulanmıştır. Bu çalışmada, cerrahi sınırların pozitif olmasına izin verilmiştir. 5. yılda tamoksifen alan kadınlarda, plasebo alan gruba göre daha az meme kanseri (ipsilateral, kontralateral

invaziv ve non invaziv hastalık) gelişmiştir. Tamoksifen kullanan grupta, %43 daha az invaziv ve %31 daha az noninvaziv meme kanseri gelişmiştir (163).

2.8.4.2. Lobuler Karsinoma İn Situ

Lobuler karsinoma in situ LKIS (veya ALH) tanısı, genellikle başka bir nedenle biyopsi yapılan hastada tesadüfen konur. DKIS'in aksine kitle oluşturmaz, meme başı akıntısına yol açmaz ve nadiren mammografik bulgular (kalsifikasyonlar) verir. Dolayısıyla LKIS'in kadınlarda bulunma sıklığı belli değildir, diğer selim meme biyopsileri içindeki oranı da %0. 8-3.8 olarak bildirilmektedir (164,165).

LKIS, olguların çoğunda karakteristik olarak multifokal ve bilateraldir. Lobüler neoplazilerde her iki memede de risk olmasına rağmen, esas risk aynı taraf memededir (166,167).

LKIS tanısı memede kitle, mamografide parenkimal distorsiyon, kalsifikasyon gibi lezyonlar için yapılan kalın iğne biyopsileri sonucunda tesadüfen konmaktadır(169,170). Kalın iğne biyopsisinde LKIS tanısı konunca, ek DKIS veya invazif kanseri atlamamak bakımından ilave eksizyonel biyopsi yapma gereksinimi tartışmalıdır (169,171).

LKIS'te tedavi stratejisi olarak sıklıkla takip seçilir. Tamoksifen veya raloksifen ile kemoprevansiyon invazif kanser riskini yaklaşık %50 oranında düşürmektedir. Bilateral profilaktik mastektomi, riski yaklaşık %90 oranında düşürmektedir. Ancak, bu önerinin gerek aile hikayesi ve gerekse de diğer faktörler açısından en yüksek riskli kişiler için saklanması önerilmektedir.

2.8.4.3 İnvaziv Duktal Karsinom

Duktal karsinomlar bazal membranı tahrip edip geçtiğinde infiltratif karsinom olarak adlandırılır. Meme kanserlerinin % 65-75' inden fazlasını oluşturur. Prognozu en kötü olan meme kanseridir.

2.8.4.4. İnvaziv Lobuler Karsinom

Meme malignitelerinin % 7-10 unu oluşturur. Bilateral ve multisentrik olma sıklığı infiltratif duktal karsinomdan iki kat fazladır, % 20 oranında bilateraldir. Bu kanser türünde bazen mamografik olarak bulgu saptanamayabilir, ayrıca hastalar klinik olarak asemptomatik olabilir, böylece fizik muayene ve mammografi incelemelerinde gözden kaçırılabilir.

2.8.4.5. Tubuler Karsinom

Tümör dokusunun % 75'i tubüler yapılardan oluşan infiltre duktal karsinomadır . Tümör içerisinde tubül formasyonu izlenir . Prognoz oldukça iyidir (193,194).

2.8.4.6. Müsinöz (Kolloid) Karsinom

Genellikle ileri yaş kadınlarda görülürler. Tüm meme kanserlerinin % 1-7' sini oluşturmaktadır (179,193). Tümör yavaş büyür ve gelişir, prognozu iyidir. Aksiller tutulum ve uzak metastaz oranı %4-15 olup prognoz invaziv karsinoma oranla daha iyidir (195,196).

2.8.4.7. Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinomları

Tubuler Karsinom: Tüm meme karsinomlarının %2'sini mamografi ile tespit edilenlerin %8-20 'sini oluşturur (178,179).

İnvaziv Kribriform Karsinom: Küçük, düzenli epitelyal hücrelerin adacıklar oluşturması ile karakterli olup;aksiller lenf nod metastazı ve nüks oranları invaziv duktal karsinoma göre anlamlı şekilde daha azdır.

Müsinöz Karsinom: Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturmakta olup genelde daha ileri yaşta görülürler (179). Mikroskopide stromada geniş müsin göletleri içinde yüzen iyi diferansiye tümör hücre grupları bulunur.

Sekretuar Karsinom: İlk olarak çocuklarda tanımlanmış olmakla birlikte erişkinde de tüm yaşlarda bildirilmektedir (180). Çocuklarda iyi gidişli iyi diferansiye malignitelerdir.

2.8.4.8. Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:

Metaplastik Karsinom: Farklı derecede diferansiyasyon gösteren epitelyal ve sarkomatöz komponentlerin bir arada bulunması ile karakterize heterojen bir gruptur. Tüm meme karsinomlarının %0,5'inden azdır.

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom: Dünya Sağlık Örgütü tarafından ayrı bir grup olarak sınıflanmamıştır. Sıklıkla lobuler karsinoma eşlik edebilir. Pür formları oldukça agresif bir klinik gidiş göstermektedir. Peritoneal ve serozal yüzeylere metastaz sıktır (181,182).

İnflamatuar Meme Karsinomu: Görülme oranı %1-3 arasındadır. En agresif meme karsinomu olduğu düşünülmektedir. Daha çok post menopozal dönemde görülür. Klinik olarak memede diffüz genişleme ve deride eritemle birlikte ağrı hassasiyet ve lokal ısı artışı görülür.

Lipid-rich Karsinom: Agresif gidişli nadir bir tümördür (183). Genelde tanı konduğunda aksiller lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Meduller Karsinom : Tüm invaziv karsinomların %5-7 'sini oluşturan bu grubun önceleri çok iyi prognozlu olduğu düşünülmekteydi (184). Ancak son çalışmalar sağkalımın daha iyi olmadığını göstermektedir. Genelde az diferansiye invaziv duktal karsinoma göre daha iyi seyirli olduklarını belirten çalışmalar nedeniyle orta dereceli prognoz gösteren grupta yer alırlar (185,186).

2.8.5. Meme Kanserinin Evrelemesi

Meme kanserinde evreleme yalnızca hastaya hangi tedavinin seçileceği ve prognozun nasıl olacağı konusunda bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda farklı tedavi tiplerinin kıyaslanmasına da imkan sağlar. Hastalığın anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene, çeşitli laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerine göre belirlenen klinik evreleme hastalarda prognoz hakkında her zaman en doğru bilgiyi vermemektedir. Zira klinik evreleme tümörün hormon reseptör durumu, grade'i ve büyüme hızı göstergeleri gibi önemli prognoz ölçütlerini içermemektedir. Oysa cerrahi olarak çıkartılan materyalin incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme gerçekte prognoz tayininde daha değerlidir.

Başlangıçta meme kanserinin evrelemesi çok daha basit bir yöntemle;

- ✓ Lokalize hastalık
- ✓ Bölgesel lenf düğümü tutulumu
- ✓ Uzak metastaz şeklinde yapılmaktaydı.

Günümüzde bile cerrahlar arasında bu tarzda bir ayırımı gidilebilmektedir. Bugünkü kriterlerimize uygun ilk klinik evrelemeyi Steintal 1905'te tanımlamış ve meme kanserini bölgesel anatomik yayılımına göre üç gruba ayırmıştır. Fakat tamamen klinik değerlendirmeye dayalı bu sınıflama invaziv ve non invaziv tümörleri ayıramaması ve erken evre kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini gözardı ettiği için eleştirilmiştir. Bu nedenle 1960'lardan itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir. 1977 ve 1992'de bazı değişiklikler yapılarak bugün dünyada oldukça yaygın kullanılan TNM sisteminde T harfi primer tümör boyutunu, N bölgesel lenf düğümlerini, M ise uzak metastazı temsil etmektedir (172,173,174,175).

2.8.5.1. Tnm Sistemi

2.8.5.1.1. Tümör Boyutu (T)

Primer tümör değerlendirilmesi fizik muayene, mamografi ve ultrasonografi ile yapılabilir. Fizik muayenede aşikar tümör saptansa da, mamografi yapılmalı ve hem aynı hem de karşı memede gizli başka kanser varlığı araştırılmalıdır. Fizik muayenede saptanan tümör çapı ile patolojik incelemede belirlenen gerçek tümör çapının aynı olma oranı %54 iken görüntüleme yöntemleri kıyaslandığında bu oran %59 dur (176).

Tümör boyutunun lenf düğümü tutulumundan bağımsız olarak prognoz üzerinde etkili olduğu gözlenmektedir. Tümör çapı 1 cm'nin altında olan lenf düğümü tutulumu negatif hastalarda 10 yıllık sağkalım oranları %90 veya daha iyidir. Oysa çapı 2-4 cm arasındaki tümörlerde bu oran yaklaşık %55 tir (176).

2.8.5.1.2. Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Evrelendirme için bölgesel lenf düğümlerinin değerlendirilmesi yalnızca fizik muayene ile yapılır. İnvaziv kanserli hastalarda tutulan aksiller lenf düğümü sayısı hayatta kalımdaki en önemli prognostik belirleyicidir. 10 yıllık sağ kalım oranı aksiller lenf düğümü tutulumu negatif olgularda %65 iken 4 ya da daha fazla lenf düğümü tutulumu olan olgularda bu oran %15 tir. Ayrıca level 3 te çapı 2 cm'den daha büyük metastatik lenf düğümünün olması prognozu daha kötü hale getirmektedir.

Eskiden komplet aksiller disseksiyon amacıyla level 1, 2 ve 3 lenf düğümlerinin tamamı çıkarılmaya çalışılırken günümüzde artık bunun gereksiz olduğu ve tüm seviyelerden toplam on adet lenf düğümünün çıkarılmasının yeterli olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde aksiller mikrometastazların belirlenmesinde geleneksel hemotoksilen eozin boyama tekniklerinin yanısıra sitokeratin gibi immünohistokimyasal teknikler ve polimeraz zincir reaksiyonuna bakılması gibi yöntemlere de başvurulmaktadır (177).

Son yıllarda baştan komplet aksiller disseksiyon yapmak yerine vital mavi boya ya da gama kamera kullanılarak yapılan sentinel lenf düğümü haritalaması ve buna göre komplet aksiller disseksiyon yapıp yapmama kararının alınması bu girişimin

yaratabileceği morbiditeden hastayı sakınmak açısından da giderek klinik kullanıma girmektedir.

Meme kanseri saptanan her olguda aksiller lenf düğümlerinin ve memenin iç kadranlarında yerleşen tümörlerde mamaria interna grubunun ultrasonografi ile değerlendirilme önerisi kabul görmemiştir. Zira tüm operabl meme kanserlerinde nasıl olsa aksiller disseksiyon yapılmaktadır ve bu sayede de patolojik değerlendirme ile lenf düğümü tutulumu hiç yanılmadan saptanabilmektedir (177).

Klinik evrelemede dikkate alınacak bazı özel durumlar şunlardır:

- ✓ Makroskopik incelemede rezeksiyon sınırında tümör saptanırsa primer tümörün genişliği değerlendirilemediğinden bu durum Tx olarak kabul edilir.
- ✓ Mamografi ile saptanmış non palpabl tümörlerde mamogram üzerinde kitlenin en büyük çapı ölçülmeli ve biopsi sonrasında uygun bir T kategorisi belirlenmelidir.
- ✓ Multipl, ipsilateral, invaziv simultane kanserler olduğu zaman T boyutu için en büyük çaplı tümör esas alınmalıdır.
- ✓ Tümörün deriye doğrudan yayılımı dışında meme başı çekintisi ve derinin içe doğru çökmesi gibi faktörler T evrelemesini değiştirmez. T evresini değiştirerek T4b düzeyine getiren cilt değişiklikleri ise portakal kabuğu şeklindeki ödem, ülserasyon, derinin fiksasyonu ya da derideki satellit lezyonlardır.
- ✓ İnflamatuvar karsinomda altta palpabl kitle bulunsun ya da bulunmasın deride ortaya çıkan endurasyon ve erimatöz değişiklikler T4d bulgusu olarak kabul edilmektedir.
- ✓ Kitle yada invaziv kanser olmadığında meme başının Paget hastalığı Tis olarak kabul edilir.Kitle olduğunda ise evreleme bu tümörün boyutuna göre yapılır.
- ✓ Göğüs duvarı tutulumu ile kast edilen pektoral kasların tutulumu değil kostaların, interkostal kasların ve anterior serratus kaslarının tutulumudur.

2.8.5.1.3. Metastaz (M)

Meme kanseri saptanan hastalarda klinik evrelemenin bir parçası olarak uzak metastaz aranmasının nasıl yapılacağına dair sorulara klinik pratikte farklı yanıtlar verilmektedir. Görüş birliği olan bir nokta invaziv olmayan tümörlerde uzak metastaz aranmasına gerek olmadığıdır. Meme kanserleri en sık kemik metastazı yapar. Ancak erken evre meme kanserlerinde kemik metastazı oranı son derece düşüktür.

Meme kanserinin akciğer ve plevra metastazları sıklıkla asemptomatikken akciğer radyografisinde parankimal dansite artışı veya plevral effüzyon biçiminde saptanırlar. Meme kanserinde karaciğer metastazı klinikte az görülen ama otopside sık rastlanılan bir bulgudur.

Rutin klinik uygulamada invaziv meme kanserlerinde metastaz olasılığı çok yüksek olmasa da akciğer radyografisi, üst abdomen ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi yapılmaktadır. Bunun amacı yalnızca klinik evrelemeyi mutlak bir doğrulukla yapmak değil, aynı zamanda tedavi sonrası ortaya çıkabilecek patolojilerin karşılaştırılabilmesidir. Daha seyrek görülen olası metastaz alanları ise ancak klinik varsa taranmaktadır. Örneğin nörolojik belirtileri olan hastalarda nöroloji ve beyin cerrahisi incelemesi ve gerektiğinde ileri tetkiki uygundur.

PRİMER TÜMÖR BOYUTU

- Tx** : Primer tümör değerlendirilemiyor
- T0** : Primer tümöre ait bulgular yok
- Tis** : İnsitu karsinom,intraduktal karsinom,lobuler karsinoma in situ; ya da tümörsüz meme başının Paget hastalığı
- T1** : Tümör 0 ila 2 cm arasında
- T1mic** : Mikroinvazyon tümör 0,1 cm'den küçük
- T1a** : Tümör 0,1-0,5 cm arasında
- T1b** : Tümör 0,5-1 cm arasında
- T1c** : Tümör 1-2 cm arasında
- T2** : Tümör 2-5 cm arasında
- T3** : Tümör 5 cm'den fazla
- T4** : Herhangi bir boyuttaki tümörde
- T4a** : Göğüs duvarına yayılım
- T4b** : Ödem (peau d' orange dahil), cilt ülserasyonu, ya da ipsilateral memede sınırlı satellit cilt nodülleri
- T4c** : 4a + 4b
- T4d** : İnflamatuar meme kanseri

BÖLGESEL LENF DÜĞÜMLERİ (N)

- Nx** : Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil)
- N0** : Bölgesel nod metastazı yok
- N1** : Mobil ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz ; meme içi, infraklavikuler ve "Rotter" nodları dahil
- N2** : Bir diğerine ya da diğer yapılara fikse "konglomere" ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz
- N3** : İpsilateral internal mamarian lenf nodlarına metastaz

LENF NODLARININ PATOLOJİK SINIFLAMASI (pN)

- pNx** : Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil)
- pN0** : Bölgesel nod metastazı yok
- pN1** : Mobil ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz
- pN1a** : Yalnızca mikrometastazlar 0,2 cm'den küçük
- pN1b** : Nodlara metastazlar 0,2 cm'den büyük
- pN1bi** : 1-3 noda yayılım
- pN1bii** : 4 veya daha fazla nodlara metastaz
- pN1biii** : 2 cm'den küçük nodlarda ekstrakapsüler invazyon
- pN1biv** : En büyük boyutuyla 2 cm'den fazla noda yayılım
- pN2** : Bir diğerine ya da diğer yapılara fikse (conglomerate) ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz
- pN3** : Ipsilateral internal mamarian lenf nodlarına metas

UZAK METASTAZ

- M0** : Uzak metastaz yok
- M1** : Uzak metastaz var (İpsilateral supraklaviküler, servikal ya da kontralateral internal mamarian lenf nodlarına yayılım)

2.9. Klinik Muayene

2.9.1. İnspeksiyon

Fizik muayene inspeksiyonla başlar. Oturan bir hastada kollar her iki yana sarkıtılmış daha sonra başın üstünde yukarı kaldırılarak ve eller her iki kalça üzerine bastırıldığı zaman inspeksiyonla incelenir. İnspeksiyonda memelerin büyüklüğüne, şekline, simetrisine, deri rengine, meme başında çekinti ve ödem varlığına dikkat edilir. Meme kanserlerinde ciltte lenfatik dolaşımın blokajı sonucu portakal kabuğu (peau d'orange) görünümü oluşabilir.(şekil 2.2)



Portakal kabuğu (peau d'orange) görünümü.



Ödem ve eritem.

Şekil 2.2. Meme kanseri deri inspeksiyon bulguları

2.9.2. Palpasyon

Meme muayenesi için en uygun zaman menstruasyon başlangıcından sonra 8-10. Günler arasındır. Palpasyon elin 2., 3. Ve 4. Parmaklarıyla yapılır. Palpasyona şikayet olmayan taraftan başlanmalıdır. Aksilla, supraklavikuler ve infraklavikuler bölge de muayene edilmelidir.

- Palpasyon hasta yatarken yapılmalıdır.
- Memenin tam göğüs duvarına oturması ve laterale kaymaması için o taraf sırt altına yastık konulur. Sırası ile memenin üst iç, alt iç, alt dış, üst dış kadrantları, areola bölgesi ve meme başı bölgesi muayene edilir. İç kadrant muayenesi hasta kolu başının üstündeyken, dış kadrant muayenesi ise kol yanlarda ve addüksüyundayken yapılır.
- Yaklaşık %20 kitle subareolar bölgede bulunur ve yatarak tespit edilemeyebilir. Bu yüzden hasta oturtularakta dikkatli bir inceleme yapılır. Muayene ışınal, konsantrik dairesel ve dikey metodlarla yapılır.

2.9.3. Kendi Kendine Meme Muayenesi

KKMM'nin ayın herhangi bir gününde yapılmaması gerekir.

Menstruasyonu devam eden kişilerde; menstruasyonun ilk gününden sonraki 5.,6. ve 7. günler kendi kendine meme muayenesi için en uygun dönemdir.

Menapoz ve hamilelik döneminde olanlarda ise ayın belirlenen bir gününde kendi kendine meme muayenesi yapılabilir.

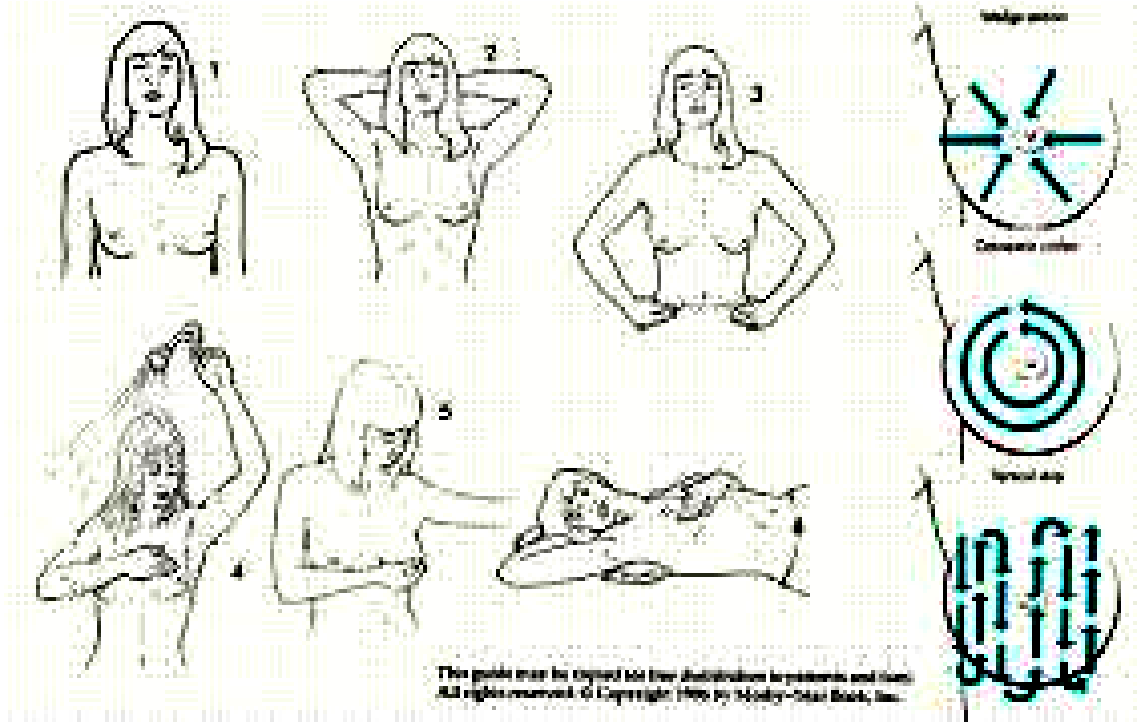
KKMM gözlem yaparak muayene ve elle muayene olmak üzere iki basamakta gerçekleştirilir. 20 yaşından sonra her ay tüm bayanlara kendi kendilerini muayene etmeleri önerilir.

İnspeksiyonda kollar yanda, başın üstüne ve eller bele konularak memelerin büyüklük, şekil, meme başında retraksiyon, ülserasyon, akıntı olup olmadığına bakılır. Meme kanserleri meme başında çekilmeye, tek taraflı, kanlı, spontan akıntıya neden olabilir. Ayrıca inflamatuvar hastalıklarda ve malignitelerde meme derisinde ülser, ödem ve eritem görülebilir.

Memenin elle muayenesine ayakta durur pozisyonda başlanır.

Sol memenin muayenesi için sol kol başın üzerine kaldırılır. Sağ elin orta üç parmağının içyüzü ile muayene edilir. Aynı işlem sağ meme içinde tekrarlanır ve sonra sırtüstü yatar pozisyonda memeler tekrar muayene edilir. Daha sonra muayeneye yatar pozisyonda devam edilir. Sırtüstü uzanılır ve muayene edilecek memenin olduğu taraftaki sırtın altına ince bir yastık yerleştirilir ve aynı taraftaki kol başın altına konur.

Bitişik olarak parmak uçlarının iç kısımları ile önce dairesel, sonra dikey ve son olarak da dıştan meme ucuna doğru hareketlerle bastırarak memenin her yeri muayene edilir. Hareketler sırasında parmaklar memeden hiç kaldırmadan meme üzerinde kayıyormuş gibi hareket ettirilir. Böylece memenin her yeri muayene edilmiş olur . Memelerde ağrı, kitle,sertlik yönünden kontrol edilir. Aynı şekilde her iki koltuk altı da palpe edilmelidir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Kendi kendine meme muayenesi

2.10. Görüntüleme Yöntemleri

2.10.1. Mamografi

Mamografi her meme için iki yönlü, craniocaudal ve mediolateral oblique yapılır. Bu radyolojik tetkikte ışınların zararlı etkisi olabileceği hem hasta hem de hekimler arasında oldukça 31 yaygındır. Alınan ışın miktarı her çift çekim için 0,002 Gy olduğu saptanmıştır. Bu ışın dozunda taramalarda her 1000000 kadında yıllık fazladan 1 kanser oluşabilir.

Mikrokalsifikasyonlar, mamografilerin büyük çoğunluğunda rastlanan bir bulgu olup mamografi, mikrokalsifikasyonların saptanmasında kullanılan tek tanı yöntemidir. Tüm kanser olgularının %30-40'da mikrokalsifikasyon görülmesi erken tanıda mamografinin önemini vurgulamaktadır (187,188). Mikrokalsifikasyonların pleomorfik özellikte olması, segmenter dağılım veya duktal dizilim göstermesi, asimetrik özellikte tek bir memenin tek bir bölgesinde olması, mikrokalsifikasyon kümesine yapısal distorsiyon veya dansite artışının eşlik etmesi, mikrokalsifikasyon kümesinin dış konturunun düzensiz olması, boyutsal veya sayısal artış göstermesi kuvvetli malignite bulgularıdır.

Tipik malign özellikler taşıyan mikrokalsifikasyonların invaziv ve noninvaziv duktal karsinomlarda görüldüğü, lobüler karsinomların ise nadiren kalsifikasyon gösterdiği ve bu kalsifikasyonların da malignite açısından tipik özellikler taşımadığı bildirilmiştir (187,189).

Amerikan Radyoloji Koleji, 1992 yılında, mamografi raporlamasını standardize etmek için pek çok medikal organizasyonun görüşü alınarak Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)'i geliştirmiştir (190,191).

Radyolog ve klinisyenlerin ortak bir dili kullanmaları amacıyla geliştirilen BIRADS sınıflandırması ülkemizde de yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Bu sınıflandırma, mamografide saptanan bulgular hakkında radyologun yorumunu bildiren kategoriden oluşmaktadır ve amacı klinisyenlere yol göstermek, takip stratejilerini belirlemek ve gereksiz biyopsileri en aza indirmektir. Hasta BI-RADS kategorilerinden sadece 4 ve 5'e giriyorsa malignite riski nedeniyle biyopsi söz konusu olmakta, diğerleri rutin taramaya ya da takibe alınmaktadır (192).

BI-RADS kategorileri:

- 0** : ilave görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç var
- 1** : normal mamogram
- 2** : benign bulgular
- 3** : muhtemel benign bulgular
- 4** : şüpheli bulgular
- 5** : yüksek olasılıkla malignite düşündüren bulgular
- 6** : biyopsi ile malignitesi doğrulanmış (190).

Mammografide saptanan bulgular :

- Kalsifikasyon,
- Kitle,
- Asimetrik opasite,
- Yapısal distorsiyon,
- Dilate duktus ya da duktus grubu,
- Cilt veya meme başında çekinti/ kalınlaşma şeklinde olabilir.

Kalsifikasyonlar meme dokusu içindeki kalsiyum birikimleridir ve makrokalsifikasyon ve mikrokalsifikasyon olarak 2 grupta incelenirler. Makrokalsifikasyonlar benign durumlarda oluşur ve biyopsi gerektirmez. Mikrokalsifikasyonlar ise çok küçük, 0.5 mm nin altındaki boyutlarda görülen, grup yapmış ya da dağınık izlenebilen kalsifik opasitelerdir. Mikrokalsifikasyonlar meme kanserinin bir bulgusudur.

2.10.2. Meme Ultrasonografisi

Ultrasonografik inceleme ile cilt-ciltaltı yağ dokusu, glandüler yapı, gland arkasındaki yağlı planlar, pektoral adale, kotlar ve anterior göğüs duvarı görüntülenir.

USG ile lezyonun solid kistik ayrımı yapılır. Malign-benign lezyonların karakteristik özellikleri belirlenir.

2.10.3. Meme Mr

Meme MR, mamografik olarak memeleri yoğun olan ve meme koruyucu cerrahi girişim düşünülen hastalarda operasyon öncesi multifokal ve kontrateral tümör varlığının gösterilmesinde kullanılır. Özellikle genetik çalışmalarla meme kanserine yakalanma açısından yüksek risk grubunda yer aldıkları tesbit edilen ve mammografide meme parankimi yoğun olan kadınlarda malignite varlığını araştırmada kullanılır. Aksiller metastaz tesbit edilen hastalarda primer tümör araştırmasında kullanılır. Meme kanseri nedeniyle opere edilen hastalarda cerrahi ve radyoterapiye bağlı oluşan skar dokularının nüks meme kanserlerinden ayırt edilmesinde kullanılır.

Meme yakınması olmayan kadınlarda tarama amaçlı görüntüleme:

- 40 yaş altında, risk faktörü olmayan kadınlarda ----- Tarama mamografisine gerek yoktur. (Genetik olarak yüksek risk taşıyan olgularda taramalar daha erken yaşta başlayabilir)
- 40 yaş üzeri kadınlarda ----- Yıllık periyodlarla tarama mammografisi önerilir. (40-50 yaşlar arasında 1-2 yıllık periyotta uygulanabilir)

Memede kitle ele gelen olgularda görüntüleme yöntemlerinin kullanımı:

- 20 yaş altında ----- yalnızca USG yapılır.
- 35-40 yaş altında ----- ilk değerlendirme USG ile yapılır. USG bakıda kist saptanırsa başka bir görüntüleme gerekmez. Ancak USG bakıda solid kitle ve kuşkulu bir görünüm saptanırsa ya da fizik bakı bulguları USG ile açıklanamazsa mammografi eklenir.
- 40 yaş üzerinde ----- mammografik inceleme yapılır. Gerek duyulursa USG bakı eklenir.

2.11. Biyopsi Yöntemleri

2.11.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İiab)

Meme ve tiroid gibi yüzeysel dokular olmak üzere vücudun herhangi bir bölgesindeki kuşkulu yapılardan mikroskopik inceleme yapılabilmesi için ultrason eşliğinde görerek ya da dokunarak ince bir iğne yardımıyla hücre örneği alınması ve incelenmesi yöntemidir. Çabuk sonuç vermesi, ucuz ve kolay olması nedeniyle tercih edilir.

2.11.2. Core Biyopsi - Kalın İğne Biyopsisi

İnce iğne biyopsisi gibi yapılan ama farklı bir alet ve daha kalın bir iğne kullanılarak kuşkulu bölgeden doku parçası alınması ve incelenmesi yöntemidir. İnce iğne biyopsisine göre daha ayrıntılı tanı olanağı sağlar. Uzunca silindirik doku örneği çıkartılmasıdır. En sık kullanılan iğne tru-cut iğnesidir. Bu yöntemin spesifikliği %98, sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir.

2.11.3. Açık Biyopsi

İİAB ya da core biyopsinin yapılamadığı durumlarda küçük bir cerrahi işlemle kuşkulu bölgenin tamamının ya da bir kısmının çıkartılıp incelenmesidir. Kesin tanı olanağı sağlar.

2.11.4. Telle İşaretleme

Mamografide görülen ama meme USG' de görülmeyen ve ele gelmeyen meme kitlelerinin çıkartılmasında kullanılan bir yöntemdir. Mammografi eşliğinde bazı araçlar ve hesaplama yöntemleri kullanılarak özel bir biyopsi teli kuşkulu bölgeye yerleştirilir ve tel ile birlikte kuşkulu bölge cerrahi olarak çıkartılarak incelenir.

3. MATERYAL ve METOD

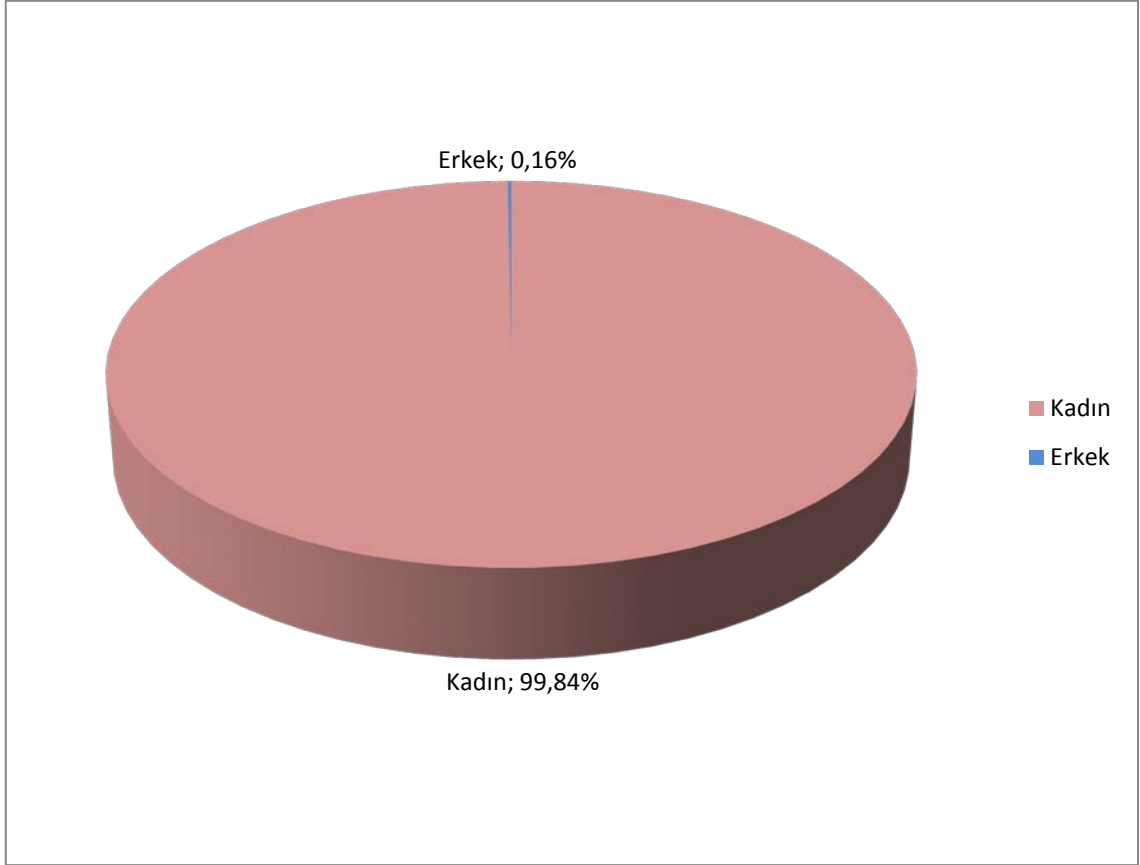
Bu çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde gerçekleştirildi. 2010-2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniği' ne mastalji şikayetiyle başvuran 1215 hasta üzerinde yapıldı.

Hastaların mamografi, meme USG, patoloji ve hormon profili (estradiol, progesteron, lh, fsh, prolaktin, testosteron, dheas) parametreleri incelendi ve kaydedildi. Çalışma için verilerin 3 aylık sürede (01-04-2015/01-07-2015) toplandı. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulundan çalışma için onay alındı.

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 22 paket programında %95 güvenle yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Fisher's Exact test ve Ki-Kare Trend analizi; sürekli değişkenlerin parametrik özellikte olmamasından dolayı verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U, ikiden fazla grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H (post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U) istatistiksel analizleri kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 1215 hastanın verisi kullanılmış olup hastaların 1213' ü (% 99,84) kadın, 2' si (% 0,16) erkek idi (Grafik 4.1).



Grafik 4.1:Olguların cinsiyet dağılımı

Kadınların yaş ortalamaları $50,99 \pm 8,54$ iken, erkeklerin yaş ortalaması $36 \pm 5,66$ idi (Tablo 4.1).

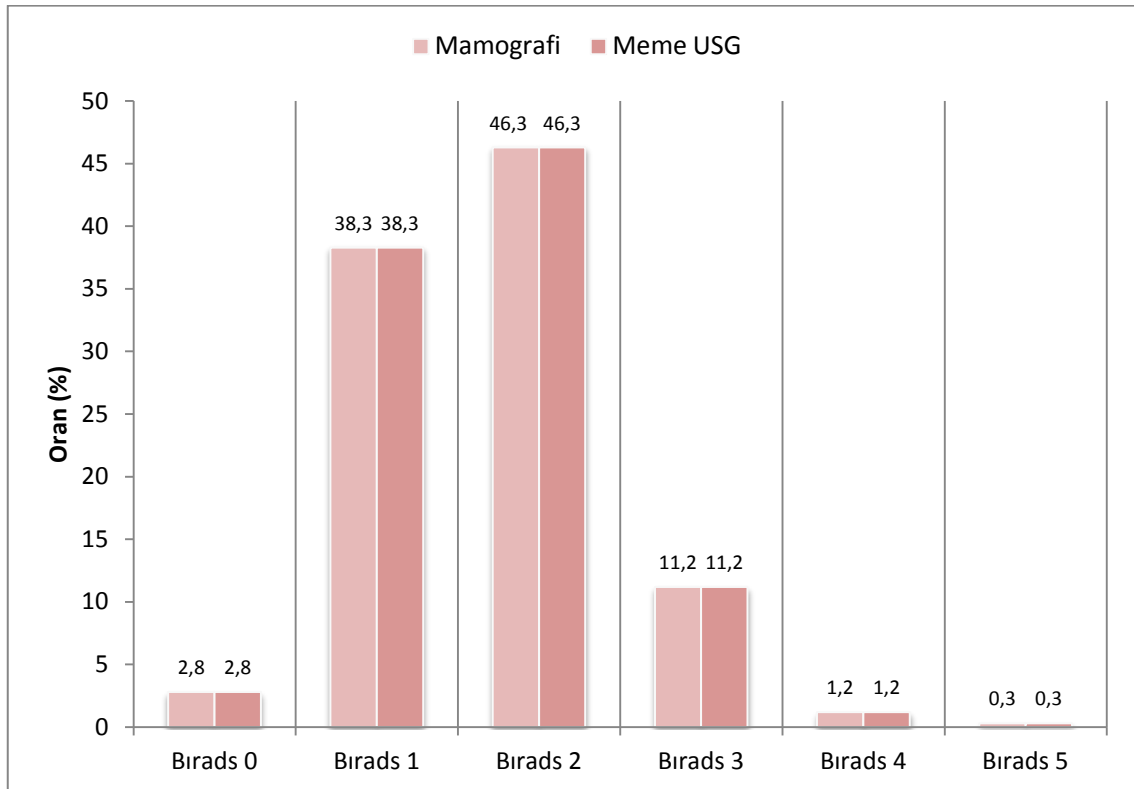
İncelemeye alınan kadın olguların yaşları erkek olguların yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4.1: Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

Cinsiyet	n	%	Yaş		p*
			Ort.±SS	Min.-Max.	
Kadın	1213	99,84	50,99±8,54	18-84	0,022
Erkek	2	0,16	36±5,66	32-40	
Total	1215	1,0000	50,96±8,56	18-84	

*Mann Whitney U analizi

Mamografi ve meme USG bulgularına göre hastaların 34' ü (%2.8) Bıradı 0, 465' i (%38.3) Bıradı 1, 562' si (%46.3) Bıradı 2, 136' sı (%11,2) Bıradı 3, 14' ü (%1,2) Bıradı 4, 4' ü (%0.3) Bıradı 5 olarak değerlendirildi (Grafik 4.2). 2 erkek hastanın mamografi bulgusu BIRADS 1 olarak değerlendirildi.



Grafik 4.2: Mamografi ve meme USG bulguları dağılımı

1215 hastanın 109' undan (% 9) biyopsi alındı, biyopsi alınan hastaların 98' i (%89.9) benign sitoloji, 11' i (%10.1) malign sitoloji olarak değerlendirildi (Tablo 4.2). 1106 (%91) hastadan ise biyopsi alınmadı.

Tablo 4.2: Olguların patoloji sonuçları

		n	%
Patoloji	Benign	98	89,9
	Malign	11	10,1

Hastaların hormon profili ortalamaları Tablo 4.3' te belirtildiği gibi hesaplanmıştır.

Tablo 4.3: Olguların laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

	n	Ort.±SS	Min.-Max.
FSH	119	33,45±32,53	1-140
LH	89	19,69±21,49	1-80
Progesteron	59	10,95±12,67	0-73
Estradiol	109	76,04±104,49	7-588
Prolaktin	20	9,65±5,5	4-21
Testosteron	4	33,5±26,6	8-66
DHEAS	1	227±	227-227

Olguların mamografi sonuçlarına göre yaş ve hormon değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde;

Yaş, LH ve progesteron değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.4).

BIRADS 3 olguların yaş ortalaması 48.9 ± 8.41 iken, BIRADS 4 olguların 52.5 ± 8.95 , BIRADS 5 olguların 54.75 ± 3.1 olarak saptandı. Bu durum yaşla beraber BIRADS 5 lezyon riskinde artış olduğunu göstermektedir ($p<0.05$).

LH ortalamalarına bakıldığında BIRADS düzeyi arttıkça LH ortalamasının arttığı saptanmıştır ($p<0.05$).

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

Tablo 4.4: Olguların mamografi sonuçlarına göre yaş ve hormon değerleri ortalama dağılımı

	Mamografi	Ort.±SS	p*
Yaş	Bıradı 0	50,35±8,11	0,018
	Bıradı 1	50,73±8,58	
	Bıradı 2	51,63±8,55	
	Bıradı 3	48,9±8,41	
	Bıradı 4	52,5±8,95	
	Bıradı 5	54,75±3,1	
FSH	Bıradı 0	14±12,88	0,123
	Bıradı 1	34,78±32,09	
	Bıradı 2	29,43±31,06	
	Bıradı 3	37,84±34,53	
	Bıradı 5	95±0	
LH	Bıradı 0	4,33±2,31	0,009
	Bıradı 1	12,64±13,25	
	Bıradı 2	19,37±19,39	
	Bıradı 3	29,91±29,29	
Progesteron	Bıradı 0	28±0	0,001
	Bıradı 1	2,8±3,05	
	Bıradı 2	12,39±11,12	
	Bıradı 3	11,13±16,76	
Estradiol	Bıradı 0	87,25±43,76	0,228
	Bıradı 1	75,63±107,39	
	Bıradı 2	89,24±123,38	
	Bıradı 3	47,35±32,68	
	Bıradı 5	10,5±0,71	
Prolaktin	Bıradı 1	8,82±5,1	0,352
	Bıradı 2	11,86±6,44	
	Bıradı 3	6,5±2,12	
Testosteron	Bıradı 1	30±31,43	0,655
	Bıradı 3	44±	

*Kruskal Wallis H analizi

Mamografi sonuçlarına göre yaş ve hormon sonuçları dağılımı incelendiğinde;

“BIRADS 3 ve altı” olan olguların FSH değerleri “BIRADS 4 ve üzeri” olan olguların FSH değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı **düşük** bulundu ($p<0,05$).

Yaş ve estradiol değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Mamografi sonuçlarına göre yaş ve hormon sonuçları dağılımı

	Mamografi		p*
	BIRADS 3 ve altı	BIRADS 4 ve üzeri	
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş	50,93±8,57	53,00±7,99	0,276
FSH	32,39±31,78	95,00±0,00	0,041
LH	19,69±21,49		-
Progesteron	10,95±12,67		-
Estradiol	77,26±105,08	10,5±0,71	0,067
Prolaktin	9,65±5,5		-
Testosteron	33,5±26,6		-
DHEAS	227±		-

Patoloji sonuçlarına göre yaş ve hormon sonuçları dağılımı incelendiğinde;

Benign olguların yaşları malign olguların yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı **düşük** bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.6).

FSH ve Estradiol değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Diğer değişkenlerde malign ve/veya benign olguların değerleri olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 4.6: Patoloji sonuçlarına göre yaş ve hormon sonuçları dağılımı

	Patoloji		p*
	Benign	Malign	
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş	49±8,11	54,27±7,9	0,036
FSH	55,31±40,26	67,67±47,34	0,821
LH	45,38±31,68		-
Progesteron	7,86±4,22		-
Estradiol	52,75±45,55	28,33±30,89	0,307
Prolaktin	8±		-

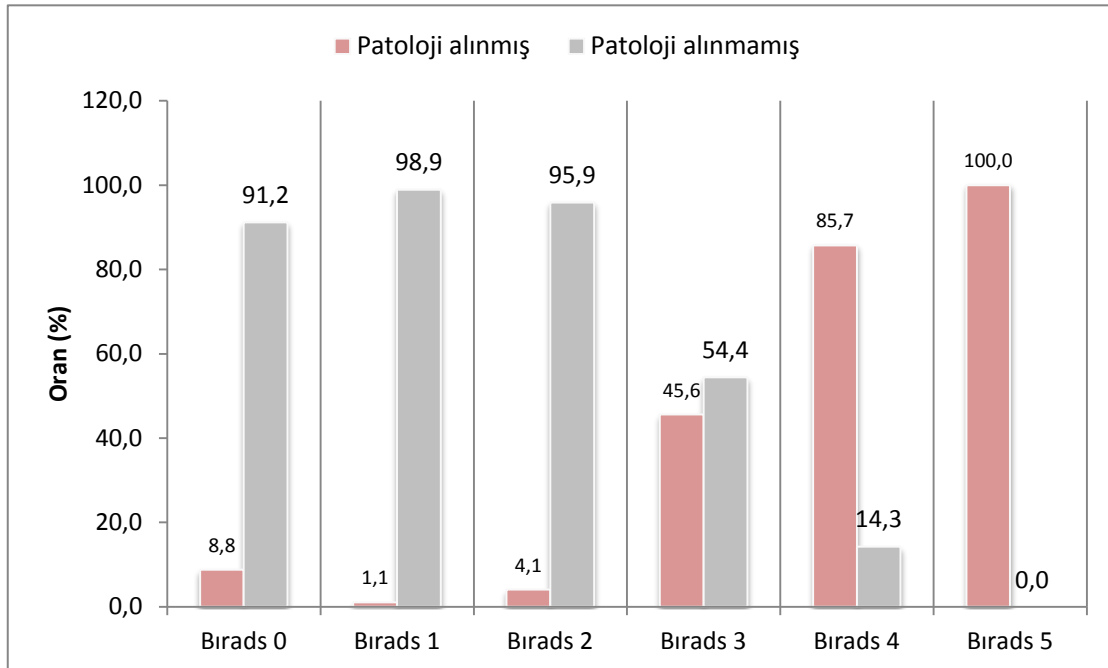
Biyopsi alınma durumuna göre mamografi sonuçları dağılımı incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. ($p<0,05$).

BIRADS 1 olguların 460' undan (%98,9), BIRADS 2 olguların 539' undan (%95,9) biyopsi alınmazken BIRADS 3 olguların 62' sinden (%45,6), BIRADS 4 olguların 12' si (%85,7), BIRADS 5 olguların 4'ünden (%100) biyopsi alındığı gözlenmiştir (Tablo 4.7) (Grafik 4.3).

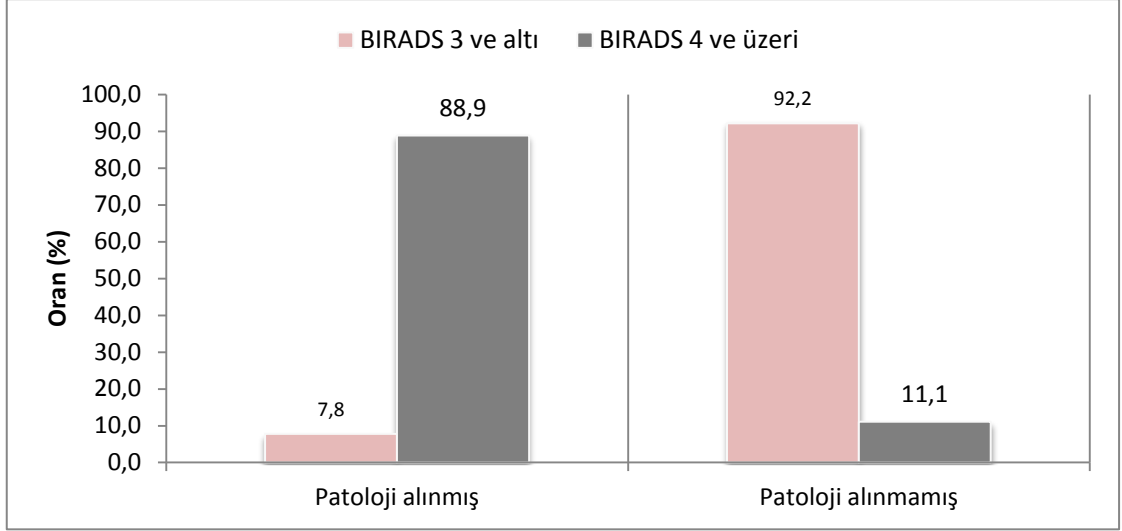
Patoloji alınma durumu “BIRADS 3 ve altı” “BIRADS 4 ve üzeri” olarak sınıflandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.4).

Tablo 4.7: Patoloji alınma durumuna göre mamografi sonuçları dağılımı

		Patoloji				Total		p
		Patoloji alınmış		Patoloji alınmamış				
		n	%	n	%	n	%	
Mamografi	Birads 0	3	8,8	31	91,2	34	2,8	0,001
	Birads 1	5	1,1	460	98,9	465	38,3	
	Birads 2	23	4,1	539	95,9	562	46,3	
	Birads 3	62	45,6	74	54,4	136	11,2	
	Birads 4	12	85,7	2	14,3	14	1,2	
	Birads 5	4	100,0	0	0,0	4	0,3	
Total		109	9,0	1106	91,0	1215	100,0	
Mamografi	BIRADS 3 ve altı	93	7,8	1104	92,2	1197	98,5	0,001
	BIRADS 4 ve üzeri	16	88,9	2	11,1	18	1,5	
Total		109	9,0	1106	91,0	1215	100,0	



Grafik 4.3 : BIRADS gruplarına göre patoloji alınma durumları



Grafik 4.4: Bırads 3 ve altı, 4 ve üzeri gruplarda patoloji alınma durumları

Patoloji sonuçlarına göre mamografi sonuçları dağılımı incelendiğinde;

Mamografi sonuçları ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,05$).

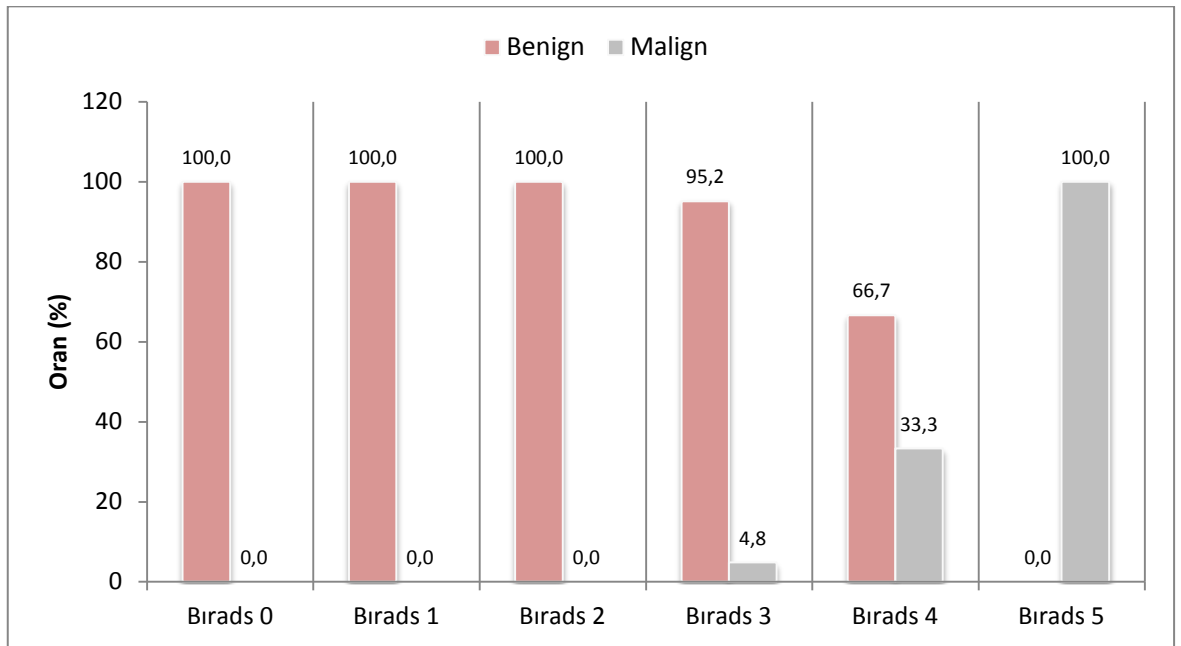
Histopatolojik inceleme sonucunda BIRADS 0, 1 ve 2 kategorisindeki biyopsi alınan hastaların tümünde benign, BIRADS 3 hastaların 59' unda (% 95.2) benign, 3' ü (%4.8) malign, BIRADS 4 hastaların 8'i (%66,7) benign, 4' ü malign (%33.3), BIRADS 5 olguların tümü malign sitoloji bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.8) (Şekil 4.5).

Mamografi sonuçları “BIRADS 3 ve altı” “BIRADS 4 ve üzeri” olarak sınıflandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 4.6).

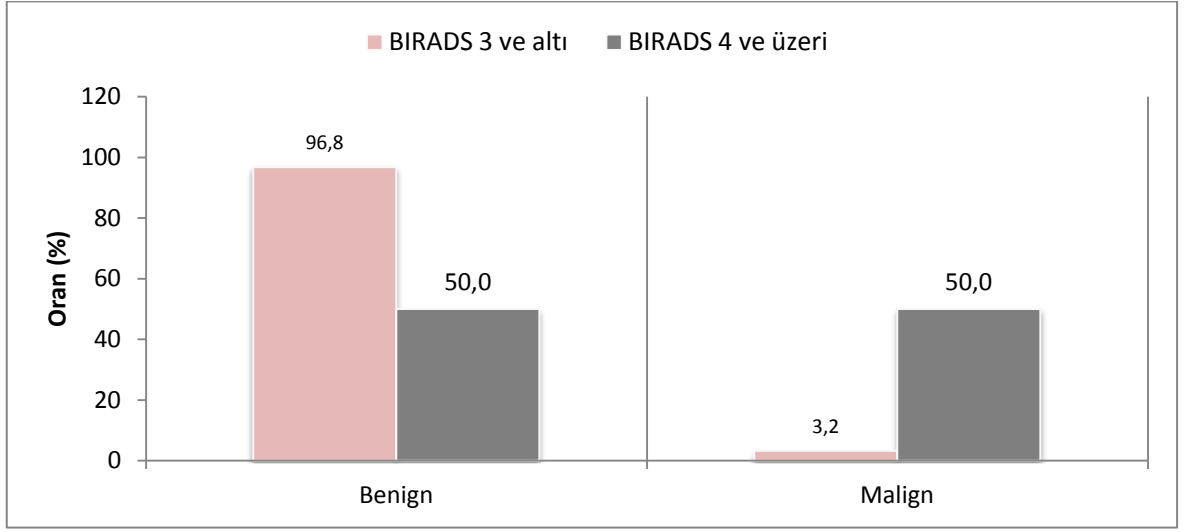
Malign sitoloji gelen 11 hastanın 3' ü (%4.8) BIRADS 3, 4'ü (%33,3) BIRADS 4, 4'ü (%100) BIRADS 5 olarak sınıflandı.

Tablo 4.8: Mamografi sonuçlarına göre patoloji sonuçları dağılımı

		Patoloji				Total		p
		Benign		Malign				
		n	%	n	%	n	%	
Mamografi	Bıradı 0	3	100,0	0	0,0	3	2,8	0,001
	Bıradı 1	5	100,0	0	0,0	5	4,6	
	Bıradı 2	23	100,0	0	0,0	23	21,1	
	Bıradı 3	59	95,2	3	4,8	62	56,9	
	Bıradı 4	8	66,7	4	33,3	12	11,0	
	Bıradı 5	0	0,0	4	100,0	4	3,7	
Total		98	89,9	11	10,1	109	100,0	
Mamografi	BIRADS 3 ve altı	90	96,8	3	3,2	93	85,3	0,001
	BIRADS 4 ve üzeri	8	50,0	8	50,0	16	14,7	
Total		98	89,9	11	10,1	109	100,0	



Grafik 4.5: Mamografi sonuçlarına göre patoloji sonuçları dağılımı



Grafik 4.6: Bırad 3 ve altı, Bırad 4 ve üzeri gruplarda patoloji sonuçları dağılımı

5. TARTIŞMA

Mastalji kadınlar tarafından en sık dile getirilen meme belirtilerinden biridir. Mastalji kadınların günlük yaşamlarını önemli ölçüde etkiler ve kadınların çoğu kanser olma endişesi taşır (197).

Yapılan çalışmalarda kadınların %66-70'inde meme ağrısı şikayeti olduğu tespit edilmiş olup meme polikliniklerine müracaat eden hastaların yaklaşık %50'sinde meme ağrısı şikayeti mevcuttur (198,6).

Meme ağrısı şikayeti olan kadınların %15 ile 21'i ise yaşamları boyunca sürekli ciddi meme ağrısından etkilenmektedir. Ciddi meme ağrısı yakınması olan kadınların %48'inin cinsel yaşamlarının, %36'sının fiziksel aktivitelerinin, %13'ünün sosyal ve %6'sının ise iş ve/veya okul aktivitelerinin olumsuz etkilendiği saptanmıştır (199,200).

Kadınlarda görülen kanserlerin %32'sini ve kansere bağlı ölümlerin %19'unu meme kanseri oluşturmaktadır. ABD'de, sekiz kadından biri, Avrupa ülkelerinde ise on kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır (201,202). Ülkemizde ise tüm kanserlerin %24.1'ini meme kanseri oluşturmaktadır (202,203).

Yapılan çalışmalarda mastalji olgularda saptanan meme kanseri prevalansı %0 - 3.2 olarak saptanmıştır (204,205).

Bizim çalışmamızda mastalji şikayeti ile başvuranlarda meme kanseri prevalansı %0.9 olarak gelmiş olup mevcut veri ile benzerdir. Bu sonuç bize mastalji ile meme kanseri arasında yüksek oranda bir ilişki olmadığını düşündürmektedir. Ağrı yakınması olan kadınlarda çoğunlukla benign nedenler veya normal bulgular saptanmaktadır. Ancak literatürde meme ağrısının göz ardı edilmemesi gerektiğini ve meme kanseri için uyarı bulgusu olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur. Bizim çalışmamızda da mastalji şikayetiyle başvuran kadınlarda yaklaşık %99 oranında benign veya normal bulgular saptanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde MG yorumlamasındaki karmaşayı önlemek ve terminolojinin daha rahat anlaşılması için, Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) geliştirilmiştir (206). BI-RADS, tarama MG'leri için geliştirilmiş bir sistem olmakla birlikte US incelemede de kullanılmaya başlanmıştır (207).

Literatürde biyopsi sonucu BI-RADS 3 kategorisinde malignite oranının %8'den az olduğu, BI-RADS 4 kategorisinde %4-34 arasında ve BI-RADS 5 kategorisinde %54-97 arasında olduğu belirtilmiştir (208,209).

Bizim çalışmamızda BI-RADS 3 kategorisindekilerde malignite oranı % 4.8, BI-RADS 4 te %33.3, BI-RADS 5' te ise % 100 olarak gelmiş olup literatürle uyumludur. Bu sonuçta mamografi bulgularının patoloji sonuçlarıyla korele olduğunu göstermekte ve mamografinin tanıdaki önemini vurgulamaktadır.

Geller ve arkadaşlarının çalışmasında negatif mamogramların %10'u ve benign bulguların %7' si klinik konsültasyon veya biyopsi gerektirmiştir (210). Bizim çalışmamızda ise mamografi sonucu negatif bulgular gözlenen hastaların %1.1' inden, benign bulgular gözlenenlerin ise %4.1' ünden biyopsi alınmıştır.

Yaş, en önemli bağımsız risk faktörüdür. Meme kanseri, menopoz öncesi dönemde nispeten azdır. Yaşla insidans artmaktadır. İnsidans eğrisi menopoza kadar her on yılda iki kat artarak dik bir şekilde yükselir, 50 yaşında plato yapar ve sonradan yine dik bir şekilde yükselir. Bu yaş ile insidans en çok over aktivitesi ile etkilenmektedir. Yaş arttıkça meme kanseri riski artmaktadır (211). Bizim çalışmamızda da biyopsi sonucu benign sitoloji gelen hastaların yaş ortalaması $49\pm 8,11$ iken, malign sitoloji gelen hastaların yaş ortalaması $54,27\pm 7,9$ gelmiştir. Benign bulgusu olanların yaş ortalaması malign olanlardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Mastalji etyolojisinde LH ve FSH salgılanmasındaki uyumsuzluk olabileceği ortaya atılmış, ancak bu araştırmanın sonuçları diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır (212,213,214) .

Bizim çalışmamızda da LH ortalamalarına bakıldığında BIRADS düzeyi arttıkça LH ortalamasının arttığı saptanmıştır ($p < 0.05$). Ancak literatürde BIRADS düzeyi arttıkça LH seviyesinin arttığı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Hastaların hormon profiline baktığımızda biyopsi sonucu benign ve malign sitoloji gelen hastalar arasında hormonal değerler (fsh, estradiol) anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu da bize bir hastanın hormon profiline bakarak hastaya meme kanseri veya benign meme hastalığı tanısını öngöremeyeceğimizi göstermiştir.

Mastaljinin etyolojisinde progesteron eksikliği, östrojen fazlalığı, progesteron östrojen oranındaki değişiklikler, düşük androjen düzeyleri, yüksek prolaktin düzeyleri gibi hormonal düzey değişiklikleri öne sürülmekle birlikte hiçbiri kanıtlanamamıştır.

Çalışmamızda da hormon profiline bakılan hastalarda %10 oranında progesteron düşüklüğü, %1.9 oranında östradiol yüksekliği, % 25 oranında androjen düşüklüğü saptandı.

Yapılan çalışmalarda BIRADS 3 kategorisindeki lezyonlarda hastanın endişesi, tercihi ve risk faktörleri gibi durumlar göz önünde bulundurularak biyopsi yapılması önerilebilir. BIRADS 4 ve 5 kategorileri içinse biyopsi önerilmiştir (215,216).

Bizim çalışmamızda ise BIRADS 3 kategorisindeki lezyonların %45,6 sından biyopsi alınmış, BIRADS 4 kategorisindeki hastaların tamamına biyopsi önerilmiş olup hastaların bir kısmının biyopsi yaptırmak istememesi üzerine lezyonların % 85.7' sinden, BIRADS 5 kategorisindeki lezyonların %100' ünden biyopsi alınmıştır.

Meme ağrısı az da olsa meme kanseri riski taşınması, kaygı, depresyon gibi durumlar göz önüne alındığında gerçekten de kadın sağlığı açısından önemli bir sorun olarak gözükmektedir. Klinik deneyimler büyük çoğunlukla meme ağrısı yakınması olan kadınların meme kanserine yakalanma korkusu taşıdığını göstermektedir. Hastaların büyük bir kısmında meme ağrısına sebep olabilecek bir patolojinin olmadığı söylenmesi ve özellikle meme kanserinin dışlandığının açıklanması meme ağrısı yakınmasının tedavisinde yeterli olabilmektedir (22).

6. SONUÇ:

1. Mastalji şikayetiyle gelen hastalarda meme kanseri prevalansının %0.9 oranında gelmesi ve %99 oranda benign nedenler ve normal bulgular olması nedeniyle meme ağrısı olan hastaların meme kanseri olma olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.
2. BI-RADS düzeyi arttıkça biyopsi sonucu malign sitoloji gelme oranının artması bize mamografi ve meme ultrasonografinin bize meme kanserini öngörmedeki önemini göstermiştir.
3. Çalışmamızda BI-RADS düzeyi arttıkça LH düzeyinin arttığını gözlemledik. Fakat literatürde BI-RADS düzeyi ile LH seviyesi arasındaki ilişki ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.
4. Hastaların hormon profiline baktığımızda biyopsi sonucu benign ve malign sitoloji gelen hastalar arasında hormonal değerler (fsh, estradiol) anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu da bize bir hastanın hormon profiline bakarak hastaya meme kanseri veya benign meme hastalığı tanısı koyamayacağımızı göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Mastalji, mamografi, biyopsi, BI-RADS

7. KAYNAKLAR

1. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
2. Gregl A. Conservative therapy of mastopathy. *Med Welt* 1982; 33: 1643
3. Opitz G, Liebl A. On the conservative therapy of mastopathy with MastodynonR. *Therapie der Gegenwart* 1980; 119: 804-809.
4. Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001;22:71-76.
5. Salzman B, Fleegle S, Tully AS. Common breast problems. *Am Fam Physician* 2012;86:343-9.
6. Jenkins PL, Jamil N, Gateley C, Mansel RE. Psychiatric illness in patients with severe treatment-resistant mastalgia. *Gen Hosp Psychiatry* 1993;15:55-7.
7. Philip A, Holland G, Gateley CA. Drug Therapy of Mastalgia: Practical Therapeutics *Drugs* 1994; 48 : 709-716.
8. Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1229-31.
9. Atasu T, Şahmay S. *Jinekoloji-1(Kadın Hastalıkları) Bölüm 7*, 1996; 100-101.
10. IASP Subcommittee on taxonomy: Classification of chronic Pain: Description of Chronic syndromes and Definitions of Pain Terms *Pain Suppl* 3.1986.
11. Colegrave S, Holcombe C, Salmon P. Psychological characteristics of women presenting with breast pain: *Journal of Psychosomatic Research* 2001; 50:303-307.
12. Braunstein GD, Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S eds. *Gynecomastia. Disease of the Breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.54-60.
13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl J Med* 1999;341:709-17.
14. Leung JW, Kornguth PJ, Gotway MB. Utility of targeted sonography in the evaluation of focal breast pain. *J Ultrasound Med* 2002; 21(5): 521- 6; quiz 528-9. (PMID: 12008815)

15. Ohuchi N, Ishida T, Kawai M, Narikawa Y, Yamamoto S, Sobue T. Randomized Controlled Trial on Effectiveness of Ultrasonography Screening for Breast Cancer in Women Aged 40–49 (J-START): Research Design. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(2):275-277. (PMID: 21131295)
16. Uchida K, Yamashita A, Kawasw K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer* 2008; 15:165-168. (PMID: 18224382)
17. Duijim LEM, Guit GL, Hendriks JHCL, Zaat JOM, Mali WPTM. Value of breast imaging in women with painful breasts: observational follow up study. *British Med J* 1998; 317: 1492-1495. (PMID: 9831579)
18. Locker AP, Manhire AR, Stickland V, Caseldine J, Blamey RW. Mammography in symptomatic breast disease. *Lancet* 1989; i: 887-889. (PMID: 2564959)
19. Stern EE. Age-related breast diagnosis. *Can J Surg* 1992; 35: 41-45. (PMID: 1739898)
20. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:353-372. (PMID: 15008609)
21. Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician* 2000; 61:2371-2378. (PMID: 10794579)
22. Yakut ZI, Kafali H, Karaoglanoglu M, Köktener A, Duvan CI. A new radiological approach to cyclic mastalgia: venous Doppler ultrasound. *Breast* 2009; 18:123-5.
23. Sayek İ. Temel Cerrahi. In: Sayek. Benign meme hastalıkları. 3 Th Ed . Güneş kitapevi 2004; 946-949
24. Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE. The long-term course of mastalgia. *JR Soc Med* 1998; 91:462–4.
25. Fox H, Walker LG, Heys SD, Ah-See AK, Eremin O. Are patients with mastalgia anxious and does relaxation therapy help? *Breast* 1997; 16:138-42
26. Bullough B, Hindley-Alexander M, Fethou E. Methylxantine and fibrocystic breast disease. *Nurse Pract* 1990; 16: 15-36
27. Fentiman IS. Tamoxifen and mastalgia. An emerging indication. *Drugs* 1986; 32:477-80
28. Brennan M, Houssami N, French J. Management of benign breast conditions. Part 1 – painful breasts. *Aust Fam Physician* 2005; 34: 143-4.
29. Ader DN, Shriver CD, Browne MW. Cyclical mastalgia: premenstrual syndrome or recurrent pain disorder? *J Psychosom Obstet Gynecol* 1999; 20 (4): 198- 202.

30. Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R. Mastalgia. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 49-71.
31. Antonio VM, Frederick MD. Clinical management of breast pain: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 451-461. <http://dx.doi.org/10.1097/00006254-200207000-00022>
32. Smallwood J, Ah-Kye D, Taylor I. Vitamin B6 in the treatment of premenstrual mastalgia. *Br J Clin Pract* 1986; 40: 532-533. (PMID: 3307864)
33. Preece PE, Baum M, Mansel RE, Webster DJ, Gravelle IH, Hughes LE Importance of mastalgia in operable breast cancer *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1299. (PMID: 6803948)
34. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Boehringer H, Mathieu C, Guerin JF. Gonadotropin level abnormalities in women with cyclic mastalgia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:92-6.
35. Ünal H. Selim Meme Hastalıkları. Ünal G, Ünal H (Ed). *Meme Hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2001. sf.167-88.
36. BeLieu R. Mastodynia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 461- 77.
37. Boyd NF, McGuire V, Shannon P. Effect of a low- fat highcarbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy. *Lancet* 1998; 2: 128- 32.
38. Rose DP, Boyar AP, Cohen C, Strong LE. Effect of low-fat diet on hormone levels in women with cystic breast disease. I. Serum steroids and gonadotropins. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 623- 26.
39. Rose DP, Cohen LA, Berke B, Boyar AP. Effect of a low- fat diet on hormone levels in women with cystic breast disease. II. Serum radio-immunassayable prolactin and growth hormone and bioactive lactogenic hormones. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 627- 31.
40. Klock SC. Psychological aspects of women's reproductive health. Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A, eds. *Kistner's Gynecology and Women's Health*. 7th ed. St Louis: Mosby; 1999. p.519-39.
41. Tavaf-Motamen H, Ader DN, Browne MW, Shriver CD: Clinical evaluation of mastalgia. *Arch Surg* 133: 211–213, 1998
42. Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia. United States Clinic-Based Sample. *Am J Obstetric and Gynecology* 1997;177:126-32

43. Sharma AK, Mishra SK, Salila M, Ramesh V, Bal S. Cyclical mastalgia-is it a manifestation of aberration in lipid metabolism? *Indian J Physiol Pharmacol* 1994;38:267-71.
44. Kataria, Dhar, , Srivastava, Kumar S, Goyal. A Systematic Review of Current Understanding and Management of Mastalgia. *Indian Journal of Surgery* 2014; 76:217-222.
45. RE Mansel - *BMJ: British Medical Journal*, 1994 – 309:866-868
46. Fam AG. Approach to musculoskeletal chest wall pain. *Prim Care* 1988;15:767-82.
47. Disla E, Rhim HR, Reddy A, Karten I, Taranta A. Costochondritis: a prospective analysis in an emergency department setting. *Arch Intern Med* 1994;154:2466-69
48. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. In: Johnson D ,editor. *Pectoral Girdle and Upper limb* . In: Gatzoulis MA ,editor. *Thorax*.40 th ed. Spain: Churchill & Livingstone; 2008. p. 791-822,909-38,1534-46,1591- 94.
49. Skandalakis JE et al. *Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*.In: Colborn GL, Weidman TA, Mirlas P, Symbas P, Skandalakis JE, Editors. *Thoracic wall and pleurae*. In: Skandalakis JE ,Colborn GL, Skandalakis PN, Weidman TA, Skandalakis LJ ,editors. *Breast*. Athens: Medical Publications ,PMP; Vol:2; 2004.p.119-53,155-85.
50. Wynsberghe DV, Noback CR, Carola R. *Human Anatomy & Physiology*. 30 th ed. New-York :Mc Graw –Hill; 1995. P. 209-12,254,317,322-32.
51. Hall-Craggs ECB. *Anatomy as a Basis For Clinical Medicine*. First Ed. Baltimore:Urban& Schwarzenberg; 1985. p. 80-90,179-89.
52. Tobin CE) *Basic Human Anatomy*. New York,:McGraw-Hill; 1973. p. 52-6.
53. Moore KL, Agur AMR .*Essential Clinical Anatomy* .2 nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2002. p 51-68.
54. Kulkarni NV . *Clinical Anatomy for Students:Problem Solving Approach* . New Delhi :Jaypee Brothers Medical publishers; 2006. P.3-14,129-38
55. Carol E H Scott-Conner , David L D. *Operative Anatomy*. 2 nd ed. Philadelphia:, Lippincott-Williams&wilkins; 2003. p.108-22,147-55.
56. Moore K L .*Clinically Oriented Anatomy*. 2 nd ed. Chap. 1 : *The Thorax* , Baltimore:, Williams& Wilkins; 1985. p 49-75. 5. Hall-Craggs ECB. *Anatomy as a Basis*
57. Chung KW *Gross Anatomy* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 141-5

58. Keith L. Moore. Clinically Oriented Anatomy, Third edition, Williams and Wilkins Baltimore, USA 1992, s 45-46.
59. EE Üstün, Mamografi Atlası, İzmir Güven ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2000, s 3.
60. Tavassoli F. A. : Pathology of the Breast. Appleton and Lange. Norwalk, Connecticut,1992.
61. Page DL, Anderson TJ: Diagnostic histopathology of the breast. Edinburg: Churchill Livingstone, 4-10, 1987.
62. Richard S. Snell, Clinical Anatomy for Medical Students, Little, Brown and Company, 427, 1992.
63. William F. Ganong, Tıbbi Fizyoloji, Barış Kitabevi/ Appleton and Lange, s. 556, 1996.
64. John H.Juhl,Andrew B.Crumn et al.:Essential of Radiologic İmaging.6th ed. Philadelphia : JB. Lippincot Company,1993;4
65. Ustun E.E.Meme Radyolojisi, Ege Uni. Basımevi, İzmir, 1992; No:143, sy:33-38, 230
66. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010. A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. CA Cancer J Clin. 2010; 60: 99-119.
67. Stonemetz D. A review of the clinical efficacy of evening primrose. Holist Nurs Pract. 2008 May-Jun;22:171-4.
68. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. Drug Saf. 2005;28:319-32.
69. Basch E, Bent S, Collins J, Dacey C, Hammerness P, Harrison, M, Smith M, Szapary P, Ulbricht C, Vora M, Weissner W; Natural Standard Resource Collaboration. Flax and flaxseed oil (*Linum usitatissimum*): a review by the Natural Standard Research Collaboration. J Soc Integr Oncol. 2007;5:92-105
70. Gumm R, Cunnick GH, Mokbel K. Evidence for the management of mastalgia. Curr Med Res Opin. 2004;20:681-4.
71. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. J Reprod Med. 2005;50: 933-9.
72. Greydanus DE, Shearin RB. Breast disorders 5 In: Greydanus DE, Shearin RB, eds. Adolescent Sexuality and Gynecology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, p. 134-152.

73. O'Hara MF, Page DL. Adenomas of the breast and ectopic breast under lactational influences. *Hum Pathol* 1985; 16:707-712
74. Pryor LS, Lehman JA Jr, Workman MC. Disorders of the female breast in the pediatric age group. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:50e-60e
75. Gilmore HT, Milroy M, Mello BJ. Supernumerary nipples and accessory breast tissue. *S D J Med.* 1996; 49:149-151.
76. Schmidt H. Supernumerary nipples: Prevalence, size, sex and side predilection. A prospective clinical study. *Eur J Pediatr.* 1998;157: 821
77. Velanovich V. Ectopic breast tissue, supernumerary breasts, and supernumerary nipples. *South Med J.* 1995;88:903-6.
78. Latham K, Fernandez S, Iteld L, Panthaki Z, Armstrong MB, Thaller S. Pediatric breast deformity. *J Craniofac Surg.* 2006;17: 454-67.
79. Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y. Prepubertal gynecomastia: etiology, course, and outcome. *Clinical Endocrinology* 2004;61: 55- 60
80. Ishida LH, Alves HR, Munhoz AM, Kaimoto C, Ishida LC, Saito FL, et al. Athelia: case report and review of the literature. *Br J Plast Surg.* 2005;58: 833-7.
81. Ercan O. Adelosanın fiziksel gelişimi. *Adolesan Sağlığı-II. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp*
82. Van Aalst JA, Phillips JD, Sadove AM. Pediatric chest wall and breast deformities. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:38e- 49e
83. Bland KI, Copeland EM III. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2004:212-215.
84. Duflos C, Plu-Bureau G, Thibaud E, Kuttenn F. Breast diseases in adolescents. *Endocr Dev.* 2004; 7: 183-96.
85. Guray M and Sahin AA: Benign breast classification, diagnosis and management. *The Oncologist,* 2006; 11: 435-449.
86. McDivitt R, Stevens J, Lee N, et al. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer,* 1992; 69:1408–1414.
87. Dixon J. Cystic disease and fibroadenoma of the breast: natural history and relation to breast cancer risk. *Br Med Bull,*1991;47:258–271.
88. Marchant DJ: Benign breast disease. *Obstet Gynecol Clin N Am,* 2002; 29 (1): 1-20.
89. Tan PH, Lai LM, Carrington EV. Fat necrosis of the breast: a review. *Breast* 2006 Jun;15(3):313-8.

90. Clarke D, Curtis JL, Martinez A, Fajardo L, Goffinet D. Fat necrosis of the breast simulating recurrent carcinoma after primary radiotherapy in the management of early stage breast carcinoma. *Cancer*. 1983 Aug 1;52(3):442-5.
91. Rostom AY, el-Sayed ME. Fat necrosis of the breast: an unusual complication of lumpectomy and radiotherapy in breast cancer. *Clin Radiol*. 1987 Jan;38(1):31.
92. Evers K, Troupin RH. Lipid cyst: classic and atypical appearances. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Aug;157(2):271-3.
93. Hogge JP, Robinson RE, Magnant CM, Zuurbier RA. The mammographic spectrum of fat necrosis of the breast. *Radiographics*. 1995 Nov;15(6):1347-56
94. Rosen P: *Rosen's Breast Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009. p.100-107.
95. King TA, Scharfenberg JC, Smetherman DH, Farkas EA, MD, Bolton JS, Fuhrman GM. A Better Understanding of the Term Radial Scar. *Am J Surg* 2000;180:428–433.
96. Perfetto F, Fiorentino F, Urbano F, Silecchia R. Adjunctive diagnostic value of MRI in the breast radial scar. *Radiol Med*. 2009;114(5):757-70
97. Inoue S, Inoue M, Kawasaki T, Takahashi H, Inoue A, Maruyama T, Matsuda K, Kunitomo K, Murata S, Fujii H. Six cases showing radial scar/complex sclerosing lesions of the breast detected by breast cancer screening. *Breast Cancer* 2008;15:247–251.
98. Doyle EM, Banville C, Quinn CM, Flanagan F, Doherty AO, Hill, ADK, Kerin MJ, Fitzpatrick P, Kennedy M. Radial scars_complex sclerosing lesions and malignancy in a screening programme: incidence and histological features revisited. *Histopathology* 2007;50: 607–614.
99. Saydam S (çev.), Meme kitleleri. Terzi C (çeviri editörü). *Probleme dayalı öğrenim yaklaşımıyla temel cerrahi bilimler*. Baskı İzmir: Dokuz Eylül Yayınları;2002 p 347-63
100. American Collage of Radiology. *Breast imaging raporting and data system (BI-RADS)*.4. edition. Reston (VA): American College of Radiology; 2003
101. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:893-907
102. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SA, et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 354-364

103. Hussain AN, Policarpio C, Vincent MT. Evaluating nipple discharge. *Obstet Gynecol Surg* 2006;61: 278-283
104. Lanng C. , Eriksen BO., Hoffmann J. Lipoma of the breast: a diagnostic dilemma. *The Breast*.2004; 13: 408-411.
105. Altermatt HJ, Gebbers JO, Laissue JA. Multiple hamartomas of the breast. *Appl Pathol.* 1989;7(2):145-8.
106. Herbert M, Sandbank J, Liokumovich P. Breast hamartomas: clinicopathological and immunohistochemical studies of 24 cases. *Histopathology* 2002; 41:30-34
107. Weinzweig N, Botts J, Marcus E. Giant hamartoma of the breast. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2001; 107(5):1216- 20.
108. Wahner-Roedler DL, Sebo T, Gisvold J. Hamartomas of the breast: clinical, radiologic, and pathologic manifestations. *The Breast Journal* 2001; 7(2): 101-105.
109. Pui MH, Movson IJ. Fatty tissue breast lesions. *Journal of Clinical Imaging* 2003; 27:150-55
110. Paraskevopoulos JA, Hosking SW, Stephenson T: Breast within a breast: A review of breast hamartomas. *Br J Clin Pract.* 1990; 44: 30.
111. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108. (PMID: 15761078).
112. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300
113. Tuncer M. Significance of cancer in Turkey, the burden of disease and cancer control policies. In: Tuncer M eds. *Cancer Control in Turkey*, Onur Press, Health Ministry Publication; 2008.p.5-9.
114. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Breast Cancer*, 2009. www.nccn.org
115. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:819-35.
116. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.

117. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
118. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, et al. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 327-33.
119. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:157-62.
120. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 230-40
121. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:347-71
122. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166:2253-9.
123. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade, JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer* 2007;96:1139-46
124. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:14-23.
125. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996;144:165-74.
126. Ganmaa D, Willett WC, Li TY, Feskanich D, van Dam RM, Lopez-Garcia E, et al. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008;122:2071-6.
127. Ishitani K, Lin J, Manson JE, Buring JE, Zhang SM. Caffeine consumption and the risk of breast cancer in a large prospective cohort of women. *Arch Intern Med* 2008;168:2022-31.
128. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:29-37.

129. McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Cadmium exposure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 869-73
130. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18: 1-29.
131. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Metaanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *Ne Eng J Med* 1995; 333:276-282.
132. Howe GR. Dietary fat and breast cancer risks. *Cancer* 1994; 74: 1078-1084.
133. Trichopoulos A, Toupadaki N, Tzonou A, Katsouyanni K, Manousos O, Kada E, et al. The macronutrient composition of the Greek diet: Estimates derived from six case control studies. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47:549-558
134. Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, et al. Family history, age and risk of breast cancer. *JAMA* 1993; 270:338.
135. Moon RC; MvCormick DL, Mehta RG. Inhibition of carcinogenesis by retinoid. *Cancer Res* 1983; 42:2469S-2475S.
136. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States. A hypothesis involving exposure to solar irradiation. *Prev Med* 1990; 19:614-622.
137. Jacobson EA, James KA, Newmark HL, et al Effects of dietary fat, calcium, and vitamin D on growth and mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenzanthracene in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res* 1989, 49:6300-6303.
138. Prianov G, Calston KW. Interactions of vitamin D analogue CB1093, TNF alpha and ceramide on breast cancer cell apoptosis. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 172:69-78.
139. Kelsey JL, Berkowitz GS, Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1988; 48:5615-5623.
140. Wasserman L, Flatt SW, Natarajan L, Laughlin G, Matusalem M, Faerber S, et al. Correlates of obesity in postmenopausal women with breast cancer: Comparison of genetic, demographic, disease-related, life history and dietary factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 49-56
141. Calle EE, Rodriquez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Eng J Med* 2003 . 348:1625-1638

142. Bonen A, Long WY, MacIntyre KP, Neil R, McGrail JC, Belcastro AN. Effects of exercise on the serum concentrations of FSH, LH, progesterone and estradiol. *Eur J Appl Physiol* 1979; 42: 15-23.
143. Ellison PT, Larger C. Moderate recreational running is associated with lowered salivary progesterone profiles in women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 143:1000-1003
144. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Eng J Med* 1989; 321:1285-1289.
145. Tokunaga M, Lind LE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 1987; 112:243-272.
146. Fletcher SW, Black W, Haris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of international Workshop on Screening for Breast Cancer . *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1644-56.
147. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators: Mechanisms of action and application to clinical practice. *N Eng J Med* 2003; 348:618-629
148. Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern med* 1999; 20: 253-278.
149. Cummings SR; Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281:2189-2197.
150. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene. 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-134
151. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al. Aromatase cytochrome P 450 , the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994; 15: 342-355.
152. Lynch HT, Krush AJ. Genetic predictability in breast cancer risk: Surgical implications. *Arch Surg* 1971; 103: 84-88
153. Lynch HT, Lynch PM, Albano WA, Edney J, Organ CH, Lynch JF. Hereditary cancer: Ascertainment and management. *CA Cancer J Clin* 1979; 29: 216-232.

154. Haris RE, Lynch HT, Guirgis HA. Familial breast cancer: Risk to the contralateral breast. *J Natl Cancer Inst* 60: 955-960
155. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475-1479.
156. Gump F, Jucha D, Ozzello L. Ductal carcinoma in situ (DCIS): a revised concept. *Surgery* 1987;102:190-195.
157. Silverstein MJ, Lagios MD. Ductal carcinoma in situ. In:Kuerer HM. Ed. *Kuerer's Breast Surgical Oncology*. ed. Mc Graw Hill Medical Companies;2010. p.189-207
158. Jensen RA, Page DL. Ductal carcinoma in situ: Pathology-its role in guiding therapy. In: Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN, eds. *Advanced Therapy of Breast Disease*. 2nd ed. London: BC Decker Inc Hamilton; 2004. p.281-288
159. Swain S. Ductal carcinoma in situ-incidence, presentation and guidelines to treatment. *Oncology*. 1989;3: 25-42
160. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A et al. Swedish Breast Cancer Group. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol*. 2006; 45(5): 536-43
161. George WD, Houghton J, Cuzick J et al. Radiotherapy and tamoxifen following complete local excision (CLE) in the management of ductal carcinoma in situ (DCIS): preliminary results from UK DCIS trial(abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:70a
162. Silverstein MJ, Rosser RJ, Gierson ED et al. Axillary lymph node dissection for intraductal breast carcinoma—is it indicated? *Cancer*. 1987 May 15;59(10):1819-24
163. Frykberg ER, Masood S, Copeland E et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1993; 177:425-40
164. Faina N, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin N Am* 2003;83:821-839.
165. Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ. In:Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN, eds. *Advanced Therapy of Breast Disease*. 2nd ed. London: BC Decker Inc Hamilton; 2004. p.121-133

166. Bellamy C, McDonald C, Salter D, et al. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: the relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 1993; 24: 16-23.
167. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-1441
168. Poller D, Silverstein M, Galea M, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994;7: 257-262.
169. Silverstein MJ, Buchanan C. Ductal carcinoma in situ: USC/Van Nuys Prognostic Index and the impact of margin status. *Breast*. 2003 Dec;12(6):457-71.
170. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*. 2003 Oct;186(4):337-43.
171. Williams&Wilkins; 2002;459-473
172. Donegan WL. "Staging and primary treatment" Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the breast*. 4th ed. W.B.Saunders: 375- 442; 1995.
173. Ciatto S, Pacini P, Axini J, et al. Preoperative staging of primary breast carcinoma. *Cancer* 61: 1038-1764; 1988.
174. Fleming ID, CooperJS, Henson DE, et al. For the American Joint Commission on Cancer. *AJCC Cancer staging manual*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
175. Yeatman TJ, Blond KI. "Assessment and designation of breast cancer stage" In Blond KI, Copeland EM editors. *The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia WB Sanders; 1998.
176. Sener SF, Lee LH " Staging of Breast Cancer" pp 113-119 in Singletory SE, Robb GL: *Advanced Therapy of Breast Disease* 2000 BC Decker Inc.
177. Clare SE, Sener SF, Wilkens W, et al. "Prognostic significance of occult lymph node metastases in node negative breast cancer" *Ann Surg Oncol* 1997; 447-51.
178. Cartens PHB, Greenberg RA, Francis D, et al. Tubular carcinoma of the breast: A long term follow-up. *Histopathology* 1985; 9: 221-280.
179. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, et al. Comparative pathology of breast cancer in randomised trial of screening. *Br J Cancer* 1991; 64: 108-113.

180. Tavassol FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast. *Cancer* 1980; 45: 2404-2413
181. Hull MT, Seo IS, Battersby JS, et al. Signet-ring cell carcinoma of the breast: A clinicopathologic study of 24 cases. *Am J Clin. Pathol* 1980; 73: 31-35.
182. Merino MJ, Livolsi JA. Signet-ring carcinoma of the female breast: A clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer* 1981; 48: 1830-1837
183. Ramos CV, Taylor HB. Lipid-rich carcinoma of the breast: A clinicopathologic analysis of thirteen examples. *Cancer* 1974; 33: 812-819.
184. Rapin J, Contesso G, Mouriesse H et al. Medullary breast carcinoma: A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988; 61: 2503-2510.
185. Rigaud C, Theobald S, Noel P, et al: Medullary carcinoma of the breast: A multicenter study of its diagnostic consistency. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 1005-1008.
186. Fisher ER, Kenny JP, Sass R, et al. Meduller cancer of the breast revisited. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16: 215-229.
187. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. *Diagnostic Breast Imaging*. Thieme, 1997
188. Friedrich M, Sickles EA. *Radiological Diagnosis of Breast*. Springer, 1997
189. Bassett LW. Mammographic analysis of calcifications. *Radiol Clin North Am.* 1992; 30: 93-05
190. BI-RADS. Mammography Assessment Categories. American College of Radiology. Fourth Edition-2003, 193-197. 74
191. Geller and all. Use of the American College of Radiology BI-RADS to Report on the Mammographic Evaluation of Women with Signs and Symptoms of Breast Disease. *Radiology* 2002; 222: 236-542
192. Alimoğlu M.K. , Alimoğlu E., Kabaalioğlu A. Meme Kanserinin Erken Tanısında Kullanılan Tarama Yöntemleri. *Sendrom.* 16(12):73-79, 2004
193. Ellis 10, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histopathology 1992; 20: 479-489
194. Elson BC, Helvie MA, Frank TS, et al. Tubular carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 1173-1176
195. Dixon M. Et al: Breast cancer epidemiology; lifestyle and diet, *Surgery London* 2001 5/2-4

196. Lynch HT, Mulcahy GN, Lynch P et al. Genetic factors in breast cancer, A survey Pathol Ann 1, 1996; 77-101
197. Black WC, Nease RF, Tosteson AN. Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. J Nat Cancer Inst 1995; 87:720-31.
198. Hocaoglu Ç. Mastalji nedir? Meme Sağlığı Dergisi 2007; 3: 49-52.
199. Dilbaz N, Özen AR, Ozan G, Güz H. Ağrı yakınması olan hastalarda psikiyatrik morbidite. IV. Ulusal Konsültasyon–Liyezon Psikiyatrisi Kongresi: Bildiri Kitapçığı 1996; 1: 226–35.
200. Faiz D, Fentiman IS. Management of breast pain. J Clin Pract 2000; 54: 228-32.
201. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001; 2: 133-40.
202. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Kanslerle Savaş Dairesi Başkanlığı Meme kanseri kontrol programı www.saglik.gov.tr/extras/birimler/ksdb/2.doc adresinden 18.05.2009 tarihinde erişilmiştir
203. Özkan S, Alçalar N. Meme kanserinin cerrahi tedavisine psikolojik tepkiler.
204. Lumachi F, Ermani M, Brandes AA, Boccagni P, Polistina F, Basso SM et al. Breast complaints and risk of breast cancer. Population-based study of 2,879 self-selected women and long-term follow-up. Biomed Pharmacother 2002; 56(2): 88– 92.
205. Millet AV, Dirbas FM. Clinical management of breast pain: a review. Obstet Gynecol Surv 2002; 57(79): 451–61.
206. Leconte I, Feger C, Galant C, Berliere M, Berg BV, D’Hoore W, Maldague B. Mammography and Subsequent Whole-Breast Sonography of Nonpalpable Breast Cancers : The importance of radiologic breast density. ARJ 2003; 180: 1675-1679. (PMID: 12760942)
207. Kopans DB. Ultrasound and breast evaluation. In breast Imaging. 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia: Daniel B. Kopans, 1988; 409-443
208. Sickles EA. Nonpalpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses: likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. Radiology 1994; 192: 439-42. (PMID: 8029411)
209. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. Radiology 1999; 211: 845-850. (PMID: 10352614)

210. Geller BM, Barlow WE, Ballard-Barbash R, et al. Use of the American College of Radiology BI-RADS to Report on the Mammographic Evaluation of Women with Signs and Symptoms of Breast Disease. *Radiology* 2002;222:536-542.
211. Henderson B, Ross R, Bernstein L. Estrogen as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal award Lecture. *Cancer Res*: 1988; 48: 246-253. (PMID:2825969)
212. Brennan MJ, Bulbrook RD, Dishponde N et al. Urinary and plasma androgens in benign breast disease. *Lancet* 1993;15: 1076.
213. Maddox PR, Harrison BJ, Mansel RE et al. Non- cyclical mastalgia: improved classification and treatment. *Br J Surg* 1999;76:901-4.
214. Ambramson DJ. Lateral extra mammary pain syndrome. *Breast* 1980;6:2
215. Nguyen M, McCombs MM, Ghandehari S, Kim A, Wang H, Barsky SH, Love S, Bassett LW. An update on core needle biopsy for radiographically detected lesions. *Cancer* 1996; 78: 2340-2345. (PMID:8941004)
216. Sickles EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results of 3,184 consecutive cases. *Radiology* 1991;179:463-468. (PMID:2014293)