

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SELİM VE HABİS MEME HASTALIKLARINDA DR-70 ELİSA
TESTİNİN TANISAL DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜĞÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Zeki BULDANLI

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
OCAK, 2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SELİM VE HABİS MEME HASTALIKLARINDA DR-70 ELİSA
TESTİNİN TANISAL DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜĞÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Zeki BULDANLI
UZMANLIK TEZİ

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. İbrahim Ali ÖZEMİR

İSTANBUL
OCAK, 2017

Yazar Bildirimi

"SELİM VE HABİS MEME HASTALIKLARINDA DR-70 ELİSA TESTİNİN TANISAL DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜĞÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ" isimli uzmanlık tezinde Dr. Mehmet Zeki BULDANLI

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Ocak, 2017

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Mehmet Zeki BUDAK



Teşekkür

Asistanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Orhan Alimoğlu olmak üzere yetişmemde büyük katkıları olan, emekli olan ve halen aktif olarak çalışan bütün değerli hocalarıma;

Cerrahi eğitimim süresince ilgi ve sabırlarını benden esirgemeyerek bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ile aktaran başta Op.Dr. Oktay Yener olmak üzere tüm değerli uzman ağabey ve ablalarıma;

Tezimin her aşamasında desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli ağabeyim Op.Dr. İbrahim Ali Özemir'e;

Beş yıllık cerrahi eğitimimde birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum, iyi ve kötü günleri kardeşçesine yaşadığım asistan arkadaşlarıma;

Sevgi, saygı ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm hemşire, sağlık memuru, sekreter ve yardımcı sağlık personellerine;

Üzerimde sonsuz hak ve emeği olan ve beni yetiştiren aileme;

Desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili eşim Ezgi Buldanlı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Zeki BULDANLI

buldanli87@hotmail.com

Özet

SELİM VE HABİS MEME HASTALIKLARINDA DR-70 ELİSA TESTİNİN TANISAL DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜĞÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ. Meme kanseri kadın popülasyonda dünyada en sık görülen ve en çok mortaliteye sebep olan kanserdir. Meme kanseri saptanan hastalarda erken evre tümörlerle ileri evre tümörler arasında sağkalımda %15'e %93 gibi bir farklılık mevcuttur. Bu nedenle tarama yöntemleriyle beraber tanısal duyarlılığı yüksek biyomarkırların araştırılması da önemli hale gelmiştir. Bu çalışmada habis ve selim meme kitlelerinin ayırımında serum DR-70 değerinin önemini araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM. TC SB İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Cerrahisi polikliniğine 22/3/2016 ve 22/9/2016 tarihleri arasında ayaktan başvuran toplam 158 hasta prospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar malign hastalık grubu, benign hastalık grubu ve kontrol grubu olarak ayrıldı. Hastaların demografik bilgileri, görüntüleme ve histopatolojik sonuçları ile CEA, CA 15-3 ve CA 125 değerleri ve yanında DR-70 kan testi sonuçları değerlendirildi. Memede kitle tespit edilen ve histopatolojik tanı ihtiyacı olan hastalara biyopsi uygulandı. Memede kitle nedeniyle operasyon kararı alınan hastalarda uygulanan operasyon tipleri ve patoloji raporları incelendi. Elde edilen veriler serum DR-70 düzeylerine göre istatistiksel olarak araştırıldı.

BULGULAR. Çalışmaya dahil edilen toplam 158 hastadan 39 olgu malign, 86 olgu benign ve 33 olgu da kontrol grubunda yer almaktaydı. Malign hastalık grubunda serum DR-70 değeri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı ($p=0,001$). Yapılan değerlendirmeler sonucunda, maligniteyi saptama açısından serum DR-70 için cut-off değeri $0,86 \mu\text{g/mL}$ olarak saptandı. DR-70'in $0,86 \mu\text{g/mL}$ cut-off değeri için; tanısal duyarlılık %43,59, özgüllük %90,91, pozitif prediktif değeri %85 ve negatif prediktif değeri %57,7'dir. Malign hasta grubunda CA 15-3 ve CEA değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı

(sırasıyla, $p=0,039$, $p=0,019$). Bununla birlikte malign olgularda uygulanan multivaryans analizlerde serum DR-70 düzeyi ile tümör çapı, tümör nekrozu varlığı, triple negatif karsinom varlığı, T ve N evrelemesi, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, ER, PR, Allred Skorlama Sistemi, insitu komponent varlığı ve yüzdesi, Ki67 yüzdesi, E-kadherin, CerbB2 ve histolojik grade ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

SONUÇ. Daha yüksek sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber, memede kitle saptanan hastalarda, meme kanseri açısından ayırıcı tanıda yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değerleri ile serum DR-70 testi uygulanabilir bir biyomarker olarak değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: DR-70; meme kanseri; memede kitle; tümör belirteçleri

Abstract

EVOLUTION OF DIAGNOSTIC SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF DR-70 ELISA TEST IN MALIGN AND BENIGN BREAST DISEASES

OBJECTIVE. Breast cancer is the most frequent type of cancer among the female population caused mortality at most. The difference between early and advanced diagnosed tumor survival ratio is defined as 93% and 15% respectively. Thus, in order to provide early diagnosis, biomarker researches among all screening methods, has the highest diagnostic sensitivity and specificity, become more important. This study focuses on the importance of serum DR-70 researches over the discrimination of benign and malign breast lesions

METHODS. Totally 158 outpatient apply to İstanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital Department of General Surgery Breast Surgery Clinic investigated as prospective study between the dates March 22nd, 2016 and September 22nd, 2016. In this study, patients are grouped by malign disease, benign disease and control group. All patients' DR-70 blood test results are evaluated as well as demographics, imaging techniques and routine CEA, CA 15-3 and CA 125 biomarkers. Patients, who need histopathologic diagnosis and breast lesion, were performed a biopsy. Besides, patients' who decided to be operated due to breast mass are evaluated in regard to the type of operation and pathology reports. Obtained parameters are investigated referring to serum DR-70 level.

RESULTS. Among 158 patients, 39 patients are in malign group, 86 are in benign group and 33 are in control group. The highest serum DR-70 value in malign disease determined as statistically significant in comparison to other group of diseases ($p=0,001$). Regarding as evaluation results, to determine the malignancy, serum DR-70 cut-off value is calculated as $0,86 \mu\text{g/mL}$. For this cut-off value, the ratio of diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value equal to 43,59%, 90,91%, 85% and 57,7% respectively. In the meantime, there are non-significant relations determined in multivariable analysis in regard to serum DR-70 level together with size of

tumour, existence of tumour necrosis, existence of triple negative carcinoma, T and N staging, existence of lymphovascular invasion, existence of perineural invasion, ER, PR, Allred scoring system, existence and ratio of in situ component, the ratio of Ki67, E-cadherin, CerbB2 and histological grade. Besides, it's observed that DR-70 is an independent factor in discrimination of malignancy. In comparison to control group, increased CA 15-3 and CEA values calculated as statistically significant in malign disease patient group; $p=0,039$ and $p=0,019$ respectively.

CONCLUSION. Although studies involving a higher number of patients are needed, serum DR-70 test is considered to be a suitable biomarker, with high specificity and positive predictive values in differential diagnosis for breast cancer, in patients with breast masses.

Keywords: DR-70; breast cancer; breast lesion; tumour markers

İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiv
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 MEME HASTALIKLARI TARİHÇESİ	4
2.2 MEME EMBRİYOLOJİSİ	5
2.3 MEME ANATOMİSİ	6
2.3.1 Memenin Arterleri ve Venleri	8
2.3.2 Memenin Sinirleri	10
2.3.3 Memenin Lenfatik Sistemi	11
2.3.4 Aksilla	15
2.4 FİZYOLOJİ	18
2.5 MEME LEZYONLARI	20
2.5.1 Benign ve Proliferatif Lezyonlar	20
2.5.1.1 Fibroadenomlar (FA)	21
2.5.1.2 Kistler	23
2.5.1.3 Filloides Tümörü (Sistosarkoma Filloides, Periduktal Stromal Tümör)	24
2.5.1.4 Fibroadenolipom (Hamartom)	25
2.5.1.5 Lipom	25
2.5.1.6 Yağ Nekrozu ve Yağ Kisti	26
2.5.1.7 İntraduktal Papillom	26
2.5.1.8 Adenom	27
2.5.1.9 Galaktosel	28
2.5.1.10 Benign Fibrozisler	28
2.5.1.11 Adenozis	29
2.5.1.12 İntramamarian Lenf Nodları	29
2.5.1.13 Atipik Duktal Hiperplazi (ADH)	30
2.5.1.14 Atipik Lobuler Hiperplazi (ALH)	31
2.5.2 Malign Lezyonlar	31
2.5.2.1 Karsinoma İn Situ	32
2.5.2.2 İnvaziv karsinoma	34
2.6 MEME KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ	38
2.7 MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ	39
2.8 MEME KANSERİ TANISI	43
2.8.1 Fizik Muayene Bulguları	43
2.9 MEMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	44
2.9.1 Mamografi	44
2.9.2 Ultrasonografi (USG)	46

2.9.3	Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	46
2.9.4	Pozitron Emisyon Tomomgrafisi (PET)	47
2.10	MEME KANSERİNİN EVRELEMESİ	48
2.11	MEME KANSERİ TEDAVİ ŞEKİLLERİ	52
2.11.1	Mastektomi	53
2.11.2	Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)	53
2.11.3	Onkoplastik Cerrahi (OPC)	54
2.11.4	Radyasyon Tedavisi	55
2.11.5	Sistemik Kemoterapi ve Hormon Tedavisi	55
2.11.6	Aksiller Diseksiyon	61
2.12	MEME KANSERİ İLE İLİŞKİLİ BİYOMARKIRLAR	63
2.12.1	CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)	63
2.12.2	CA 125 (Cancer Antigen 125)	64
2.12.3	CEA (Cancer Embriyonic Antigen)	65
2.12.4	DR-70 (IPDP – Initial Plasmin Degradation Product)	66
3	YÖNTEM	68
3.1	ÇALIŞMANIN TASARIMI	68
3.2	TANIMLAR	68
3.3	ÇALIŞMA	69
3.4	İSTATİSTİK YÖNTEMLER	72
4	BULGULAR	74
5	TARTIŞMA ve SONUÇ	97
5.1	TARTIŞMA	97
5.2	TEZİN KISITLILIKLARI	105
5.3	SONUÇ	106
	Kaynaklar	107
	Etik Kurul Onay Formu	121

Şekil Listesi

2.1	Memenin glandüler yapısı	8
2.2	Memenin arteryel beslenmesi	9
2.3	Memenin sınırları	11
2.4	Memenin lenfatikleri	12
2.5	Aksiller Lenf Nodu Düzeyleri	15
2.6	Aksilla sınırları ve içindeki yapılar	16
2.7	Aksilla sınırları ve içindeki yapılar	16
2.8	Aksiller Diseksiyon Esnasında Dikkat Edilmesi Gereken Sınırlar	18
2.9	Fibroadenom	22
2.10	Fibrokistik meme	24
2.11	Filloides tümör mammografik görünümü	25
2.12	İntraduktal papillom	27
2.13	Lobüler karsinoma insitu	33
2.14	Duktal karsinoma insitu	34
2.15	Memenin paget hastalığı	37
2.16	İnflamatuvar meme kanseri mammografik görünümü	38
2.17	Dünya'da meme kanseri insidansı (100.000'de oranları)	38
2.18	T evrelemesi (AJCC 7. Edisyonuna Göre)	51
2.19	Patolojik N evrelemesi (AJCC 7. Edisyonuna Göre)	51
2.20	Koagülasyon ve fibrinolizis kaskadı	67
3.1	Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların DR-70 Standart eğri gra- fikleri	72
4.1	DR-70 Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı	80
4.2	Gruplara Göre DR-70 için ROC eğrisi grafiği	81
4.3	Gruplara Göre CA 125 Dağılımı	83
4.4	Gruplara Göre CEA Dağılımı	83
4.5	Gruplara Göre CA 15-3 Dağılımı	83
4.6	Malign Olgularda Patolojik Tiplerin Dağılımı	89

4.7 Malign Olguların T ve N Evrelemesine Göre Dağılımı 91



Tablo Listesi

2.1	Epitel meme lezyonları ve invaziv karsinoma gelişme riski	21
2.2	AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7. Edisyonuna Göre Meme Kanseri Evrelendirilmesi	49
2.2	AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7. Edisyonuna Göre Meme Kanseri Evrelendirilmesi	50
2.3	Meme Kanseri için TNM Evre Gruplaması	52
4.1	Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	75
4.2	Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	76
4.3	Gruplara Göre Mamografi Özelliklerinin Değerlendirilmesi	77
4.4	Gruplara Göre USG Sonuçlarının Değerlendirilmesi	78
4.5	Gruplara Göre MR Sonuçlarının Değerlendirilmesi	79
4.6	Gruplara Göre DR-70 Değerlendirilmesi	80
4.7	DR-70 İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	81
4.8	Gruplara Göre Tümör Markerlerinin Değerlendirilmesi	82
4.9	Gruplara Göre Lezyon Çapı, Biyopsi, Malignite ve Kitleye İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi	84
4.10	Malign Grupta Uygulanan Operasyon Tiplerinin Dağılımı	85
4.11	Gruplara Göre Opere Edilen Hastalarda Tümör Çaplarının Değerlendirilmesi	86
4.12	Malign Olgularda Serum DR-70 Değerleri ile Tümör Çapı Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	86
4.13	Malign Olguların Tümöre Ait Özelliklerinin Dağılımı	87
4.14	Malign Olguların Tümöre Ait Özelliklerinin Serum DR-70 Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi	88
4.15	Malign Grubu Olguların Serum DR-70 Değerleri ile TNM Evreleri, Lenfatik ve Perinöral İnvazyon Oranlarının Değerlendirilmesi	90
4.16	Malign Grubu Olguların Serum DR-70 Düzeyleri ile Allred Skorlama Sistemi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	91

4.17 Malign Grubu Olguların Serum DR-70 Düzeyleri ile İn situ Komponent, Tm Nekrozu, ER, PR, CerbB2, Triple Negatif Karsinom, Ki67, E-Kadherin ve Histolojik Grade Dağılımı Sonuçlarının Değerlendirilmesi	93
4.18 Gruplarda ve Tüm Olgularda DR-70 ile CA 125, CEA ve CA 15-3 Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	95
4.19 Gruplarda ve Tüm Olgularda DR-70 ile Yaş Değişkeni Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	96



Kısaltmalar

Ca	Kanser
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
BIRADS	Breast imaging-reporting and data system
USG	Ultrasonografi
MR	Magnetik rezonans görüntüleme
MLO	Mediolateral oblik
CC	Kraniokaudal
PET	Pozitron emisyon tomografisi
FDG	Fluoro-2-deoxy-D-glukoz
VCS	Vena cava superior
Ort	Ortalama
Ss	Standart sapma
Min	Minimum
Maks	Maksimum
μ g	Mikogram
ng	Nanogram
U	Unit
mL	Mililitre
SD	Standart deviasyon
ROC	Receiver operating characteristic
CA 125	Cancer antigen 125
CA 15-3	Cancer antigen 15-3
CEA	Carcinoembryonic antigen
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
SLNB	Sentinel lenf nodu biyopsisi
ALND	Aksiller lenf nodu diseksiyonu
Mm	Milimetre
Cm	Santimetre

Tm	Tümör
LN	Lenf nodu
PN	Perinöral
İs	İn situ
ER	Östrojen reseptörü
PR	Progesteron reseptörü
SERM	Selektif östrojen reseptör modülatörü
FISH	Florasın in situ hibridizasyon
DCIS	Duktal karsinoma in situ
LCIS	Lobuler karsinoma in situ
OKS	Oral kontraseptif
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Vb	Ve benzeri
TNM	Tümör/nod/metastaz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	The American Society of Clinical Oncology
MRM	Modifiye radikal mastektomi
MKC	Meme koruyucu cerrahi
OPC	Onkoplastik Cerrahi
Gy	Gray
NCI	National Cancer Institute
EGF	Epidermal growth faktör
NF- κ B	Nörofaktör kappa beta
Tc	Teknesyum
Ci	Curie
FS	Frozen section
FDP	Fibrin/fibrinogen degradation product
IPDP	Initial plasmin degradation product
HER2-Neu	Reseptör tirozin-protein kinaz erbB-2

Kısaltmalar

u - PA	Ürokinaz tipi plasminojen aktivatörü
TF	Doku faktörü
ERM	Ezrin/radiksin/moesin
MUC	Musin
TMB	Tetrametilbenzidin
HCl	Hidroklorür
IHC	İmmünohistokimya
RT-PCR	Reverse transkriptaz - polimeraz chain reaction
FA	Fibroadenom
ADH	Atipik duktal hiperplazi
ALH	Atipik lobuler hiperplazi
Ark	Arkadaşları

GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık, tüm dünya popülasyonunda ise akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen malignansidir (1). Tüm kadın malignansilerinin %23'ünü oluşturmakla birlikte verilere göre her 8 kadından 1'inin meme kanseri ile karşılaşacağı öngörülmektedir (2). Meme kanseri Türkiye' de %24.1'lik oranla kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, sosyokültürel düzey arttıkça meme kanseri insidansı da artmaktadır. Bölgelerimize göre baktığımızda, doğu bölgelerimizde 20/100.000 olan meme kanseri insidansı 40-50/100.000 düzeylerine çıkmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan çalışmalarda, kadınlarda yaşam boyu meme kanseri görülme riski %12,3 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, hayat boyu meme kanseri nedeniyle ölüm riski %3,6 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 40-55 yaş arası kadınlarda meme kanseri en önemli ölüm nedeni olarak belirlenmiştir (4).

Meme kanserinin erken teşhisinin sağkalıma olan ciddi katkısı nedeniyle kadınların kendi kendini periyodik olarak muayene etmesi ve tarama testlerine katılmaları önerilmektedir (5). Burada hekim tarafından yapılan periyodik olarak meme ve aksillanın fizik muayenesi ve görüntüleme yöntemlerinin etkin olarak kullanılması önem kazanmaktadır. Erken teşhis için yapılan tarama metodları, toplumsal bilinçlenme ve farkındalığın sağlanması ve multidisipliner yaklaşım sayesinde sağkalım oranları ciddi şekilde artmış olup mortalite oranlarının %30-50 oranında azaltılabileceği öngörülmektedir (6, 7).

Meme kanserleri morfolojik, klinikopatolojik, hormonal reseptörler, hücresel orijin ve immünohistokimyasal yapıları açısından farklılık göstermekte olup çeşitli subgruplarda incelenmektedir (8).

Meme kanserinde biyomarker olarak MUC1 geni ilişkili CA 15-3, CA 125, CA 27-29 (9), bir hücre adezyon proteini olan CEA (10) ve bir proto-onkogen olan

HER2-Neu (11) ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu biyomarkerların duyarlılık ve özgüllük açısından kısıtlılıkları nedeniyle meme kanseri tanısında direkt kullanılacak bir biyomarker henüz mevcut değildir. Ayrıca kombine biyomarker ölçümlerinin de yüksek maliyeti sınırlama yaratmaktadır (12).

CA 15-3; MUC1 geninin ürünü olan bir glikoprotein olup, adezyon, immünite ve metastazdan sorumlu tutulmaktadır (13). CA125; MUC16 olarak da bilinen bir glikoprotein olup tümörögenesis ve tümör proliferasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (14, 15). CEA yapısal olarak büyük oranda glikoproteinlere benzer ve hücre adezyonunu sağlar. Fetal dönemde gastrointestinal dokuda sentezlenir, doğum itibarıyla ise yapımı durur. Ciddi sigara içicilerde de arttığı bildirilmiştir (16). Tüm bu tümör markerlarının önemli bir dezavantajı da kolorektal, gastrik, akciğer ve pankreas kanseri gibi birçok kanser türlerinde yüksek düzeylerde saptanabilmeleridir (17).

Kanser hücreleri, koagülasyon kaskadını ve fibrinolizisi direkt etkileyerek fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri (FDP) konsantrasyonunu arttırmaktadır. Kanserli hastalarda, organizma kanserin yayılımını önlemek adına bir fibrin ağı oluşturarak kanserli dokuyu sınırlamaya çalışırken aynı zamanda fibrin ağı sürekli yıkıma uğramaktadır. Yani, kanser varlığında hem koagülasyon sistemi hem de trombolitik sistem aktive olmaktadır. Bu nedenle kanser tanısında hem fibrin hem de fibrin yıkım ürünlerin saptanmasının yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Aynı kaskadın meme kanserinin tüm histolojik tiplerinde de etkin olduğu bilinmektedir (18, 19).

Çeşitli kanser tipleri üzerine yapılan klinik çalışmalarda kanserin erken evrelerinde aktive olan fibrin/fibrinojen degradation product (FDP) olan initial plasmin degradation product (IPDP) yani DR-70'in bir tümör belirteci olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. DR-70 kolay uygulanabilmesi, non-invaziv bir kan testi olması yanı sıra, yapılan çalışmalarda kolorektal, akciğer, meme ve mide kanserlerinde yüksek spesifisite ve sensitivite oranlarına sahip olduğu gözlemlenmiştir (18, 20).

Bununla birlikte CEA, CA 15-3 ve CA 125 gibi serum DR-70 düzeyi içinde şüpheli meme lezyonlarında meme kanserinin saptanmasındaki etkinliğini

ortaya koyan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada serum DR-70 düzeylerinin tümörögenez, meme kanseri gelişimi ve meme kanseri olgularındaki tanısal ve prognostik değeri ve meme kanseri saptanan hastaların histopatolojik bulguları ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

2.1. MEME HASTALIKLARI TARİHÇESİ

Meme, vücutta göz ve elle ulaşılması kolay organlardan biri olduğundan ortaya çıkan patolojik değişiklikler ilk çağlardan beri insanların ve hekimlerin dikkatini çekmiştir. Meme hastalıklarını konu alan ilk yazılı kayıtlara eski Mısır'da rastlanmıştır. Teb şehrinde 1862 yılında Edwin Smith tarafından bulunan papiruslar, M.Ö. 3000 yıllarına aittir. 48 vaka içeren bu belgelerde apse, travma, infekte yaralar ve tümör hakkında bilgiler verilmiştir. Vakalardan 8'inde sert, dokunulduğunda soğuk, sıvı içermeyen bu nedenle apse ve inflamasyonlardan ayrılan lezyonlar tariflenmiş ve bu vakaların tedavi olanağının bulunmadığı belirtilmiştir. Tariflenen sekiz vakanın kanser hastası olması muhtemeldir. Bir hastada yanan bir odunla koterizasyon denenmiştir. Fakat M.Ö. 1500 yılına ait Eber papiruslarında meme kanserine ait herhangi bir kayıta rastlanmamıştır.

İlk kez İskenderiyeli Leonides M.S. 100. yıllarda birbirini izleyen kesi ve koterizasyon ile sağlam meme dokusu ile birlikte tümörlü dokuyu çıkarmıştır. Ebu Kasım (10.yy), Mondeville (13.yy) ve Lanfranc, Leonides'in tekniğini geliştirmişlerdir (21).

16. ve 17. yy'da Fabry sıkıştırarak meme amputasyonu yapan bir alet geliştirmiş ve daha sonra Arceo ilk kez memenin cerrahi yolla çıkarıldığı mastektomi ameliyatını tarif etmiştir. Cabrol bu müdahaleye büyük pektoral kasın çıkarılmasını eklemiştir. Kısa bir süre sonra ise Severinus tarafından koltuk altı diseksiyonu uygulanan cerrahi prosedüre eklemiştir (22).

Halsted'in 19. yy.'ın sonlarında; meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu savunarak tümörlü bölgenin ve bölgesel lenf ganglionlarının alınmasının tedavi için yeterli olduğunu belirtmiştir. Halsted, Halsted mastektomisi olarak da bilinen radikal mastektomiyi tariflemiştir. Bu görüş doğrultusunda

uygulanan meme ameliyatları tüm dünyada uzun yıllar kullanılmıştır, ancak meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunun ispatlanması takiben uygulan yöntemler değişiklik göstermiştir. Daha sonra, bir yandan cerrahi uygulanan kısımlar genişletilirken (geniş radikal mastektomi) diğer bir yandan da modifiye radikal mastektomi (MRM), basit mastektomi gibi sınırlı meme amputasyonları uygulanmaya başlanmıştır (23).

1940'lı yıllarda başlayan meme koruyucu ameliyatlar, ameliyat sonrası memenin ışınlanması gerektirmekteydi. O dönemki ışınlama tekniklerinin komplikasyonları nedeniyle, memenin korunmasına yönelik uygulanan cerrahi yöntemler uzun süre yaygın kullanım alanı bulamadı.

Günümüzde Co 60 ve lineer akseleratör gibi mega voltaj ünitelerinin kullanıma geçmesi ile meme koruyucu ameliyatlar yaygın olarak uygulanmaktadır (21, 22). Meme hastalıkları ile ilgili çalışmalar günümüzde de devam etmekte; şifa veya uzun hastaliksız sağkalım amaçlarından ödün vermeden, daha iyi kozmetik sonuç ve daha iyi yaşam kalitesi hedefleri ışığında memeyi koruma, sınırlı rezeksiyon, aksiller küraj ve meme rekonstrüksiyonlarının eş zamanlı uygulanması gibi modern görüşler desteklemektedir.

2.2. MEME EMBRİYOLOJİSİ

Meme gelişimi embriyonal hayatın 6. haftasında gövdenin antero-lateralindeki ektodermden epidermisin altındaki mezenşime doğru solid büyümesi ile başlar. Bu değişimler mezenşimden gelen indüktif etkiye cevap olarak ortaya çıkar. Meme tomurcukları, aşağıya doğru büyüyen kalın meme çıkıntılarında gelişir. Bu çıkıntılar, ektodermin kalınlaşmış şeritlerinin koltuk altından inguinal bölgeye kadar olan uzantılarıdır ve meme kristası adını alır (Crista mammaria). Meme çıkıntıları normalde göğüslerin geliştiği pektoral alanda kalıcı olur. Daha sonra kalınlaşan ektodermden derininde mezoderme çöküntüler oluşarak meme taslağı gelişir. Yedinci haftadan sonra, meme kristasının sadece bu çöküntülerinin olduğu yerlerde meme gelişir. Kısa sürede her primer meme tomurcuğu birkaç sekonder meme tomurcuklarını meydana getirir ve bunlar büyüyerek süt kanalları ve dallarını oluştururlar. Varyasyonel olarak süt kristası boyunca rudimenter bezler

gelişebilir. Fetal hayatın geri kalan döneminde epitel hücreleri tela subcutaneada yavaş yavaş çoğalarak belirgin hale gelir (24, 25).

Meme glandı süt üretimi gibi önemli bir görev üstlenen modifiye apokrin salgı bezidir. Kadın genital sisteminin sekonder karakterleri arasında yer alır. Salgıladığı süt sayesinde yeni doğanın beslenmesi sağlanır. Erkeklerde rudimenter olarak bulunur. Genç erişkin kadınlarda büyük oranda toraks ön duvarında yer almakla birlikte her bireyde laterale ve aksiller bölgeye uzanım gösterebilir. Vertikal olarak 2-3. kosta seviyesinden 6. kosta seviyesine kadar, transvers olarak medialde sternum kenarından orta aksiller çizginin lateraline kadar uzanır. Üst dış kadranın küçük bir uzantısı pektoralis majör kasının alt dış kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır ve derin fasya boyunca aksillanın apeksine kadar uzanım gösterebilir. Bu bölge aksiller kuyruk olarak tanımlanmaktadır (25).

2.3. MEME ANATOMİSİ

Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (26). Memeler 2 ile 7. kaburgalar arasında yer alırlar. İçte sternumun kenarından dışta ön ve orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar.

Memenin üst dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler eleman içerdiği için bu kadranda selim ve habis meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru bir uzantısı vardır. Buna "Spence'nin aksiller kuyruğu" denilir. Bu yapı derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır. Memede oluşan tüm fizyolojik olaylar koltuk altı kuyruğunda da kendini gösterir.

Memenin yukarı aşağı çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı 5-7 cm'dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gram, laktasyonda ise 400-500 gram kadardır (27). Memenin çapları ve sınırları kadından kadına değişebileceği gibi aynı kadında da gebelik, emzirme, şişmanlama, zayıflama ve yaşlılık nedeniyle farklılık gösterebilir.

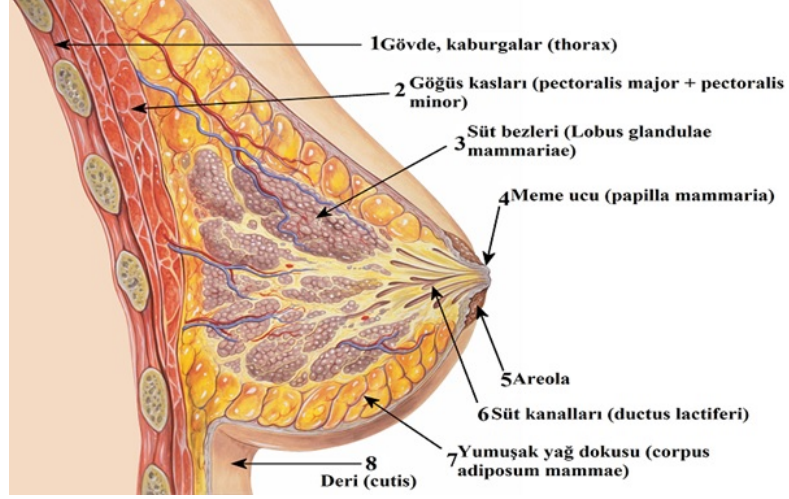
Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdiğinden rengi koyudur. Rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (28).

Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri vardır. Kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur. Montgomery bezleri areolada küçük kabartılar halinde görülürler. Memede meme dokusundan çevreye doğru uzanan dış gibi fibröz çıkıntılar mevcuttur.

İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasyal septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmişlerdir (29). Bu ligamanlar yüzeyde; yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derinde de yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır (30). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir.

Gelişmiş meme; asinüsler, duktuslar, ve stromal elamanlardan oluşmuştur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. İçleri küboid veya silendirik epitel ile döşelidir. Dışı ise bağ dokusu, kan ve lenf damarları ile sarıdır. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüsler de lobları oluşturur. Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur (26, 28, 31, 32). Her lob da 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Genç kadınlarda sayıları fazla ve büyük görünümündedirler. Menapozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca birkaç asini içeren küçük üniteler şekline dönüşürler.

Memede süt kanalları sistemi asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Memenin glandüler yapısı

Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır (33). Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar. Aktif olmayan bir memede ampulla dökülmüş epitelyum hücrelerinin artıklarıyla doludur ve bunlar duktus ağzlarını bir tıkaç gibi kapatırlar. Her bir lobu drene eden laktifer duktusların çapı 2-4 mm. ve subareolar bölgedeki laktifer sinüslerin çapı da 5-8 mm.'dir (32).

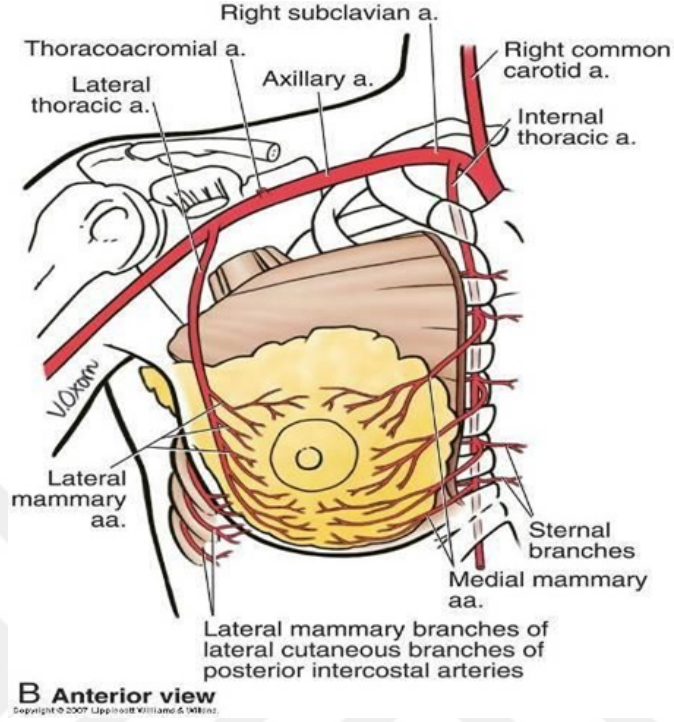
2.3.1 Memenin Arterleri ve Venleri

Meme kanlanması oldukça iyi olan bir organdır. Memenin arteriyel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları şunlardır (26, 30) (Şekil 2.2):

1. İnternal mamarien arterin ön perforan dalları (Subclavian arterin yan dalı)
2. Lateral torasik arter (Eksternal meme arteri) (Aksiller arterin dalı)
3. Torako akromial arterin pektoral dalı (Aksiller arterin dalı)
4. Supreme torasik arter (Aksiller arterin dalı)
5. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları

6. Subskapuler arter (Aksiller arterin en büyük dalı)

7. Torakodorsal arter



Şekil 2.2: Memenin arteriyel beslenmesi

Memenin yaklaşık %60'ı, özellikle medial ve santral kısımları, internal mamarian arterin ön perforan dalları ile beslenir (31). Subklavian arterin bir yan dalı olan internal mamarian arterin ilk dört ön perforan dalları sternumun kenarı yakınında buldukları interkostal aralık seviyesinde göğüs duvarını delerek pektoralis major kasını geçerler ve memenin iç kenarına ulaşırlar.

Memenin yaklaşık %30'u, özellikle üst ve dış kadrantları, lateral torasik arterden kanlanır (31). Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar ve memenin lateral kısmına ulaşır. Torakoakromial arterin pektoral dalları da memenin kanlanmasında rol oynar.

Torakoakromial arter pektoralis minörün üst kenarı hizasında aksiller arterden çıkar. Aksiller arterin en üst torasik dalı (supreme torasik arter) genellikle göğüs duvarının kanını verir, ancak memeye giden dalları da mevcuttur. Posterior interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memeye

kan verirler. Subskapuler arter aksiller arterin en büyük dalıdır. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerlerken torakodorsal arter adını alır. Bu arter latissimus dorsi ve serratus kaslarını besler. Mastektomi esnasında bu arteriyel dallarda ve onlara eşlik eden venlerde bir kanama olursa bunun kontrol edilmesi çok zor olacaktır. Bundan dolayı bu bölgeye “kanlı köşe” ismi verilmiştir. Torakodorsal arter memenin kanlanmasında önemli bir rol oynamaz; ancak sıklıkla metastaz içeren santral ve skapular lenf nodülleri ile çok yakın ilişkileri olduğundan aksiller disseksiyon sırasında bu artere dikkat edilmelidir.

Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin de yolculuğunu dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler (23, 32). Buna göre:

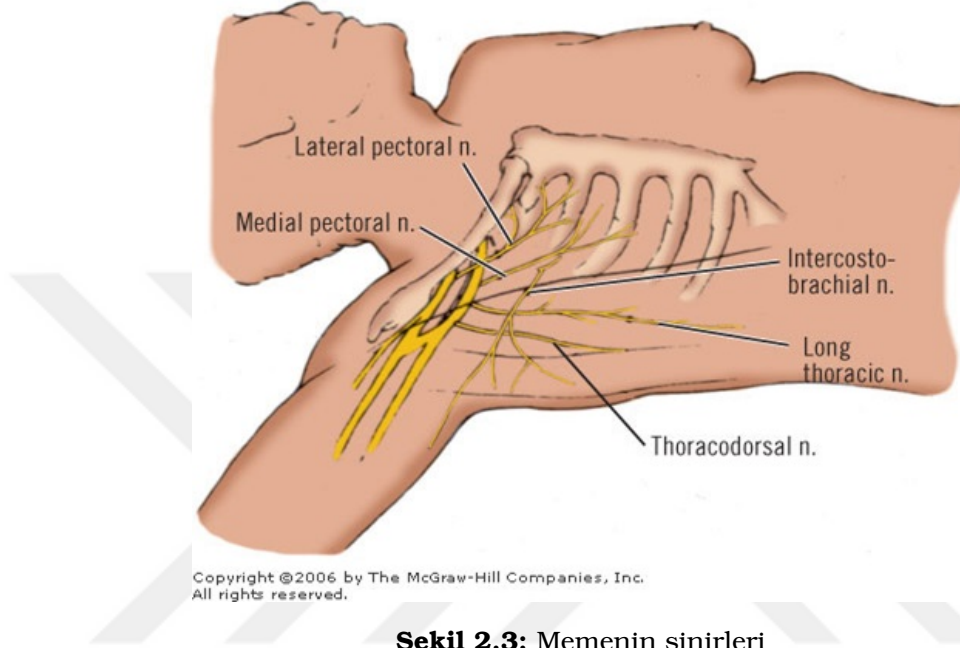
1. İnternal mamarian ven - İnnominate ven - Vena Cava Superior (V.C.S) – Akciğer Kapiller Ağı
2. Aksiller ven - İnnominate ven - V.C.S. - Akciğer kapiller ağı
3. İnterkostal venler - Azygos venleri - V.C.S. - Akciğer kapiller ağı
4. İnterkostal venler - Vertebral venöz pleksuslar – Vertebra metastazları

Batson teorisine göre kaydedilen bu son ilişki sonucunda; içinde kapakçık olmayan sistemde basıncın da düşük olması nedeniyle retrograd kan akımı kolayca oluşur. Böylece meme kanserindeki metastatik elemanlar vertebralarda retrograd olarak metastaza neden olabilirler.

2.3.2 Memenin Sinirleri

Memenin duyuşal inervasyonu başlıca 2, 3, 4, 5 ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır (32, 34). İnterkostobrakial sinirler, T2'nin kutanöz sensöryal dallarıdır. Üst iç kol, aksilla ve üst dış kadran memeyi innerve ederler. Kesilmesi durumunda üst kol medial bölümünde hipoestezi gelişebilir. Ayrıca aksillada ve hemitoraksta irreversibl denervasyon gelişebilir. Aksiller disseksiyon sırasında genelde skapular ve santral lenf nodlarına yakın seyreden nervus torakodorsalisin hasarı durumunda latissimus dorsi kasında

paralizi gelişir. Bu durum kolun adduksiyon ve içe rotasyonunda ciddi kısıtlılığa sebep olabilmektedir. Bir diğer dikkat edilecek sinir ise serratus anterior kasını innerve eden nervus torasikus longustur (Charles Bell siniri) (Şekil 2.3). Aksiller diseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi serratus anteriorun felcine ve “*skapula alata*” durumunun ortaya çıkmasına neden olur (30).



Şekil 2.3: Memenin sinirleri

2.3.3 Memenin Lenfatik Sistemi

İki grup altında incelenebilir:

1. Yüzeysel lenfatikler (Deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)

Memenin Yüzeysel Lenfatikleri:

Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Meme embriyolojik olarak ektodermden köken alır. Bundan dolayı lenfatik yapısı diğer bölgelerdeki deri eklerinininkine uymaktadır. Bu bölgede başlıca iki adet lenf ağı bulunmaktadır:

- a) Subepitelyal veya papiller pleksus
- b) Subdermal lenfatik pleksus

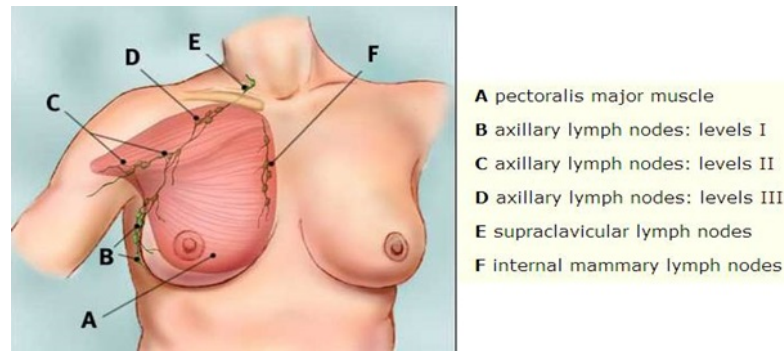
Subepitelyal pleksusda kapak yoktur ve lenf akımı herhangi bir yönde olabilir. Subdermal pleksusda kapak mevcuttur ve akım tek yönlüdür. Areolanın altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

Memenin Derin Lenfatikleri:

Laktifer duktusların lenf damarları (periduktal lenfatikler) meme lobüllerinin civarında ince bir şebeke oluştururlar. Bu şebekeden çıkan birçok toplayıcı lenfatik trunkus mevcuttur (Şekil 2.4). Bu trunkusların yani memedeki lenfatik yayılımının esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. En son Halsel, lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin sentrifugal olarak areolar bölgeden aksilaya doğru seyrettiğini göstermiştir (35).

Bugün kabul edilen görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammar lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve internal meme lenf nodüllerine doğru olduğudur.

Hultbarn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au 198) injeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler memedeki lenfin yaklaşık % 97'sinin aksiller nodüllere ve % 3'ünün internal meme zincirine aktığı kanaatine varmışlardır (36).



Şekil 2.4: Memenin lenfatikleri

Aksiller Lenf Nodülleri

Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmasına karşın, tarifi

kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir (37). Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ila 40 arasında değişir (26).

Eksternal meme nodülleri (anterior ya da pektoral grup): Lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarının altında bulunur. Bu lenf nodüllerinden çıkan efferent lenfatikler büyük ölçüde santral lenf nodüllerine ve kısmen de subklavikuler lenf nodüllerine giderler.

Skapular nodüller (posterior veya subskapular grup): Bu nodüller subskapular venin aksiller trunkusa döküldüğü noktadan bu damarların latissimus dorsi kası ile birleştiği yere kadar ulaşır ve lateral göğüs duvarında bulunurlar. İnterkostobrakial sinir (2. İnterkostal sinir) ve latissimus dorsiyi inerve eden torakodorsal sinir skapular nodüllerin içinden geçerek seyrederler. Aksiller disseksiyon esnasında; bu sinirleri kendilerine komşu olan ve metastaz içerme olasılığı bulunan lenf nodüllerinden ayırarak korumaya çalışmak gereksizdir. Zira sinirlerin ameliyat esnasında kesilmesi önemli bir sakatlığa neden olmaz.

Santral nodüller: Aksillanın merkezindeki oldukça büyük lenf nodülleridir. Bundan dolayı en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Çok defa diğer grupların lenf drenajı santral nodüllere olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur.

İnterpektoral (Rotter) nodüller: Bu nodül grubu 1-4 lenf nodülü içerir ve pektoralis major ve minör kasları arasında bulunur.

Aksiller ven nodülleri (lateral grup): Bu nodüller aksiller venin distal kısmı boyunca ve bu venin iç tarafında veya arkasında bulunurlar. Aksiller disseksiyonda aksiller venin fasyal kılıfının çıkarılması uygulaması gereksizdir.

Subklavikuler nodüller (apikal grup): Bu lenf nodülü grubu aksillanın en tepesinde torakoakromiyal venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur. Haagensen'e göre subklavikuler lenf nodüllerinde metastaz varsa olgu 'inoperable' dir ve radikal bir ameliyat yapmak mümkün değildir (30).

Subklavikuler lenf nodüllerinden çıkan lenfatik damarlar arasında bağlantılar mevcuttur ve bunlar pleksus oluştururlar. Bu lenfatik pleksuslardan da bir veya daha fazla sayıda büyük lenfatik trunkus (subklavikuler lenfatik trunkuslar) doğar.

Mamaria İnterna Lenf Yolu: Mamaria interna lenf yolu diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır (30). Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki yerlerden lenf sıvısı gelir:

- a) Ligamentum falsiform yoluyla karaciğerin ön-üst kısmından,
- b) Diyafragmanın ön kısmından,
- c) Rektus abdominis kasının üst kısmından,
- d) Rektus kılıfından,
- e) Meme glandının alt-iç kadranından.

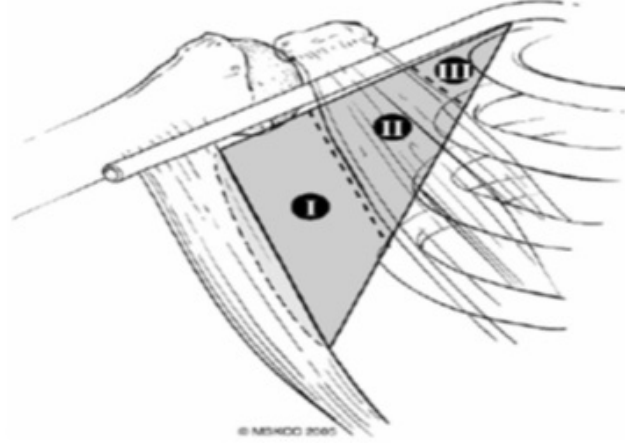
Preperikardial lenf nodüllerinden çıkan mamaria interne lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında seyrederek yukarı doğru giderler. Memeden mamaria interna lenf yollarına giden esas lenfatikler memenin derin yüzünden ve meme glandının iç kısmından doğarlar. Bunlar pektoral fasya üzerinde bulunurlar veya bu fasyayı delerek pektoralis major kasına girerler. Perforan damarların dalları ile birlikte iç tarafa doğru seyrederler. İnterkostal aralıkların iç uçlarındaki mamaria interna lenf nodüllerinde sonlanırlar.

Cerrahlar memeyi drene eden lenf nodlarını üç düzeyde değerlendirirler. Lenf nod grupları pektoralis minör kası ve aksiller ven ile olan ilişkilerine göre üç düzeye ayrılıp isimlendirilmiştir (Şekil 2.5) (38).

Düzye I lenf nodları; pektoralis minör kasının dış yanında, aksiller venin altında yer alırlar.

Düzye II lenf nodları; pektoralis minör kasının arkasında, aksiller venin iç tarafında yer alırlar.

Düzye III lenf nodları; pektoralis minör kasının iç kenarı ile 1. kot arasında uzanan apikal nodları içerir.



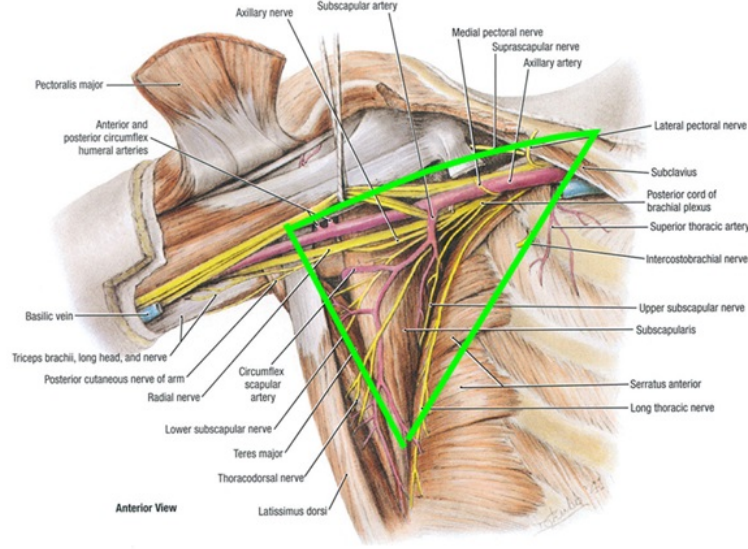
Şekil 2.5: Aksiller Lenf Nodu Düzeyleri

2.3.4 Aksilla

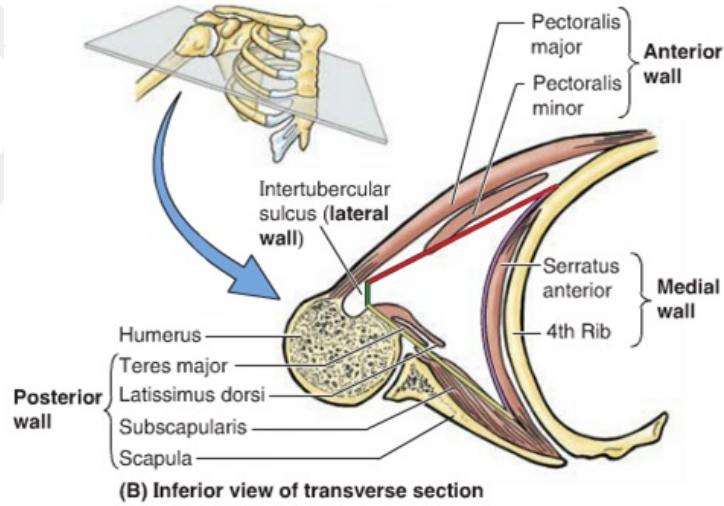
Yüzleri birbirine eşit olmayan bir piramide benzetilebilir (32). Piramidin üç yüzü ve aksillayı kapatan cildin oluşturduğu bir de tabanı vardır. Piramidin tepesinde serviko-aksiler kanal adı verilen bir açıklık bulunmaktadır. Boyun bölgesinden gelerek kola giden damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Piramid şeklindeki aksillanın tabanını, hemen cildin altında bulunan aksiller fasya yapar.

Aksillanın ön duvarının cerrahi anatomi bakımından önemi büyüktür. Pektoralis major ve minör kasları ve bunların fasyaları bu duvarı oluşturur. Pektoralis minör kası kuvvetli bir fasya tabakası ile çevrelenmiştir. Kostokorokoid fasya olarak isimlendirilen bu yapı aksillanın tam bir disseksiyonu için mutlaka kesilmelidir.

Aksiller boşluğun iç duvarı; kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası tarafından oluşturulur. Aksillanın arka duvarı esas olarak subskapuler ve latissimus dorsi kasları tarafından oluşturulur. Latisimus dorsi kası yalnız aksiller boşluğun arka duvarının bir kısmını oluşturması bakımından değil, aynı zamanda ön kenarının mastektomide aksiler disseksiyonun sınırını göstermesi bakımından önemli bir yapıdır (Şekil 2.6), (Şekil 2.7).



Şekil 2.6: Aksilla sınırları ve içindeki yapılar



Şekil 2.7: Aksilla sınırları ve içindeki yapılar

Aksillanın İçindeki Yapılar

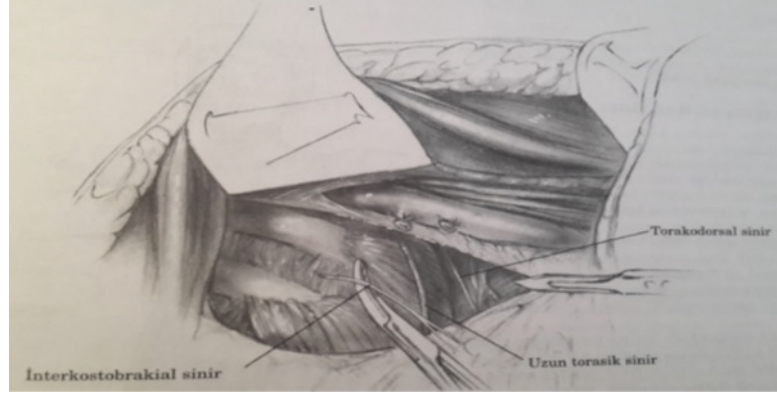
Aksiller damar sinir demeti, aksillanın tepesinden geçtikten sonra üst tarafta ilerleyerek kola kadar gelir. Bu demetin içinde aksiller arter, aksiller ven ve brakial pleksus bulunur. Brakial pleksusa ait elemanların meme ile fazla bir ilgileri yoktur. Buna karşın aksiller ven cerrahi açıdan çok önemlidir. Aksiller diseksiyon esnasında aksiller veni çevreleyen fibröz kılıfın ve bu kılıf içinde bulunan lenf nodüllerinin birlikte çıkarılması gerekir. Aksiller ven aksiller arterden ve sinir demetlerinden oldukça uzakta bulunur.

Aksillada brakial pleksustan iki önemli yan dal ayrılır. Bunlar serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir (n.torasikus longus, Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden torakodorsal sinirdir (n. thoracodorsalis).

Serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir veya Bell'in eksternal respiratuar siniri aksillanın medial kısmında, göğüs duvarına komşu olarak seyreder. Bu kas omuz adduksiyonu ve kolun ekstansiyonu sırasında skapulanın göğüs duvarına fiksasyonunu sağlamada önemlidir. Eğer kesilir ise kanat skapula deformitesine neden olabilir. Bu nedenle aksiller diseksiyon esnasında mutlaka korunmalıdır.

Aksiller diseksiyon esnasında karşılaşılan ikinci büyük sinir torakodorsal sinirdir. Bu sinir aksillanın lateral kenarından latissimus dorsi kasına girer. Brakial pleksusun posterior kordundan çıkar ve aksiller venin altından uzun torasik sinirin giriş yerine yakın olarak aksiller boşluğa girer. Daha sonra latissimus dorsinin medial yüzüne doğru aksillayı çaprazlar. Aksiller diseksiyon esnasında korunur. Pektoralis minor kasının lateral kenarı civarındaki örtülü nörovasküler bant pektoralis major kasını innerve eder. Cerrahlar tarafından pozisyonu nedeniyle lateral pektoral sinir olarak adlandırılan bu sinire anatomistler tarafından medial pektoral sinir adı verilmektedir. Bu pektoral nörovasküler bandın hemen üstünde aksiller ven bulunmaktadır. Standart aksiller diseksiyon esnasında bu bant korunmalıdır.

Geniş sensoriyal interkostobraakial ya da brakial kutanöz sinirler aksiller alanı kapsar ve aksillanın posterior kenarı boyunca üst kolun alt yüzünü ve göğüs duvarı cildinin sensoriyal innervasyonunu sağlar. Bu sinirlerin kesilmesi durumunda cildin bu alanlarında anestezi oluşur. Post operatif dönemde hastaların bir kısmında bu sinirlerin yaralanması neticesinde gelişen sensoriyal denervasyona bağlı olarak kronik ve rahatsız edici bir ağrı sendromu gelişebilir. Çoğunlukla aksiller diseksiyon esnasında bu sinirler de korunur (39, 40) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8: Aksiller Diseksiyon Esnasında Dikkat Edilmesi Gereken Sinirler

2.4. FİZYOLOJİ

Meme glandı, parankimatöz doku, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu (stroma) ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir.

Asinüslerin lümeni tek sıralı kübik ya da silindirik epitel ile döşelidir. Lümen epitelinin altında myoepitel hücreleri bulunur. Asinüsün en dışında ise bazal membran mevcuttur. İçteki silindirik hücreler süt salgısından sorumludur. Myoepitel hücreleri ise kasılarak sütü asinüslerden kanallara iterler.

Meme gelişmesi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolü altındadır (41).

Meme üzerine etkili bu hormonların etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Bazı hormonların insanda in vivo etkileri kesin değildir. Kesin olan östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını oluşturduğudur (42).

Östrojen'in meme üzerine etkisi sitoplazma ve çekirdekteki reseptörlere bağlanması ile görülür. Sitoplazmadaki reseptörlerin yoğunluğu adet siklusuna göre değişiklik gösterir. Hamileliğin son döneminde ve lohusalığın ilk döneminde artar. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen hem de progesteron uyarır.

Prolaktin olmadan östrojenin meme gelişimini başlatamayacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte hipofizi olmayan dişilerde östrojen replasmanı ile normal meme gelişimi sağlanmıştır. Laktasyon için ise mutlaka prolaktin gereklidir. Hamilelik sırasındaki yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri prolaktin salınımını baskılar. Plasenta çıktıktan sonra ani progesteron ve östrojen düşüşü ile laktasyonu başlatılır. Östrojen, memedeki prolaktin reseptörlerinin yoğunluğunu da kontrol eder. Östrojen meme epiteli, özellikle de duktal epitelin gelişiminde etkilidir (41).

Progesteron'un tek başına memeye etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiyasyonunda, lobülüs ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini de östrojen kontrol eder.

Prolaktin hipofizde yapılır. Hamileliğin son döneminde, doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. Meme hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Meme gelişiminin her safhasında önemlidir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Progesteronla birlikte lobülüs ve asinüs gelişmesini uyarır. Süt sekresyonunu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder.

Menstruasyonu hemen takip eden endometriyal proliferatif fazda meme stroması yoğun ve ödemlidir. Lobüller yalındır, mitozla rastlanmaz ve salgılama yoktur. Endometriyal salgılama fazında ise meme lobüllerinin hem büyüklüğü hem de sayısı artar. Epitelyal mitozlar ve ödem oluşur. Lümen içine salgılama başlar. Bu fazın geç devresinde aktif apokrin salgı olur. Menstruasyonun başlaması ile epitel dejenerasyonu ve döküntüsü ortaya çıkar. Mitozlar azalır veya durur, stroma yoğunlaşır. Menarşla başlayan bu değişiklikler artarak ya da azalarak menapoza kadar devam eder.

İlerleyen yaşla beraber meme, glanduler elemanlarını kaybetmeye başlar ve bunların yerini yağ dokusu alır. Menapozla beraber bu kayıp hızla artar ve atrofi, dejenerasyon ve dehiyalinizasyon sonucu meme bezlerinde büyük kayıplar meydana gelir. Bu kayıpların yerini yağ dokusu alır. Gebelikte hem östrojen hem de progesteron kanda yükselir. Bu hormonlar asinüslerin ve

duktusların epitellerinde artışa yol açar ve meme büyümeye başlar. Kanda ayrıca plasental laktojen de artmaya başladığından meme büyümesi daha da hızlanır.

2.5. MEME LEZYONLARI

2.5.1 Benign ve Proliferatif Lezyonlar

Memenin benign histolojik değişiklikleri çok sayıda çalışmada sınıflandırılmıştır. Bu değişiklikler genellikle 20 ile 50 yaşlar arasındaki premenapozal kadınları etkiler (43) (Tablo 2.1). Benign histolojik değişiklikler proliferatif olmayan lezyonlardan atipisiz ve atipili proliferatif lezyonlara uzanan geniş bir grubu kapsar. Proliferatif olmayan değişiklikler kanser riskini belirgin olarak artırmazlar. Proliferatif hastalık riski hafif derecede artırırken atipili proliferatif hastalık orta dereceli risk artışı ile beraberdir (44).

Tablo 2.1: Epitel meme lezyonları ve invaziv karsinoma gelişme riski

Patolojik Lezyon	Relatif Risk (Yaşam Boyu Risk)
Proliferatif olmayan meme değişiklikleri	1 (%3)
Fibrokistik değişiklikler	
Duktal ektazi	
Kistler	
Apokrin değişiklik	
Hafif hiperplazi	
Adenozis	
Fibroadenoma-kompleks özellikleri olmayan	
Atipisiz proliferatif hastalık	1,5-2 (%5-7)
Orta derece veya florid hiperplazi	
Sklerozan adenozis	
Papilloma	
Kompleks sklerozan lezyon (radyal skar)	
Kompleks özellikleri olan fibroadenoma	
Atipili proliferatif hastalık	4-5 (%13-17)
Atipik duktal hiperplazi (ADH)	
Atipik lobuler hiperplazi (ALH)	
Karsinoma in situ	8-10 (%25-30)
Lobuler karsinoma in situ (LKIS)	
Duktal karsinoma in situ (DKIS)	

2.5.1.1 Fibroadenomlar (FA)

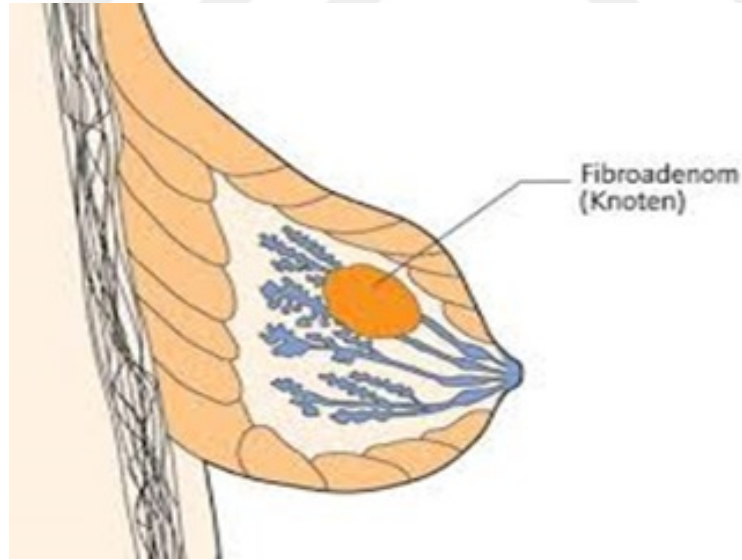
Memenin en sık görülen benign solid kitleleri fibroadenomlardır (Şekil 2.9). Tüm meme biyopsilerinin %40-50'sinin sonucu fibroadenomdur (45). Sıklıkla 20-30 yaşları arasında görülür. 50 yaş üzerindeki kadınlarda görülen meme lezyonlarının sadece %1,4'ü fibroadenom tanısı almaktadır (46).

Fibroadenomların etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Memenin gerçek tümörleri olmayıp normal lobüllerin hiperplazisi ve distorsiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Fibroadenomlarda bağ dokusu ve terminal duktal epitel dokusu olmak üzere iki kısım bulunmaktadır. Bunlardan asıl proliferasyon gösteren kısım bağ dokusudur. Bağ dokusunda gençlerde hücre miktarı, ileri yaşlarda ise hiyalin ve kalsifikasyon miktarı fazladır.

Adelosalarda hücresel içeriği yüksek, hızlı büyüyen fibroadenomlar juvenil fibroadenomlar olarak isimlendirilir. Daha ileri yaşlarda hızlı çoğalan hücreler ve hızlı büyüyen kitle görüldüğünde palpasyon ve sonografik bulguları fibroadenoma çok benzeyen filloides tümör olasılığı akla getirilmelidir.

Fibroadenomlar, fizik muayenede mobil, iyi sınırlı, yuvarlak ya da lobüle kitleler şeklinde palpe edilirler. Çoğu ağrısızdır. Fibroadenomlardan malignite gelişme riski olmadığı bilinmektedir. Ancak literatürde çok az sayıda da olsa fibroadenomdan meme kanseri gelişmiş olgular bildirilmekte ve en sık görülen türünün de %65 oranıyla lobüler karsinom olduğu belirtilmektedir (47).

Fibroadenomlar mammografide iyi sınırlı, oval, yuvarlak ya da lobule şekilli dansiteler olarak izlenirler. Karakteristik olarak çevre dokulardan keskin bir sınırla ayrılırlar. Oval ya da yuvarlak bir kitle lezyonu %98 olasılıkla benign olarak düşünülür. Fibroadenomların kalsifikasyon paterni patognomonik olup genellikle kaba, patlamış mısır benzeri ya da 2 mm'den büyük biçimsiz kalsifikasyonlar şeklindedir. Çok nadir de olsa lineer, granüler ya da pleomorfik kalsifikasyonlar da görülebilmektedir.



Şekil 2.9: Fibroadenom

Fibroadenomlar USG'de çevre dokudan keskin sınırla ayrılan, düzgün sınırlı, oval şekilli homojen eko yapısına sahip kitleler olarak izlenirler. Küçük boyutlardaki fibroadenomlar oval ya da yuvarlak şekilde izlenirken, büyüdükçe lobülasyon gösterebilmektedirler. Fibroadenomların transvers

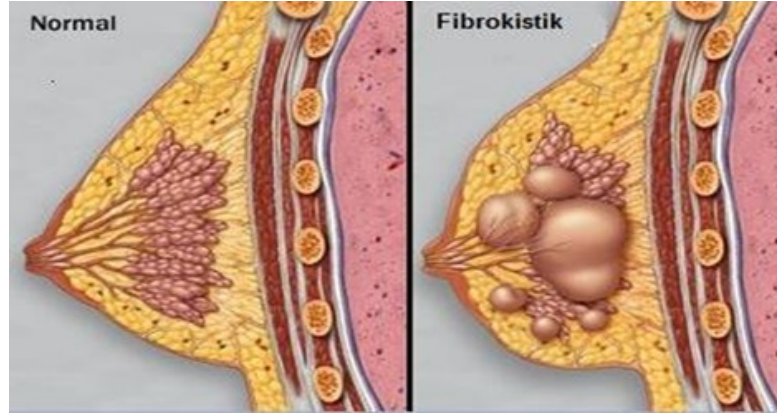
boyutu ön-arka boyutundan genellikle büyüktür. Genellikle malignitelerden daha ekojen, yağ dokusundan ise daha az ekojen olarak izlenirler. Yapıları homojen olup büyüdüklerinde nekrotik alanlara bağlı olarak heterojen görülebilmektedir. Kitlenin arkasında hafif akustik güçlenme izlenebilmektedir. Akustik güçlenme, hücre miktarı fazla olan genç olgulardaki fibroadenomlarda daha sık görülür. Hiyalen matriks ya da kalsifikasyon derecesi fazla olan ileri yaşlı olgularda, kollajenin USG dalgalarını absorbe etmesi nedeniyle akustik gölgelenme daha sıktır. Bu nedenle bu olgularda malignite olasılığını dışlamak güç olabilir. Genellikle düzgün yüzeye sahip olduklarından lezyonun lateral kenarlarında kenar gölgesi izlenebilmektedir. USG'de de mobil kitleler olup proba bastırılırsa komprese olabilirler. Bu özellik atipik lezyonların tanısında yararlıdır.

2.5.1.2 Kistler

Meme kistleri kadın meme dokusunda en sık izlenen lezyondur. Kistler histolojik olarak, periferik duktal segmentlerin lokal genişlemesi ve sıvı ile dolması sonucu gelişir (Şekil 2.10). Genellikle fibrokistik değişiklikler ile terminal duktal lobüller ilişkilidir.

Üçüncü ve dördüncü dekadlardaki kadınların yaklaşık yarısında, değişik boyutlarda tek ya da multipl kistlerin varlığı ile karakterize fibrokistik değişiklikler izlenir. Büyük kistler tüm kadınların %20-25'inde gözlenir (48, 49). Klinik olarak sıklıkla asemptomatiktir ve mamografi veya meme USG'si sırasında insidental olarak saptanır. Nadiren, özellikle premenstrüel dönemde ağrıya neden olabilirler. Klinik muayene sırasında büyük olan kistler palpasyonla hissedilir ve kitle kuşkusu oluşturabilir (48). USG kist tanısı koymada ilk tercih edilecek yöntem olmalıdır (50). Mamografide kistler yağ dokusu ile çevrelediklerinde, sferik ya da oval şekilli, iyi sınırlı lezyonlar olarak izlenir. Ancak kısmen ya da tam olarak meme dokusu ile çevrelediklerinde konturları gizlenebilen lezyonlar olarak karşımıza gelir. Komşu yağlı dokuya oluşan kompresyona sekonder parsiyel ya da komplet halo bulgusu gözlenebilir. Kistlerin duvarında ince semisirküler kalsifikasyon saptanabilir. Bu görünüm kalsifiye yağ kistine, kalsifiye sebace kiste, kalsifiye basit kiste sekonder gelişebileceği gibi nadiren kist duvarından kist içi

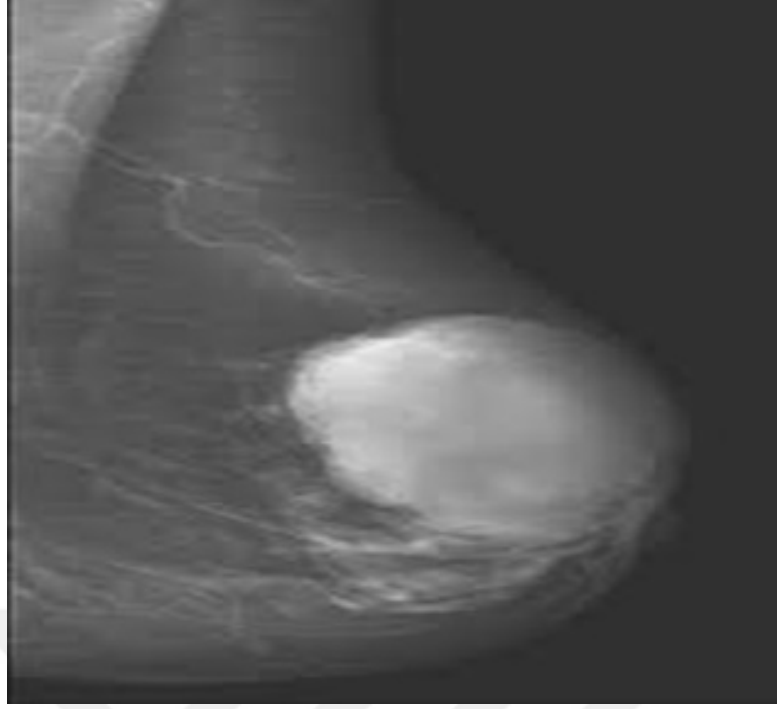
kanamaya sekonder gelişebilir ancak düşük bir olasılık da olsa intrakistik tümör USG ile ekarte edilmelidir (49, 50).



Şekil 2.10: Fibrokistik meme

2.5.1.3 Filloides Tümörü (Sistosarkoma Filloides, Periduktal Stromal Tümör)

Filloides tümör gerek klinik, gerekse patolojik açıdan fibroadenomlara çok benzer. Memenin fibroepitelyal tümörlerinin %2,5'ini, tüm meme tümörlerinin %0,3'ünü oluşturur (51). Fibroadenomlardan daha geç yaşta, karsinomlara göre daha erken yaşlarda izlenirler. En sık 4. dekatta görülmektedir. Genellikle memede ağrısız kitle bulunur. Muayenede yuvarlak ve nispeten mobildir. Ortalama boyutları 5-9 cm'dir. Epitelyal hiperplazi ve stromada aşırı gelişme mevcuttur. %80'i benign, %20'si malign davranış gösterir. Malign davranış gösterenler metastaz yapabilirler. Mammografi ile tanı koymak mümkün değildir. Sonografik olarak genellikle iyi sınırlı, oval ya da lobüle büyük kitleler şeklinde olup fibroadenomlara benzerler. Hücresel kısmı fazla olduğundan posterior akustik güçlenme gösterirler. Ekojeniteleri genellikle homojendir (Şekil 2.11). Büyük boyuta ulaştıklarında nekroz ve hemorajiye sekonder heterojen olabilir ve yer yer kistik alanlar içerebilirler. Kalsifikasyon göstermezler. Kesin tanı için biyopsi gerekir.



Şekil 2.11: Filloides tümör mammografik görünümü

2.5.1.4 Fibroadenolipom (Hamartom)

Fibroadenolipomlar meme dokusunun nadir görülen kapsülsüz hamartomatöz lezyonlarıdır. Değişen oranlarda yağ, fibroadenom stromal componentlerini ve yumuşak doku epitelini içerirler. İçeriğindeki yağ nedeniyle genellikle palpe edilemezler.

Mammografik özelliği patognomonik olup içeriğindeki yağ ve fibröz doku birbirinden ayırt edilebilir. Ayrıca ultrasonografi (USG)'de içerdiği yağ ve fibröz doku kompanenti nedeniyle çevre dokudan net ayırt edilemeyebilir. Genellikle hiperekoik alanlar içeren heterojen eko yapısında ancak düzgün sınırlı, posterior akustik güçlenmenin eşlik ettiği kitleler olarak izlenirler.

2.5.1.5 Lipom

Lipomlar yağ içeren, yumuşak, düzgün sınırlı, mobil benign kitlelerdir. Mamografide kapsülleri aracılığıyla normal yağ dokusundan sınırları ayırt edilebilmektedir. USG'de yağ dokusu ile izoekoik olabilecekleri gibi içerdikleri fibröz doku miktarına bağlı olarak çevre yağ dokusundan daha ekojenik olabilirler. Genellikle kapsüllüdürler.

Kapsülün çok ince ve meme dokusu ile izoekoik olduğu durumlarda USG ile görüntülenemeyebilirler. Fibroadenomlardan daha yumuşak olması ve çok kolay komprese olması ile ayırt edilebilirler. Posteriorunda akustik güçlenme ya da gölgelenmeye neden olmazlar. USG'de hiperekoik yapıya sahip kitleler, tüm meme kitlelerinin sadece %2'sini oluşturup, bunlar lipom, fibroadenom ve granülomdur. Fibroadenomların sadece %4'ü hiperekoiktir (52) ve subkutan dokuda izlenmezler. Granülomlarda ise kuvvetli posterior akustik gölgelenme izlenir.

2.5.1.6 Yağ Nekrozu ve Yağ Kisti

Travma nedeniyle yağ hücrelerinden açığa çıkan serbest lipidlerin yabancı cisim reaksiyonuna neden olması sonucu oluşur. Travma ya da operasyon sonrası ortaya çıkan kitlelerde akla gelmelidir. Ancak yağ nekrozu olgularının sadece %40'ında travma ya da operasyon öyküsü bulunmaktadır. Diğerlerinde kist ya da duktus rüptürü, fark edilmeyen travmalar gibi etyolojiler söz konusudur. İnflamatuvar reaksiyon nedeniyle gelişen fibrozis, lezyonun sert ve fikse olmasına neden olduğundan fizik muayene ile malignitelerden ayırt edilemez. USG'de fibrozis nedeniyle oldukça hipoeoik yapıda, düzensiz sınırlı, posterior akustik gölgelenme gösteren kitleler şeklinde izlenir. Bu görünümü ile malignite olasılığının dışlanması için dinamik kontrastlı meme MR ya da biyopsi yapılmalıdır. Sonografik olarak solid bir kitle içinde kistik kavitasyon ve seröz sıvı birikimi şeklinde görülebileceği gibi; fibröz doku içeren belirsiz sınırlı, anekoik kitle şeklinde de izlenebilmektedir.

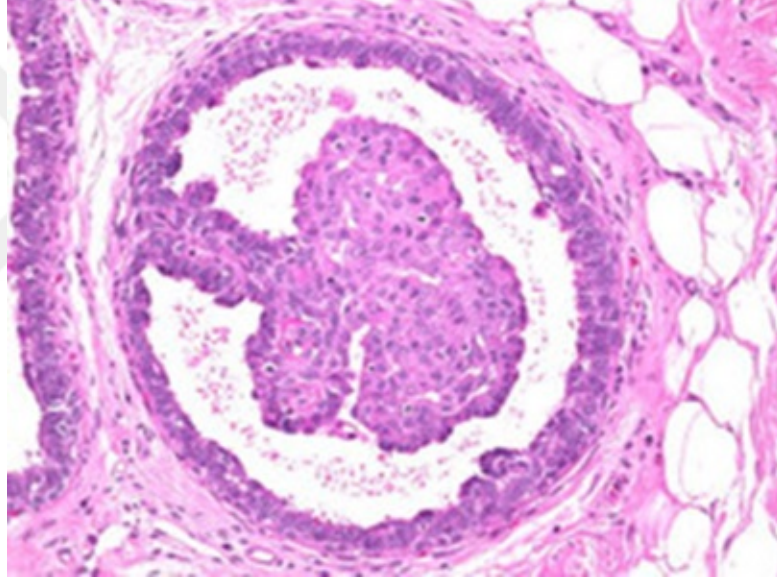
Yağ kistleri bir yağ nekrozu çeşididir. USG'de düzgün sınırlı, yuvarlak ve kapsüllü, anekoik basit kist özelliğinde ancak posteriorunda akustik güçlenme yerine tam tersine akustik gölgelenme izlenen lezyonlar yağ kisti olarak değerlendirilmelidir.

2.5.1.7 İntraduktal Papillom

Papillomlar, histopatolojik olarak santralde fibrovasküler bir koku çevreleyen benign epitel hücreleri ile örtülü intraduktal tümörlerdir (53). Papillomlar, tüm benign meme lezyonlarının %1-2'sini oluşturur. Hayatın dördüncü ve beşinci dekadlarında daha sık saptanır. Klinik olarak spontan ya da

provokasyon ile seröz, sarı renkli, kahverengi ya da kanlı meme başı akıntısına neden olur (Şekil 2.12). Soliter intraduktal papillom, psödopapiller lezyonlar ve meme başının papiller adenomu malignite riski taşımaz ancak periferik intraduktal papillomlarda yaklaşık %8-10 malign dönüşüm riski bulunur.

Mamografide bu lezyonlar sıklıkla gizli lezyonlardır, nadiren iyi sınırlı küçük lezyonlar olarak izlenebilir. İntraduktal sisteme iyotlu kontrast madde verilerek elde edilen galaktografik incelemede intraduktal dolun defekti olarak ya da duktusda ani kesilme görülmesi ile tanı konur. USG'de bu lezyonlar sıklıkla gizli kalır ancak nadiren retromamiller bölgede yer alan büyük boyutlu papillomlar saptanabilir.



Şekil 2.12: İntraduktal papillom

2.5.1.8 Adenom

Memenin oldukça nadir, benign lezyonudur (53). Genç kadınlarda izlenen bu lezyon histolojik olarak nadir stromal komponent içeren benign epitelyal komponentten oluşan lezyonlardır. Bu lezyonlarda fibroadenoma dönüşüm gözlenebilir. Malign dönüşüm konusunda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Klinik olarak hareketli, ağrısız ve iyi sınırlı olarak ele gelen kitlelere neden olur. Mamografik olarak iyi sınırlı, homojen dansitede, yuvarlak, oval veya lobüle şekilli lezyonlar olarak izlenir. “Halo bulgusu”

gözlenebilir. İç yapısında mikrokalsifikasyonlar görülebilir ki bu bulgu fibroadenomlara göre daha nadirdir. USG'de bu lezyonlar iyi sınırlı, oval şekilli ve homojen internal ekopaterndedirler. Orta – güçlü posterior akustik güçlenme gözlenebilir, ancak akustik gölgelenme de izlenebilir (50).

2.5.1.9 Galaktosel

Galaktosel uni ya da multiloküle, süt dolu retansiyon kistleridir. Gebelik ya da laktasyon döneminde ve yenidoğan ve infantlarda anne hormonlarına sekonder gelişebilir. Mamografide dens meme dokusu içerisinde gizlenebileceği gibi, oval veya sferik şekilli basit kist benzeri lezyonlar olarak karşımıza gelebilirler. Tipik bulgu 90° lateral mammogramda yağ-sıvı seviyesinin izlenmesidir. Galaktoselin süt içeriğine bağlı olarak iç yapısı anekoik ya da hipoekoik olarak gözlenir (50). Lezyonun posteriorunda posterior akustik güçlenme çoğu kez izlenir.

2.5.1.10 Benign Fibrozisler

Diyabetik mastopati ve fibrozis rölatif olarak nadir bir durumdur. İnsülin bağımlı diyabetik hastalarda izlenir. Diğer otoimmün hastalıklarda da izlenebilir. Olguların büyük çoğunluğu 40 yaş altındadır. Klinik olarak bilateral ya da unilateral, meme kitlesi ile gelen olguların mammografilerinde asimetric dansite varlığı izlenir. Bu hali ile neoplazileri taklit edebilir ve ayırıcı tanı yapmak oldukça güçtür. USG'de yoğun posterior akustik gölge oluşturan düzensiz sınırlı lezyonlar olarak izlenirler (54). Memenin fokal fibröz hastalığı, genç kadınlarda izlenen bir durumdur. Meme stromasının fokal, kendini sınırlayan ve çevre meme parankiminde bölgesel atrofinin eşlik ettiği fibröz proliferatif hastalıdır. En büyük boyutlarında 1-3 cm boyutlara ulaşır. İnsidental olarak meme biyopsi materyalinde izlenme olasılığı %4-8'dir. Mamografide bu hastalık düzgün sınırlı nodüler lezyon ya da irregüler sınırlı dansite şeklinde izlenir. USG'de yoğun posterior akustik gölgelenmeye yol açan bu lezyonlar MR mammografide kontrast madde güçlenme göstermemesi ile karsinomlardan ayırt edilebilir. Ancak kesin tanı perkutanöz ya da eksizyonel biyopsi ile sağlanır.

2.5.1.11 Adenozis

Terminal duktal segmentlerin non-neoplastik proliferasyonu sonucu gelişir. Başlıca dört ana gruba ayrılır: Künt ("blunt") duktal adenozis, duktusların intraglandüler proksimal kesimlerinin küçük kistik ekspansiyonu sonucu gelişen ve içleri sekresyon dolu genişlemeleridir. Genelde tüm adenozislerde görüldüğü gibi, bu küçük keseciklerin de içi hafif hiperplazi gösteren yassı epitel ile döşelidir. Bu grup adenozisler intraglandüler yerleşimli olup duktal segmentler ile ilişkisi bulunmaz. Sklerozan adenozis, dezmozoplazinin eşlik ettiği glandüler lobüllerin epitelinden ve myoepitelden kaynaklanan proliferatif değişikliklerdir. Fokal, generalize ve tümör benzeri proliferasyon olmak üzere başlıca üç alt gruba ayrılır. Sklerozan adenozis sıklıkla FA, papilloma veya duktal adenom gibi diğer benign stromal meme lezyonları ile birlikte izlenir. Nadiren de olsa atipik lobüler hiperplazi ya da lobüler karsinoma in situ ile birliktelik gösterebilir. Bu grup adenozisde genel popülasyona oranla malignite riski yaklaşık 1,5-2 kat fazladır. Mikroglandüler adenozis küçük boyutlu tubüllerin bağ ve yağ dokusu içerisine doğru büyüme gösterdiği benign bir adenozis grubudur. Mamografik incelemede dansitesi yüksek, tümör benzeri lezyonlar şeklinde gözlenir ancak nadiren generalize formda izlenebilir. Radyal skar tek ya da multipl sayıda, fibröz ve elastoid bir merkez çevresinde nonneoplastik fokal tubuler proliferatif değişiklikleri ifade eder. Santral fibröz merkezden periferik doğru radyal şekilde genişler ve bu alanda sıklıkla bulgulara intraduktal epitelyal hiperplazi eşlik eder. Mamografik incelemede sıklıkla spiküler konturlu ve yüksek dansiteli alanlar olarak izlenir ve bu görünümü ile invaziv karsinomları taklit eder. Bu lezyon içerisinde yer alan atipik hiperplazi alanlarından tübüler, duktal ya da lobüler karsinoma gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

2.5.1.12 İntramamarian Lenf Nodları

Meme parankimi ve konnektif dokusu içerisinde izlenen lenf nodlarının mamografide saptanma insidansı oldukça yüksektir. Asemptomatik olgularda, intramamarian lenf nodlarının izlenmesi normal olarak kabul edilir. Olgunun, arşivde bulunan kendisine ait önceki mammografi

incelemeleri ile yapılan karşılaştırma gereksiz biyopsileri önler. Altta yatan malignite bulunan durumlarında, intramammarian lenf nodları malign depozitler taşıyabilir. Malignitesi bulunan olgularda, lenf nodlarının konturlarında silinme, dansitesinde artış ve hilusun izlenememesi makroskopik malign tutulum açısından anlamlı olarak değerlendirilir. Ancak lenf nodlarının mikroskopik tutulumu, herhangi bir görüntüleme yöntemi ile ekarte edilemez. Küçük lenf nodları USG ile saptanamaz ancak yeterince büyük boyutlu olanlar hipoekoik, düzgün sınırlı yer kaplayıcı lezyonlar olarak karşımıza gelirler. Tipik olarak hiperekojen hilus içerirler (55).

2.5.1.13 Atipik Duktal Hiperplazi (ADH)

Atipik duktal hiperplazi (ADH) morfolojik olarak düşük evreli duktal karsinoma in situ'ya benzeyen tipte duktal hiperplaziyi tanımlamak için kullanılır. Mamografinin artan kullanımı ve kalsifikasyonların tespiti ile atipik duktal hiperplazilere daha sık tanı konabilir olmuştur. Atipik duktal hiperplazi ele gelen kitle nedeniyle biyopsi yapılan hastalarda %4 oranında görülürken bu oran mikrokalsifikasyon nedeniyle opere edilenlerde %31'e yükselmektedir (56). Bu lezyonun varlığı genel popülasyona göre 4-5 kat risk artışına neden olurken birinci dereceden yakınında meme kanseri olanlarda bu risk yaklaşık olarak 10 katına çıkmaktadır (56, 57). Lezyonun olduğu memede daha yüksek olmakla beraber her iki meme için de risk mevcuttur. Atipik duktal hiperplazili hastalarda kanser genellikle tanıdan 10 -15 yıl içinde gelişir ve 15 yıldan sonra kanser riski azalır (58). Atipik hiperplazinin meme kanseri ile ilişkisi genç kadınlarda yaşlı kadınlardan ve premenopozal olgularda postmenopozal hastalardan daha kuvvetlidir. Atipisiz proliferatif lezyonların meme kanseri ile ilişkisi yaş ile değişkenlik göstermezken postmenopozal hastalarda daha kuvvetlidir.

Kor biyopside ADH tespit edilen lezyonların rezeksiyon sonrası yalnızca %14 karsinoma riski taşıdığını ve bu oranın düşük veya orta derece DCIS tanısı olan hastalardaki eksizyon sonrası karsinoma riskinden anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada eksizyon sonrası ilave ADH tanısı oranı da %33 olup oldukça yüksek bulunmuştur. ADH tespit edildiğinde tanı atlama oranları yüksek olduğundan tüm lezyonların eksizyonel biyopsi ile örnekleme yapılması önerilmektedir (59).

2.5.1.14 Atipik Lobüler Hiperplazi (ALH)

Atipik lobüler hiperplazi lobüler ünitenin genişlemesi ve asininin yarısından azının neoplastik hücreler ile dolmasıdır. Lobüler karsinoma in situ ile benzer histolojisi olup farkları daha az asiner tutulumdur (60). Kor biyopside atipik duktal hiperplazi tespiti tanı atlamasını engellemek amacıyla cerrahi eksizyon yapılması genel olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda LCIS/ALH tanısı alan hastaların takip eden cerrahi eksizyon sonrası ortalama olarak %19'unda (%1-46) invazif karsinoma veya DCIS tespit edilebilmektedir. LCIS veya ALH'yi tahmin ettirici histolojik özellikler yoktur ve eksizyona gerek olmadan takip edilebilecek hastaları önerebilecek özel bir tanımlama yolu olmadığından dolayı aynı atipik duktal hiperplazi de önerildiği gibi kor biyopside LKIS ile ALH tespit edilen hastalara da cerrahi eksizyon ile tam örnekleme önerilebilir (61).

ALH invaziv kanser gelişmesi riskini dört kat kadar artırır. Page ve arkadaşlarının çalışmasına göre ALH sonrası lezyonla aynı tarafta invazif kanser gelişmesi karşı memede gelişmesinden üç kat daha olasıdır ve genellikle tanıdan 15-20 yıl içinde gelişebilir (57). Atipik hiperplazi her iki meme içinde artmış meme kanseri riski ile beraberdir. ALH'de ise lezyonun olduğu tarafta kanser gelişme olasılığı diğer memeden biraz daha yüksektir. Aynı memede kanser gelişme oranı ALH'de %58-69 iken ADH'de %50-56'dır (57).

2.5.2 Malign Lezyonlar

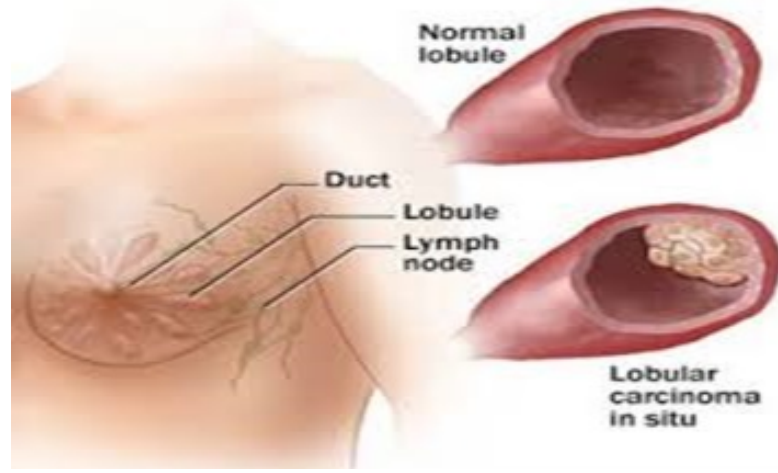
Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. 20 yaş altında nadirdir. Yaşla görülme sıklığı artar ve 55 yaşından sonra daha sık görülür. Meme kanserine yakalananların %30'unda anlamlı risk faktörü mevcuttur. Risk faktörleri; erken menarş, geç menapoz, çocuk doğurmamış olma, ileri yaşta ilk canlı doğum, ailede meme kanseri öyküsü, fibroglandüler dokudan zengin meme paterni, ileri yaş ve obezite olarak sayılabilir. Fizik muayenede düzensiz sınırlı, sert, fikse kitleler şüphelidir. Eşlik eden cilt ve meme başı değişiklikleri, aksiller lenfadenopatiler de tanıda oldukça önemlidir. Mammografik duyarlılık invaziv duktal karsinomlarda %81, invaziv lobüler karsinomlarda %34, in situ duktal karsinomlarda %55 iken yağ dokusundan

zengin memelerde bu oran %100'lere ulaşmış, dens memelerde %45'e kadar düşmektedir. USG'nin duyarlılığı ise invaziv duktal karsinomda %94, invaziv lobüler karsinomda %86, in situ duktal karsinomda %47 bulunmuştur (62). Silik, düzensiz ışınal sınırlı ya da mikrolobüle şekilli, pleomorfik mikrokalsifikasyon içeren kitlelerde malignite olasılığı %80'in üstündedir. Malignitelerin %5-30'u mammografi ile izlenememektedir (63). Bu nedenle fibroglandüler dokudan yoğun, dens memelerde mutlaka USG yapılmalıdır.

2.5.2.1 Karsinoma İn Situ

1-Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS)

En önemli tanısal özelliği, duktal karsinoma in situ (DCIS)'dan farklı olarak mikrokalsifikasyon ile birliktelik göstermemesidir. Gerçek bir karsinom olmamakla birlikte ciddi derecede lobüler atipik hücrelerin varlığını ifade eder (Şekil 2.13). Genel toplumda sıklığı %0,8-6 arası değişkenlik gösterir. Tanısı hem mammografik olarak hem de klinik olarak oldukça güçtür. Normal fibroglandüler parankim ya da benign meme değişikliklerinden ayırım yapabilmek için bir kriter mevcut değildir. Genellikle başka bir nedenle gerçekleştirilmiş meme biyopsilerinde rastlantısal bir bulgu olarak karşımıza gelir. Bu parankimal değişiklik sıklıkla multisentrik (%50) ve bilateral (%30) olarak izlenir (64). Klinik olarak önemi, biyopsiyi takip eden yıllar içerisinde invaziv lobüler ya da duktal karsinom gelişme riskindeki rölatif artıştır. Biyopsi ile LCIS tanısı alan olguların karsinom gelişimindeki kümülatif risk artışı, ilk 5 yıl için %10, ilk 10 yıl için ise %15 olarak bildirilmiştir. Mamografi ve USG ile saptanabilir bir bulgu olmamasına karşın MR mammografi incelemelerde bazı olgularda LCIS sahalarında diffüz kontrast tutulumu varlığı bildirilmiştir (64, 65).



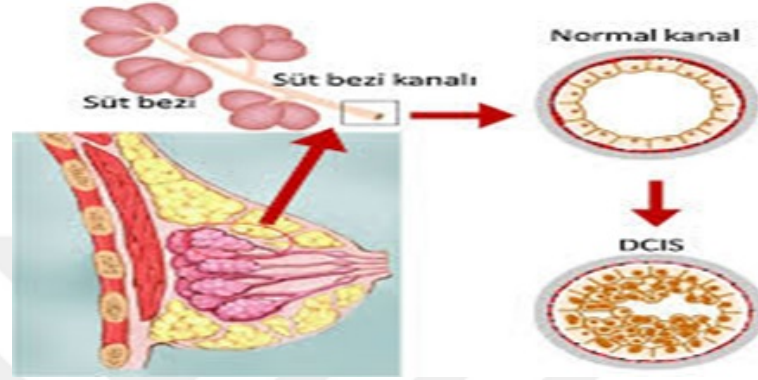
Şekil 2.13: Lobüler karsinoma insitu

2-Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)

Mamografi taramalarında ve biyopsi materyallerinde izlenme sıklığı %2 ile 29 arası değişkenlik gösteren bu histolojik durum duktal sistemde bazal membran destrüksiyonu olmaksızın izlenen atipik değişimi ifade eder (Şekil 2.14). Tüm DCIS'lerin %30'u multisentrik yerleşimli ve %60'dan fazlası geniş alanlara yayılan lezyonlar olarak izlenir. Pik insidansı 40 ve 60 yaşlar arasındadır. Nadiren palpasyon bulgusu verir. Mamografide olguların tama yakınında mikrokalsifikasyon varlığı izlenir (66). Bununla birlikte histolojik biyopsilerde rastlantısal olarak, kalsifikasyon içermeyen DCIS alanları izlenebilir. Histolojik olarak komedo karsinoma, solid karsinoma, kribriform karsinoma, mikropapiller karsinoma ve papiller karsinoma olmak üzere 5 alt tipi bulunur. Komedokarsinoma en malign tiptir ve bu tipinde mikrokalsifikasyon varlığı daha sıktır. Mamografik incelemede en önemli gösterge, mikrokalsifikasyon varlığıdır. Ancak bazı olgularda mamografik incelemede mikrokalsifikasyon olmaksızın DCIS varlığı da izlenebilir.

Nadiren düzgün, irregüler ya da spiküler konturlu lezyonlar saptanabilir. Mamografi incelemelerde saptanan her mikrokalsifikasyon DCIS anlamına gelmez. Vermiküler ve irregüler tip ve "v" veya "y" şeklinde, bir duktus boyunca uzanan ve dallanma gösteren ince lineer mikrokalsifikasyonlar (BIRADS tip V) ile birliktelik gösterme olasılığı oldukça yüksektir (%50-72). Mikrokalsifikasyonlar intraduktal hücrelerin nekrozuna sekonder oluşmuş kalsifikasyonlardır. Meme USG'sinde mikrokalsifikasyon varlığı gösterilemez

ancak solid lezyon varsa ortaya konabilir. MR mammografi incelemede komedo tip DCIS lezyonlarının çoğunluğu erken arteriyal dönemde paramanyetik kontrast madde tutulumu gösterir ve bu davranış şekli invaziv karsinomlara benzerlik gösterir. Nonkomedo tip DCIS lezyonlarının çoğunluğu yavaş ve ılımlı kontrast madde tutulum paterni sergiler ve bu görünümü ile diğer benign patolojilerden ayırt edilemez (66, 67).



Şekil 2.14: Duktal karsinoma insitu

2.5.2.2 İnvaziv karsinoma

1-Duktal Karsinoma

En sık izlenen invaziv meme karsinomu alt grubu olup tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %60-80'ini oluşturur. Terminal duktalobüler segmentten kaynaklanır. DCIS sık izlenen bir bulgu olmasına karşın tüm duktal invaziv karsinomların yaklaşık %30-40'ı mamografi incelemede mikrokalsifikasyon içerir. Görüntüleme yöntemlerinde duktal karsinomların büyük çoğunluğu irregüler konturlu nodüler lezyon ya da spiküler konturlu kitle lezyonu olarak izlenir (68). Mamografi olarak tüm meme karsinomlarında olduğu gibi duktal invaziv karsinomlar, fokal lezyon oluşturduklarında yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenir. Nadiren düzgün konturlu yuvarlak şekilli lezyonlar şeklinde inceleme yöntemlerine yansiyabilir. Lezyon varlığı halinde USG inceleme ile sıklıkla arkasında akustik gölgelenme gösteren hipoeoik iç yapıda izlenir. Varlığı halinde mikrokalsifikasyonlar, fokal lezyon içinde ya da komşuluğunda multipl hiperekojen noktacıklar olarak izlenebilir. Diffüz büyüme paterni gösteren duktal karsinomlar, görüntüleme yöntemleri ile güçlükçe saptanır ve mamografik olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme

olasılığı düşüktür. Bu zeminde lokalize kitle lezyonu oluşmadığı sürece mamografi ya da USG ile malignite varlığı saptanamaz ve bu olguların tanısında MR inceleme önem taşır (67, 68).

2-Lobuler Karsinoma

Tüm meme karsinomları arasında ikinci sıklıkta izlenen alt gruptur (%15). Tipik olarak diffüz büyüme paterni ya da yapısal distorsiyon oluşturarak büyürler. Ancak sık olmayarak lobüle ya da spiküler konturlu kitle lezyonu oluştururlar. Çok nadir olarak düzgün konturlu kitle lezyonu olarak inceleme yöntemlerinde izlenebilir. Sıklıkla histolojik olarak LCIS alanları taşırlar. İnvaziv lobüler karsinoma mamografik olarak mikrokalsifikasyon içermez ancak nadiren LCIS alanları komşuluğunda bulunan DCIS alanlarında mikrokalsifikasyon bulunabilir. Mamografi incelemede genellikle kitle oluşturmadıkları ve fibrozis ile birliktelik göstermedikleri için yansımaz. Bu nedenle de tarama mamografilerinde saptanamayabilirler. Olguların büyük çoğunluğunda diffüz büyüme paterni gösteren bu grup lezyonlar USG inceleme ile de saptanamaz. Lobuler invaziv karsinoma %6,3-13 oranlarında bilateral, %15 oranında multifokal ve %11 oranında da multisentrik olarak izlenir. (64, 68, 69).

3-Medüller Karsinoma

İnvaziv duktal karsinomun histolojik olarak yüksek sellülerite gösteren özel bir alt grubudur. Görülme sıklığı yaklaşık %3-4 olarak rapor edilmektedir. Karakteristik olarak bu tümör, düzgün konturludur ancak kontur özellikleri makro ya da mikrolobülasyon gösterebilir. Mamografi olarak düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon olarak izlenir. USG incelemede bu lezyonlar hipoeoik iç yapıda, homojen ve düzgün konturlu olduklarında FA'dan ayırt etmek güçleşir. USG olarak özellikle medüller tip karsinomların ekojenitesinin bazı olgularda kistler ile karışacak şekilde oldukça hipoeoik olabileceği akılda tutulmalıdır. Çok büyük boyutlara ulaştığında santralde nekroz ile uyumlu kistik alan ve bu bölgede kalsifikasyon izlenebilir (68, 70).

4-Müsinöz Karsinoma

Tipik olarak ileri yaşlarda izlenen ve müsinöz komponent üreten nadir bir duktal karsinoma alt grubudur. Düzgün konturlu büyüme gösterir.

Mamografik incelemede düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon şeklinde izlenen bir diğer karsinoma grubudur. Lezyonun kontur özellikleri mikrolobülasyon gösterebilir. Mikrokalsifikasyon gelişimi oldukça nadirdir.

5-Papiller Karsinoma

İnvaziv duktal karsinomun diğerlerine göre daha nadir bir alt gruptur. Genellikle nodüler büyüme gösterir. Kist duvarından köken alan papiller tümörler, inceleme yöntemlerine kist duvarında kontur düzensizliği ve irregüleritesi olarak yansır. Böyle durumlarda kist içeriği sıklıkla hemorajiktir. Mamografik incelemede medüller ve musinöz tip karsinomlara benzer şekilde düzgün sınırlı yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenirler. Ancak belirtilen diğer iki grup karsinoma alt grubundan farklı olarak mamografik incelemede sıklıkla mikrokalsifikasyon içerir. USG olarak görünür olduklarında, duktus veya kist içerisine doğru büyüme gösteren nodüler lezyonlar olarak izlenirler (71).

6-Tübüler Karsinoma

İyi diferansiye bu grup karsinomların prognozu oldukça iyidir. Sıklıkla radyal skar alanlarından kaynaklanır. Histolojik olarak iyi diferansiye parankim benzeri tubullerden oluşur. Mamografik olarak büyük fibrotik alanlar ile birliktelik gösteren spiküler konturlu lezyonlar izlenirler. Ayrıca mamografik incelemede mikrokalsifikasyonların varlığı izlenebilir.

Diğer daha nadir karsinoma alt grupları; kribriform karsinoma, adenoid kistik karsinoma, skuamöz hücreli karsinoma ve mukoepidermoid karsinoma olarak sayılabilir.

7-Memenin Paget Hastalığı

Meme başı ya da areoler epidermis hücrelerinden kaynaklanan özel bir malignite alt grubudur. Klinik olarak meme derisinde eritem ve ülserasyonlarla seyirlidir. Mamografik olarak olguların büyük bölümünde meme başında anormallik izlenmez. Meme başı ve areolada bazen fokal değişiklikler izlenebilir ancak paget hastalığında mamografi incelemenin temel amacı altta yatan ve tabloyu oluşturan meme karsinomunu dışlamaktır. Meme MR incelemede var olan lezyonun kontrast tutulum

paterni hiç kontrast tutulumu olmaması ile malign tip yoğun ve hızlı kontrast tutulum paterni arasında değişkenlik göstermektedir. Tanı meme başından sürüntü örneği veya biyopsi ile konur (72), (Şekil 2.15).



Şekil 2.15: Memenin paget hastalığı

8-İnflamatuvar Karsinoma

Prognozu ileri derecede kötü bir meme malignite alt grubudur. Klinik tablo meme derisinde diffüz ödem, eritem ve hipertermidir.

Mamografik olarak meme derisinde diffüz kalınlaşma, subkutanöz dokuda ve parankimde yer alan trabeküler yapılarda belirginleşme ve nadiren malign tip mikrokalsifikasyonlar izlenir. USG incelemede meme cilt kalınlığında belirgin artış, Cooper ligamanlarında kalınlaşma ve subkutanöz dokuda ödematöz değişiklikler izlenir. MR incelemede kalınlaşmış meme cildi ve parankimal yapılarda yoğun kontrast tutulumu gözlenir. Olguların büyük çoğunluğunda fokal bir kitle lezyonu izlenmez.

Cerrahi yöntemler uygulanamayan bu grup karsinomlar radyoterapi ve kemo-terapi ile tedavi edilmeye çalışılır (73) (Şekil 2.16).



Şekil 2.16: İnflamatuvar meme kanseri mammografik görünümü

2.6. MEME KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri sıklığı ciddi bir coğrafi farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkeler en sık, Doğu Asya'daki az gelişmiş ülkeler en az meme kanseri görülen ülkelerdir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17: Dünya'da meme kanseri insidansı (100.000'de oranları)

Yaşa göre standardize edildiğinde, Kuzey Amerika'daki oran 76.7/100.000 iken, Doğu Asya'da bu oran 25.3/100.000 kadardır (74). Bununla birlikte orta ve alt gelir düzeyindeki ülkelerde meme kanseri sıklığında belirgin artışlar görülmektedir. Dünya'daki meme kanseri sıklığı, 1990 yılından itibaren her yıl %0,5'lik artış göstermektedir. Çin'deki yıllık artış oranı ise,

%3-4 civarındadır. Hindistan'da 15 yıl önce serviks kanseri en sık kanser iken, bugün meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olmuştur (3). Meme kanserli hastalarda tüm evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları, gelişmiş ülkelerde %83 iken, gelişmekte olan ülkelerde %53 olarak bildirilmektedir. Aradaki bu önemli fark, gelişmiş olan ülkelerde tarama mamografisi sayesinde erken tanı ve daha iyi tedavi olanakları ile açıklanabilir. Meme kanseri mortalite oranı; gelişmiş olan ülkelerde %27,5 (190.000 ölüm / 690.000 olgu), az gelişmiş ülkelerde ise %39'dur (269.000 ölüm / 690.000 olgu) (74).

Ülkemizde mevcut verilere göre meme kanseri sıklığının, doğu bölgelerimizde 20/100.000, batı bölgelerimizde ise 40-50/100.000 oranında olduğu saptanmıştır (8, 75). Bu rakamlardan yola çıkılarak, Türkiye'de her yıl meme kanserine yakalanan kadın sayısının 10.000 kadar olduğu hesaplanabilir (3). Ülkenin doğusu ile batısı arasındaki sıklık farkı, Türkiye'nin batı bölgelerindeki yaşamın batı toplumlarındakine benzerliğinden ("*Westernizing life*") kaynaklanmaktadır. Kadınlarda erken menarş (<12 yaş), geç doğum (>30 yaş), geç menopoz (>55 yaş), daha fazla hormon replasman tedavisi alma, daha kısa laktasyon süresi ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, batı tipi yaşam biçiminin meme kanserinin insidans hızının artması ile ilgili öğeleri arasında sayılabilir. Kadınlardaki dört kanserden biri memede yerleşmekte olup, meme kanseri en sık kanserden ölüm nedenidir (3, 76, 77).

2.7. MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Genetik Yatkınlık

Riskin büyüklüğü, meme kanseri olan yakın akrabaların sayısı ve akrabalarda kanserin ortaya çıktığı yaş ile orantılıdır. Anne ya da kız kardeşte meme kanseri öyküsü, riskin 2-3 kat artmasına neden olmaktadır. İkinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü olan bir kadın için risk iki kattan daha az artar. Birinci derece akrabalarından ikisinde meme kanseri görülen, birinci derece akrabasında bilateral meme kanseri görülen ya da birinci derece akrabasında 40-45 yaşından önce ortaya çıkan meme kanseri görülen kadınlarda risk daha yüksektir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, konunun genetik yönüyle ilgili veriler sağlamıştır. 1994 ve 1995 yıllarında tanımlanan BRCA1 ve BRCA2 (meme kanserine yatkınlık) genleri günümüzde meme kanseri gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca Li-Fraumeni sendromunda, Cowden hastalığında, Muir sendromunda ve ataksi-telanjektazi sendromunda da artmış risk söz konusudur (78).

İleri Yaş

20 yaş altında meme kanseri görülmesi seyrek, fakat menapoza doğru sürekli bir artış, ardından daha yavaş bir artış izlenmektedir. ABD’de meme kanserler hastalarının %95’ini 40 yaş altı hastalar oluşturmaktadır. Memede oluşan involusyonun hızı ve derecesi meme kanseri riski bakımından önemli gözükmektedir. Memede yaşlanma prosesi çeşitli hormonların etkisindedir. Bu nedenle memede yaşlanma süreci öteki dokulardaki gibi olmayabilir (79).

Cinsel Olgunluk Süresi

Erken menarj ve geç menapozla birlikte risk artmaktadır. 13 yaşından önce adet görmeye başlayan bir kadında meme kanseri rölatif riski, daha sonra adet görmeye başlayan kadınlarınkinden iki kat fazladır. Menapoza 55 yaşından sonra giren kadınlarda riskin, 44 yaşından önce menapoza giren kadınların iki katı olduğu bildirilmiştir (80).

Obezite

Obezite ile meme kanseri riski artmaktadır. Bunun sebebi olarak yağ depolarından sentezlenen östrojen gösterilmektedir.

Doğum Yapma ve Fertilite

Doğum yapmanın veya yapmamanın ve özellikle de ilk doğumun yapıldığı yaşın risk üzerine etkisi olduğu savunulmaktadır. Hiç doğum yapmama, riski bir buçuk kat arttırırken, ilk doğumun 30-35 yaşından sonra olması riski en az dört kat arttırmaktadır. Erken yaşlarda yapılan ilk doğumun koruyucu etkisinin gösterilmesi, insanların karsinogenlerin etkisine hayatlarının ikinci ve üçüncü dekatlarında maruz kaldıkları ve erken yaşta oluşan hamileliğin meme epiteli maturasyonunu uyararak karsinogenlere karşı daha dirençli hale gelmesini sağladığını düşündürmektedir. İlk doğum öncesi meydana

gelen spontan ya da tıbbi abortusun meme kanseri riskini arttırdığı tespit edilmiştir.

Emzirme

Laktasyon konusunda yapılan araştırmalar neticesinde, özellikle menapoz öncesi dönemde gelişen meme kanseri açısından, emzirmeyen annelerin, emziren annelere göre iki kat daha yüksek risk altında olduğu savunulmaktadır. Bunun durumun sebebinin, uzun süreli emzirme dönemi ile östrojen hakimiyetinin azalması ovulasyon sayısının düşürülmesi olduğu düşünülmektedir (78).

Dışardan Östrojen Verilmesi

Günümüzde bu faktör halen tartışmalıdır. Menapozal semptomların tedavisinde kullanılan yüksek doz östrojenin orta derecede risk artışına yol açtığını gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu artış %10'dan daha azdır ve istatistiksel anlamlılığı kesin değildir. Aile öyküsü olan meme kanserli hastalarda östrojen replasman tedavisinin risk artışına etkisi daha anlamlı gözükmemektedir. Östrojen tedavisi verilmesi açısından hastaya olası riskler anlatılmalı, hasta temelli değerlendirme yapılmalı ve hastanın kararıyla birlikte tedavinin planlanması daha uygun olacaktır.

Oral Kontraseptifler (OKS)

Kesinliğe kavuşmuş bir risk artışı yoktur. Bu durumun nedeni olarak son zamanlarda kullanılan yeni kuşak OKS'lerdeki östrojen ve progesteronun dengeli içeriği gösterilmektedir.

Atipik Epitelyal Hiperplazi

Sellüler proliferasyon saptanan kadınlar için riskin orta derecede (1,6 kat) arttığı kabul edilmektedir. Nonproliferatif lezyonlarda, meme kanseri riski genel popülasyona oranla daha yüksek değildir. Meme kanseri aile öyküsü olan bir kadında proliferatif pattern, atipik hiperplazi ile birlikte ise riskin dramatik şekilde (9 kat) arttığı bildirilmiştir (81). Atipik epitelyal hiperplazi ile birlikte fibrokistik değişiklikler varsa risk (4,4 kat) artar.

Daha Önce Meme Kanseri Öyküsü

İnvaziv kanser nedeni ile mastektomi sonrası takiplerde diğer memede meme kanseri riski her yıl için %0,5-1'dir. İn situ (duktal ya da lobuler) kanser tanısı sonrasında da diğer memede meme kanseri ortaya çıkması riski bulunmaktadır.

Radyasyon

İyonize radyasyona bağlı kanser oluşumu, atom bombası sonrasında sağ kalan Japon kadınların ve tüberküloz ya da skolyoz tedavisi için ya da selim hastalıklar için radyoterapi uygulanan kadınların incelenmesi ile gösterilmiştir. Toraks duvarına uygulanan yüksek dozda iyonize radyasyon meme kanseri riskini arttırmaktadır. Mammografik ekipman son yıllarda gelişmiş ve bu bakımdan güvenli hale gelmiştir. Günümüzde tek bir mammografi sadece 200-400 milirad radyasyona neden olmaktadır (82).

İyonize radyasyona bağlı kanser oluşumu, atom bombası sonrasında sağ kalan Japon kadınların ve tüberküloz ya da skolyoz tedavisi için ya da selim hastalıklar için radyoterapi uygulanan kadınların incelenmesi ile gösterilmiştir. Toraks duvarına uygulanan yüksek dozda iyonize radyasyon meme kanseri riskini arttırmaktadır. Mammografik ekipman son yıllarda gelişmiş ve bu bakımdan güvenli hale gelmiştir. Günümüzde tek bir mammografi sadece 200-400 milirad radyasyona neden olmaktadır (82).

Alkol

Yapılan çalışmalarda düzenli alkol kullanımının, meme kanseri riskini 1,4-1,7 kat arttırdığı tespit edilmiştir (83).

Sigara

Sigara içmenin meme kanseri riskine etkisi net olarak bilinmemektedir; riski arttırdığına dair de azalttığına dair de bildiriler bulunmaktadır. Riskteki azalmanın nedeni olarak sigara içen bireylerde serumda ve idrarda östrojenlerin azalması gösterilmiştir. Riskin arttığını gösteren çalışmalar ise bunu sigara dumanındaki çeşitli karsinojenlerle ilişkili olduğunu savunmaktadırlar.

Coğrafi Etkiler

Meme kanseri insidansı dünyanın çeşitli ülkelerinde farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, Japonya ve Tayvan'a göre meme kanseri riski 5 kat daha fazladır. Eskimolarda ise hemen hemen hiç meme kanseri görülmemektedir. ABD'de de etnik gruplar arasında da farklılıklar görülmektedir; beyaz ve zenci popülasyonlarında insidans en yüksek olarak saptanmaktadır. ABD'ye göç eden Japon kadınlarında meme kanseri insidansı yaşamları süresince pek değişmez; fakat sonraki nesillerde insidans giderek artar ve beyaz Amerikan kadınlarının insidansına ulaşır (84). 1970'den bu yana Japonya, Singapur ve Çin'de batı tarzı gelişim ve doğurganlığın batıya benzemesiyle meme kanseri görülme oranındaki fark giderek kapanmaktadır.

2.8. MEME KANSERİ TANISI

Meme hastalıklarında fizik muayene ile inspeksiyon ve palpasyon yapılması ve iyi bir anamnez ile özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulaması yapılması esastır. Meme kanseri taramasında 40 yaş üstü kadınlarda tarama mamografi uygulanmaktadır. Memede muayene veya görüntüleme yöntemleri ile saptanan şüpheli bir lezyondan, tanı için biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi palpabl lezyonlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya eksizyonel biyopsi ile yapılabilir. Palpabl olmayan lezyonlarda USG eşliğinde İİAB, biyopsi veya eksizyonel biyopsi yöntemleri ile tanıya ulaşılabilir. Bunun dışında memede saptanan mikrokalsifikasyonlarda, stereotaktik biyopsi veya lezyonun radyolojik tespiti sonrası eksizyonel biyopsi yöntemleri uygulanabilir. USG yetersiz kalırsa lezyon lokalizasyonu için meme manyetik rezonans görüntüleme (MR) yöntemi kullanılabilir.

2.8.1 Fizik Muayene Bulguları

Meme kanserinin tanısında bireyin periyodik aralıklarla kendi kendini muayenesine ek olarak deneyimli hekimler tarafından yapılan fizik muayene oldukça önemlidir. Fizik muayenede her iki meme ve aksiller bölgenin inspeksiyonu ve palpasyonu şarttır. Memede ele gelen kitle en sık görülen bulgudur. Kitle, genellikle sert, düzensiz sınırlı ve ağrısızdır. Spontan, tek

tarafli ve kanli meme basi akintisi %8-10 oraninda gözlenir. Ancak akinti farklı niteliklerde de olabilmektedir. Meme basi retraksiyonu, genellikle retroareolar meme tümörlerinde gözlenir. Sonradan ortaya çıkan ve tek tarafli meme basi retraksiyonunun meme kanserine bagli olduğu düşünülür. Ancak bilateral ve doguştan itibaren gözlenen retraksiyon patolojik degildir. Memede portakal kabuğu görünümü (peau d'orange), meme cildinde renk degişikligi, şekil bozukluğu ve aksillada ele gelen kitle diğer fizik muayene bulgularındandır. Ayrıca meme cildinde ödem, endurasyon, hiperemi, ülserasyon ve eritem gibi bulgular daha sıklıkla memenin Paget hastalığı ve inflamatuvar meme karsinomunda gözlenmektedir (85).

2.9. MEMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.9.1 Mamografi

Mammografi, günümüzde meme kanserine bagli ölümleri azalttığı gösterilen tek tarama testidir. 40-49 yaş grubunda meme kanser mortalitesinde %15, ≥ 50 yaş grubunda meme kanser mortalitesinde %22 azalma sağladığı gösterilmiştir (86). Meme kanseri tanısında en duyarlı (%85-90) görüntüleme yöntemi olan mammografinin seçiciliği düşüktür. Mammografi ve USG'nin düşük seçiciliği yeni inceleme yöntemlerini gündeme getirmektedir. Mammografinin özellikle dens memelerde duyarlılığı düşmektedir. Kolb ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dens memelerde mammografinin tek başına meme kanserini saptama oranı %48 iken mammografi ve ultrasonografi birlikte kullanıldığında oran %97 olarak saptanmıştır (87). May ve arkadaşları tarafından yapılan 374 olguluk bir çalışmada mammografi ve sonografi birlikte kullanıldığında yanlış negatiflerin oranı %2.6 saptanmıştır (88). Mammografinin dezavantajları, meme kompresyonuna bagli ağrı ve rahatsızlık, radyasyon riski, ek görüntülemeler için hastanın tekrar çağırılmasıdır. Periferik yerleşimli lezyonların, görüntüleme alanına girmemesi, hatalı pozisyonlama, yetersiz kompresyon, yorumlama hataları ve dens memelerde değerlendirmenin güçleşmesi diğer olumsuz faktörlerdendir.

Mammografide meme parankimi dansitesine göre 4 gruba ayrılır: Tip A, yağ dokusundan zengin parankim yapısını (glandüler doku < %25), Tip B, saçılmış fibroglandüler dansiteler içeren meme parankimini (glandüler doku < %25-50),

Tip C, heterojen dens meme yapısını (glandüler doku %51-75), Tip D , çok dens meme yapısını (glandüler doku >%75) göstermektedir. Mammografinin duyarlılığı, ≥ 50 yaş kadınlarda; yağlı memede %98, dens memede %84, <50 yaş kadınlarda yağlı memede %81, dens memede %30-69 olarak gösterilmiştir (87).

MAMMOGRAFİDE BIRADS SINIFLAMASI (62)

BIRADS-0: Ek inceleme gereklidir.

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

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

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

BIRADS-4: Malignite açısından şüpheli bulgular: Malignite için klasik bulgular göstermeyen ancak Kategori 3'e göre artmış malignite olasılığı olan lezyonlardır. Nonpalpable ve biyopsi yapılan lezyonların çoğu bu gruba girer. Bu grup lezyonlarda malignite oranı %2-95 arasındadır.

BIRADS 4A: Malignite açısından düşük şüpheli bulgular: >%2 ile \leq %10 arasında malignite oranı mevcuttur.

BIRADS 4B: Malignite açısından orta derecede şüphe uyandıran bulgular: >%10 ile \leq %50 arasında malignite oranı mevcuttur.

BIRADS 4C: Malignite açısından yüksek derecede şüphe uyandıran bulgular: >%50 ile <%95 arasında malignite oranı mevcuttur.

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

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

2.9.2 Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, palpabl ve nonpalpabl lezyonların saptanması, karakterizasyonu, klinik ve mamografik bulguların ileri değerlendirilmesi, girişimsel işlemlere kılavuzluk, meme implantları ile ilişkili problemlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Laktasyondaki kadınlarda, 30 yaş altı kadınlardaki palpabl kitlelerde, erkek memesi değerlendirmesinde tercih edilmesi gereken ilk görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon kullanılmaması, ağrısız ve pratik olması, girişimsel işlemlerde kolaylık sağlaması gibi avantajları mevcuttur. Uygulayıcıya bağımlılığı, mikrokalsifikasyonları ve 5 mm.'den küçük lezyonları göstermekte sınırlı olması ve uzun zaman gerektirmesi ise dezavantajlarıdır. Meme lezyonlarının değerlendirilmesinde duyarlılığı %72,6, özgüllüğü %88,5 iken aksiller lezyon değerlendirilmesinde duyarlılığı %61 ve özgüllüğü %82'dir (89, 90).

2.9.3 Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Meme MR, mammografik olarak memeleri yoğun olan ve meme koruyucu cerrahi girişim düşünülen hastalarda operasyon öncesi multifokal ve kontralateral tümör varlığının gösterilmesinde kullanılır. Özellikle genetik çalışmalarla meme kanserine yakalanma açısından yüksek risk grubunda yer aldıkları tespit edilen ve mammografide meme parankimi yoğun olan kadınlarda malignite varlığını araştırmada kullanılır. Mammografide saptanan düzensiz silik sınırlı asimetrik yoğunluklar gibi şüpheli görünümünün daha iyi değerlendirilmesinde kullanılır.

Kemoterapi alan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde tümörün yayılımını daha doğru göstererek tümörün tedavi öncesi ve sonrası

boyutlarının regresyon ya da progresyon açısından karşılaştırılmasına olanak sağlar. Silikon implantların değerlendirilmesinde kullanılır implantlardaki kapsül içi veya dışı rüptürleri ve sızıntıları tesbit eder. Aksiller metastaz tespit 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.

MR'DA BIRADS SINIFLAMASI (62)

BIRADS 0: Yetersiz bulgular: Ek inceleme gereklidir

BIRADS 1: Negatif bulgular: Normal meme, hiçbir lezyon bulunmamaktadır. Malignite açısından %0 risk içermektedir.

BIRADS 2: Benign bulgular: Kalsifiye fibroadenom, multipl sekretuar kalsifikasyonlar, yuvarlak kalsifikasyonlar, lipom, yağ kisti gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel ve miks dansiteli hamartomlar gibi benign bulgular mevcuttur. Malignite açısından %0 risk içermektedir.

BIRADS 3: Yüksek olasılıkla benign bulgular: \geq %0 ile \leq %2 arasında malignite riski mevcuttur. 6 aylık (kısa interval) takip önerilir.

BIRADS 4: Şüpheli bulgular: $>$ %2 ile $<$ %95 arasında malignite riski mevcuttur. Doku örnekleme gerektirir.

BIRADS 5: Yüksek olasılıkla malign bulgular: \geq %95 malignite riski mevcuttur. Doku örnekleme gerektirir.

BIRADS 6: Kanıtlanmış malignite: Biyopsi ile doğrulanmış kanserlerdir.

2.9.4 Pozitron Emisyon Tomomgrafisi (PET)

PET insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyonüklidlerin dağılımını üç boyutlu (tomografik) olarak görüntüleyen tanısal bir nükleer tıp yöntemidir. Bu görüntüleme yöntemi metabolik ve fonksiyonel bilgi sağlayan bir yöntemdir. Bu nedenle PET birçok patofizyolojik durumda yapısal bozuklukların oluşmadığı erken dönemde oluşan biyokimyasal ve metabolik değişiklikleri tespit ederek erken tanıya olanak sağlar. Doku perfüzyonu, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, nükleik asit metabolizması ve

östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak rutin uygulama en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glikoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla Fluorine(F)-18 ile işaretli Fluoro-2-deoxy-D-glukoz (FDG) bileşiği kullanılmaktadır. Birçok kanserde tümör hücrelerinin glikoz metabolizması arttığı için FDG normal dokulara göre daha yüksek konsantrasyonlarda tutulur ve bunlar PET’ te yüksek FDG miktarları sıcak odaklar olarak görülür. FDG PET görüntülemenin yukarıda sayılan özellikleri sayesinde meme karsinomlarında ve aksiller lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde, rekürrens ya da metastazların saptanmasında rolü büyüktür (91).

Meme kanseri hastalarında tümör boyutuna bağlı olmak üzere duyarlılığı %57-90 arasındadır. Özgüllüğü benign ve malign kitleler açısından değişmekle beraber %80-100 arasında değişiklik göstermektedir. Büyük ve malign lezyonlar için hem duyarlılık hem de özgüllük oranları daha yüksektir (92).

2.10. MEME KANSERİNİN EVRELEMESİ

Meme kanserinde evreleme sadece hastaya hangi tedavinin seçileceği ve prognozunu nasıl olacağı konusunda bilgi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda farklı tedavi tiplerinin kıyaslanmasına da olanak sağlar. Hastalığın anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene, çeşitli laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri ışığında belirlenen klinik evreleme hastalarda prognoz hakkında en doğru bilgiyi vermemektedir. Klinik evrelemede aksilladaki metastatik lenf nodu varlığı, tümörün ve metastatik lenf nodunun çapı, hormon reseptör durumu, histolojik tipi ve gradı gibi prognozu belirlemede önem taşımaktadır.

Günümüz kriterlerine uygun ilk klinik evreleme Steintal tarafından 1905 yılında tanımlanmıştır. Meme kanserini bölgesel anatomik yayılımına göre 3 gruba ayırmıştır. 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 sebeple 1960’lı yıllardan itibaren hem merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için

tümör/nod/metastaz (TNM) sistemi kullanıma girmiştir (93) (Tablo 2.2) (Tablo 2.3) (Şekil 2.18) (Şekil 2.19).

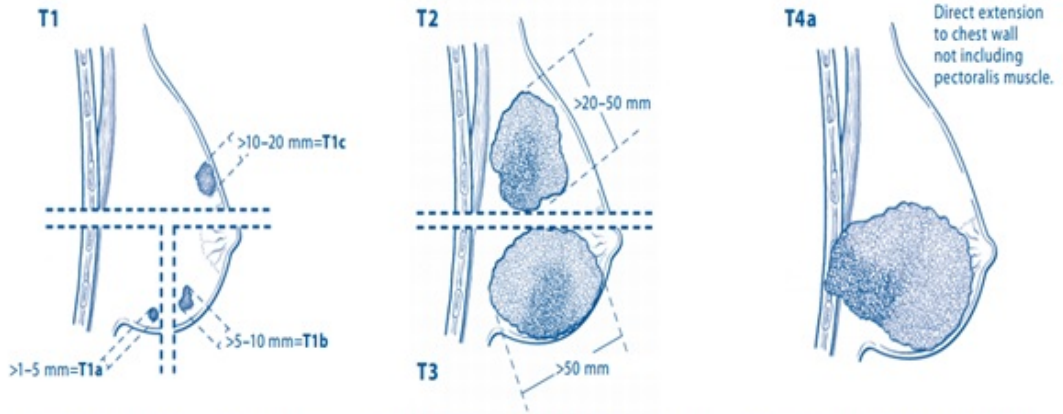
Tablo 2.2: AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7. Edisyonuna Göre Meme Kanseri Evrelendirilmesi

AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7. Edisyonuna Göre Meme Kanseri Evrelendirilmesi
Primer Tümör (T)
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümöre ait bir kanıt yok
Tis: İn situ karsinom (Duktal karsinoma in situ, Lobuler karsinoma in situ, ya da Meme başının tümör olmaksızın Paget hastalığı)
T1: Tümör \leq 2 cm
T1mic: Mikroinvazyon, tümör \leq 0,1 cm
T1a: Tümör $>$ 0,1cm ve \leq 0,5 cm
T1b: Tümör $>$ 0,5 cm ve \leq 1 cm
T1c: Tümör $>$ 1 cm ve \leq 2 cm
T2: Tümör $>$ 2 cm ve \leq 5 cm
T3: Tümör $>$ 5 cm
T4: Herhangi büyüklükteki tümörün (a) göğüs duvarı veya (b) cilde sadece aşağıda tanımlandığı şekilde yayılımı:
T4a: Göğüs duvarına uzanıyor, pektoralis kasını tutmuyor
T4b: Ödem (peau d'orange) veya meme cildinin ülserasyonu veya aynı memeye sınırlı cilt nodülleri
T4c: T4a ve T4b birlikte
T4d: İnflamatuvar karsinom
Bölgesel lenf nodları (Klinik olarak-N)
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin daha önceden çıkartılmış)
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: İpsilateral hareket edebilen aksiller lenf nodlarında metastaz
N2: İpsilateral fikse veya konglomere aksiller lenf nodlarında metastaz; veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı yokken, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
N2a: İpsilateral fikse veya konglomere aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b: Sadece klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian nodlarda metastaz var, ancak klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı yok
N3: Klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazına ek olarak ya ipsilateral infraklavikular lenf nodlarında ya da klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında, aksiller ve/veya internal mammarian lenf nodları metastazı olsun olmasın metastaz var
N3a: İpsilateral infraklaviküler ve aksiller lenf nodlarında metastaz
N3b: İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodlarında metastaz
N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
Bölgesel lenf nodları (Histopatolojik İnceleme- pN)
pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin daha önceden alınmış veya patolojik çalışma için alınmamış)

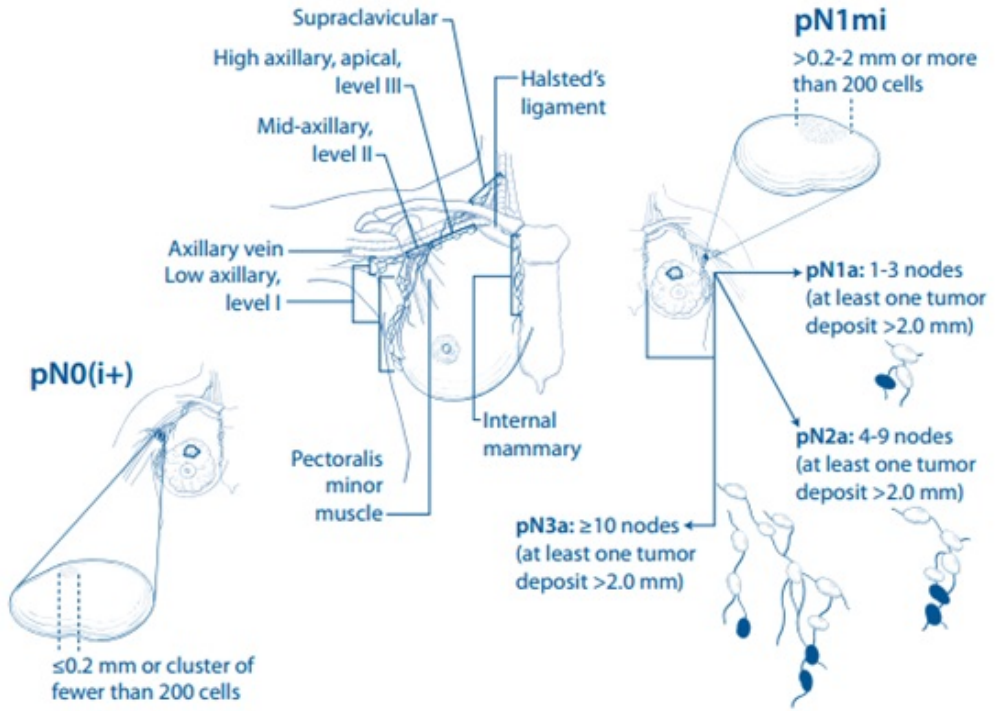
devam ediyor

Tablo 2.2: AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7. Edisyonuna Göre Meme Kanseri Evrelendirilmesi

AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7. Edisyonuna Göre Meme Kanseri Evrelendirilmesi
pN0: Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek bir çalışma yapılmamış
pN0(i-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif IHC
pN0(i+): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif IHC, 0.2mm' den büyük IHC kümesi yok
pN0(mol-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)
pN0(mol+): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)
pN1: Mikrometastaz ya da 1 ila 3 aksiller lenf nodunda metastaz veya internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak belirgin olmayan ve sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan mikroskopik hastalık
pN1mi: Mikrometastaz (>0.2 mm, ancak >2.0 mm'den büyük metastaz yok)
pN1a: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz var ve en azından biri 2.0 mm'den büyük
pN1b: İnternal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanamayan fakat sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanabilen makrometastaz veya mikrometastaz
pN1c: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak saptanamayan fakat sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanabilen makrometastaz veya mikrometastaz
pN2: 4 ila 9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz yokken klinik olarak belirgin internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz ve en az birinde tümör depoziti 2.0 mm'nin üzerinde
pN2b: Aksiller lenf nodlarında metastaz yokken klinik olarak belirgin internal mammarian lenf nodlarında metastaz
pN3: 10 veya daha fazla sayıda aksiller lenf nodunda; veya infraklaviküler lenf nodlarında; veya bir veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu ile birlikte klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian metastaz varlığında; veya klinik olarak belirgin üçten fazla aksiller lenf nodu ile internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak negatif ancak mikroskopik olarak metastaz saptanması; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3a: 10 ve üzere aksiller lenf nodunda metastaz ve en az birinin tümör depoziti 2.0mm'nin üzerinde veya infraklavikular lenf nodlarında metastaz (level III lenf nodları)
pN3b: Bir veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu ile birlikte klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian metastaz veya klinik olarak belirgin üçten fazla aksiller lenf nodu ile internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak negatif ancak mikroskopik olarak metastaz
pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
Uzak Metastaz (M)
MX: Metastaz değerlendirilemiyor
M0: Klinik ya da radyolojik olarak uzak organ metastazı yok
cM0(i+): Klinik ya da radyolojik olarak uzak organ metastaz kanıtı yok fakat kanda, kemik iliğinde ya da diğer reyonel olmayan nodlarında hastada bulgulara neden olmayan ve 0.2 mm.'yi geçmeyen moleküler veya mikroskopik olarak tespit edilebilen tümör hücresi var
M1: Klinik ve radyolojik olarak saptanabilen metastaz ve/veya histolojik olarak 0.2 mm.'den büyük tümör hücresi var



Şekil 2.18: T evrelemesi (AJCC 7. Edisyonuna Göre)



Şekil 2.19: Patolojik N evrelemesi (AJCC 7. Edisyonuna Göre)

Tablo 2.3: Meme Kanseri için Evre Gruplaması (AJCC 7. Edisyonuna Göre)

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0 veya T1	N1(mikrometastaz)	M0
	T0	N1	M0
IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.11. MEME KANSERİ TEDAVİ ŞEKİLLERİ

Meme kanserli hastalarda uygulanan segmental meme rezeksiyonu (lumpektomi), aksiller diseksiyon ve sağlam meme dokusunun ameliyat sonrası ışınlanması ile modifiye radikal mastektominin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışma sonuçlarında bu iki tedavi yönteminin birbirine eşdeğer genel sağkalım oranları sağladığı saptanmıştır. Sınırlandırılmış meme cerrahisine uygun bir hasta ile karşılaşıldığında, mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapi tedavileri arasındaki seçim hasta ve cerrahın tercihinin, radyoterapi yapılabilmesi için gerekli şartların varlığına ve meme koruyucu tedavi için herhangi başka bir kontraendikasyon bulunup bulunmamasına bağlıdır (94).

2.11.1 Mastektomi

Total veya basit mastektomi ve modifiye radikal mastektomiyi içermektedir. Mastektomi, meme ucu ve areola bölgesini içeren meme glandlarının tamamen çıkarılması olarak tanımlanır. Meme dokusu pektoral kasa kadar, faysa ile kas lifleri arasından laterale doğru diseke edilir. Bu işleme basit mastektomi adı verilmektedir. Operasyon pektoral major kasının altına genişletilirse ve ameliyata aksiller diseksiyon dahil edilirse, bu işleme modifiye radikal mastektomi (MRM) adı verilir. Küçük tümörlü hastalarda nipple-areolar kompleksin çıkartıldığı deri koruyucu yöntem de tercih edilebilir. Oldukça az sayıda seçilmiş hasta grubunda ise cilt koruyucu cerrahiye ek olarak meme başı veya areolanın da korunduğu cilt koruyucu cerrahi uygulanabilir (95).

Günümüzde MRM için en çok kullanılan yöntem Auchincloss tarafından tanımlanan prosedürdür. Bu yöntemde, Patey prosedüründen farklı olarak pektoralis minör kası kesilmez ve eksize edilmez. Patey yönteminde evre III lenf nodlarının da diseksiyonu mümkün olmaktadır. Fakat bu istasyonların diseksiyonunun sadece %2 oranında hastada yararı olduğu gösterilmiş ve morbidite oranlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple günümüzde MRM için Auchincloss tarafından tanımlanan prosedür uygulanmaktadır (39).

2.11.2 Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)

Tümörlü dokunun yanından bir kısım sağlam dokunun da eksize edildiği ameliyat yöntemidir. Lumpektomi veya kadranektomi isimleri de yerine kullanılmaktadır. Meme koruyucu cerrahinin tercih edilmemesi gereken durumları dört başlık altında toplayabiliriz:

1. Radyoterapinin kontraendike olduğu,
2. Lumpektomi sonrası meme kozmetik görünümünün ciddi olarak bozulacağı,
3. Lokal nüks görülme olasılığının kendileri için yüksek olduğunu düşünen ve
4. Mastektomi ile cerrahi profilaksi yapılmasının uygun olacağı yüksek riskli hastalar.

Hastalarda radyasyon tedavisine kontraendikasyon oluşturan gebelik, kollajen vasküler hastalık ve göğüs duvarının daha önceden ışınlanmış olması gibi durumlar bulunabilir. Primer meme tümörünün temiz cerrahi sınırla çıkarılmasının memede kozmetik olarak kabul edilemeyecek sonuçlara neden olma olasılığının yüksek olduğu kadınlarda, tedavide mastektomi yapılması tercih edilebilir. Lokal nüks açısından yüksek risk bulunan hastalar primer tedavi yöntemi olarak genellikle mastektomiyi seçmektedir. Sınırlandırılmış cerrahi tedavi ve radyoterapi sonrasında artmış lokal nüks oranları görülmesine neden olan primer tümöre ait özellikler şunlardır: lumpektomi sonrası makroskopik rezidüel tümör kalması, memede multipl primer tümör olması, tümörün yaygın intraduktal komponentinin olması, büyük tümör çapı, lenfatik damar invazyonu olması ve lobüler tip tümör histolojisi saptanması (94).

2.11.3 Onkoplastik Cerrahi (OPC)

Meme koruyucu cerrahi ve takibine meme rekonstruksiyonu ameliyatı geçiren kadınların ameliyat sonrasında özgüvenleri daha yüksek, ameliyattan tatmin olma oranları daha yüksek ve hayat kalitelerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. OPC daha geniş meme dokusunun onkolojik açıdan daha güvenli ve kozmetik açıdan daha iyi sonuçlarla eksize edilmesini sağlamaktadır. Fakat meme koruyucu cerrahi sonrasında ya da özellikle radyoterapi sonrasında meme asimetrisi birçok olguda karşılaşılan bir problem olmaktadır. Bu nedenle günümüzde standart meme koruyucu ameliyatlardan onkoplastik cerrahiye doğru bir yönelim bulunmaktadır (96). “Tümörün şekillendirilmesi” anlamına gelen onkoplastik terimi ilk olarak 1996 yılında Audretsch tarafından gündeme gelmiştir. Bu yöntemde amaç daha iyi kozmetik görünüm yanında onkolojik prensiplerin de sağlanmasıdır (97). Onkoplastik meme cerrahisinde önemli olan cilt ve parankimin eksize edilecek alanının dikkatli planlanması, parankimin çıkarılmasını takiben meme dokusunun yeniden şekillendirilmesi ve nipple – areola kompleksinin oluşturulan modele uygun şekilde yerleştirilmesidir. Yapılan çalışmalarda meme koruyucu cerrahi ve onkoplastik meme cerrahisi arasında lokal rekürrens ve sağkalım açısından fark saptanmamıştır (96).

2.11.4 Radyasyon Tedavisi

Günümüzde kullanılan çoğu konvansiyonel radyoterapi rejimlerinde tüm meme dokusu yaklaşık olarak 5000 cGy doz alacak şekilde, günlük yaklaşık 200 cGy dozda ışınlanır. Bu tedaviye ek olarak çoğu hastada tümör yatağı toplam 1000 ile 1500 cGy doz alacak şekilde 200 cGy/gün dozunda ışınlanır. Multipl (4'ten fazla sayıda) pozitif lenf nodu bulunması, tümörün extranodal yayılım göstermesi veya yoğun aksiller tümöral tutulum varlığında yüksek aksiller rekürrens oranları olması sebebiyle, aksiller radyoterapi de tedaviye eklenir. Aksiller diseksiyon sonrasında aksillanın ışınlanması ile kolda lenfödem görülme riski artar. Bu yüzden aksiller radyoterapi sadece yüksek aksiller nüks riski taşıyan hastalara uygulanmalıdır. Kural olarak supraklaviküler lenf nodları sadece supraklaviküler hastalık görülme riski yüksek olan multipl aksiller lenf nodu tutulumu saptanmış hastalarda ışınlanır. İnternal mammaryan lenf nodlarının profilaktik ışınlanması ise halen tartışmalı bir konudur (94).

Mastektomi sonrası radyasyon tedavisi, mastektomi sonrası göğüs duvarının ışınlanmasını içerir ve esas olarak T3 veya T4 primer tümörü veya multipl pozitif lenf nodları olan hastalar için saklanmalıdır. Göğüs duvarı ışınlanması özellikle multipl aksiller lenf nodları olan hastalarda önerilmektedir çünkü belirgin aksiller tutulum olması mastektomi sonrası artmış oranda göğüs duvarı tutulumuna işaret eder. Sonuçları yayınlanmış iki ayrı seride, mastektomi sonrası radyasyon tedavisinin birden fazla sayıda aksiller lenf nodu tutulumu olan premenopozal kadınlarda sağkalımı belirgin olarak arttırdığı bildirilmiştir. Meme ve göğüs duvarı ışınlanması hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir. Çoğu kadında geçici cilt eritemi, ciltte hafif deskuamasyon ve yorgunluk gibi hafif yan etkiler görülür (94).

2.11.5 Sistemik Kemoterapi ve Hormon Tedavisi

Cerrahi ve radyasyon tedavilerinin meme kanserinde lokal kontrolü sağlamadaki başarılarına rağmen halen pek çok hastada uzak metastazlar saptanmaktadır. Bu yüzden, belirlenebilen veya gizli meme kanseri metastazlarının sistemik tedavisi amacıyla birçok kemoterapotik ilaç ve hormon kullanılmaktadır. Çok sayıda klinik çalışmanın sistemik tedavi

kullanımı ile artmış sağkalım oranları göstermesi nedeniyle her geçen gün artan sayıda kadın sitotoksik kemoterapi almaktadır. Yapılmış çalışmalarda kombinasyon kemoterapinin tek ajan kullanımına üstün olduğu belirlenmiştir. Kemoterapi ve hormonoterapinin büyük tümöral kitleleri kontrol etmedeki yeteneklerinin düşük olduğu görülmüştür fakat nadir de olsa büyük tümöral kitleleri olan hastalarda tümörün tedaviye kısmi ve hatta tam yanıt vermesi olasıdır.

Adjuvan kemoterapi, hastada uzak metastazın görüntülenemediği veya metastaz varlığına ait bir bulgu olmayan fakat metastatik hastalık bulundurma şüphesinin yeterince kuvvetli olduğu kişilerde, meme kanserine bağlı metastazları henüz mikroskopik seviyede oldukları dönemde yok etmek amacıyla sistemik kemoterapi verilmesine denir. Nod pozitif premenopozal hastalarda adjuvan kemoterapinin adjuvan hormon tedavisinden belirgin olarak daha yararlı olduğu görülmüştür. Fakat nod pozitif postmenopozal kadınlarda hormonal tedavinin kemoterapi kadar yararlı olduğu bulunmuş ve daha az toksik olduğu saptanmıştır.

Adjuvan sistemik tedaviye karşı olan bu yaklaşım, 1988 yılında National Cancer Institute (NCI)'nin yayınladığı klinik uyarı yazısında adjuvan kemoterapi veya hormonoterapinin nod negatif meme kanseri hastalarında da faydalı olduğu ve bu gruptaki hastalara sistemik tedavi önerilmesine yetecek deliller bulunduğunu belirtmesi ile değişmiştir. Aynı yıllarda yayınlanan bazı çalışmalarda adjuvan kemoterapinin nod negatif meme kanserli hastalarda sağkalımı arttırabildiği gösterilmiştir. Bu konuda çalışan uzmanların katılımıyla düzenlenen bir konsensus konferansında adjuvan kemoterapinin nod negatif ve primer tümör çapı 1 cm'nin üzerindeki kadınlar için saklanması önerilmiştir. 1992 senesinde yayınlanan bir meta-analizde, meme kanserinde adjuvan tedavinin yerini araştıran toplam 75.000 kadını içeren 133 randomize klinik çalışmanın verileri incelenmiş ve nod negatif premenopozal kadınlarda uzun dönem genel sağkalımın kemoterapi alan hastalarda almayanlara kıyasla %20 ile %30 daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Bu faydanın aynı zamanda yaşları 50 ile 60 arasında değişen postmenopozal kadınlarda da görüldüğü bildirilmiştir. 1998 senesinde adjuvan tamoksifen kullanımının etkilerinin araştırıldığı randomize klinik

çalışmaların verilerinin derlendiği bir yayında ER-pozitif tümörlere sahip kadınlarda 5 yıl boyunca tamoksifen kullanılmasının plasebo grubuna göre tümör nüksünde %47 ve mortalitede %26 oranında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu meta-analizde tamoksifen kullanımının nüks ve sağkalım üzerine olan etkilerinin yaş ve menopozal durumdan bağımsız olduğu bildirilmiştir. Fakat tamoksifen, ER-negatif tümörlere sahip kadınlarda sağkalım artışına neden olmamıştır. Bu sonuçların tamoksifenin kemoprevensiyondaki etkinliğini bildiren sonuçlar ile birlikte değerlendirilmesi, tamoksifenin premenopozal meme kanserli kadınlarda ve küçük çapta tümöre sahip hastalarda giderek artan oranda kullanımına neden olmuştur (94).

Meme kanseri hücreleri yüzeylerinde, sitoplazmalarında ve nukleuslarında reseptörler barındırırlar. Meme kanseri hücrelerinin üç tane önemli reseptörü bulunmaktadır: östrojen (ER), progesteron (PR) ve HER-2 (CerbB2). Meme kanseri vakalarının %75'i ER pozitifdir. Yani, ER pozitif olan hücrelerin büyümesi östrojen hormonunun kontrolündedir. Benzer şekilde meme kanseri vakalarında %65 oranında PR pozitifliği görülmektedir. Burada da kontrol edici hormon progesterondur. ER ve/veya PR pozitif meme kanseri hastalarının prognozu olmayanlara kıyasla daha iyidir. Bu hastaların %60'ında uygulanan tedaviye yanıt alındığı görülürken, negatiflik durumunda bu oran %5-10'a kadar inmektedir. ER pozitif meme kanserli hastaların hormonoterapisinde selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) olarak bilinen tamoksifen, raloksifen, toremifen gibi ajanlar kullanılabilir. Genellikle tedaviyi takip eden 5 yıllık süre boyunca kullanılırlar. Postmenopozal meme kanserli kadınlar için diğer bir tedavi seçeneği de aromatoz inhibitörleri olarak bilinen anastrozole, exemestan, letrozol gibi ajanların kullanımınıdır. ER pozitif hastalar için tedavide kullanılacak diğer bir ajan da östrojen reseptör down regülatörü olan fulvestrandır. Tüm bu tedavilerdeki ortak amaç östrojenin reseptörüne bağlanmasına engel olmaktır (98).

Meme kanseri hastalarının yaklaşık %20-25'inde HER-2 pozitifliği bulunmaktadır. HER-2/neu olarak bilinen proteinin aşırı salınımı söz konusudur. HER-2 geni hücre membranına yerleşik epidermal growth faktörün (EGF) reseptörünü uyarır ve MAP Kinaz yolunun aktiflenmesini

sağlar. Bu sayede de PI3 Kinaz/AKT yolu ve NF- κ B yolu tetiklenmiş olur. Normalde bu yol hücre bölünmesini ve büyümesini kontrol eder. Fakat kontrolsüz uyarılma söz konusu olunca hücrelerin agresif ve hızla bölünmesine neden olur. Normalden yaklaşık 100 kat daha fazla sayıdadır. Sonuç olarak kontrolsüz hücre bölünmesi ve anjiyogenez oluşur (98). Bu hastaların tedavisinde monoklonal antikor olan trastuzumab kullanılmaktadır. Genellikle tedavi süresi bir yıldır. Fakat kardiyomyopati yapma riski nedeniyle ve direnç gelişmesi nedeniyle tedavi süresi kesin sınırlarla belirlenmemiştir. Trastuzumab dışında kullanılacak diğer ajanlar arasında tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib kullanılabilir. Lapatinib epidermal growth faktör reseptörü (EGFR) ve HER-2/neu (Human EGFR tip 2) proteinini inhibe eder. Proteinin ATP bağlanma bölgesine bağlanır ve fosforilasyona engel olur (99). Trastuzumab ve Taxanlara direnç gelişmesi durumunda kullanılan ajan ise ado-trastuzumab emtansine'dir. Bu ilaçta trastuzumab yanında sitotoksik etkili mertansine adlı ajan da bulunmaktadır. Trastuzumab reseptöre bağlanırken, mertansine hücre içine girerek hücreyi yok eder. Bu ajan, trastuzumaba ve taxanlara direnç gelişmesi durumunda ve adjuvan tedavinin altıncı ayında rekürrens gelişmesi saptanması durumunda kullanılmalıdır (100).

Meme kanseri vakalarının %10-17 kadarını ise her 3 reseptörün de negatif olduğu triple negatif hastalar oluşturmaktadır. Genellikle BRCA1 pozitifliği saptanan bireyler bu grupta yer almaktadırlar. Bu grubun prognozu diğer gruplara kıyasla daha kötüdür.

Reseptör durumu dışında meme kanseri hastaları 5 ana moleküler sınıfa ayrılmıştır:

1. Triple Negatif Grup: ER (-), PR (-) ve HER-2 (-)'dir. Fakat androjen reseptörü veya prolaktin reseptörü gibi diğer reseptörlerin ekspresyonu nadir değildir (101).
2. Luminal A Grubu: ER (+), HER-2 (-), Ki-67 düşük (<%14) ve PR yüksek
3. Luminal B Grubu (HER-2 Negatif): ER (+), HER-2 (-), Ki-67 yüksek (>%14) ya da PR düşük
4. Luminal B benzeri Grup (HER-2 Pozitif): ER (+), HER-2 (++) , herhangi Ki-67 veya PR değeri

5. HER-2 Grubu: ER (-), PR (-), HER-2 (++); CerbB2 genini yüksek oranda ekprese eden hastaların bulunduğu gruptur (102).

Bu sınıflamanın amacı hastaların tedavi yöntemlerinin ve prognozlarının belirlenmesidir. Luminal A grubunda yer alan meme kanseri hastalarının sadece endokrin tedavisi ile tedavi olabilecekleri, eğer birden fazla pozitif lenf nodu saptanırsa o zaman kemoterapi ile desteklenmesi önerilmektedir. Luminal A grubunda yer alan hastaların kemoterapiye yanıtlarının hormon tedavisi kadar iyi olmadığı da bildirilmektedir. Luminal A grubundaki hastaların luminal B grubuna kıyasla daha iyi prognozu olduğu ve daha az sayıda lenf nodu tutulumu saptandığı belirtilmektedir.

Sınıflamada yer alan Ki-67 değeri, hücre çoğalmasını gösteren bir markırdır. Meme kanseri rekürrensi ve mortalitesi ile ilişkilidir (102).

SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ

Sentinel lenf nodu, primer tümörden gelen lenfatik akımın drene olduğu bölgesel lenf zincirinin ilk lenf nodülüdür. İlk olarak Cabanas 1970'li yıllarda penis kanserlerinde mavi boya ile SLN çalışmalarının öncülüğünü yapmıştır. 1990'lı yıllarda Morton ve arkadaşları malign melanomlarda izosülfan mavi boya ile, Giuliano ve ark.'ları ise erken evre meme kanserli hastalarda SLN çalışmalarını başlattı. Daha sonra Krag ve ark.'ları Tc99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloidinin peritümöral enjekte edilerek gamma prob ile tespit edilebileceğini bildirdi (103).

Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodüllerinin tutulumu; hastalığın sağ kalımının belirlenmesinde, lokal kontrolün sağlanmasında ve evrelemede önemlidir. Bu nedenle meme kanserli hastalarda aksiler diseksiyon halen önemini korumaktadır. Klinik olarak aksilla pozitif hastaların %10-50'sinin tümör içermediği, buna karşılık klinik olarak aksilla negatif hastaların %15-40'ında metastaz saptandığı görülmüştür. Nonpalpabl tümörlü hastalarda ise %10 oranında aksilla pozitifdir (104).

Minimal invaziv cerrahi girişimlerin gün geçtikçe daha çok tercih edilmesi ve sağlık hizmetlerine daha az harcama yapma isteği, meme kanserli hastaların tanı ve tedavisinde farklı yöntemler araştırılmasına neden olmuştur. Özellikle

meme kanserli hastalarda uygulanan aksiller diseksiyonun, seroma, nedbe oluşumu, enfeksiyon, sinir yaralanmaları, omuz hareketlerinde sınırlanma, kol ödemi ve kötü kozmetik sonuç gibi yüksek morbiditeye sahip olması SLN üzerindeki çalışmaları yoğunlaştırmıştır. Klinik olarak aksillası negatif olan ve T1-T2 palpable veya okkült primer meme kanseri bulunan hastalar bu tekniğe uygundur. Preop, tru-cut biopsi ile tanı konmuş olunması tercih edilmelidir. Klinik olarak aksiller lenfadenopatisi olan hastalarda uygulanmamalıdır.

Ameliyat öncesi lenfosintigrafi nükleer tıp uzmanı tarafından uygulanan bir yöntem olup cerrahın SLN bulmasında yardımcı olur. İlk görüntü enjeksiyondan 30-40 dk. sonra alınabilir. Enjekte edilen radyonükleidin yansması ve gamma probe kullanım zorunluluğu bu yöntemin dezavantajlarından. Bu yöntem ile SLN saptamadaki başarı oranı %75' dir (104). Mavi boyanın enjeksiyon hacmi 4-5 ml.'dir. Mavi boyanın verilmesinden sonra bekleme süresi genellikle 7-10 dk.'dır. Nadiren de olsa bu uygulama sonrasında alerjik reaksiyonlar görülebilir. Hastaya idrar renginin maviye boyanabileceği hatırlatılmalıdır.

Kolloid maddelerinin akım hızları boya gibi sabit değildir ve kullanılan madde ile ilgilidir. Filtre edilmiş sülfür kolloid yüksek konsantrasyonda küçük partiküller içerdiğinden filtre edilmemiş preparatlara göre çok daha hızlı hareket eder. Bu süre ortalama 2-6 saattir. Genellikle 0,5-1 mCi dozunda Tc ile işaretlenmiş kolloid 3-6 ml'de süspansiyon haline getirilir (104). Standart enjeksiyon yeri tümör veya biopsi kavitesi çevresidir. Enjeksiyon tümörün yakınına ve dairesel olarak yapılmalıdır. Diğer uygulama şekilleri primer tümör üzerindeki deriye subdermal veya intradermal enjeksiyon şeklindedir. Nonpalpabl lezyonlarda radyolog lezyonu telle işaretlerken bir iğne ile radyonükleid kolloidi verir. Bu iğne mavi boyanın ameliyattaki enjeksiyonu için de kullanılabilir.

SLNB multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Birçok cerrah için yeni bir girişim olması nedeni ile öğrenme eğrisi çok önemlidir. İlk işlemler deneyimli bir cerrah ile yapılmalı ve tercihen 30 olgu sonrası sonuçlar kontrol edilerek tek başına SLNB uygulanmalıdır. SLNB T1-T2 tümörlü ve klinik olarak aksilla

negatif hastalara uygulanmalıdır. %3-5 yalancı negatiflik oranı kabul edilebilir değerdir.

2.11.6 Aksiller Diseksiyon

Sentinel lenf nodu ve aksiller diseksiyonu karşılatıran randomize kontrollü çalışmalar sentinel lenf nodu biyopsisinin daha az morbiditesi olduğu için tercih edilmesi gereken yöntem olduğunu göstermiştir. Meme kanserli hastalarda lenf nodu tutulumu saptanması durumunda ise aksiller diseksiyon veya aksiller radyoterapinin seçilmesi gereken tedaviler olduğu gösterilmiştir. 1 ya da 2 adet SLNB pozitifliği saptanan hastaların incelendiği Z11 çalışmasında aksiller cerrahi geçiren ve geçirmeyen hastalar irdelenmiştir. Bütün hastalara tüm meme radyoterapisi uygulanmıştır. Hastaların %58'ine adjuvan kemoterapi ve %47'sine adjuvan hormonoterapi verilmiştir. Aksiller diseksiyon yapılan ve sadece SLNB yapılan gruplar kıyaslandığında lokal rekürrens ve genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (6.3 yıl). Mastektomi uygulanan meme kanseri hastalarının incelendiği B04 çalışması verileri ile değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmada aksiller radyoterapi alan veya aksiller diseksiyon yapılan hastalar aksiller cerrahi uygulanmayan hastalarla kıyaslanmıştır. Genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum adjuvan sistemik tedavi alacak hastalarda aksiller lenf nodu saptanması durumunda aksiller radyoterapi veya aksiller diseksiyon gerekliliğiyle ilgili soru işaretlerine neden olmaktadır (105).

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) önerilerine göre aksiller diseksiyon yapılması gereken ve gerekmeyen durumlar şu şekildedir (106):

1. Erken evre meme kanserinde eğer SLNB sonucunda nodal tutulum yoksa ALND yapılmamalı,
2. Erken evre meme kanserli kadınlarda SLNB sonucunda eğer bir ya da iki tane pozitif lenf nodu saptandıysa ve meme koruyucu cerrahi sonrasında tüm meme ışınlanması planlanıyorsa ALND yapılmamalı,
3. Eğer SLNB pozitif geldiyse ve hastaya mastektomi yapılacaksa ALND yapılmalı,

4. Operabl meme kanseri olan hastalara aşağıdaki durumlarda SLNB önerilmelidir:

- Multisentrik tümör
- Mastektomi uygulanan DCIS hastası
- Daha önce geçirilmiş meme ve/veya aksillar cerrahi varlığı
- Preop/neoadjuvan sistemik tedavi

5. Erken evre meme kanseri olan kadınlara aşağıdaki durumlarda SLNB önerilmemeli ve ALND önerilmelidir:

- Büyük veya lokal ileri invazif meme kanseri (T3/T4)
- İnflamatuar meme kanseri
- MKC planlanan DCIS varsa
- Gebelik durumunda

Aksilla yönetiminde önemli bir diğer hasta grubu da neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalardır. Hastaların yaklaşık üçte birinde neoadjuvan kemoterapi ile aksiller lenf nodları temizlenmektedir. Triple negatif hasta grubunda bu oran yaklaşık %50'dir. Transtuzumab ve kemoterapi uygulanan HER-2 grubunda ise oran %50'lerin üzerine çıkmaktadır. Fakat ER pozitif hastalar için oran %10'nun altına inmektedir. Tanı anında NO olan veya HER-2 pozitif, triple negatif olan ve tedaviye mükemmel yanıt veren N1 hastalar için günümüzdeki eğilim kemoterapi sonrasında SLNB yapılmasıdır. Diğer hasta gruplarında ise SLNB zamanlaması halen tartışılmaktadır (105). USG ile tespit edilmiş ve biyopsi ile malignite tanısı konulmuş lenf nodu saptanması durumunda standart tedavi aksiller diseksiyondur. Randomize çalışmalarda SLNB pozitifliği sonrasında aksiller diseksiyon veya aksiller radyoterapi arasında ortalama sağkalım açısından fark saptanmamıştır. Bu iki tedavi modalitesini kıyaslayan çalışmalar günümüzde de devam etmektedir. Aksiller diseksiyondan sakınılmasının en büyük nedeni sebep olduğu lenfödem ve sinir hasarı gibi morbiditelerdir. ALMANAC çalışmasında aksiller örnekleme yapılan hastaların %28'inde ve aksiller diseksiyon yapılan hastaların %40'ında lenfödem bildirilmiştir. Lenfödem oluşma ihtimalinin en

az olduğu işlem SLNB'dir. SLNB sonrasında bile %4 hastada lenfödem bildirilmiştir. Aksiller diseksiyon sonrası aksiller radyoterapi eklenen hastalar, aksiller rekürrens gelişen hastalardan sonra lenfödem gelişmesi açısından en yüksek riske sahiptir. Diğer korkulan durum ise aksiller diseksiyon esnasında sinir hasarı gelişmesidir. En çok hasarlanan sinir n. interkostabrakialistir. Kolun üst iç kısmında hissizlik ve parestezi gelişir. Radyoterapi ile bu durumun görülmesi günümüz şartlarında oldukça nadirdir. Omuz hareketlerinin kısıtlanması, seroma ve cerrahi alan enfeksiyonu gelişmesi diğer morbiditelerdir (105).

2.12. MEME KANSERİ İLE İLİŞKİLİ BİYOMARKIRLAR

2.12.1 CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)

CA 15-3, MUC1 geni tarafından kodlanan geniş transmembran bir glikoprotein olan MUC1 geninin ürünüdür. MUC1 proteini aynı zamanda polimorfik epitelyal müsin ve epitelyal membran antijeni olarak da bilinir. Geniş ekstrasellüler bir alana, transmembran dizilim ve sistolik kısma sahiptir. Bu proteinin ekstrasellüler kısmı kanser durumunda glikozile olmakta ve salınımı artmaktadır. Fizyolojik olarak MUC1 proteini hücre adezyonunda hücreler arası ayrıca hücre içi ve dışı matriks etkileşimini azaltarak rol oynamaktadır. Bu sayede kanser invazyonunda salınının arttığı düşünülmektedir (13). CA 15-3, başta meme kanseri olmak üzere kanser glandüler hücrelerinden sıklıkla salınan müsin dizilimlerini sunar. Bu karbonhidrat epitop alanları, antijenik olarak normal meme dokusundakinden farklıdır. Bu MUC1 antijeni tümör hücreleri tarafından kan dolaşımına salınmaktadır (107). CA 15-3, radyoimmün test ile saptanabilen MUC1 proteinin ekstrasellüler kısmındaki peptid çekirdeğe lokalize epitoplara hedef alan iki monoklonal antikor yüksekliğine sebep olur. Ancak tüm meme kanserlerinde CA 15-3 antijen salınımı artmamaktadır (108).

Serum düzeyi 30 U/ml üzeri yüksek kabul edilmekte, 40 U/ml üzerinde olduğunda ise tümörün yüksek gradda olduğunu, kitlenin büyük olduğunu, lenfatik yayılımın varlığını, steroid reseptörünün negatif olduğunu yani ileri evre kanser olabileceğini düşündürür (13).

Tedavi sonrası takipte, CA 15-3 düzeyinin zaman içinde tedricen artması ya da azalması, tek bir CA 15-3 değerine göre çok daha anlamlıdır. Tedricen artma nüks ya da uzak organ metastazı, tedricen azalma ise tedaviye yanıt alındığı anlamına gelir. Ardışık ölçümlerde CA 15-3 düzeyinde önceki değere göre %25'ten daha yüksek oranda artma hastalığın ilerlediğini, %25'ten daha yüksek oranda azalma hastalığın tedaviye yanıt verdiğini, %25'ten daha az oranda azalma ise hastalığın stabil kaldığını düşündürür. Bu dönemde bulunan CA 15-3 yüksekliklerinin anlamlı olabilmesi için tedavi öncesindeki CA 15-3 düzeylerinin bilinmesi ve referans alınması gereklidir (109).

2.12.2 CA 125 (Cancer Antigen 125)

MUC16 ve Musin16 olarak da bilinen CA 125, insanda MUC16 geni tarafından kodlanan bir proteindir. MUC16 musin ailesinden bir glikoproteindir. MUC16 (CA 125)'nin kanserdeki rolünün tümörögenезis ve tümör proliferasyonundaki pek çok yolakta rolü olduğu düşünülmektedir. CA 125 genel anlamda kanserin bazı spesifik tiplerine ve bazı benign sebeplere bağlı olarak kanda seviyesi yükselebilen bir biyomarker veya tümör markeri olarak bilinmektedir (14).

Musin16 tek bir transmembran domainine sahip membran musinidir. MUC16'nın benzersiz tek özelliği var olan büyük boyutudur. MUC1 ve MUC4 proteinlerine göre 2 kat daha büyük olmakla birlikte 22.000 amino asit içermekte ve bu onu en büyük membran assosiyе protein yapmaktadır (110).

MUC16 3 farklı domaine sahiptir: N-terminal domaini, C-terminal domaini ve tandem tekrarlı domain (serin, treonin ve prolini yüksek oranda içeren amino asit sekansları tandem tekrarlı). N-terminal ve tandem tekrarlı domaini ekstrasellülerdir ve O-glikolizedir. C-terminal domaini ise ekstrasellüler SEA (sea urchin sperm protein, enterokinaz, argin) modülü, transmembran domain ve sitoplazmik kuyruk içermektedir (110).

MUC16 oküler yüzeyin (kornea ve konjunktiva), respiratuvar traktın ve kadın reproduktif sistem traktının epitelinin yapısında bulunur. Yüksek oranda glikolize olması hidrofilik bir ortam oluşturur ve lubrikant bir bariyerle yabancı cisimlere ve enfeksiyöz ajanlara karşı epitel hücrelerinin apikal

membranlarında yer alır. Ayrıca MUC16'nın sitoplazmik kuyruğu sitoskeleton yapısına ERM protein ailesi vasıtasıyla katılır (111).

CA 125; daha sıklıkla over kanserinin tanısında kullanılır. Hastalığın tanısında, monitorizasyonunda ve tedavi yanıtında kullanımı rutindir. Relaps ve remisyonları gözlemek için 3-6 aylık intervallerle takip edilmesi önerilmektedir.

CA 125'in over kanserine spesifitesi düşüktür. Çünkü; endometrial kanser, fallop tüpü kanseri, meme kanseri, akciğer kanseri ve gastrointestinal trakt kanserlerinde de artmış seviyeleriyle karşılaşılmaktadır. Ayrıca; overin benign hastalıkları, endometriozis, menstrüasyon, gebelik, pevik inflamatuvar hastalık, siroz ve diyabetes melitus gibi benign nedenlerle de artabilmekte bu da yanlış pozitiflik yaratabilmektedir (15).

CA 125'in normal değeri 0-35 U/ml arasında kabul edilmekte, >65 U/ml değerinde ise %95'in üzerinde overyan kanserler için pozitif prediktif değer olduğu düşünülmektedir (15).

2.12.3 CEA (Cancer Embriyonic Antigen)

CEA yapısal olarak büyük oranda glikoproteinlere benzer ve hücre adezyonunu sağlar. Fetal dönemde gastrointestinal dokuda sentezlenir, doğum itibarıyla ise yapımı durur. Ancak sağlıklı erişkinlerde kanda minimalde olsa saptanmaktadır. Bazı kanser tiplerinde artmış seviyelerinin saptanması tümör markeri olarak kullanımını sağlamıştır. Ancak; ciddi sigara içici kişilerde artmış serum seviyeleri gözlemlenmektedir (16).

CEA ve ilgili genler, CEA immünoglobulin super ailesinin bir üyesidir. İnsanlarda bu aile 29 genden oluşmakta ve 18'i normal olarak ifade edilmektedir. İnsanda CEA ile ilişkili hücre adezyon proteinleri; CEACAM1, CEACAM3, CEACAM4, CEACAM5, CEACAM6, CEACAM7, CEACAM8, CEACAM16, CEACAM18, CEACAM19, CEACAM20 ve CEACAM21'dir (16).

CEA; kanser tanısında, takibinde ve erken teşhisinde yeterli güvenilirliğe sahip bir kan testi değildir. Serum seviyesinin 2.5 µg/L üzeri olması kolorektal kanser teşhisinde anlamlı olabilmekte ancak gastrik kanser, akciğer kanseri, meme kanseri, pankreatik kanser ve medüller tiroid

kanserinde de seviyesi artabilmektedir. Ülseratif kolit, pankreatit, siroz, Crohn hastalığı, hipotiroidizm ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi benign nedenlerde de kanda yükselmiş seviyeleriyle karşılaşmaktadır (17).

CEA'nın yükselişi pek çok faktöre bağlı olabilmektedir; artmış tümör gradı ve evresi, tümörün iyi diferansiyasyonu, lenf nodu ve/veya uzak organ metastazı sayılabilmektedir (112).

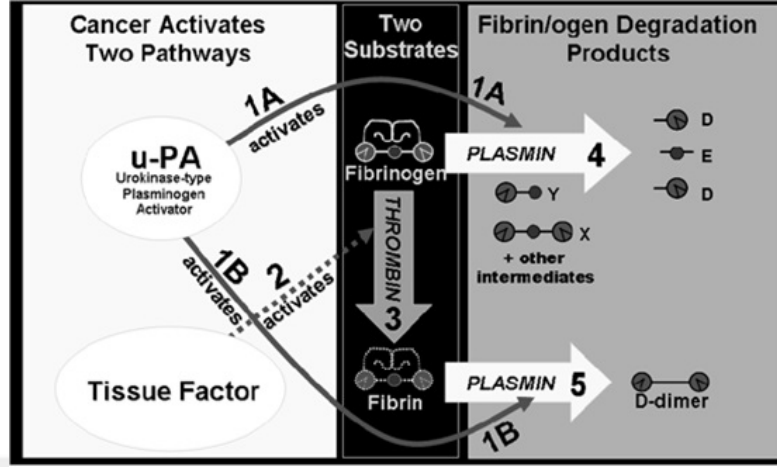
Bazı benzer özelliklere sahip malign tümörlerde (adenokarsinomlar gibi) immünohistokimyasal benzerlikler sebebiyle monoklonal antikordlarda oluşan cross-reaktiviteye bağlı CEA yanlış pozitif sonuçlar verebilmekte bu durumda BerEp4, WT1 ve Kalretinin gibi diğer immünohistokimyasal testlerin yapılması gerekebilmektedir (112).

2.12.4 DR-70 (IPDP – Initial Plasmin Degradation Product)

DR-70 testi insan serumunda fibrin ve fibrin yıkım ürünlerini ölçmektedir. FDP (fibrin/fibrinojen degradation product) olan IPDP (initial plasmin degradation product) olarak nitelendirilen DR-70, kanser hücrelerinden salgılanan proteolitik enzimler tarafından aşırı miktarda üretilmektedir. Artan FDP ve IPDP seviyeleri ile kanser tespiti arasında açık bir ilişki olduğunu kanıtlanmıştır (113, 114). Bu nedenle, bazı malign tümör vakalarında FDP, IPDP ölçümünden yararlanır. DR-70 analizinin daha önce nazofarenks, dil, gastrointestinal sistem, meme, ovaryum ve prostat gibi dokularda malignitenin saptanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (19, 115).

Kanser iki yolakla FDP ve IPDP düzeylerini yükseltir: Koagülasyon ve fibrinolizis. Kanserin hem ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünün (u-PA) hem de doku faktörünün (TF) seviyelerini arttırdığını ortaya koymuştur. u-PA ve TF yolaklarının ikisi de kanser hücrelerinde FDP üretimini etkiler. u-PA yolağı (1A ve 1B) plazminin inaktif prekürsörü olan plazminojeni plazmine dönüştürerek aktive eder. TF yolağı (116) trombinin aktivasyonunu neden olan ekstrinsik pıhtılaşma sistemini aktive eder. Trombin de (114) fibrinojeni fibrine dönüştürür. Oluşan FDP tipi plazmin tarafından katalizlenen iki substrata bağlı olarak farklılık gösterir. Plazmin için fibrinojen substrat olduğunda (94) sindirimin son ürünleri D ve E fragmanları, ara ürünleri de X ve Y fragmanları oluşur. Fibrin substrat olduğunda ise (117) D-dimer son

üründür. Her bir yolağın sonucunda kanserin DR-70 ile ölçülen FDP - IPDP seviyelerinde bir artışa neden olduğu görülür (19), (Şekil 2.20).



Şekil 2.20: Koagülasyon ve fibrinolizis kaskadı

YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu çalışma 22/3/2016 ve 22/9/2016 tarihleri arasında TC SB İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Cerrahisi polikliniğine ayaktan başvuran memede kitle tespit edilen 125 hasta ile kontrol grubu olarak oluşturulan 33 sağlıklı birey olmak üzere toplamda 158 hastayı içerecek şekilde prospektif olarak gerçekleştirildi. Bu çalışma TC SB İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 2016/0074).

3.2. TANIMLAR

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, memede kitle tespit edilen, muayene veya görüntüleme tetkikleri sonucu histopatolojik inceleme gereksinimi duyulan kadın hastalar dahil edildi. Aktif enfeksiyonu olan hastalar, kalıtsal yada edinsel tromboz öyküsü olan veya mevcut trombozu olan hastalar, yakın zamanda antiagregan, antitrombolitik ve antikoagülan, vb. tedavi uygulanmış ya da girişimsel işlem (cerrahi, biyopsi, vb.) yapılan hastalar, bilinen başka organ malignansisi olan hastalar, kanama diyatezi öyküsü olan hastalar ve erkek hastalar ile katılmaya gönüllü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci gruba memede malign kitle tespit edilen hastalar dahil edildi (Malign Grup). İkinci gruba görüntüleme tetkikleri veya fizik muayene sonucunda memede şüpheli kitle saptanmış olup histopatolojik tanı (biyopsi, cerrahi, vb.) ihtiyacı oluşmuş hastalar dahil edildi (Benign Grup). Üçüncü gruba meme muayenesi ve görüntülemesinde patolojik bulgu tespit edilmeyen bireyler seçildi (Kontrol

Grubu). Hastaların hepsine yapılan çalışma hakkında detaylı bilgi verilip aydınlatılmış onamları alındı.

3.3. ÇALIŞMA

Hastalardan intravenöz yolla 5 cc kan alındı. Kanlar 1 saat içerisinde serum separatörlü tüple biyokimya laboratuvarına yollandı. Numuneler maksimum 1 saat içinde 2510 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma öncesi numuneler kontrol edilerek hemolize ve lipemik olan numuneler analiz dışı bırakıldı. Malign ve benign grup içinde yer alan hastalarda kan alma işlemi biyopsi ve/veya cerrahi müdahale öncesinde yapıldı.

Memede kitle tespit edilen ve histopatolojik tanı ihtiyacı olan hastalara İİAB veya trucut biyopsi uygulandı. Meme kanseri saptanan ve memede benign kitle nedeniyle ameliyat endikasyonu konulan hastalara cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrası çıkarılan tüm piyesler aynı patoloji ekibi tarafından değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, yandaş hastalık varlığı (HT, DM, KAH, vb.), sigara kullanımı, ailede meme kanseri varlığı ve ASA skoru gibi demografik verileri incelendi.

Mamografi bulguları olarak BIRADS sınıflaması ve meme patern yapıları, Meme Ultrasonografisi raporları ve Meme MR raporlarında BIRADS sınıflaması, kontrast tutulumu varlığı ve tiplendirilmesi ve difüzyon kısıtlılığı varlığı incelendi.

Mamografik incelemeler full-field digital mamografi sistemi ile bilateral CC ve MLO projeksiyonda yapıldı. Meme MR'ları intravenöz kontrastlı dinamik ve difüzyon tekniğiyle çekilmiş, T1 ve T2 sekansları alındı.

Memede kitle tespit edilen hastalarda; kitlenin tarafı (sağ/sol), kadranı (üst dış/üst alt/alt dış/alt iç/santral) ve görüntülemeye saptanan en büyük boyutu (mm) değerlendirildi.

Operasyon uygulanan hastalarda; uygulanan operasyonun tipi (mastektomi, meme koruyucu cerrahi, onkoplastik cerrahi, segmenter mastektomi/kitle eksizyonu), aksillaya yapılan girişimin özellikleri (SLNB, Axiller küraj) kaydedildi.

Malignite saptanmış hastalarda ise; malignitenin histolojik tipi, çıkartılan lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı, tümör çapı (mm), multifokalite ve multisentrisme varlığı, AJCC sistemi ile erken veya lokal ileri evre tm varlığı ve TNM evrelemesi incelendi.

Malign grupta yer alan hastaların patoloji raporlarında; ER, PR, östrojen ve progesteron reseptör durumu için Allred skorlama sistemi, triple negatif karsinom varlığı, insitu komponent varlığı ve yüzdesi, tümör nekrozu varlığı, cErbB2 pozitifliği, Ki67 yüzdesi, E-kadherin pozitifliği, histolojik grade, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlıkları incelendi.

ER ve PR için %0 değeri negatif kabul edilirken %0 üzeri değerler pozitif kabul edilmektedir. Östrojen ve progesteron reseptör durumu için Allred skorlama sistemi yapıldı. Pozitif hücrelerin yüzde (proportion) skoru 0 ile 5 arasında, karsinom içindeki yoğunluk (intensity) skoru da 0 ile 3 arasında olup toplam skor 8 üzerinden değerlendirildi. Toplamda 0 ile 2 arası skor negatif, 2 ile 8 arası skor ise pozitif olarak kabul edildi.

Ki-67 yüzdesi düşük risk (<%14) ve yüksek risk (\geq %14) olmak üzere 2 grup üzerinden incelendi. CerbB2 sonuçları 1+, 2+ ve 3+ olmak üzere 3 ayrı sınıfta incelendi, 1+ sonuçlar negatif, 3+ sonuçlar ise pozitif sonuç olarak değerlendirildi. 2+ sonuç alınan hastaların FISH tekniği ile pozitif veya negatif olduğu tespit edildi. Scarff-Bloom-Richardson Sınıflamasına göre histolojik gradeleme yapıldı. Histoloji grade skorlamasında tm hücresinin mitotik indeksine, tübül formasyonu yüzdesine ve nükleer pleomorfizm varyasyonlarına göre Grade 1 ile 3 arasında sonuçlar elde edildi. Hastalar e-kadherin sonuçları açısından pozitif ve negatif olmak üzere ve yine triple negatif karsinom varlığı (CerbB2 negatif, ER negatif, PR negatif) açısından gruplandırıldı (118), ([National Comprehensive Cancer Network \(NCCN\) Clinical Practice Guideline in Oncology, Version 3.2013](#)).

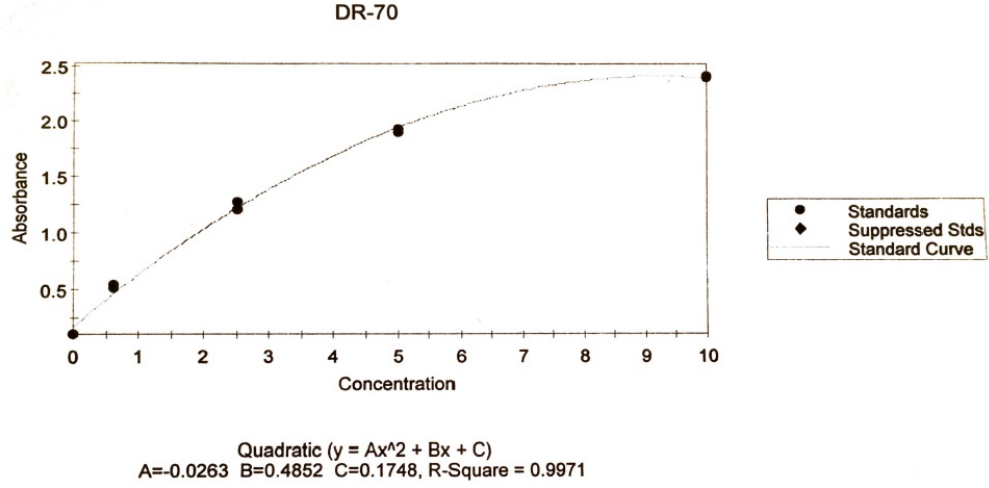
Çalışma dahilinde hastaların kan numunesinde DR-70 ($\mu\text{g}/\text{mL}$), CEA (ng/ml), CA 125 (u/ml) ve CA 15-3 (u/ml) düzeyleri bakıldı.

DR-70 biyomarkırı için ROC eğrisi ile cut-off değeri bulundu ve gruplar arası DR-70 değerleri istatistiksel olarak kıyaslandı. Malign grup hastalarında DR-70'in tümör çapı, çıkartılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı,

multifokalite ve multisentrisite varlığı, hastalık evresi, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı, Allred Skorlama sistemi, ER ve PR, in situ komponent varlığı ve yüzdesi, tümör nekrozu varlığı, CerbB2 pozitifliği, triple negatif karsinom varlığı, Ki67 yüzdesi, e-kadherin pozitifliği, histolojik grade ile olan ilişkisi değerlendirildi.

Serum CA 125, CEA ve CA 15-3 düzeyleri kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkikle (CMIA) Architect i2000SR analizöründe (Abbott Laboratories, ABD) ölçüldü. Laboratuvar referans aralıkları CA 125 için <35 u/ml, CEA için <5 ng/ml ve CA 15-3 için <30 u/ml kabul edildi (119).

Serum DR-70 düzeyleri UniPharma-ELISA DR-70 kiti (UniPharma Co., Ltd Taipei, Taiwan) ile üreticinin protokolüne uyularak ölçüldü. UniPharma DR-70 analizi 96 mikrokuyucuklu şeritlerden yararlanan ELISA bazlı bir analiz uygulandı. Kuyucuklar afinite kromotografisiyle saflaştırılmış tavşan anti-DR-70 poliklonal antikoları ile kaplı olup standart, kontrol ve seyreltilmiş serumlar (1:200) bu kuyucuklara pipetlendi. DR-70 antijenleri mikrotitre plakanın tabanına immobilize edilmiş antikolar tarafından yakalandı. Yıkama aşaması sonrası, horseradish peroksidaza bağlı (konjüge edilmiş) anti-DR-70 antikoları kuyucuklara eklendi. Anti-DR-70-peroksidaz kompleksi DR-70 antijenlerine onlarda immobilize antikolarla bağlanarak immünolojik bir sandviç oluşturdu. İkinci bir yıkama aşaması sonrası, enzim substratı 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) kuyucuğa eklendi. Reaksiyon ortamına 0,1 N HCl eklenmesi ile sonlandırıldı. Mikroplaka okuyucusunda 450 nm'de sonuçlar okundu. Konsantrasyonlar, kalibratörler aracılığı ile ölçüm eğrisinden interpolasyonla ölçüldü. Bu işlem her hastada 2 kez tekrar edilmiş ayrıca her hasta için DR-70 ortalama değeri de alındı. DR-70 için yapılan absorban/konsantrasyon eğrisinde tüm hastaların standart içinde olduğu gözlemlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların DR-70 Standart eğri grafikleri

3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way ANOVA test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher Freeman Halton Test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Parametreler için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Prediktif Değer: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Prediktif Değer: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.



BULGULAR

Bu çalışmada, 22/3/2016 ile 22/9/2016 tarihleri arasında TC SB İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Cerrahisi polikliniğine ayaktan başvuran 165 hasta dahil edildi. Bu hastalardan çalışmaya onam vermeyen 2 hasta, antiagregan kullanımı olan 2 hasta, tromboz öyküsü olan 1 hasta, kolorektal malignansi öyküsü olan 1 hasta ve kanama diyatezi öyküsü olan 1 hasta olmak üzere toplamda 7 hasta çalışma dışında bırakıldı. Sonuçta yaşları 18 ile 75 arasında değişmekte olan ve ortalama yaş $47,82 \pm 12,57$ olan 158 hasta ile çalışma yürütüldü.

Tablo 4.1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Min - Maks	Ort±Ss
Yaş (yıl)	18 - 75	47,82±12,57
	n	%
Sigara Kullanımı	32	20,3
Ailede Meme Ca Anamnezi	15	9,5
Kronik Hastalık	60	38,0
*Ek Hastalık		
Yok	98	51,0
Hipertansiyon	29	15,1
Diyabet	14	7,3
Kardiyak ritm bozuklukları	5	2,6
KOAH ve/veya Astım	8	4,1
Koroner arter hastalığı	4	2,1
Kronik venöz yetmezlik	9	4,7
Romatolojik hastalıklar	10	5,2
Hiperlipidemi	5	2,6
Anemi	3	1,6
Hepatitler	4	2,1
Nörolojik hastalıklar	3	1,6

* Birden fazla hastalık işaretlenmiştir

Olguların %20,3'ünde (n=32) sigara kullanımı, %9,5'inde (n=15) ailede meme Ca anamnezi ve %38'inde (n=60) kronik hastalık gözlenmektedir.

Olguların %51'inde (n=98) ek hastalık gözlenmezken, %15,1'inde (n=29) hipertansiyon, %7,3'ünde (n=14) diyabet, %2,6'sında (n=5) kardiyak ritm bozuklukları, %4,1'inde (n=8) KOAH ve/veya Astım, %2,1'inde (n=4) koroner arter hastalığı, %4,7'sinde (n=9) kronik venöz yetmezlik, %5,2'sinde (n=10) romatolojik hastalıklar, %2,6'sında (n=5) hiperlipidemi, %1,6'sında (n=3) anemi, %2,1'inde (n=4) hepatitler ve %1,6'sında (n=3) nörolojik hastalıklar gözlenmektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.2: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Grup				p
		Total (n=158)	Malign (n=39)	Benign (n=86)	Kontrol (n=33)	
Yaş	Ort±Ss	47,82±12,56	55,90±12,55	42,55±10,95	52,03±9,84	^a 0,001**
	Min-Maks (Medyan)	18-75 (47)	33-75 (55)	18-67 (43,5)	35-69 (52)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sigara Kullanımı	Yok	126 (79,7)	30 (76,9)	72 (83,7)	24 (72,7)	^b 0,361
	Var	32 (20,3)	9 (23,1)	14 (16,3)	9 (27,3)	
Ailede Meme Ca	Yok	143 (90,5)	37 (94,9)	77 (89,5)	29 (87,9)	^c 0,545
	Var	15 (9,5)	2 (5,1)	9 (10,5)	4 (12,1)	
Kronik Hastalık	Yok	98 (62,0)	12 (30,8)	67 (77,9)	19 (57,6)	^b 0,001**
	Var	60 (38,0)	27 (69,2)	19 (22,1)	14 (42,4)	
ASA	ASA 0	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (2,3)	0 (0,0)	^c 0,001**
	ASA 1	126 (79,7)	24 (61,5)	75 (87,2)	27 (81,8)	
	ASA 2	22 (13,9)	8 (20,5)	9 (10,5)	5 (15,2)	
	ASA 3	8 (5,1)	7 (17,9)	0 (0,0)	1 (3,0)	

^a Oneway Anova Test ^b Pearson Chi-Square Test ^c Fisher Freeman Halton Test ** p<0,01

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Tukey HSD test sonuçlarına göre; Benign grubu olguların yaşları, malign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (p=0,001; p=0,001; p<0,01).

Gruplara göre olguların sigara kullanım oranlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Gruplara göre olguların ailede meme Ca öyküsü görülme oranlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Gruplara göre olgularda kronik hastalık görülme oranlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). Malign grubu olgularda kronik hastalık görülme oranı, benign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,001; p=0,040;

$p < 0,05$). Benign grubu olgularda kronik hastalık görülme oranı, kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,047$; $p < 0,05$).

Gruplara göre olguların ASA skorlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,001$; $p < 0,01$). Malign grubu olgularda ASA skorunun 2 ve 3 olması oranı benign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.3: Gruplara Göre Mamografi Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Grup				p
		Total	Malign	Benign	Kontrol	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Mamografi	BIRADS 0	53 (50,5)	15 (41,7)	28 (66,7)	10 (37,0)	^c 0,001 **
	BIRADS 1	17 (16,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (63,0)	
	BIRADS 2	10 (9,5)	2 (5,6)	8 (19,0)	0 (0,0)	
	BIRADS 3	3 (2,9)	0 (0,0)	3 (7,1)	0 (0,0)	
	BIRADS 4	15 (14,3)	12 (33,3)	3 (7,1)	0 (0,0)	
	BIRADS 5	7 (6,7)	7 (19,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mammografik	A	11 (10,5)	2 (5,6)	6 (14,3)	3 (11,1)	^c 0,613
Dansite Meme	B	63 (60,0)	23 (63,9)	23 (54,8)	17 (63,0)	
Paterni Tip	C	30 (28,6)	11 (30,6)	13 (31,0)	6 (22,2)	
	D	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	

^c Fisher Freeman Halton Test ** $p < 0,01$

Gruplara göre olguların mamografi sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,001$; $p < 0,01$). Malign grubu olgularda mamografi sonucunun BIRADS 4 ve BIRADS 5 olması oranı, benign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Gruplara göre olguların mamografik dansite meme paterni tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.4: Gruplara Göre USG Sonuçlarının Değerlendirilmesi

USG Sonuç		Grup				p
		Total	Malign	Benign	Kontrol	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Normal		16 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (48,5)	
Fibrokistik Hastalık		17 (10,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (51,5)	
Kompleks Kist		21 (13,3)	0 (0,0)	21 (24,4)	0 (0,0)	
Fibroadenom		37 (23,4)	0 (0,0)	37 (43,0)	0 (0,0)	^c 0,001 **
Adenozis		10 (6,3)	0 (0,0)	10 (11,6)	0 (0,0)	
Malignite Şüpheli Lezyon		49 (31,0)	39 (100,0)	10 (11,6)	0 (0,0)	
Hamartom		8 (5,1)	0 (0,0)	8 (9,3)	0 (0,0)	

^c Fisher Freeman Halton Test ** p<0,01

Gruplara göre USG sonuçları değerlendirildiğinde; malign grubu olgularda 39 (%100) olgunun tamamında malignite şüpheli lezyon, benign grubu olgularda 86 olgunun 21'inde (%24,4) kompleks kist, 37'sinde (%43) fibroadenom, 10'unda (%11,6) adenozis, 10'unda (%11,6) malignite şüpheli lezyon ve 8'inde (%9,3) hamartom saptandı. Kontrol grubunda ise toplamda 33 olgudan 16'sında (%48,5) normal ve 17'sinde (%51,5) ise fibrokistik hastalık sonucu alındı (Tablo 4.4).

Grupların mamografi ve ultrasonografi sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; malign hasta grubundaki 3 hastaya, benign hasta grubundaki 44 hastaya ve kontrol grubundaki 6 hastaya olmak üzere toplamda 53 hastaya yaşlarının uymaması nedeniyle mamografik tetkik yapılamadı. Onun haricindeki tüm hastaların mamografik ve ultrasonografik tetkikleri yapıldı.

Tablo 4.5: Gruplara Göre MR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Grup				p
		Total	Malign	Benign	Kontrol	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
MR Kontrast	Yok	7 (9,2)	0 (0,0)	4 (12,5)	3 (37,5)	°0,003 **
	Var	69 (90,8)	36 (100,0)	28 (87,5)	5 (62,5)	
MR Kontrast Tutulum	Kontrast Tutulumu Yok	7 (9,2)	0 (0,0)	4 (12,5)	3 (37,5)	°0,001 **
	Tip 1	20 (26,3)	1 (2,8)	15 (46,9)	5 (62,5)	
	Tip 2	36 (47,4)	24 (66,7)	11 (34,4)	0 (0,0)	
	Tip 3	13 (17,1)	11 (30,6)	2 (6,3)	0 (0,0)	
MR BIRADS	BIRADS 0	2 (2,6)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (12,5)	°0,001 **
	BIRADS 1	2 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (40,0)	
	BIRADS 2	17 (22,4)	0 (0,0)	14 (43,8)	3 (37,5)	
	BIRADS 3	12 (15,8)	0 (0,0)	10 (31,3)	0 (0,0)	
	BIRADS 4	23 (30,3)	16 (44,4)	7 (21,9)	0 (0,0)	
	BIRADS 5	19 (25,0)	19 (52,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	BIRADS 6	1 (1,3)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MR Difüzyon	Yok	37 (48,7)	0 (0,0)	29 (90,6)	8 (100,0)	°0,001 **
	Var	39 (51,3)	36 (100,0)	3 (9,4)	0 (0,0)	

° Fisher Freeman Halton Test ** p<0,01

Gruplara göre olgularda MR kontrast tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). Malign grubu olgularda MR kontrast tutulum görülme oranı, benign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Gruplara göre olguların MR kontrast tutulum tiplerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). Malign grubu olgularda MR kontrast tutulumunun tip 2 ve tip 3 olması oranı, benign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Gruplara göre olguların MR BIRADS skorlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). Malign grubu olgularda MR BIRADS skorunun 4 ve 5 olması oranı, benign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Gruplara göre olgularda MR difüzyon kısıtlılığı gözlenme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). Malign grubu

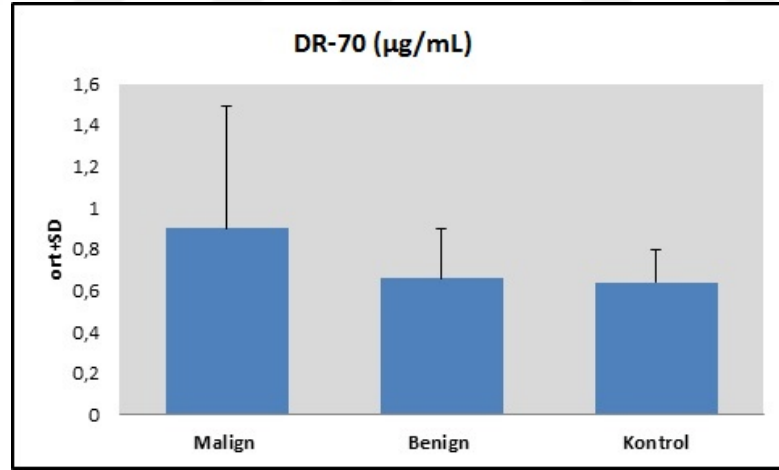
olgulara MR difüzyon kısıtlılığı gözlenme oranı, benign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.6: Gruplara Göre DR-70 Değerlendirilmesi

Grup	DR-70 ($\mu\text{g/mL}$)		p
	Ort \pm Ss	Min-Maks (Medyan)	
Malign (n=39)	0,90 \pm 0,59	0,42-3,92 (0,71)	^d 0,005 **
Benign (n=86)	0,66 \pm 0,24	0,35-1,61 (0,61)	
Kontrol (n=33)	0,64 \pm 0,16	0,32-1,15 (0,63)	
Total (n=158)	0,72 \pm 0,36	0,32-3,92 (0,64)	

^d Kruskal Wallis Testi ** p<0,01

Gruplara göre olguların DR-70 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; Malign grubu olguların DR-70 değeri, benign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,002; p=0,009; p<0,01) (Tablo 4.6) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: DR-70 Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

DR-70 ölçümünün kontrol ve malignite grupları arasındaki anlamlılığından yararlanarak, maligniteyi saptamada bir cut-off noktası elde etmek amacıyla ROC curve analizi kullanıldı.

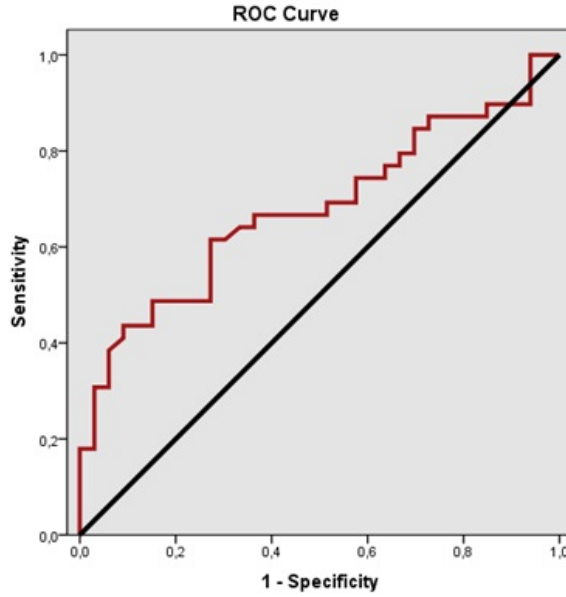
Tablo 4.7: DR-70 İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan					ROC Curve		P
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	95% Confidence Interval	
DR-70	$\geq 0,86$	43,59	90,91	85,0	57,7	0,678	0,555-0,802	0,009**

** p<0,01

Değerlendirmeler sonucunda DR-70 için elde edilen cut-off noktası 0,86 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olarak saptandı. DR-70'in 0,86 kesme değeri için; duyarlılık %43,59; özgüllük %90,91; pozitif kestirim değeri %85 ve negatif kestirim değeri %57,7'dir (Tablo 4.7).

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %67,8 standart hatası %6,3 olarak saptandı (Şekil 4.2).

**Şekil 4.2:** Gruplara Göre DR-70 için ROC eğrisi grafiği

Tablo 4.8: Gruplara Göre Tümör Markerlerinin Değerlendirilmesi

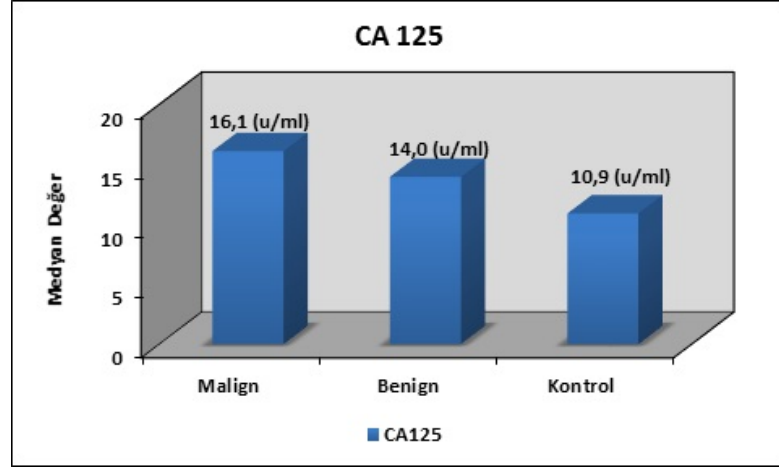
		Grup				p
		Total (n=158)	Malign (n=39)	Benign (n=86)	Kontrol (n=33)	
CA 125 (u/ml)	Ort±Ss	19,05±23,06	20,37±18,90	17,72±12,97	20,93±41,57	^d 0,118
	Min-Maks	2,5-245	4,4-113,1	3,1-75,3	2,5-245	
	(Medyan)	(13,55)	(16,1)	(13,95)	(10,9)	
CEA (ng/ml)	Ort±Ss	2,47±4,28	4,23±8,14	1,91±1,30	1,87±1,29	^d 0,019 *
	Min-Maks	0,59-51,66	0,75-51,66	0,59-7,8	0,69-6,79	
	(Medyan)	(1,67)	(2,32)	(1,58)	(1,52)	
CA 15-3 (u/ml)	Ort±Ss	17,25±24,01	26,17±46,51	14,76±6,09	13,20±5,52	^d 0,039 *
	Min-Maks	4-298,2	5,5-298,2	4-29,2 (13,8)	5,9-26,4	
	(Medyan)	(13,8)	(15,5)		(11,9)	

^d Kruskal Wallis Test * p<0,05

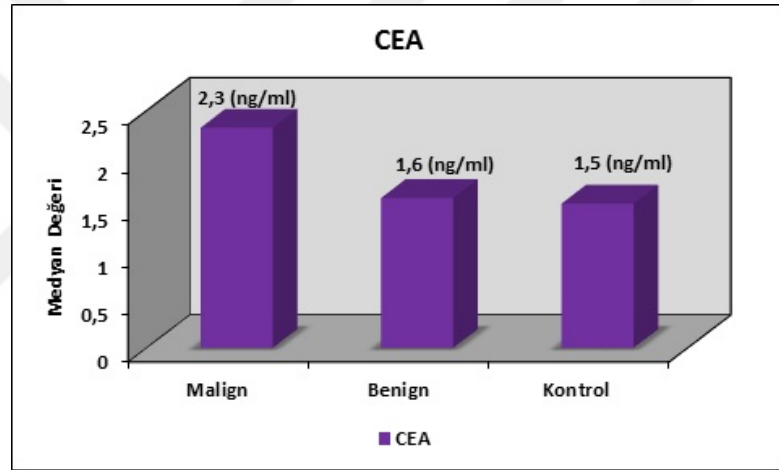
Gruplara göre olguların CA 125 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.8) (Şekil 4.3).

Gruplara göre olguların CEA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,019; p<0,05). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; Malign grubu olguların CEA değeri, benign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,007; p=0,029; p<0,05) (Tablo 4.8) (Şekil 4.4).

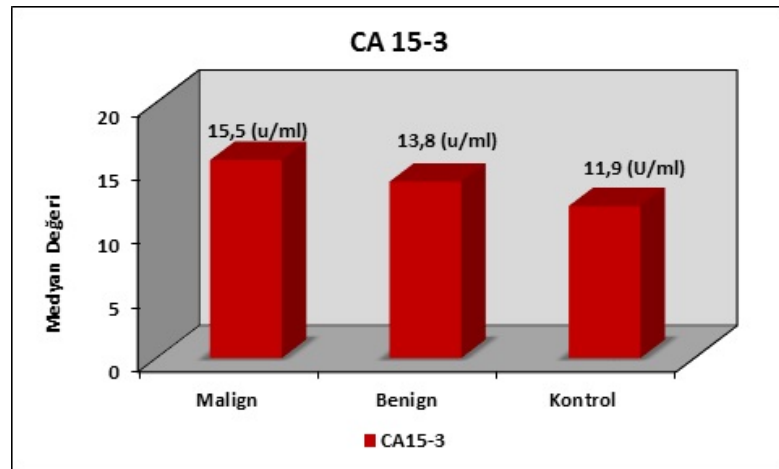
Gruplara göre olguların CA 15-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,039; p<0,05). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; malign grubu olguların CA 15-3 değeri, kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,016; p<0,05) (Tablo 4.8) (Şekil 4.5).



Şekil 4.3: Gruplara Göre CA 125 Dağılımı



Şekil 4.4: Gruplara Göre CEA Dağılımı



Şekil 4.5: Gruplara Göre CA 15-3 Dağılımı

Tablo 4.9: Gruplara Göre Lezyon Çapı, Biyopsi, Malignite ve Kitleye İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Grup			p
		Total (n=125)	Malign (n=39)	Benign (n=86)	
Lezyon Çapı	Ort±Ss	21,96±16,15	22,69±10,17	21,63±18,27	°0,042 *
	Min-Maks (Medyan)	5-128 (19)	6-50 (22)	5-128 (16,5)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Biyopsi (Kalın iğne)	Malign Lezyon	37 (29,6)	37 (94,9)	0 (0,0)	°0,001 **
	Atipi Varlığı	40 (32,0)	2 (5,1)	38 (44,2)	
	Benign Lezyon	48 (38,4)	0 (0,0)	48 (55,8)	
Kitle Yerleşimi	Üst İç	10 (8,0)	2 (5,1)	8 (9,3)	°0,331
	Üst Dış	69 (55,2)	27 (69,2)	42 (48,8)	
	Alt Dış	24 (19,2)	6 (15,4)	18 (20,9)	
	Alt İç	8 (6,4)	2 (5,1)	6 (7,0)	
	Santral	14 (11,2)	2 (5,1)	12 (14,0)	
Kitle Taraf	Sağ	57 (45,6)	16 (41,0)	41 (47,7)	°0,489
	Sol	68 (54,4)	23 (59,0)	45 (52,3)	

^b Pearson Chi-Square Test ^c Fisher Freeman Halton Test ^e Mann Whitney U Test

* p<0,05 ** p<0,01

Malign grubu olguların lezyon çapı, benign grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,042; p<0,05).

Gruplara göre olguların biyopsi sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). Malign grubu olguların biyopsi sonucunun malign lezyon çıkması oranı, benign grubu olguların biyopsi sonucunun atipi varlığı ve benign lezyon olması oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Gruplara göre olguların kitle yerleşimi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Gruplara göre olguların kitle taraflarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10: Malign Grupta Uygulanan Operasyon Tiplerinin Dağılımı

	Malign Grup n (%)
Operasyon - Parankim	
Mastektomi	14 (35,9)
Meme Koruyucu Cerrahi	20 (51,3)
Onkoplastik Cerrahi	5 (12,8)
Segmenter Mastektomi/ Kitle Eksizyonu	0 (0,0)
Operasyon - SLNB	
Negatif	17 (77,3)
Pozitif	5 (22,7)
Operasyon - Aksilla	
Aksillaya Müdahale Edilmemiş	0 (0,0)
Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	17 (43,6)
Aksiller Küraj	22 (56,4)

Malign grup olgularda operasyon parankim sonuçları değerlendirildiğinde, 14 (%35,9) olguda mastektomi, 20 (%51,3) olguda meme koruyucu cerrahi ve 5 (%12,8) olguda onkoplastik cerrahi uygulandı. Segmenter mastektomi hiçbir (%0) malign grup olguda uygulanmadı. Operasyon aksilla sonuçları değerlendirildiğinde, 22 (%56,4) olguda aksiller küraj ve 17 (%43,6) olguda SLNB yapılmıştır. Operasyon SLNB sonuçları değerlendirildiğinde, 17 (%77,3) olguda negatif ve 5 (%22,7) olguda pozitif sonuç alınmıştır. Benign grubu 20 (%100) olgunun tamamına ise segmenter mastektomi uygulandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.11: Gruplara Göre Opere Edilen Hastalarda Tümör Çaplarının Değerlendirilmesi

		Grup			p
		Total (n=158)	Malign (n=39)	Benign (n=86)	
Tümör Çapı	Ort±Ss	27,50±23,79	24,95±14,32	32,48±35,76	° 0,828
	Min-Maks (Medyan)	1-165 (21)	1-75 (21)	9-165 (20)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Tümör Çapı	0 - 1 cm	8 (13,6)	4 (10,3)	4 (20,0)	
	1 - 2 cm	20 (33,9)	13 (33,3)	7 (35,0)	
	2 - 5 cm	25 (42,4)	20 (51,3)	5 (25,0)	
	> 5 cm	6 (10,2)	2 (5,1)	4 (20,0)	

° Mann Whitney U Test

Gruplara göre olguların çıkarılan tümör çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Malign grubu olguların %10,3'ünün ($n=4$) tümör çapı 0-1 cm arasında, %33,3'ünün ($n=13$) 1-2 cm, %51,3'ünün ($n=20$) 2-5 cm ve %5,1'inin ($n=2$) 5 cm'den fazla olduğu gözlenirken, bu durum benign grubu olguların %20'sinde ($n=4$) 0-1 cm, %35'inde ($n=7$) 1-2 cm, %25'inde ($n=5$) 2-5 cm ve %20'sinde ($n=4$) 5 cm'den fazla olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.12: Malign Olgularda; Serum DR-70 Değerleri ile Tümör Çapı Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Malign Olguların Tümör Çapı	DR-70 ($\mu\text{g/mL}$)	
	r	p
	0,159	0,332
	Ort±Ss	Min-Maks (Medyan)
Tümör Çapı	0 - 1 cm (n=4)	0,75±0,31 0,43-1,12 (0,72)
	1 - 2 cm (n=13)	0,99±0,92 0,42-3,92 (0,66)
	2 - 5 cm (n=20)	0,82±0,27 0,42-1,50 (0,80)
	> 5 cm (n=2)	1,44±0,14 1,34-1,54 (1,44)

r=Spearman'ın Korelasyon Katsayısı

Olguların DR-70 ($\mu\text{g/mL}$) ölçümleri ile tümör çapı (cm) ölçümleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Tümör çapı 0-1 cm arasında olan olguların DR-70 değeri 0,43 ile 1,12 ($\mu\text{g/mL}$) arasında

değişmekte olup, ortalama $0,75\pm0,31$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) olarak, tümör çapı 1-2 cm arasında olan olguların DR-70 değeri 0,42 ile 3,92 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) arasında değişmekte olup, ortalama $0,99\pm0,92$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) olarak, tümör çapı 2-5 cm arasında olan olguların DR-70 değeri 0,42 ile 1,50 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) arasında değişmekte olup, ortalama $0,82\pm0,27$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) olarak ve tümör çapı 5 cm'den büyük olan olguların DR-70 değeri 1,34 ile 1,54 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) arasında değişmekte olup, ortalama $1,44\pm0,14$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) olarak saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.13: Malign Olguların Tümöre Ait Özelliklerinin Dağılımı

		(n=39)
Tümör Çapı	Ort±Ss	24,95±14,32
	Min-Maks (Medyan)	1-75 (21)
Çıkarılan Lenf Nodu	Ort±Ss	11,92±9,93
	Min-Maks (Medyan)	1-37 (13)
Metastatik Lenf Nodu	n (%)	16 (41,0)
	Ort±Ss	4,38±5,71
	Min-Maks (Medyan)	1-23 (2)
		n (%)
Patolojik Tip	İnvaziv Duktal Ca	32 (82,1)
	İn Situ Duktal Ca	4 (10,3)
	İn Situ Lobüler Ca	1 (2,6)
	Tübüler Karsinom	1 (2,6)
	Apokrin Diferansiye Karsinom	1 (2,6)
Multifokalite	Yok	35 (89,7)
	Var	4 (10,3)
Multisentrisite	Yok	36 (92,3)
	Var	3 (7,7)
Multifokalite/ Multisentrisite	Yok	32 (82,1)
	Var	7 (17,9)
Hastalık Evresi	Erken Evre Tm	27 (69,2)
	Lokal İleri Tm	12 (30,8)

Malign grubu olguların operasyonda çıkarılan lenf nodu sayısı 1 ile 37 arasında değişmekte olup, ortalama $11,92\pm9,93$ olarak saptandı, çıkarılanlar içerisinde pozitif LN gelen %41 (n=16) olgu vardır, bu olguların pozitif lenf

nodu sayıları 1 ile 23 arasında değişmekte olup, ortalama $4,38 \pm 5,71$ olarak saptandı.

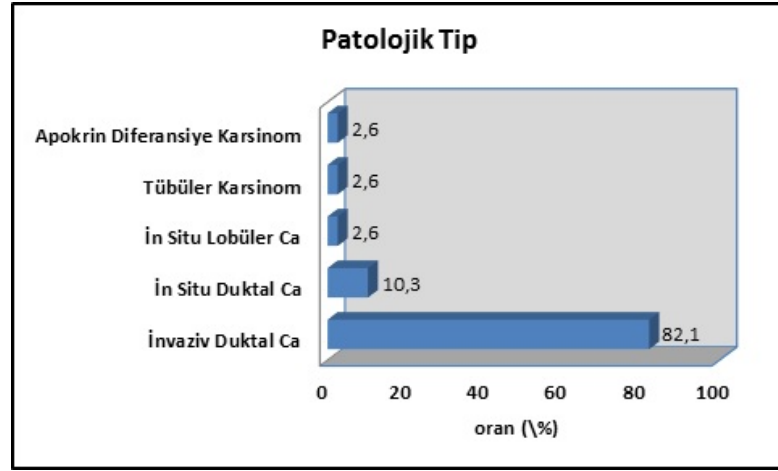
Malign grubu olguların %82,1'inin (n=32) patoloji sonucu invaziv duktal Ca, %10,3'ünün (n=4) in situ duktal Ca, %2,6'sının (n=1) in situ lobüler Ca, %2,6'sının (n=1) tübüler karsinom ve %2,6'sının (n=1) apokrin diferansiye karsinom olarak saptanırken, benign grubu olguların %100'ünün (n=20) patoloji sonucu benign lezyon olarak gözlendi (Tablo 4.13) (Şekil 4.6).

Tablo 4.14: Malign Olguların Tümöre Ait Özelliklerinin Serum DR-70 Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi

		Malign (n=39)		p
		DR-70 <0,86 (n=22)	DR-70 ≥0,86 (n=17)	
Çıkartılan Lenf Nodu	Ort±Ss	12,23±10,44	11,53±9,53	^e 0,853
	Min-Maks (Medyan)	1-27 (11)	1-26 (13)	
Metastatik Lenf Nodu	n (%)	9	7	^e 0,343
	Ort±Ss	3,22±3,45	5,86±7,82	
	Min-Maks (Medyan)	1-11 (2)	1-23 (2)	
Multifokalite ; n (%)	Yok	20 (90,9)	15 (88,2)	^f 1,000
	Var	2 (9,1)	2 (11,8)	
Multisentrisite ; n (%)	Yok	20 (90,9)	16 (94,1)	^f 1,000
	Var	2 (9,1)	1 (5,9)	
Multifokalite/ Multisentrisite ; n (%)	Yok	18 (81,8)	14 (82,4)	^f 1,000
	Var	4 (18,2)	3 (17,6)	
Hastalık Evresi ; n (%)	Erken Evre Tm	15 (68,2)	12 (70,6)	^b 0,872
	Lokal İleri Tm	7 (31,8)	5 (29,4)	

^b Pearson Chi-Square Test ^f Fisher's Exact Test ^e Mann Whitney U Test

Malign olguların DR-70 düzeyleri ile çıkartılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, multifokalite, multisentrisite, multifokalite/multisentrisite ve hastalık evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.14).



Şekil 4.6: Malign Olgularda Patolojik Tiplerin Dağılımı

Malign grubu olguların %89,7'sinde (n=35) multifokalite gözlenmezken, %10,3'ünde (n=4) multifokalite gözlenmektedir.

Malign grubu olguların %92,3'ünde (n=36) multisentrisite gözlenmezken, %7,7'sinde (n=3) multisentrisite gözlenmektedir.

Malign grubu olguların %82,1'inde (n=32) multifokalite/multisentrisite gözlenmezken, %17,9'unda (n=7) multifokalite-multisentrisite gözlenmektedir.

Malign grubu olguların %69,2'sinde (n=27) erken evre Tm gözlenirken, %30,8'inde (n=12) lokal ileri Tm gözlenmektedir.

Tablo 4.15: Malign Grubu Olguların Serum DR-70 Değerleri ile TNM Evreleri, Lenfatik ve Perinöral İnvazyon Oranlarının Değerlendirilmesi

		Malign (n=39)	DR-70 ($\mu\text{g/mL}$)	DR-70		p
				<0,86	$\geq 0,86$	
		n (%)	Ort \pm Ss	n (%)	n (%)	
T evre	Tis	5 (12,8)	0,69 \pm 0,20	3 (60,0)	2 (40,0)	^c 0,536
	T1	13 (33,3)	1,03 \pm 0,92	8 (61,5)	5 (38,5)	
	T2	19 (48,7)	0,82 \pm 0,29	11 (57,9)	8 (42,1)	
	T3	2 (5,1)	1,44 \pm 0,14	0 (0,0)	2 (100,0)	
N evre	N0	23 (59,0)	0,94 \pm 0,71	13 (56,5)	10 (43,5)	^c 0,888
	N1	11 (28,2)	0,81 \pm 0,30	7 (63,6)	4 (36,4)	
	N2	3 (7,7)	1,03 \pm 0,46	1 (33,3)	2 (66,7)	
	N3	2 (5,1)	0,88 \pm 0,65	1 (50,0)	1 (50,0)	
LN invazyonu	Var	4 (10,3)	0,81 \pm 0,41	2 (50,0)	2 (50,0)	^f 1,000
	Yok	35 (89,7)	0,91 \pm 0,61	20 (57,1)	15 (42,9)	
PN invazyon	Var	1 (2,6)	1,14 \pm 0,00	0 (0,0)	1 (100,0)	^f 0,436
	Yok	38 (97,4)	0,90 \pm 0,59	22 (57,9)	16 (42,1)	

^c Fisher Freeman Halton Test ^f Fisher's Exact Test

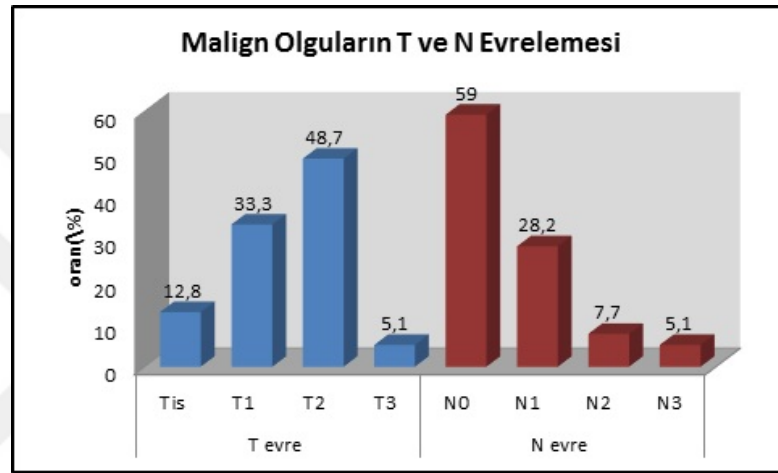
Malign grubu olguların %12,8'inin (n=5) T evresi Tis olarak gözlenirken, %33,3'ünün (n=13) T1, %48,7'sinin (n=19) T2 ve %5,1'inin (n=2) T3 olduğu gözlemlendi. T evresi Tis olan olguların DR-70 değeri ortalama 0,69 \pm 0,20 olarak gözlenirken, T1 olan olguların DR-70 değeri 1,03 \pm 0,92 olarak, T2 olan olguların 0,82 \pm 0,29 olarak ve T3 olan olguların 1,44 \pm 0,14 olarak saptandı. T evrelerine göre olguların DR-70 düzeylerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Şekil 4.7).

Malign grubu olguların %59'unun (n=23) N evresi N0 olarak gözlenirken, %28,2'sinin (n=11) N1, %7,7'sinin (n=3) N2 ve %5,1'inin (n=2) N3 olduğu gözlemlendi. N evresi N0 olan olguların DR-70 değeri 0,94 \pm 0,71 olarak, N1 olan olguların 0,81 \pm 0,30 olarak, N2 olan olguların 1,03 \pm 0,46 olarak ve N3 olan olguların DR-70 değeri 0,88 \pm 0,65 olarak saptandı. N evrelerine göre olguların DR-70 düzeylerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Şekil 4.7).

Malign grubu olguların %10,3'ünde (n=4) LN invazyonu gözlenmektedir. LN invazyonu gözlenen olguların DR-70 değeri 0,81 \pm 0,41 olarak, LN invazyonu

gözlenmeyen olguların DR-70 değeri $0,91\pm 0,61$ olarak saptandı. LN invazyon görülme durumuna göre DR-70 düzeylerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Malign grubu olguların %2,6'sında ($n=1$) PN invazyon gözlenmektedir. PN invazyonu gözlenen olguların DR-70 değeri $1,14\pm 0,00$ olarak, PN invazyon gözlenmeyen olguların DR-70 değeri $0,90\pm 0,59$ olarak saptandı. PN invazyon görülme durumuna göre olguların DR-70 düzeylerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.15)



Şekil 4.7: Malign Olguların T ve N Evrelemesine Göre Dağılımı

Tablo 4.16: Malign Grubu Olguların Serum DR-70 Düzeyleri ile Allred Skorlama Sistemi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Allred Skorlama Sistemi		Malign (n=39) n (%)	DR-70 ($\mu\text{g/mL}$) Ort \pm Ss	DR-70		p
				<0,86	$\geq 0,86$	
				n (%)	n (%)	
ER	Etki Yok (0-1)	10 (25,6)	0,84 \pm 0,33	6 (60,0)	4 (40,0)	^c 0,488
	Zayıf Etki (2-3, %20)	1 (2,6)	0,51 \pm 0,00	1 (100,0)	0 (0,0)	
	Ortalama Etki (4-6, %50)	5 (12,8)	0,69 \pm 0,35	4 (80,0)	1 (20,0)	
	İyi Etki (7-8, %75)	23 (59,0)	0,99 \pm 0,71	11 (47,8)	12 (52,2)	
PR	Etki Yok (0-1)	14 (35,9)	0,76 \pm 0,31	10 (71,4)	4 (28,6)	^c 0,388
	Zayıf Etki (2-3, %20)	1 (2,6)	0,99 \pm 0,00	0 (0,0)	1 (100,0)	
	Ortalama Etki (4-6, %50)	5 (12,8)	0,96 \pm 0,39	2 (40,0)	3 (60,0)	
	İyi Etki (7-8, %75)	19 (48,7)	0,99 \pm 0,77	10 (52,6)	9 (47,4)	

^c Fisher Freeman Halton Test

Malign grubu olguların %25,6'sında (n=10) ER etki gözlenmezken, %2,6'sında (n=1) zayıf etki, %12,8'inde (n=5) ortalama etki ve %59'unda (n=23) iyi etki olduğu gözlemlendi. ER sonucu etki görülmeyen olguların DR-70 değeri $0,84\pm 0,33$ olarak, zayıf etki gözlenen olguların $0,51\pm 0,00$ olarak, ortalama etki gözlenen olguların $0,69\pm 0,35$ ve güçlü etki gözlenen olguların DR-70 değeri ortalama $0,99\pm 0,71$ olarak saptandı. ER düzeylerine göre DR-70 düzeylerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Olguların %35,9'unda (n=14) PR etki gözlenmezken, %2,6'sında (n=1) zayıf etki, %12,8'inde (n=5) ortalama etki ve %48,7'sinde (n=19) iyi etki gözlemlendi. PR sonucu etki görülmeyen olguların DR-70 değeri $0,76\pm 0,31$ olarak, zayıf etki gözlenen olguların $0,99\pm 0,00$ olarak, ortalama etki gözlenen olguların $0,96\pm 0,39$ olarak ve iyi etki gözlenen olguların DR-70 değeri ortalama $0,99\pm 0,77$ olarak saptandı. PR düzeylerine göre DR-70 düzeylerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.17: Malign Grubu Olguların Serum DR-70 Düzeyleri ile İn situ Komponent, Tm Nekrozu, ER, PR, CerbB2, Triple Negatif Karsinom, Ki67, E-Kadherin ve Histolojik Grade Dağılımı Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Malign (n=39) n (%)	DR-70		p
			<0,86 n (%)	≥0,86 n (%)	
İn situ Komponent	Yok	13 (33,3)	8 (61,5)	5 (38,5)	^b 0,648
	Var	26 (66,7)	14 (53,8)	12 (46,2)	
İn situ Komponent %	Ort±Ss	34,42±33,39	36,07±34,43	32,50±33,54	^e 0,655
	Min-Maks (Medyan)	5-100 (20)	5-100 (20)	10-100 (15)	
Tm Nekrozu	Yok	32 (82,1)	17 (53,1)	15 (46,9)	^f 0,438
	Var	7 (17,9)	5 (71,4)	2 (28,6)	
ER	Negatif	10 (25,6)	6 (60,0)	4 (40,0)	^f 1,000
	Pozitif	29 (74,4)	16 (55,2)	13 (44,8)	
PR	Negatif	14 (35,9)	10 (71,4)	4 (28,6)	^b 0,157
	Pozitif	25 (64,1)	12 (48,0)	13 (52,0)	
CerbB2	(1+) - Negatif	27 (69,2)	13 (48,1)	14 (51,9)	^b 0,119
	(3+) - Pozitif	12 (30,8)	9 (75,0)	3 (25,0)	
Triple Negatif Karsinom	Yok	34 (87,2)	20 (58,8)	14 (41,2)	^f 0,636
	Var	5 (12,8)	2 (40,0)	3 (60,0)	
Ki67	Ort±Ss	20,62±22,03	22,32±23,56	18,41±20,37	^e 0,786
	Min-Maks (Medyan)	2-90 (14)	2-90 (12)	2-80 (15)	
	≥%14	20 (51,3)	11 (55,0)	9 (45,0)	
E-Kadherin	Pozitif	37 (94,9)	21 (56,8)	16 (43,2)	^f 1,000
	Negatif	2 (5,1)	1 (50,0)	1 (50,0)	
Histolojik Grade	Grade 1	1 (2,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	^c 0,845
	Grade 2	27 (69,2)	14 (51,9)	13 (48,1)	
	Grade 3	11 (28,2)	7 (63,6)	4 (36,4)	

^b Pearson Chi-Square Test ^c Fisher Freeman Halton Test ^e Mann Whitney U test

^f Fisher's Exact Test

Malign grubu olguların %66,7'sinde (n=26) in situ komponent gözlenmektedir. İn situ komponent görülme durumuna göre olguların DR-70 düzeylerinin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Malign olguların in situ komponent yüzdeleri %5 ile %100 arasında değişmekte olup, ortalama $34,42 \pm 33,39$ olarak saptandı. DR-70 düzeylerine göre olguların in situ komponent yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Olguların %17,9'unda ($n=7$) Tm nekrozu gözlemlendi. Tm nekrozu görülme durumuna göre olguların DR-70 düzeylerinin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Olguların %25,6'sında ($n=10$) ER negatif, %74,4'ünde ($n=29$) pozitif olarak saptandı. DR-70 düzeylerine göre olguların ER değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). ER; %0 olan hastalar negatif gruba, >%0 hastalar pozitif gruba alındı.

Olguların %35,9'unda ($n=14$) PR negatif, %64,1'inde ($n=25$) PR pozitif olarak saptandı. DR-70 düzeylerine göre olguların PR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). PR; %0 olan hastalar negatif gruba, >%0 hastalar pozitif gruba alındı.

cErbB2; 2+ gelen 2 hastada yapılan FISH sonrasında 1 hastada pozitif, 1 hastada da negatif sonuç alınmış ve yeni gruplarına dahil edildi. 3+ hastalar pozitif gruba, 1+ hastalar negatif gruba alındı.

Olguların %69,2'sinde ($n=27$) CerbB2 sonucu negatif, ve %30,8'inde ($n=12$) pozitif olarak saptandı. DR-70 düzeylerine göre olguların CerbB2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Olguların %12,8'inde ($n=5$) triple negatif karsinom gözlemlendi. DR-70 düzeylerine göre olgularda triple negatif karsinom görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Triple negatif karsinomun; ER, PR ve CerbB2 reseptör negatifliği komponentleridir.

Olguların Ki67 değerleri %2 ile %90 arasında değişmekte olup, ortalama $20,62 \pm 22,03$ olarak saptandı. Olguların %51,3'ünün ($n=20$) Ki67 değeri %14 ve üzeri olarak saptandı. DR-70 düzeylerine göre olguların Ki67 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Olguların %94,9'unun (n=37) E-Kadherin sonucu pozitif, %5,1'inin (n=2) negatif olarak gözlemlendi. DR-70 düzeylerine göre olguların E-Kadherin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Olguların %2,6'sının (n=1) histolojik grade skoru 1, %69,2'sinin (n=27) grade 2 ve %28,2'sinin (n=11) grade 3 olduğu gözlemlendi. DR-70 düzeylerine göre olguların histolojik grade düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.18: Gruplarda ve Tüm Olgularda DR-70 ile CA 125, CEA ve CA 15-3 Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

	DR-70 (Ort)							
	Toplam		Malign		Benign		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CA 125	-0,024	0,764	-0,316	0,050 *	0,095	0,384	-0,266	0,134
CEA	0,061	0,445	-0,018	0,912	-0,030	0,783	0,158	0,378
CA 15-3	0,149	0,061	0,238	0,144	0,123	0,259	-0,065	0,720

r=Spearman'ın Korelasyon Katsayısı * $p<0,05$

Tüm olguların DR-70 ölçümü ile CA 125, CEA ve CA 15-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Malign grubu olguların DR-70 ölçümü ile CA 125 ölçümü arasında negatif yönlü (DR-70 değeri arttıkça CA 125 değeri azalan) %31,6'lık ilişki istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu ($r=-0,316$; $p=0,050$; $p<0,05$).

Malign grubu olguların DR-70 ölçümü ile CEA ve CA 15-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Benign grubu olguların DR-70 ölçümü ile CA 125, CEA ve CA 15-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubu olguların DR-70 ölçümü ile CA 125, CEA ve CA 15-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.19: Gruplarda ve Tüm Olgularda DR-70 ile Yaş Değişkeni Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Yaş	
		r	p
DR-70	Malign	0,216	0,186
	Benign	-0,013	0,904
	Kontrol	0,054	0,765
	Toplam	0,131	0,101

r= Spearman'ın Korelasyon Katsayısı

Malign grubu olguların DR-70 ölçümü ile yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Benign grubu olguların DR-70 ölçümü ile yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubu olguların DR-70 ölçümü ile yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tüm olguların DR-70 ölçümü ile yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Meme kanseri kadın popülasyonunun en sık kanseri olup bu hastalığa bağlı ölümler son 50 yılda belirgin olarak artmıştır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin başında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 yılı raporuna göre tüm kanser ölümlerinin %23'ünden meme kanseri sorumlu tutulmaktadır (120). Meme kanserli hastalarda tüm evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranı, gelişmiş ülkelerde %73 iken, gelişmekte olan ülkelerde %53 olarak bildirilmektedir. Tarama mamografisi sayesinde erken tanı ve daha iyi tedavi olanakları bu farkı izah etmektedir (121).

Erken tanı ve tedavi hastalığın küratif tedavisinde vazgeçilmez unsurlardır. Bu nedenle tarama mamografisi, ultrasonografi ve MR kullanımı yaygınlık kazanmıştır. Ancak hastalığın tanısında ve tedavinin monitorizasyonunda etkili spesifitesi ve sensivitesi yüksek bir tümör belirteci henüz mevcut değildir. (121, 122).

Mammografi; meme kanseri taraması için en yaygın olarak kullanılan radyolojik tetkiktir. Yaş, bu görüntüleme metodunun kullanımında en önemli kısıtlayıcı etkenlerden olup, radyasyon dozu bağımlı olması, meme parankiminin intensite paterninden etkilenmesi ve tekniği sebebiyle hasta uyumundaki zorluklar gibi kısıtlayıcı etkenler mevcuttur. (123, 124). Zhao H. ve ark.'larının tek merkezli 274 kadın olgu üzerinde yaptıkları retrospektif analizde meme lezyonlarının saptanmasında özellikle genç ve dens meme paternine sahip hasta grubunda mamografinin etkili olmadığı bildirilmiştir (125).

Ayrıca mamografi sonuçları BIRADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) sistemine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamaya göre; BIRADS 0: yetersiz inceleme, BIRADS 1: normal, BIRADS 2: benign bulgular, BIRADS 3:

olasılıkla benign bulgular, BIRADS 4: şüpheli anormallik, BIRADS 5: malignite düşündüren bulgular ve BIRADS 6: biyopsi ile kanıtlanmış kanser varlığı anlamına gelmektedir (126). Lacquement MA. ve ark.'larının 688 hastadan oluşan serisinde mamografi bulguları doğrultusunda hastaların biyopsi sonuçları değerlendirilmiş ve BIRADS kategorilerine göre histopatolojik bulguların korele olduğu gözlenmiştir. Buna bağlı olarak BIRADS sisteminin toplam pozitif prediktif değeri 0.23 saptanmıştır (127). Bizim çalışmamızda da hastaların histopatolojik sonuçlarının mamografik BIRADS kategorileriyle uyumlu olduğunu saptadık. Her grupta aşıkâr sayıda BIRADS 0 kategoride hasta olması meme kanserinin tespitinde radyolojik olarak mamografiye ek ultrasonografi ve MR gibi görüntüleme metodlarına ihtiyacın varlığını göstermektedir (128).

Mammografi incelemelerinde meme parankiminin intensite paternleri Tip A, Tip B, Tip C ve Tip D olarak raporlanmakta olup Tip A'dan Tip D'ye doğru gidildikçe meme yoğunluğunun arttığı, dolayısıyla mamografinin duyarlılığının azaldığı belirtilmektedir. Mammografik görüntülemelerde meme paterni özellikle Tip C ve Tip D olan hastalarda dansite artışından ötürü ek tetkik gerekmektedir (129).

Meme dokusunun yoğunluğu hakkında bilgi veren mamografik meme paterninin Tip A'dan Tip D'ye gidildikçe, yani mamografik dansite arttıkça kanser gelişimi açısından risk faktörü oluşturduğunu irdeleyen bazı çalışmalar mevcuttur (130, 131). Bu konu halen tartışmalı olup Colin C. ve ark., çalışmalarında meme dansitesi ile meme kanseri riski arasında ilişki saptanamadığını bildirmişlerdir (132). Bizim çalışmamızda da mamografik dansite olarak meme paterni tiplendirmelerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Sun H. ve ark.'larının 352 kadın meme kanserinden oluşan klinik çalışmasında her hastaya 126 hastaya sadece meme USG, 102 hastaya sadece mamografi ve 126 hastaya da kombine mamografi ve meme USG ile görüntüleme yapılmış, sadece mamografinin hastalığı saptama oranı %79.4 ve atlanmış tanı oranı %9.8, sadece USG' nin hastalığı saptama oranı %83.9 ve atlanmış tanı oranı %4.6 ve her iki görüntüleme metodunun hastalığı saptama oranı %89.7 ve atlanmış tanı oranının da %4.0 olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak USG'nin meme kanserini saptamada önemli bir tetkik olduğu, uygun durumlarda her iki metodun kombinasyonunun meme kanserinin tanısı saptamada doğruluk oranının daha yüksek olduğu ve atlanmış yada yanlış tanı riskini düşürdüğü gözlenmektedir (133).

Bae MS. ve ark., 329 meme kanseri hastası üzerinde yaptıkları çalışmada tarama amaçlı meme USG ile meme kanseri saptanan hastaların %81'inde mamografide kanserin saptanamamış olduğunu, bu hastaların %19'unda ise mamografik bulguların bariz olmasına karşın kanserin atlanmış olduğunu göstermiş, dolayısıyla da meme USG'nin yüksek oranda duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan önemli bir tetkik olduğunu bildirmişlerdir (134). Çalışmamızda malign grubu olgularda USG sonucunun malignite şüpheli lezyon olması oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, benign grubu olgularda kompleks kist, fibroadenom, adenozis ve hamartom olması anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,01$) (Tablo 4.4).

Belli P. ve ark.'larının malign meme lezyonlarının tanısını koymada meme MR'ı üzerine yaptıkları 118 hastalık retrospektif analizde meme kanserini tanılandırmada MR görüntülemenin spesifitesinin %99.3'e, sensitivitesinin ise %77.6'ya kadar çıktığı gözlenmiş ve buna bağlı olarak MR'ın meme kanserini saptamada yüksek spesifitesi ve pozitif prediktif değeri olan güvenilir bir tetkik olduğu belirtilmiştir (135). Klostrofobi, obezite, kalp ve akciğer hastalıklarında hasta uyumunun bozulması nedeniyle çekim zorluğu; metalik, hareket ve substraksiyon artefaktları nedeniyle görüntüleme kısıtlılığı olsa da MR görüntüleme, mamografik ve ultrasonografik incelemelerin yetersiz kaldığı durumlarda özellikle okkült meme kanserlerinin yakalanmasında, multisentrik ve/veya multifokal hastalıkta, genç hastalar ve implant yerleştirilmiş memelerde çok önemli yeri olan bir tetkiktir (136, 137). Serimizde literatürle uyumlu olarak malign grubu olgularda maligniteyi telkin eden MR BIRADS kategorisinin 4 ve 5 olması oranı, benign ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,01$) (Tablo 4.5).

Wang Q. ve ark.'larının 23 benign ve 31 malign hastadan oluşan serisinde MR difüzyon kısıtlılığı varlığının ve kontrast tutulumunun yüksek seviye tiplerinde olmasının ROC analizine göre malign lezyonlarda daha yüksek seviyede olduğu saptanmıştır (138). Bu çalışmadan da anlaşılacağı gibi

meme hastalıklarında MR görüntülemenin maligniteyi ortaya koymada dinamik difüzyon tekniyle intravenöz kontrastlı yapılmasının önemi büyüktür (139). Bizim çalışmamızda da malign grubu olgularda difüzyon kısıtlılığının yüksek oranda görülmesi ve kontrast tutulumunun tiplendirmede Tip 2 ve 3'de daha yüksek oranda dağılım göstermesi literatür ile uyumlu saptandı ($p<0,01$) (Tablo 4.5).

Nggada ve ark.'ların tek merkezli 5 yıllık deneyimlerini sunduğu derleme çalışmasında meme lezyonlarına yönelik İİAB yapılan 220 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Bu hasta grubunda 69 hasta (%31.4) malign, 31 hasta (%5) inflamatuvar vakalar ve 140 hasta (%63.6) benign saptanmış olup diagnostik doğruluk %97.7, spesifitesi %98.7, sensitivitesi %95.7 saptanmıştır. Yanlış negatiflik ve pozitiflik oranları sırasıyla %2.9 ve %1.9 bulunmuştur (140).

Gukas ve ark.'larının 112 hastalık serisinde palpabl meme lezyonlarına yönelik pre operatif tru-cut biyopsi ile eksizyonel biyopsi karşılaştırılmış tüm hastalara her 2 işlem konfirmasyon amacıyla uygulandığında tru-cut biyopsiyle 42 malign hastadan 40'ı, 66 benign hastadan 61'i saptanmıştır. 4 hastada ise spesmen yetersizliği mevcuttur. Bu sonuçlarla tru-cut biyopsi için %93.5 diagnostik doğruluk, %88.9 sensitivite ve %96.8 spesifite bulunmuştur. Yanlış pozitiflik oranı %4.8, yanlış negatiflik oranı %7.6 ve pozitif prediktif değer %95.2 olarak belirlenmiştir (141). Bizim çalışmamızda malign ve benign grup hastaların hepsine ince yada kalın iğne biyopsisi uygulandı. Malign grupta 37 hastaya (%94.9) malign lezyon ve 2 hastaya (%5.1) atipi varlığı, benign grupta ise 38 hastaya (%44.2) atipi varlığı, 48 hastaya (%55.8) benign lezyon tanısı konuldu, hiçbir hastada malign lezyon (%0) rapor edilmedi.

CA 15-3; meme kanserinin tanısında kullanılan bir tümör belirteci olup meme kanseri hastalarının takiplerinde sıklıkla kullanılmakta prognostik bir tümör belirteçi olarak genel kabul görmektedir (142, 143). Donepudi MS ve ark., meme kanseri için kullanılan ve aralarında CA 15-3' ün de bulunduğu tümör belirteçlerini araştırdıkları çalışmalarında bu belirteçlerin erken evre meme tümörlerinde tanısız değerlerinin zayıf olduğunu bildirmişlerdir (120). CA 15-3'ün meme kanserinde tanısız ve prognostik değerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise Duffy MJ ve ark., erken ve lokalize hastalıkta CA 15-3'ün

serum değerlerinin nadiren yükseldiğini bildirmişlerdir (108). Çalışmamızdaki malign grupta ortalama CA 15-3 değeri 15,5 U/ml iken benign grupta ortalama 13,8 U/ml ve kontrol grubunda ise ortalama 11,9 U/ml olarak ölçüldü. Elde edilen bu ortalama değerler uluslararası olarak kabul edilen referans değer (30 U/ml) altındadır. Malign grupta elde edilen ortalama CA 15-3 değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptansa da benign gruba göre oluşan yükseklik anlamlı düzeyde bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

CEA; ASCO'nun tümör belirteçleri panelinde meme kanserinde kullanılabilecek bir biyomarker olarak ifade edilmiştir (142). Literatürde CEA'nın meme kanserinin tanısında, tedavinin monitorize edilmesinde kullanılabileceğini bildiren yayınlar olup özellikle ileri evre hastalığın saptanmasında etkili olduğu düşünülmektedir (144, 145). Bizim çalışmamızda ortalama CEA değerleri; malign grupta 2,3 ng/ml, benign grupta 1,6 ng/ml ve kontrol grubunda 1,5 ng/ml gelmiş olup malign grubu olguların CEA değeri, benign ve kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.8). Ancak bu değerler kullandığımız referans değer olan 5 ng/ml altındadır.

CA 125; özellikle epitelyal ovaryan kanserler olmak üzere jinekolojik kanserlerde yükselmiş serum seviyeleri ile karakterize bir tümör belirteci olup meme, pankreas, kolon ve akciğer gibi non-jinekolojik kanserlerde de ekspresyonun artabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (31, 32). Çalışmamızda ortalama malign grupta 16,1 U/ml, benign grupta 14,0 U/ml ve kontrol grubunda ise 10,9 U/ml değerleri elde edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Karsinogenezisin günümüzde fibrinolitik kaskadla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Ekstrinsik koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve fibrinolitik kaskadın tümöral büyüme, invazyon ve metastaz görülmektedir (146). Bir son ürün olarak bilinen DR-70'in (FDP, fibrin degradation product) özellikle gastrointestinal, kolorektal, akciğer, meme ve hepatosellüler olmak üzere farklı kanser türlerinde yükselmiş seviyeleri ile karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca hastalığın evresi, prognozu, nüks ve metastazı ile ilişkisi olabileceğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (19, 147, 148). Arınç S. ve ark.'larının bildirdiği

gibi özellikle adenokarsinom histolojik tipinde ve akciğer kanserinde artmış seviyeleri bilinmektedir (149).

Lee KH. ve ark.'larının tek merkezli toplamda 4169 erişkin hastadan oluşan klinik çalışmasında 4127 hastadan oluşan benign hasta grubuyla 42 hastadan oluşan malign hasta grubu karşılaştırılmıştır. Benign hasta grubunda 0.83 ± 0.65 $\mu\text{g/ml}$, malign hasta grubunda ise 2.70 ± 2.33 $\mu\text{g/ml}$ ortalama değer elde edilmiş, yapılan ROC eğrisi sonucunda 1.091 $\mu\text{g/ml}$ cut-off değeri saptanmıştır. Bu cut-off değeri kullanılarak malignite tanısında diagnoz sensitivitesi %71.4, spesifitesi %70.1 ve pozitif prediktif değer %69.4 olarak saptanmıştır. Ayrıca malign hasta grubundaki 19 meme kanseri tanılı hastada belirlenen bu cut-off değere göre sensitivite %73.7 ve spesifite %70 olarak saptanmıştır (18).

Ding L. ve ark.'larının 59 kanser tanılı ve 20 herhangi bir hastalığı olmayan toplam 79 hastalık serisinde %95' lik güven aralığı ile serum DR-70 cut-off değeri 6.0 mg/lt olarak saptanmıştır. Cut-off alındığında çalışma dahilindeki 6 meme kanseri hastasının 4'ünde (%66.7) DR-70 pozitif olarak saptanmıştır. Bu çalışmada DR-70 kan testi için Bio-Rad BR450 ELISA reader kullanılmış olup değerlerin birimi farklı tutulmuştur (20).

Wu D. ve ark.'larının 277 sağlıklı bireye karşılık 13 farklı kanser tipine sahip 136 malign hastalık serisinde 23 meme kanseri tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Meme kanserinin tespitinde %95 spesifite ve %62.55 sensitivite şeklinde sonuçlar alınmıştır (117).

Çalışmamızda DR-70 için, malign hasta grubunda $0,90$ $\mu\text{g/mL}$, benign hasta grubunda $0,66$ $\mu\text{g/mL}$ ve kontrol grubunda ise $0,64$ $\mu\text{g/mL}$ ortalama değerler saptandı. Malign hasta grubu olguların DR-70 değeri, benign hasta grubu ve kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,01$) (Tablo 4.6). DR-70 için ROC eğrisi yapılmış ve cut-off noktası $0,86$ $\mu\text{g/mL}$ olarak saptandı. DR-70' in $0,86$ $\mu\text{g/ml}$ kesme değeri için; duyarlılık %43,59; özgüllük %90,91; pozitif prediktif değeri %85 ve negatif prediktif değeri %57,7'dir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %67,8 standart hatası %6,3 olarak saptandı ($p < 0,01$) (Tablo 4.7).

DR-70'in mide, akciğer ve kolon kanseri gibi kanser türlerinde erken tanı, evreleme, prognoz, tedavi sonrası yanıt ve diğer tümör belirteçleri ile ilişkisini ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yeşil A. ve ark.'larının serisinde kolorektal displastik adenomatöz poliplerin kolorektal kanser prekürsörü olarak bilindiği ve kolonoskopi sonucu displastik polip saptanan hastalarda DR-70 seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiş ve erken tanıda potansiyel bir tümör belirteci olarak düşünülmüştür (150). Lin SZ. ve ark.'larının toplam 103 HCC tanılı hastayı içeren 186 hastadan oluşan serisinde DR-70'in AFP ile iyi korele olduğu ve klinik evrelemeyi ve prognozu ortaya koymada uygun bir tümör belirteci olduğu belirtilmiştir (151). Bizim çalışmamızda karşılaştırmada kullanılan tümör belirteçleri olan CA 15-3, CEA ve CA 125 ile DR-70 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

DR-70'in meme kanseri ile olan ilişkisini tanısal anlamda inceleyen çalışmalar dışında hastalığın evresi, erken tanıdaki yeri ve diğer tümör belirteçleri ile olan ilişkisini ortaya koyan çalışma literatürde bulunmamaktadır. Ancak d-dimer, fibrinojen, PAI ve VEGF gibi koagülasyon ve fibrinolizis kaskadına dahil moleküllerin meme kanseri ile ilişkisini ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (152, 153). Dirix LY ve ark.'ları 30 sağlıklı bireye karşılık 84 metastatik progresif meme kanseri hastası ve 23 operabl meme kanseri hastasından oluşan klinik çalışmasında plazma d-dimer seviyelerinin artmış tümör volümü ve progresyon oranıyla ilişkili olduğu gözlenmiş ve ileri evre hastalıkta daha yüksek seviyelerde olduğu belirtilmiştir (154). Blackwell K. ve ark.'ları 140 hastaya diagnostik meme biyopsisi uygulamış ve 102 hastada meme kanseri saptamıştır. Bu grupta artmış d-dimer seviyelerinin klinik evreleme ve aksiller lenf nodu sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olduğu saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda ise DR-70'in tümör çapı, metastatik lenf nodu sayısı, hastalığın T ve N evrelendirmesi, lokal ileri tümör varlığı, perinöral invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, multifokal ve/veya multisentrik hastalık durumu, tümör nekrozu varlığı, histolojik grade ve insitu komponent varlığı ve yüzdesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olmadığı gözlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.12), (Tablo 4.13), (Tablo 4.16).

Liu YL. ve ark.'larının Her2 pozitif meme kanseri hastalarıyla plazma fibrinojen seviyelerinin ilişkisi ortaya koydukları 102 hastadan oluşan serisinde yüksek fibrinojen seviyelerinin tedaviye yanıtta zayıf cevapla korele olduğu belirtilmiştir (156). Ferroni P ve ark.'larının 187 meme kanseri tanı hastadan oluşan çalışmasında PAI ve d-dimer seviyelerine bakılmış, artmış PAI ve d-dimer seviyelerinin Ki67 yüzdesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu ve prognozda ve sağkalmıda önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (157). Sahnı A. ve ark.'ları fibrinojen beta 15-42 domainin vasküler endotelial hücre adezyon moleküllerine bağlandığını ve VE-kadherin sayesinde endotelial hücre proliferasyonu, anjiogenezis ve lökosit diapedezinin arttığını belirtmiştir. Meme malignansilerinde progresyon ve metastazında potansiyel hedef molekül olduğunu belirtmişlerdir (158). Çalışmamızda ise DR-70'in triple negatif karsinom varlığı, CerbB2 pozitifliği, Ki67 yüzdesi ve e-kadherin pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Batschauer AP. ve ark.'larının 32 operabl hormon negatif meme kanseri hastasına karşılık 43 sağlıklı bireyden oluşan klinik serisinde, plazma d-dimer seviyelerinin hormon negatif meme kanseri hastalarında anlamlı şekilde yüksek çıktığı ancak klinik ve histolojik bulgularla ilişkisinin olmadığı istatistiksel olarak saptanmıştır (159). Krenn-Pilko S. ve ark.'larının 520 meme kanseri hastasını retrospektif olarak taradığı yayınında artmış plazma fibrinojen seviyesinin sağkalmı açısından umut vaat eden bir prognostik belirteç olduğu belirtilmiş ve yaptıkları multivariate analizlerde ER/PR pozitifliği ve Her2 negatifliği ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (160). Bizim çalışmamızda ise DR-70 sonuçları ile Allred Skorlama Sistemi sonuçları, östrojen reseptör pozitifliği ve progesteron reseptör pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4.15), (Tablo 4.16).

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

DR-70 biyomarkeri üzerine daha önceden yapılan klinik çalışma sayısı azlığı nedeniyle elde edilen bulguların literatür ile kıyaslanması yeterince yapılamamıştır. Meme kanserinde DR-70 düzeyleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Ayrıca DR-70 zerine Pubmed/Medline, Cochrane ve Embase gibi veritabanlarında herhangi bir derleme yada meta-analiz de bulunmamaktadır.



5.3. SONUÇ

Günümüzde koagülasyon ve fibrinolizis kaskadlarının kanser gelişim basamaklarında etkin olduğu bilinmektedir. DR-70; fibrinolizis metabolizması sonucu oluşmaktadır. Kanser tanı ve takibinde kullanılabileceğini ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda DR-70 kan düzeyleri meme kanseri tanılı hastalarda benign hasta grubuna ve kontrol grubundaki sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,01$).

Sonuç olarak, geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte, serum DR-70 seviyelerinin malign ve benign meme kitlelerinin ayırımında kullanılabilecek, kolay uygulanabilir bir biyomarkır olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 2000. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2000;50(1):7–33.
2. Saip P, Keskin S, Özkan M, Kaplan M, Aydoğan F, Demirağ G, et al. Türkiye’de Meme Kanserli Hastaların Tanı Ve Tedavi Yöntemlerine Ulaşım Hızı; Çok Merkezli Gözlemsel Çalışma. *Meme Sağlığı Dergisi*. 2011;7:2.
3. Özmen V. Breast Cancer In the World and Turkey. *J Breast Health*. 2008;4(2).
4. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans W, et al. American Cancer Society Guidelines For Breast Cancer Screening: Update 2003. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2003;53(3):141–169.
5. Haydaroğlu A, Dubova S, Özsaran Z, Bölükbaşı Y, Yılmaz R, Kapkaç M, et al. Ege Üniversitesinde Meme Kanserleri: 3897 Olgunun Değerlendirilmesi. *Meme Sağlığı Dergisi*. 2005;1(1):6–11.
6. Furnival CM. Breast Cancer: Current Issues In Diagnosis and Treatment. *Australian and New Zealand journal of surgery*. 1997;67(1):47–58.
7. Kopans DB. The Positive Predictive Value of Mammography. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;158(3):521–526.
8. Ayhan-Ardıç FF, Yorgancıoğlu ZR. Meme Kanseri Ve Rehabilitasyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2006;2(10):39–48.
9. Gion M, Mione R, Leon AE, Dittadi R. Comparison of the Diagnostic Accuracy of CA27. 29 and CA15. 3 In Primary Breast Cancer. *Clinical chemistry*. 1999;45(5):630–637.
10. Lüftner D, Lüke C, Possinger K. Serum HER-2/neu In the Management of Breast Cancer Patients. *Clinical biochemistry*. 2003;36(4):233–240.
11. Mitri Z, Constantine T, O’Regan R. The HER2 Receptor In Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances In Therapy. *Chemotherapy research and practice*. 2012;2012.
12. Wang Y, Fang F, Shi C, Zhang X, Liu L, Li J, et al. Evaluation of A Method For the Simultaneous Detection of Multiple Tumor Markers

- Using A Multiplex Suspension Bead Array. *Clinical biochemistry*. 2012;45(16):1394–1398.
13. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park S, Kim KS, Kim J, et al. Preoperative CA 15-3 and CEA Serum Levels As Predictor For Breast Cancer Outcomes. *Annals of oncology*. 2008;19(4):675–681.
 14. Bast Jr R, Xu F, Yu Y, Barnhill S, Zhang Z, Mills G. CA 125: the Past and the Future. *The International journal of biological markers*. 1997;13(4):179–187.
 15. Suh KS, Park SW, Castro A, Patel H, Blake P, Liang M, et al. Ovarian Cancer Biomarkers For Molecular Biosensors and Translational Medicine. *Expert review of molecular diagnostics*. 2010;10(8):1069–1083.
 16. Boehm MK, Perkins SJ. Structural Models For Carcinoembryonic Antigen and Its Complex With the Single-Chain Fv Antibody Molecule MFE23. *FEBS letters*. 2000;475(1):11–16.
 17. Duffy MJ. Carcinoembryonic Antigen As A Marker For Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? *Clinical chemistry*. 2001;47(4):624–630.
 18. Lee KH, Cho DH, Kim KM, Kim SM, Lee DJ. Meaning of the DR-70: Immunoassay For Patients With the Malignant Tumor. *Immune Network*. 2006;6(1):43–51.
 19. Small-Howard AL, Harris H. Advantages of the AMDL-ELISA DR-70 (FDP) Assay Over Carcinoembryonic Antigen (CEA) For Monitoring Colorectal Cancer Patients. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2010;31(2):131–147.
 20. Ding L, Ping S, Jingmei Y. Application of Tumor Marker of DR-70® In the Diagnosis of Malignant Tumors. *Chongqing Med J*. 1999;28:1–3.
 21. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme Hastalıkları Ve Tarihçe. *Editör Kalaycı G Genel Cerrahi*;1:534–535.
 22. Sikora K. Current Issues In Cancer: Genes Dreams and Cancer. *BMJ*. 1994;308(6938):1217–1221.
 23. Haagensen C. My Personal Technique For the Halsted Radical Mastectomy. *Diseases of the breast, third edition p872-902, Saunders*. 1986;.
 24. Snell RS, Yıldırım M. Tıp Fakültesi öğrencileri için klinik anatomi. Nobel Tıp; 1998.

25. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically Oriented Anatomy In: Thorax Breast 4th Edition. 1999;p. 72–79.
26. Spratt JS, Donegan WL, Tobin G. Gross Anatomy of the Breast. *Cancer of the breast 4th edition Philadelphia London: WB Saunders*. 1995;2:22–42.
27. Kopans D. Ultrasound and Breast Evaluation. *Breast imaging 2nd ed Philadelphia: Lippincott-Raven*. 1998;409:443.
28. Kalayci G, Acarli K, Demirkol K, Ertekin C. Meme Anatomisi Ve Gelişmesi. Genel Cerrahi Cilt 1. 2002;p. 537–542.
29. Cooper SA. The anatomy and diseases of the breast. Lea & Blanchard; 1845.
30. Haagensen C. Physician's Role In the Detection and Diagnosis of Breast Disease. *Disease of the breast 3rd edition Philadelphia, London WB Saunders*. 1986;p. 516–576.
31. Osborne MP. Breast Development and Anatomy. *Diseases of the Breast*. 1996;1:1–14.
32. Romrell L, Bland K, Kirby I. Anatomy of Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites In the Breast: A Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases (2nd Edition). *Diseases of the Breast*. 1995;p. 16–21.
33. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic Anatomy of the Breast. *Cancer of the breast 4th edition Philadelphia, London WB Saunders*. 1995;p. 16–21.
34. Miller MR, Kasahara M. The Cutaneous Innervation of the Human Female Breast. *The Anatomical Record*. 1959;135(3):153–167.
35. Halsell JT, Smith JR, Bentlage CR, Park OK, Humphreys Jr JW. Lymphatic Drainage of the Breast Demonstrated By Vital Dye Staining and Radiography. *Annals of surgery*. 1965;162(2):221.
36. Hultborn K, Larsson LG, Ragnhult I. The Lymph Drainage From the Breast To the Axillary and Parasternal Lymph Nodes, Studied With the Aid of Colloidal Au¹⁹⁸. *Acta Radiologica [Old Series]*. 1955;43(1):52–64.
37. Rouvière H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Masson et Cie, editeurs; 1932.
38. Cody HS. Axillary Dissection For Breast Cancer. *Operative Techniques in General Surgery*. 2006;8(2):66–80.

39. Townsend Jr CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston textbook of surgery. Elsevier Health Sciences; 2012.
40. Scott-Conner CE. Chassin'in Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri Genişletilmiş Teknik Atlas (Çeviri Editörleri: Özmen MM, Sayek İ.) Üçüncü Baskı. Ankara Güneş Kitabevi. 2005;p. 849.
41. Farrar WB, Walker M, Minton JP. Physiology of the Breast. *Cancer of the breast Ed: Donegan WL, Spratt JS 4th edition WB Saunders USA*. 1995;p. 43-51.
42. Kirby I, Coppeland E. Physiologic Considerations In Normal, Benign and Neoplastic States. In: Thomas AM, Brian JR (Eds), Physiologic Basis of Modern Surgical Care. *Mosby, USA*. 1998;p. 1019-56.
43. Dupont WD, Page DL. Risk Factors For Breast Cancer In Women With Proliferative Breast Disease. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(3):146-151.
44. Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg M, et al. A Multi-Center Prospective Cohort Study of Benign Breast Disease and Risk of Subsequent Breast Cancer. *Cancer Causes & Control*. 2010;21(6):821-828.
45. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of Breast Fibroadenomas. *Journal of general internal medicine*. 1998;13(9):640-645.
46. Devitt J. Benign Disorders of the Breast In Older Women. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1986;162(4):340-342.
47. Pick P, Iossifides I. Occurrence of Breast Carcinoma Within A Fibroadenoma. A Review. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1984;108(7):590-594.
48. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic Lesions of the Breast: Sonographic-Pathologic Correlation 1. *Radiology*. 2003;227(1):183-191.
49. Venta L, Kim JP, Pelloski CE, Morrow M. Management of Complex Breast Cysts. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(5):1331-1336.
50. Murillo OB, Botello HD, Ramírez MC, Reynaga GF. [Benign Breast Diseases: Clinical, Radiological and Pathological Correlation]. *Ginecologia y obstetricia de Mexico*. 2002;70:613-618.

51. Rainwater LM, Martin JK, Gaffey TA, van Heerden JA. Angiosarcoma of the Breast. *Archives of surgery*. 1986;121(6):669–672.
52. Fornage BD, Lorigan J, Andry E. Fibroadenoma of the Breast: Sonographic Appearance. *Radiology*. 1989;172(3):671–675.
53. Fischer U, et al. Practical MR mammography. Thieme; 2004.
54. Balan P, Turnbull LW. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy In Diabetic Mastopathy. *The Breast*. 2005;14(1):68–70.
55. Sigal R, Vogl T, Casselman J, Moulin G, Veillon F, Hermans R, et al. Lymph Node Metastases From Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: MR Imaging With Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Particles (Sinerem MR)--Results of A Phase-III Multicenter Clinical Trial. *European radiology*. 2002;12(5):1104–1113.
56. Pinder SE, Ellis IO. The Diagnosis and Management of Pre-Invasive Breast Disease: Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) and Atypical Ductal Hyperplasia (ADH)--Current Definitions and Classification. *Breast Cancer Research*. 2003;5(5):1.
57. Page DL, Dupont WD, Rogers L, Rados M. Atypical Hyperplastic Lesions of the Female Breast. A Long-Term Follow-Up Study. *Cancer*. 1985;55:2698–708.
58. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and Laterality of Breast Cancer Risk According To Histologic Type of Atypical Hyperplasia. *Cancer*. 2007;109(2):180–187.
59. Renshaw AA, Cartagena N, Schenkman RH, Derhagopian RP, Gould EW. Atypical Ductal Hyperplasia In Breast Core Needle Biopsies. *American journal of clinical pathology*. 2001;116(1):92–96.
60. Haagensen C, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular Neoplasia (So-Called Lobular Carcinoma In Situ) of the Breast. *Cancer*. 1978;42(2):737–769.
61. O’Neil M, Madan R, Tawfik OW, Thomas PA, Fan F. Lobular Carcinoma In Situ/atypical Lobular Hyperplasia On Breast Needle Biopsies: Does It Warrant Surgical Excisional Biopsy? A Study of 27 Cases. *Annals of diagnostic pathology*. 2010;14(4):251–255.
62. ACR BIRADS Atlas. Breast MRI Fifth Edition. 2013;p. 137.

63. Majid AS, de Paredes ES, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed Breast Carcinoma: Pitfalls and Pearls 1. *Radiographics*. 2003;23(4):881–895.
64. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular Carcinoma In Situ and Invasive Lobular Cancer of the Breast. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2005;17(1):55–60.
65. Beute B, Kalisher L, Hutter R. Lobular Carcinoma In Situ of the Breast: Clinical, Pathologic, and Mammographic Features. *AJR American journal of roentgenology*. 1991;157(2):257–265.
66. Yang WT, Tse GM. Sonographic, Mammographic, and Histopathologic Correlation of Symptomatic Ductal Carcinoma In Situ. *American Journal of Roentgenology*. 2004;182(1):101–110.
67. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. Ductal Enhancement On MR Imaging of the Breast. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181(2):519–525.
68. Szabó BK, Aspelin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive Breast Cancer: Correlation of Dynamic MR Features With Prognostic Factors. *European radiology*. 2003;13(11):2425–2435.
69. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, Verslegers I, Biltjes I, Leyman P, et al. Preoperative Breast MRI In Patients With Invasive Lobular Breast Cancer. *European radiology*. 2004;14(7):1209–1216.
70. Meyer J, Amin E, Lindfors K, Lipman J, Stomper P, Genest D. Medullary Carcinoma of the Breast: Mammographic and US Appearance. *Radiology*. 1989;170(1):79–82.
71. Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, Valent F, Aprile G, Pertoldi B, et al. Role of Mammography, Ultrasound and Large Core Biopsy In the Diagnostic Evaluation of Papillary Breast Lesions. *Oncology*. 2002;65(4):311–315.
72. Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K. Paget Disease of the Breast: Findings At Magnetic Resonance Imaging and Histopathologic Correlation. *Investigative radiology*. 2005;40(6):363–367.
73. Lee KW, Chung SY, Yang I, Kim HD, Shin SJ, Kim JE, et al. Inflammatory Breast Cancer: Imaging Findings. *Clinical imaging*. 2005;29(1):22–25.
74. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC

- CancerBase No. 10. *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer*. 2010;2010:29.
75. Omar S, Khaled H, Gaafar R, Zekry A, Eissa S, El Khatib O. Breast Cancer In Egypt: A Review of Disease Presentation and Detection Strategies. 2003;.
76. Fidaner C, Eser S, Parkin D. Incidence In Izmir In 1993--1994: First Results From Izmir Cancer Registry. *European Journal of Cancer*. 2001;37(1):83-92.
77. Ozmen V, Anderson BO. The Challenge of Breast Cancer In Low-And Middle-Income Countries: Implementing the Breast Health Global Initiative Guidelines. *US Oncology, Touch briefing*. 2008;76:79.
78. Ford D, Easton D. The Genetics of Breast and Ovarian Cancer. *British journal of cancer*. 1995;72(4):805.
79. Henson DE, Tarone RE. On the Possible Role of Involution In the Natural History of Breast Cancer. *Cancer*. 1993;71(S6):2154-2156.
80. Korzeniowski S, Dyba T. Reproductive History and Prognosis In Patients With Operable Breast Cancer. *Cancer*. 1994;74(5):1591-1594.
81. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast Cancer Risk Associated With Proliferative Breast Disease and Atypical Hyperplasia. *Cancer*. 1993;71(4):1258-1265.
82. Feig SA. Assessment of Radiation Risk From Screening Mammography. *Cancer*. 1996;77(5):818-822.
83. Bozfakoğlu Y. Meme Kanseri; Epidemiyoloji, Korunma Ve Nüks Ozellikleri. *Editor: Kalaycı G Genel Cerrahi Cilt 1*. 2002;p. 557-561.
84. Weiss SE, Tartter PI, Ahmed S, Brower ST, Brusco C, Bossolt K, et al. Ethnic Differences In Risk and Prognostic Factors For Breast Cancer. *Cancer*. 1995;76(2):268-274.
85. Dayanır YÖ, Özdemir A. Meme Değerlendirmelerinde Fizik Muayene, Ultrasonografi Ve Mammografi Bulgularının Karşılaştırılması. 2000;.
86. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast Cancer Screening: A Summary of the Evidence For the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2002;137(5_Part_1):347-360.

87. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast Us and Evaluation of Factors That Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations 1. *Radiology*. 2002;225(1):165–175.
88. Moy L, Slanetz PJ, Moore R, Satija S, Yeh ED, McCarthy KA, et al. Specificity of Mammography and US In the Evaluation of A Palpable Abnormality: Retrospective Review 1. *Radiology*. 2002;225(1):176–181.
89. Stachs A, Göde K, Hartmann S, Stengel B, Nierling U, Dieterich M, et al. Accuracy of Axillary Ultrasound In Preoperative Nodal Staging of Breast Cancer-Size of Metastases As Limiting Factor. *SpringerPlus*. 2013;2(1):350.
90. Devolli-Disha E, Manxhuka-Kërliu S, Ymeri H, Kutllovci A. Comparative Accuracy of Mammography and Ultrasound In Women With Breast Symptoms According To Age and Breast Density. *Bosnian journal of basic medical sciences/Udruzenje basicnih medicinskih znanosti= Association of Basic Medical Sciences*. 2009;9(2):131–136.
91. Adler LP, Crowe J, Al-Kaisi NK, Sunshine J. Evaluation of Breast Masses and Axillary Lymph Nodes With [F-18] 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose PET. *Radiology*. 1993;187(3):743–750.
92. Sayman HB. Meme Kanseri Tanısında Pozitron Emisyon Tomografisi (PET). *Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health*. 2009;5(2).
93. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee On Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. 2009;p. 352–362.
94. Souba WW, Fink MP, Jurkovich GJ, Kaiser LP, Pearce WH, Pemberton JH, et al. ACS surgery: principles and practice. WebMD; 2007.
95. Iwuagwu O. Additional Considerations In the Application of Oncoplastic Approaches. *The Lancet Oncology*. 2005;6(6):356.
96. Yunaev M, Hingston G. Oncoplastic Breast Surgery In Australia and New Zealand, 2014 and Beyond. *Gland surgery*. 2014;3(1):77.
97. Mansfield L, Agrawal A, Cutress RI. Oncoplastic Breast Conserving Surgery. *Gland surgery*. 2013;2(3):158.
98. Bange J, Zwick E, Ullrich A. Molecular Targets For Breast Cancer Therapy and Prevention. *Nature medicine*. 2001;7(5):548–552.

99. Nelson MH, Dolder CR. Lapatinib: A Novel Dual Tyrosine Kinase Inhibitor With Activity In Solid Tumors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(2):261–269.
100. Teicher BA, Doroshow JH. The Promise of Antibody-Drug Conjugates. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1847–1848.
101. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-Expression Signatures In Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(8):790–800.
102. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuriscic I, et al. Difference Between Luminal A and Luminal B Subtypes According To Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2014;8:107.
103. Celik V. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54. 2006;p. 99–103.
104. Dauway EL, Giuliano R, Haddad F, Pendas S, Costello D, Cox CE, et al. Lymphatic Mapping In Breast Cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1999;13(2):349–371.
105. Bundred N, Dixon JM, Thomas J, et al. Management of Regional Nodes In Breast Cancer. *Bmj*. 2013;347.
106. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy For Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1365–1383.
107. Grzywa R, Łupicka-Słowik A, Walczak M, Idzi M, Bobrek K, Boivin S, et al. Highly Sensitive Detection of Cancer Antigen 15-3 Using Novel Avian IgY Antibodies. *Altex*. 2014;31(1):43–52.
108. Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA 15-3: Uses and Limitation As A Biomarker For Breast Cancer. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(23):1869–1874.
109. Ali HQ, Mahdi NK, Al-Jowher MH. The Value of CA15-3 In Diagnosis, Prognosis and Treatment Response In Women With Breast Cancer. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(9):1138–41.
110. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Dennis RA, Santin AD, York L. The CA 125 Gene: An Extracellular Superstructure Dominated By Repeat Sequences. *Tumor Biology*. 2001;22(6):348–366.

111. Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Heimer SR, Gilmore MS, Ramesh V, et al. Functions of MUC16 In Corneal Epithelial Cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(10):4509–4518.
112. Hammarström S. The Carcinoembryonic Antigen (CEA) Family: Structures, Suggested Functions and Expression In Normal and Malignant Tissues. In: *Seminars in cancer biology*. vol. 9. Elsevier; 1999. p. 67–81.
113. Ossowski L, Quigley J, Kellerman G, Reich E. Fibrinolysis Associated With Oncogenic Transformation. Requirement of Plasminogen For Correlated Changes In Cellular Morphology, Colony Formation In Agar, and Cell Migration. *The Journal of experimental medicine*. 1973;138(5):1056–1064.
114. Rucker P, Antonio SM, Braden B. Elevated Fibrinogen-Fibrin Degradation Products (FDP) In Serum of Colorectal Cancer Patients. *Analytical Letters*. 2004;37(14):2965–2976.
115. Li X, Qiao Z, Long X, Wei J, Cheng Y. Serum Concentration of AMDL DR-70 For the Diagnosis and Prognosis of Carcinoma of the Tongue. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005;43(6):513–515.
116. Gerner C, Steinkellner W, Holzmann K, Gsur A, Grimm R, Ensinger C, et al. Elevated Plasma Levels of Crosslinked Fibrinogen Gamma-Chain Dimer Indicate Cancer-Related Fibrin Deposition and Fibrinolysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(3):494–501.
117. Wu D, Zhou X, Yang G, Xie Y, Hu M, Wu Z, et al. Clinical Performance of the AMDL DR-70 Immunoassay Kit For Cancer Detection. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 1998;19(1):63–72.
118. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, Berman MA, Hayes DF, Hicks DG, et al. Template For Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2013;138(5):595–601.
119. Wang HY, Hsieh CH, Wen CN, Wen YH, Chen CH, Lu JJ. Cancers Screening In An Asymptomatic Population By Using Multiple Tumour Markers. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158285.
120. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P, et al. Breast Cancer Statistics and Markers. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2014;10(3):506.

121. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(2):74–108.
122. Di Gioia D, Blankenburg I, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Tumor Markers In the Early Detection of Tumor Recurrence In Breast Cancer Patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 Shed Antigen, LDH and CRP In Combination With CEA and CA 15-3. *Clinica Chimica Acta*. 2016;461:1–7.
123. Novaes H. Prevalence of Conducting Mammography Tests In Women Obtained From Population Surveys: Uses and Limitations. *Ciência & saúde coletiva*. 2011;16(9):3667–70.
124. Oliveira EXGd, Pinheiro RS, Melo ECP, Carvalho MS. Socioeconomic and Geographic Constraints To Access Mammography In Brasil, 2003-2008. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011;16(9):3649–3664.
125. Zhao H, Zou L, Geng X, Zheng S. Limitations of Mammography In the Diagnosis of Breast Diseases Compared With Ultrasonography: A Single-Center Retrospective Analysis of 274 Cases. *European journal of medical research*. 2015;20(1):1.
126. Liberman L, Menell JH. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). *Radiologic Clinics of North America*. 2002;40(3):409–430.
127. Lacquement MA, Mitchell D, Hollingsworth AB. Positive Predictive Value of the Breast Imaging Reporting and Data System. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999;189(1):34–40.
128. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *Journal of the American College of Radiology*. 2016;13(11S):45–49.
129. Okello J, Kisembo H, Bugeza S, Galukande M. Breast Cancer Detection Using Sonography In Women With Mammographically Dense Breasts. *BMC medical imaging*. 2014;14(1):1.
130. Woods RW, Oliphant L, Shinki K, Page D, Shavlik J, Burnside E. Validation of Results From Knowledge Discovery: Mass Density As A Predictor of Breast Cancer. *Journal of digital imaging*. 2010;23(5):554–561.
131. Woods RW, Sisney GS, Salkowski LR, Shinki K, Lin Y, Burnside ES. The Mammographic Density of A Mass Is A Significant Predictor of Breast Cancer. *Radiology*. 2011;258(2):417–425.

132. Colin C, Schott AM, Valette PJ. Mammographic Density Is Not A Worthwhile Examination To Distinguish High Cancer Risk Women In Screening. *European radiology*. 2014;24(10):2412–2416.
133. Sun H, Wang B, Ding C, Yu Z, Gao J. Evaluation On Diagnosis Significance of Single High Frequency Ultrasonography and Mammography and Combination On Breast Cancer. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2016;29(4):1461–1466.
134. Bae MS, Moon WK, Chang JM, Koo HR, Kim WH, Cho N, et al. Breast Cancer Detected With Screening US: Reasons For Nondetection At Mammography. *Radiology*. 2014;270(2):369–377.
135. Belli P, Bufi E, Bonatesta A, Patrolecco F, Padovano F, Giuliani M, et al. Unenhanced Breast Magnetic Resonance Imaging: Detection of Breast Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20:4220–4229.
136. Lieberman S, Sella T, Maly B, Sosna J, Uziely B, Sklair-Levy M. Breast Magnetic Resonance Imaging Characteristics In Women With Occult Primary Breast Carcinoma. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2008;10(6):448–452.
137. Mann RM. The Effectiveness of MR Imaging In the Assessment of Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2010;18(2):259–276.
138. Wang Q, Guo Y, Zhang J, Wang Z, Huang M, Zhang Y. Contribution of IVIM To Conventional Dynamic Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted MRI In Differentiating Benign From Malignant Breast Masses. *Breast Care*. 2016;11(4):254–258.
139. Shao G, Fan L, Zhang J, Dai G, Xie T. Association of DW/DCE-MRI Features With Prognostic Factors In Breast Cancer. *The International journal of biological markers*. 2016;p. 0.
140. Nggada H, Tahir M, Musa A, Gali B, Mayun A, Pindiga U, et al. Correlation Between Histopathologic and Fine Needle Aspiration Cytology Diagnosis of Palpable Breast Lesions: A Five-Year Review. *African journal of medicine and medical sciences*. 2007;36(4):295–298.
141. Gukas I, Nwana E, Ihezue C, Momoh J, Obekpa P. Tru-Cut Biopsy of Palpable Breast Lesions: A Practical Option For Pre-Operative Diagnosis In Developing Countries. *The Central African journal of medicine*. 2000;46(5):127–130.

142. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(7):961–965.
143. Eren T, Anadolu Z, Özyalvaç FT, Özemir İA, İşbilen B, Baysal H, et al. Memenin Selim Ve Habis Hastalıklarında Serum Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin İle Kansere Antijeni 15-3 Düzeylerinin Tanısal Ve Prognostik Değeri. *Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)*. 2016;41(1):87–96.
144. Duffy MJ, Walsh S, McDermott EW, Crown J. Chapter One-Biomarkers In Breast Cancer: Where Are We and Where Are We Going? *Advances in clinical chemistry*. 2015;71:1–23.
145. Harada Y, Ohuchi N, Ishida T, Ohnuki K. [Tumor Markers In Breast Cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2001;28(7):1035–1040.
146. Bicknell R, Harris AL. Novel Growth Regulatory Factors and Tumour Angiogenesis. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1991;27(6):781–785.
147. Kerber A, Trojan J, Herrlinger K, Zgouras D, Caspary W, Braden B. The New DR-70 Immunoassay Detects Cancer of the Gastrointestinal Tract: A Validation Study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(9):983–987.
148. Ward DG, Wei W, Buckels J, Taha AM, Hegab B, Tariciotti L, et al. Detection of Pancreatic Adenocarcinoma Using Circulating Fragments of Fibrinogen. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(11):1358–1363.
149. Arınç S, Kasapoğlu U, Akbay Ö, Oruç Ö, Paker N. The Sensitivity and Specificity of DR-70 Immunoassay As A Tumor Marker For Non-Small Cell Lung Cancer. *Tuberkuloz ve toraks*. 2016;64(1):34–40.
150. Yesil A, Babacan Abanonu G, Colak Y, Paker N, Gonen C. Prognostic Significance of DR-70 Levels In Dysplastic Colorectal Polyps. *Gastroenterology research and practice*. 2013;2013.
151. Lin SZ, Chen CC, Lee KC, Tseng CW, Lin HY, Chen YC, et al. DR-70 Immunoassay For the Surveillance of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(3):547–552.

152. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, et al. High D-Dimer Levels Are Associated With Poor Prognosis In Cancer Patients. *Haematologica*. 2012;97(8):1158–1164.
153. Kim BK, Lee JW, Park PJ, Shin YS, Lee WY, Lee KA, et al. The Multiplex Bead Array Approach To Identifying Serum Biomarkers Associated With Breast Cancer. *Breast Cancer Research*. 2009;11(2):1.
154. Dirix L, Salgado R, Weytjens R, Colpaert C, Benoy I, Huget P, et al. Plasma Fibrin D-Dimer Levels Correlate With Tumour Volume, Progression Rate and Survival In Patients With Metastatic Breast Cancer. *British journal of cancer*. 2002;86(3):389–395.
155. Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G, Berry D, Harris L, Iglehart JD, et al. Plasma D-Dimer Levels In Operable Breast Cancer Patients Correlate With Clinical Stage and Axillary Lymph Node Status. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(3):600–600.
156. Liu YL, Lu Q, Liang JW, Xia Y, Zhang W, Hu BQ, et al. High Plasma Fibrinogen Is Correlated With Poor Response To Trastuzumab Treatment In HER2 Positive Breast Cancer. *Medicine*. 2015;94(5):e481.
157. Ferroni P, Roselli M, Portarena I, Formica V, Riondino S, La Farina F, et al. Plasma Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Levels In Breast Cancer--Relationship With Clinical Outcome. *Anticancer research*. 2014;34(3):1153–1161.
158. Sahni A, Arévalo MT, Sahni SK, Simpson-Haidaris PJ. The VE-Cadherin Binding Domain of Fibrinogen Induces Endothelial Barrier Permeability and Enhances Transendothelial Migration of Malignant Breast Epithelial Cells. *International Journal of Cancer*. 2009;125(3):577–584.
159. Batschauer A, Figueiredo C, Bueno E, Ribeiro M, Dusse L, Fernandes A, et al. D-Dimer As A Possible Prognostic Marker of Operable Hormone Receptor-Negative Breast Cancer. *Annals of Oncology*. 2009;p. mdp474.
160. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, Kapp KS, et al. An Elevated Preoperative Plasma Fibrinogen Level Is Associated With Poor Disease-Specific and Overall Survival In Breast Cancer Patients. *The Breast*. 2015;24(5):667–672.

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 22.03.2016

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Selim ve Habis Meme Hastalıklarında DR-70 Elisa Testinin Tanısal Duyarlılık ve Özgüllüğünün Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S B İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gürhan Baş			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Genel Cerrahi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Retrospektif	<input type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER	<input type="checkbox"/>					

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2016/0074	Tarih: 22.03.2016
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı Soyadı: Doç. Dr. Fatih Yağmur

İmza:



S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 22.03.2016

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Selim ve Habis Meme Hastalıklarında DR-70 Elisa Testinin Tanısal Duyarlılık ve Özgüllüğünün Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Fatih Yağmur	Adli Tıp Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zafer ÇETINKAYA	Tıbbi Mikrobiyoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda ARTIŞ	Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Fatih Yağmur
İmza:

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

TEZ BAŞLIĞI:

SELİM VE HABİS MEME HASTALIKLARINDA DR-70 ELİSA TESTİNİN
TANISAL DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜĞÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAZAR:

Dr. Mehmet Zeki BULDANLI

DANIŞMAN:

Op. Dr. İbrahim Ali ÖZEMİR

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli

Patent Alma Potansiyeli

KARAR

YORUMLAR

Tarih

İsim Soyad

İmza

Temizle Gönder **Yazdır**