

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE, MEME KORUYUCU CERRAHİ UYGULANAN  
HASTALARDA LOKAL- AKSİLLER REKÜRRENS ORANI VE BUNU  
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Sercan BÜYÜKAKINCAK

SAMSUN- 2012



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE, MEME KORUYUCU CERRAHİ UYGULANAN  
HASTALARDA LOKAL- AKSİLLER REKÜRRENS ORANI VE BUNU  
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Sercan BÜYÜKAKINCAK

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Necati ÖZEN

SAMSUN- 2012

## TEŞEKKÜR

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, bana bu konuda çalışma imkânı sağlayan, engin tecrübesi ile bana yol gösteren, tez danışmanım Prof. Dr. Necati Özen'e teşekkürü bir borç bilirim.

Genel Cerrahi asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan, cerrahi beceri ve yeteneklerini bana aktaran başta Prof. Dr. Mete KESİM olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Naki ULUSOY, Prof. Dr. Kenan ERZURUMLU, Prof. Dr. Zafer MALAZGİRT, Prof. Dr. Mahmut BAŞOĞLU, Prof. Dr. Cafer POLAT, Doç. Dr. Koray TOPGÜL, Doç. Dr. Bekir KURU, Yrd. Doç. Dr. Bülent GÜNGÖR, Yrd. Doç. Dr. Savaş YÜRÜKER, Yrd. Doç. Dr. Ayfer Kamalı POLAT, Yrd. Doç. Dr. İlhan KARABIÇAK, Yrd. Doç. Dr. Kağan KARABULUT'a ve istatistik çalışmalarım da yardımcı olan Dr. Özge CAĞCAĞ ve Doç. Dr. V. Rezzan USLU 'ya,

Bana zevkli bir çalışma ortamı sunan, çalışmalarımın her evresinde desteklerini hissettiğim değerli çalışma arkadaşlarım Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm araştırma görevlileri, ameliyathane çalışanlarına, hemşire ve sekreterlerine,

Tüm hayatım boyunca desteklerini benden hiç esirgemeyen sevgili ailem ve değerli eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>II - III</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>IV</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>V</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	<b>VI</b>
<b>TÜRKÇE ÖZET</b>	<b>VII - VIII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IX - X</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. Tarihçe	2
2.2. Meme Anatomisi	4
2.2.1. Memenin Kan Dolaşımı	6
2.2.2. Memenin Sinirleri	8
2.2.3. Memenin Lenfatik Drenajı	9
2.2.4. Aksilla	11
2.3. Memenin Fizyolojisi	14
2.4. Meme Kanserinde Klinik Bulgular	15
2.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri	17
2.6. Tanı	21
2.6.1. Memenin Fizik Muayenesi	21
2.6.2. Mamografi	21
2.6.3. Meme USG	22
2.6.4. Meme MR	22
2.6.5. Biyopsi	23
2.7. Tümörün Histopatolojik Özellikleri	24
2.7.1. Primer Tümör Çapı	24
2.7.2. Lenfovasküler İnvazyon	25
2.7.3. Aksiller Lenf Nodu Metastazı	25
2.7.4. Tümörün Diferansiasyon Derecesi	25

2.7.5. Tümörün Histopatolojik Tipi	26
2.7.6. Östrojen, Progesteron Reseptörleri ve c-erb B2	27
2.8. Evreleme	27
<b>3. Meme Kanserinde Tedavi</b>	<b>32</b>
3.1. Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi	32
3.1.2. Radikal Mastektomi	32
3.1.3. Modifiye Radikal Mastektomi	32
3.1.4 Simple Mastektomi	33
3.1.5 Profilaktik ve Subkütanöz Mastektomi	33
3.1.6 Meme Koruyucu Cerrahi	34
3.1.7 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ve Tarihçesi	35
3.1.8. Aksiller Diseksiyon	38
3.2 Meme Kanserinde Kemoterapi	40
3.3. Meme Kanserinde Hormonal Tedavi	40
3.4. Meme Kanserinde Radyoterapi	41
<b>4. MATERYAL METOD</b>	<b>43</b>
<b>5. BULGULAR</b>	<b>44</b>
5.1. Bulguların Analizi	44
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>58</b>
<b>7. SONUÇ</b>	<b>65</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>68</b>

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
<b>Tablo 2.1:</b> Meme kanserindeki klinik bulgular	17
<b>Tablo 2.2:</b> BIRADS sınıflaması	22
<b>Tablo 2.3:</b> Modifiye Bloom-Richardson sistemi	26
<b>Tablo 2.4:</b> TNM sınıflaması	30
<b>Tablo 5.1:</b> Hastaların yaş ortalaması	44
<b>Tablo 5.2:</b> Hastaların yaş dağılımı	44
<b>Tablo 5.3:</b> Hastaların menopoz durumu	45
<b>Tablo 5.4:</b> Tümörün sağ ve sol memede görülme oranları	46
<b>Tablo 5.5:</b> Tümörün memedeki lokalizasyonları	47
<b>Tablo 5.6:</b> Biyopsi alınma yöntemleri	48
<b>Tablo 5.7:</b> Biyopsi alınma yöntemlerinin gruplara göre dağılımı	49
<b>Tablo 5.8:</b> Tümörlerin histolojik tipleri	50
<b>Tablo 5.9:</b> SLNB teknikleri	51
<b>Tablo 5.10:</b> Çıkarılan sentinel lenf nodu sayısı	52
<b>Tablo 5.11:</b> Çıkarılan sentinel lenf nodunun boyutları	52
<b>Tablo 5.12:</b> Çıkarılan tümör boyutu	53
<b>Tablo 5.13:</b> Tümörlerin evrelerine göre sınıflaması	53
<b>Tablo 5.14:</b> Tümörlerin gradlerine göre sınıflaması	53
<b>Tablo 5.15:</b> Hormon reseptör ve HER 2 gen durumu	54
<b>Tablo 5.16:</b> Triple negatiflik durumu	55
<b>Tablo 5.17:</b> Tümörün lenfovasküler invazyon durumu	55
<b>Tablo 5.18:</b> Tümörde EİC durumu	55
<b>Tablo 5.19:</b> Hastaların klinik ve radyolojik takip süreleri	56
<b>Tablo 5.20:</b> Uzak organ metastazı	56
<b>Tablo 5.21:</b> Lokoregional nüks oranları	57
<b>Tablo 5.22:</b> Lokal nükslü hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımı	57
<b>Tablo 6.1:</b> SLNB (-) olan hastalarda, aksiller rekürrens oranlarını gösteren yayınlar	62

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa no</b>
<b>Şekil 2.1:</b> Meme anatomisi	5
<b>Şekil 2.2:</b> Memenin arterleri	7
<b>Şekil 2.3:</b> Memenin venleri	8
<b>Şekil 2.4:</b> Bell sinir felci (Düşük skapula)	8
<b>Şekil 2.5:</b> Memenin lenfatik sistemi	10
<b>Şekil 2.6:</b> Aksillanın duvarları	12
<b>Şekil 2.7:</b> Aksiller lenf nodları	13
<b>Şekil 2.8:</b> Aksesuar meme lokalizasyonları	14
<b>Şekil 2.9:</b> Memenin gelişimi	14
<b>Şekil 2.10:</b> Bayanlarda menstrüel siklus	15
<b>Şekil 3.1:</b> Boyalı sentinel lenf nodu	37
<b>Şekil 3.2:</b> Kullandığımız gama prob cihazı	38



## SİMGELER ve KISALTMALAR

**ALND:** Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**BRCA:** Meme Kanseri Yatkınlık Geni (Breast cancer susceptibility gene)

**cm:** Santimetre

**DCIS:** Duktal Karsinoma İnsitu

**ER:** Östrojen Reseptörü

**gr:** Gram

**H&E:** Hemotoksilen-eozin

**HER-2:** Human Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2

**İİAB:** İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

**KT:** Kemoterapi

**LCIS:** Lobüler Karsinoma İnsitu

**ml:** Mililitre

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MRM:** Modifiye Radikal Mastektomi

**MKC:** Meme Koruyucu Cerrahi

**nm:** Nanometre

**NSABP:** National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

**OK:** Oral Kontraseptif

**Peau d'orange:** Portakal kabuğu görünümü

**Premenopoz:** Menopoz öncesi

**Postmenopoz:** Menopoz sonrası

**PR:** Progesteron Reseptörü

**RM:** Radikal Mastektomi

**RT:** Radyoterapi

**SLN:** Sentinel Lenf Nodu

**SLNB:** Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

**TNM:** Tümör Nod Metastaz

**US:** Ultrason

**WHO:** World Health Organisation

## ÖZET

### Amaç

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) prosedürü, aksiller lenf nodu diseksiyonuna (ALND) alternatif olarak geliştirilmiş ve düşük morbidite ile güvenli bir evreleme yöntemidir. Bu çalışmadaki amacımız Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) + SLNB uygulanan hastalarda uzun dönemli takiplerde nüks oranlarını ve bunu etkileyen faktörleri saptamaktır.

### Metod

Çalışmamıza 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2006 ile 2011 tarihleri arasında erken evre meme kanseri nedeniyle MKC ve SLNB uygulanan 171 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların 62'sinde sentinel lenf nodu (SLN) pozitif gelmesi üzerine level 1-2 aksiller diseksiyon uygulandı. SLNB (-) ve (+) gelen iki hasta grubu ortalama 36 ay klinik ve radyolojik olarak takip edildi. Literatür desteği ile aksiller lenf nodu pozitifliğini ve lokal-aksiller nüksü etkileyebilecek faktörler olarak; hastaların yaşı, menopozal durumu, tümör lokalizasyonu, tümör histolojisi, SLN boyutu, östrojen-progesteron reseptörü, c-erb-B2 pozitifliği, tümör grade'i, ekstensif intraduktal komponent (EİC) varlığı, tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı incelendi.

### Bulgular

171 hasta ortalama 36 ay takip edildi. SLNB (-) olan grupta primer ameliyattan 25 ay sonra 1 hastada aksiller nüks geliştiği saptandı, nüks oranı %0,92'dir. SLNB (+) gelip ALND uygulanan gruptaki 4 hastada (%5,84) lokal nüks ( $p=0,014$ ) saptandı. 18 hastamızda da uzak organ metastazı belirlendi. Tümör boyutu, LVI varlığı ve SLN boyutu SLN pozitifliğini etkileyen faktörler olarak saptandı ( $p<0.05$ ).

### Sonuç

SLNB yöntemi klinik olarak nod (-) hastalarda, aksilladaki lenf nodlarının durumunu yansıttığı için cerrahide rutin olarak kullanılmaktadır. Artan sayıda yapılan çalışmalar SLNB'nin yararlarını ve geçerliliğini ortaya koymuştur. Fakat uzun dönemli veriler yoktur ve orta dönemli takip sonuçları ise çok azdır. Çalışmamızda lokal ve aksiller nükslerin ilk 2 yılda olduğu saptandı. SLN boyutu, LVI varlığı, tümör evresi ve boyutunun SLN pozitifliğini etkileyen faktörler olarak değerlendirildi. Ve SLN (+) olan grupta lokal nüksün yüksek çıkması bu prognostik faktörlere bağlandı. SLN (-) olan grupta aksiller nüks saptanmasında da bu faktörlerin etkili olduğu düşünülse, hasta sayısının az olması nedeniyle risk skalası çıkarılamadı. Bu retrospektif çalışmamızın diğer çalışmalara destek olması ile beraber SLNB'nin geçerli ve kullanılabilen bir yöntem olduğunu tekrardan göstermiş olduk. Birçok

prospektif randomize çalışma halen devam etmektedir, bunların sonuçlarının yayınlanmasıyla nüks oluşumunu etkileyen faktörler ve etkin tedavi protokolleri ortaya konacaktır. Gelecekte tartışacağımız konu belki de SLNB (+) olan hastalarda ALND'den nasıl kaçınabiliriz olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, SLNB, nüks oranı

## ABSTRACT

### Objective

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) procedure is developed as alternatively to axillary lymph node dissection (ALND) in surgical therapy of breast cancer (Ca) and is a safety staging method with low morbidity. Our objective in the present study is to determine relapse rates in long-term follow up and the effecting factors in patients who were undergone to breast-conserving surgery (BCS) + SLNB.

### Method

171 patients who were applied BCS and SLNB because of early stage breast cancer between 2006 and 2011 in 19 Mayıs University Medicine Faculty Hospital General Surgery Clinic were included in our study. When the sentinel lymph node (SLN) of 62 patients among the included subjects found as positive, level 1-2 axillary dissection was applied to them. Two patient groups who were SLNB (-) and (+) were followed mean 36 months as clinically and radiological. As the factors which can effect the axillary lymph node positivity and local axillary relapse; patients' age, menopausal situation, tumor localization, tumor histology, SLN volume, estrogen-progesterone receptor, c-erb-B2 positivity, tumor's grade, presence of extensive intraductal component (EIC), tumor volume and presence of lympho-vascular invasion (LVI) were examined by literature support.

### Results

171 patients were followed up mean 36 months. In SLNB (-) group, an axillary relapse was determined after 25 months from the primary surgery in one patient, the relapse rate is 0,92%. In 4 patients who were SLNB (+) and applied ALND, local relapse rate was determined as 5,84% (**p=0,014**). Distant metastases were determined in our 18 patients. Tumor volume, presence of LVI and SLN volume were determined as the factors which effect SLN positivity. (**p<0.05**).

### Conclusion

Because it reflects the condition of axillary lymph nodes in clinically nod (-) patients, SLNB procedure is routinely used in surgery. Increasing number studies present the benefits and validity of SLNB. But there is no long-term data and moderate term following results are so few. In our study, it was determined that local and axillary relapses appear in first two years. SLN volume, presence of LVI, tumor stage and volume are determined as factors which effect the SLN positivity. And the high local relapse in SLN (+) group was attributed to these prognostic factors. In SLN (-) group, although these factors are also considered effective in determining axillary relapse, because the patient number was few, risc scale couldn't be

constituted. Along with our retrospective study was supporting the other studies, we showed again that SLNB is a current and usable procedure. Many prospective randomize studies are still going on, by publishing of results of these studies the factors that effect relapse and effective treatment protocols will be presented. In future, the subject we discuss maybe will be how we can avoid from ALND in SLNB (+) patients.

**Keywords:** Breast cancer, SLNB, relaps rate

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlar arasında dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerin Akciğer kanserinden sonra en sık sebebidir (1–7). Tüm meme kanserlerinin %1'den azı erkeklerde görülür (7). Literatürde, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her dokuz kadından birinde, Avustralya'da beş kadından birinde, Japonya'da elli kadından birinde yaşamlarının bir döneminde meme kanseri geliştiği bildirilmektedir (8). Türkiye'de meme kanseri erkeklerde görülen kanserlerin %1'ini, bayanlarında %27 sini oluşturur (9).

Meme kanserinin en önemli tedavisi cerrahidir. Meme kanseri tedavisi için son yıllarda radikal cerrahi girişimlerin yanı sıra meme koruyucu cerrahi girişimlere doğru bir yöneliş vardır. Tanı ve tarama yöntemlerindeki gelişmeler ve hastaların bilinçlenmesi sayesinde meme kanseri artık daha erken evrelerde teşhis ve tedavi edilebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde hastaların çoğu evre 1 ve evre 2 de teşhis edilmekte ve bunların da yaklaşık %65'i aksiller lenf nodu metastazı yokken tedavi edilmektedir (10). Meme kanserinde aksillanın durumu sağkalım ve hastalısız sağkalımda, evrelemede, adjuvan sistemik tedavinin planlanmasında en önemli prognostik faktördür (11–18).

Meme cerrahisindeki morbiditenin de en önemli nedeni aksiller lenf nodu diseksiyonudur. Palpabl tümörlerde klinik olarak aksillası negatif olan hastalara yapılan aksiller diseksiyonda yaklaşık %30'u, nonpalpabl tümörlerde ise %10'u pozitif bulunmaktadır. Bunun sonucu olarak kalan %70–90 hastaya aksiller diseksiyon gereksiz olarak yapılmaktadır (19,20). Artmış halk bilinci ve mamografi taramaları erken evre meme kanserini tespit etme oranını arttırmış ve gereksiz ALND oranını düşürmüştür (21,22). Bu minimal invaziv yöntem aksiller diseksiyonun yol açtığı morbiditeyi engelleyebilir (23,24). Aksiller diseksiyon kol ödemi, seroma, aksilladan geçen damar ve sinirlerin yaralanması, kol hareketlerinde kısıtlılık, ağrı, uyuşukluk, karıncalanma gibi birtakım komplikasyonları beraberinde getirmektedir (25–30).

American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve meme konsensüs konferansı klavuzları klinik olarak aksillası negatif ve invazif meme kanserli hastalarda SLNB yapılmasını önermektedir (31,32). SLN aksilladaki lenf nodüllerinin durumunu yansıttığı ve aksillanın evrelemesi için günümüzde sıkça kullanılmaya başlanmıştır (32–35). Artan sayıda yapılan çalışmalar SLN yararlarını ve geçerliliğini ortaya koymaktadır. Fakat uzun dönemli veriler ve takip sonuçları çok azdır. Aksiller rekürrenslerin daha çok ameliyattan 2–3 yıl sonra olduğu gözlenmektedir.

Yapmış olduğumuz retrospektif çalışmada meme kanserli hastalarda 5 yıllık takip sonunda aksiller diseksiyon yapıp yapılmayanlarda aksiller, lokal nüks ve uzak metastaz

oranını inceledik. Negatif sentinel lenf nodlu meme kanserinde rekürrens oranının düşük olduğunu göstermeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Memeye ilişkin tıbbi dökümanlardan, günümüze gelebilmiş en eski örnekler, XVIII. hanedana (MÖ. 1587–1328) ait Mısır papirusları arasında bulunmaktadır. Burada cerrahi müdahalenin yapıldığı 48 hasta anlatılmaktadır. Olgulardan 8' i tümörü düşündürmektedir. Bu olgular sert, dokunulduğunda soğuk, sıvı içermeyen bu nedenle abse ve inflamasyonlardan ayrılanlar olarak tarif edilmiş, tedavi olanağının da bulunmadığı belirtilmiştir (37). Hastalıklı memeler için mısırlıların bulduğu çareler genellikle hayalci karışımlar içeriyordu. Örneğin, kalamın, inek beyni ve yaban arısı dışkısından yapılmış bir yakının hastalıklı memeye, dört gün süreyle tatbikiydi.

Aristo (MÖ.384–322) doğumu izleyen ilk günlerde gelen sütün (colostrum), bebek için uygun olmadığını, ayrıca esmer kadınların sütlerinin sarışınlarla göre daha sağlıklı olduğunu ileri sürüyordu.

Jinekolog Efes'li Soranus, emziren kadının, erken yaşlanmaması için sütanne kullanımını önermekteydi. Soranus, sütün artması için sütannenin özel egzersizler, bu arada top atmak, kuyudan su çekmek, buğday öğütmek, hamur yoğurmak gibi hareketler yapmasını öğütlüyordu. Sütannenin diyetine gelince sütün tadını bozabilecek pırasa, soğan, sarımsak, turp gibi yiyeceklerden kaçınılması ve tercihen buğdaydan yapılmış sert ekmek, yumurta sarısı, beyin, keklik, güvercin ve benzeri av etleri, tavuk, tatlı su balığı yemesi öneriliyordu.

En etkili ve en uzun süre kabul gören Hipokrat (MÖ. 460–377) kuramı, insan sağlığının, kan, lenf akımı, sarı ve siyah safra olmak üzere başlıca vücudun dört salgısının kusursuz dengesine bağlı olduğu şeklindeydi. Bu kuram, salgılardan herhangi birinin aşırı salgılanması durumunda kanama, ishal, terleme ve cinsel salgılarda artış olabileceği ve buna bağlı olarak da vücut dengesinin bozulacağıydı. Daha sonraları, daha anlamsız bir kuram ortaya atılmış ve bu salgıların birbirlerine dönüşebilirliği ileri sürülmüştü. Örneğin regl zamanında kan, memeye ulaşmanın yolunu buluyor ve yeni doğan bir bebek için gerekli süte dönüşüyordu. Hipokrat kanlı meme başı akıntısı ile gelen meme kanserli bir hastayı da tanımlamış ve menopoz ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemiştir (37). Hipokrat, menopoz dolayısıyla kanamaların durmasının, memelerde tıkanmalara ve daha sonra kanser hücrelerinin oluşmasına sebep olduğunu ileri sürüyordu. Ona göre, bu yayılımın önüne geçmek için memedeki ur kesilip alınmalıydı (38–40).

İlk kez İskenderiye'li Leonides M.S. 100. yıllarda birbirini izleyen kesi ve koterizasyon yaparak sağlam meme dokusu ile tümörü çıkarmıştır. Bu dönemde Roma tıbbının etkisi ile geliştirilen cerrahi aletlerin çeşitliliği ve mükemmelliği dikkat çekicidir (38). Ebu Kasım (10.yy), Mondeville (13.yy) ve Lanfranc, Leonides'in tekniğini geliştirmişlerdir (41). Roma'lı Celsus meme kanserinin 4 evresini; erken, ülseriz, ülserli, karnıbahar şeklinde ülserli kanser şeklinde tanımlamış ve adeta bugün TNM sınıflamasındaki (T1, T2, T3, T4) tümörleri tarif etmiştir. Celsus erken kanser dışındaki meme kanserlerine cerrahi uygulanmaması gerektiğini savunmuştur (37).

16.ve 17. yy'da önce Fabry sıkıştırarak meme amputasyonu yapan bir alet geliştirmiş daha sonra Arceo ilk kez memenin cerrahi yolla çıkarıldığı mastektomi ameliyatını tarif etmiş; Cabrol buna büyük pektoral kasın çıkarılmasını eklemiştir. Kısa bir süre sonra ise Severinus koltuk altı disseksiyonunu eklemiştir (37-39,42).

1894 yılında hem Halsted hem de Mayer; günümüzde bile uygulanan radikal mastektomiye tarif etmişlerdir. Halsted radikal mastektomisinde prensip olarak; meme, üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar ve aksiller doku bir bütün olarak çıkarılmakta ve cilt defekti greft ile kapatılmaktadır. Daha sonra, bir yandan çıkarılan kısımlar genişletilirken diğer yanda modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi gibi sınırlı amputasyonlar yapılmaya başlanmıştır. Yirminci yüzyılın başlarında meme kanserinin hem tanısı hem de tedavisi konusunda çok büyük devrimler gerçekleştirecek iki buluş yapıldı. Bunların birincisi X ışınlarının ve daha sonra radyum'un keşfi, ikincisi ise over hormonları ile meme Ca arasındaki ilişkinin saptanmasıdır (38,39). İlk uygulamaları 1940'lı yıllarda başlayan ve ameliyattan sonra memenin ışınlanmasını gerektiren meme koruyucu ameliyatlara o zamanki ışınlama tekniğinin komplikasyonları sonucu yaygın kullanım alanı bulamadı (39). Yetmişli yıllara yaklaşırken meme kanserinde sistemik hastalık hipotezi artık genel kabul görmeye başlamış, kozmetik görünümleri daha iyi olan kısıtlı cerrahi rezeksiyonlar benimsenmeye, radyoterapi, meme kanserine etkili hormonlar ve sitostatik ilaçların kullanımı düşünölmeye ve denenmeye başlanmıştır. Bu döneme fisherian dönemi de denmektedir.

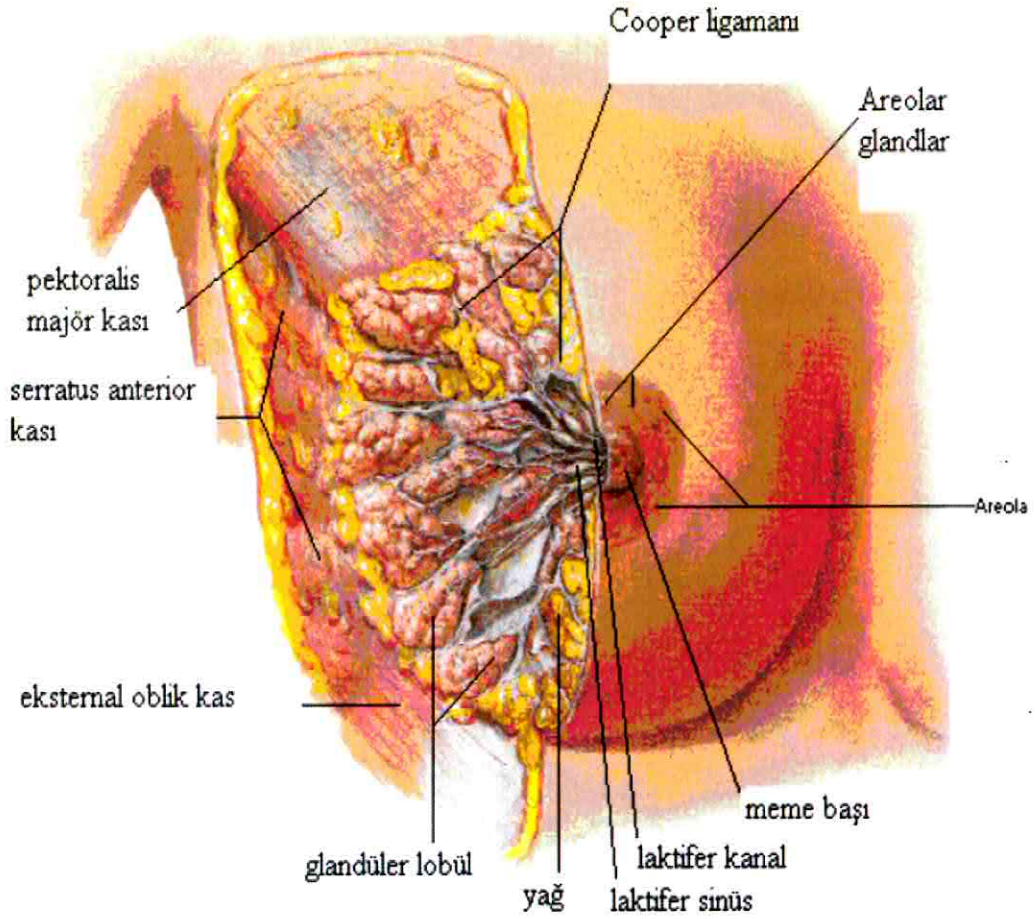
1990'lı yılların başlarında bazı meme kanserlerinin tanı konuldukları zaman sistemik metastaz yapmış olmalarına karşın bazılarının lokal veya lokorejyonal kalmaya devam ettiklerinin anlaşılmasıyla spektrum (tayf) hipotezi ortaya atılmıştır. Bu gelişmelerdeki en önemli faktör, meme kanseri tedavisine multidisipliner anlayışın yerleşimi olmuştur. Görüntüleme, laboratuvar, erken tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapinin büyük desteği, cerrahide gerek hasta gerekse cerrah açısından çok daha rahat ve uygun cerrahi yöntemlerinin uygulanmasını sağlamıştır. Guiliano 1994'de meme



kanserli hastalarda sentinel lenf nodülü biyopsisinin sonuçlarını ve tekniğini yayınlamış, bu tarihten sonra pek çok merkez SLNB yapmaya başlamıştır (40).

## 2.2. Meme Anatomisi

Modifiye ter bezleri olan meme bezleri embriyolojik hayatta, aksiller bölgeden inguinal bölgeye uzanan süt çizgileri üzerinde gelişir (43,44). Bu gelişim döneminden sonra postnatal dönemde erkekte çok az ek gelişim görülür ve meme bezleri rudimenter kalır. Kadınlarda ise hormonlar tarafından regüle edilen meme gelişimi devam eder. Yağ, glandüler doku, kanallar ve fibröz bağ dokusundan oluşur. Epitelyal parenkim, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15–20 lobdan oluşur (44–49). Her lob 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 (Şekil 2.1). Genç kadınlarda sayıları fazla ve büyük görünümündedirler. Menapozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca birkaç asini içeren küçük üniteler şekline dönüşürler. Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşıp 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. Ortasında pigmente deri ile örtülü meme başı ve çevresinde areola vardır. Meme başının uç kısmında çok sayıda serbest duyu sinir ucu ve dermal papillada Meissner cisimcikleri vardır (50). Memenin, özellikle meme başı ve areolanın, zengin duyu innervasyonu fonksiyon bakımından önemlidir. Çocuğun meme emmesi, süt salgılanması ve laktasyonun devam etmesi için esas olan nöral ve nörohumoral olaylar zincirini başlatır. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdiğinden rengi koyudur. Rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (51).



Şekil 2. 1: Meme anatomisi

Areola içinde laktasyon süresince areola ve meme başını yağlayıp nemlendiren bir salgı yapan Montgomery bezleri ve kıl follikülleri bulunur. Montgomery bezlerinin etrafındaki düz kaslar meme başı uyarısı ile kasılarak areolada küçük kabarıklıklar şeklinde kendini belli eder.

Kadınların çoğunda menstruasyonun başlamasından önce memelerin büyüklüğünde, yoğunluğunda ve nodüleritesinde bir artma saptanır (52). Bu artıştaki en önemli etken memelerdeki sıvı birikimidir. Total meme hacmi menstrüel siklusun 6. ve 15. günleri arasında en düşük düzeydedir (45). Memenin yukarı-aşağı çapı ortalama 10–12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı yaklaşık 5–7 cm'dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150–200 gr ve laktasyonda ise 400–500 gr kadardır (43,45). Yetişkin kadında meme dokusu ön göğüs duvarının pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasındadır (45,46). Erişkin kadın memesi üstte, ikinci kosta ya da üçüncü kostonun üst sınırından başlar. Altta, altıncı kosta hizasında biter. Medial sınırı sternumun kenarında, lateral sınırı orta veya ön aksiller hattadır. Meme üst dış ucunda, m. pektoralis majör kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır (Spence'in aksiller kuyruğu). Bu uzantı bazen ele gelen, hatta gözle görülebilen bir

kitle oluşturabilir. Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Bu nedenle lezyonlar daha sık üst dış kadranda görülür. Derin planda, memenin yaklaşık dörtte üçü m. pectoralis major üzerinde bulunur. Dışta m. serratus anteriorun altta kısmen m.serratus anterior ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter.

Meme göğüs ön duvarında yüzeysel fasya içerisinde yer alır. Yüzeysel fasyanın yüzeysel veya subkütan tabakası hemen dermisin altındadır. Bu tabakadan başlayan fibröz lifler deriye ve meme başına uzanır. Bunlar memenin üst kısmında daha fazla gelişmiş olup Cooper ligamentlerini oluşturur (43,49). Cooper ligamentleri cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan ve meme parankimini saran, yönleri cilde dik olan ve meme dokusunu septalara ayıran fibröz bantlardır. Bunların uzanımlarına “Duret crestleri” denir. Cooper ligamentlerinin malign tümörlerle infiltrasyon olması sonucu ya da herhangi bir nedenle gelişen fibrozis nedeniyle kısalması, deride karakteristik içeri çekilmeye neden olur (Portakal kabuğu görünümü, peau D’orange). Kanserin sekonder işaretlerinden olan ciltte retraksiyonun nedeni budur. Kansere yanıt olarak gelişen bu desmoplastik reaksiyon komşu duktusların duvarlarını da kalınlaştırır. Bunların mamogramlarda belirginleşmesine, kısalmalarıyla da meme başı çekintisi oluşmasına neden olur. Mamografilerde Cooper ligamanları ve arterlere ait kalsifikasyonların meme kanserlerinde görülen spiküllerle karıştırılmamaları önemlidir. Meme dokusu normalde bilateral ve simetrik bir patterndedir. Simetrinin bozulması meme kanserinin işareti olabilir. Mamografiler daima bilateral ve birbirinin ayna görüntüsünü verecek şekilde elde edilmelidir.

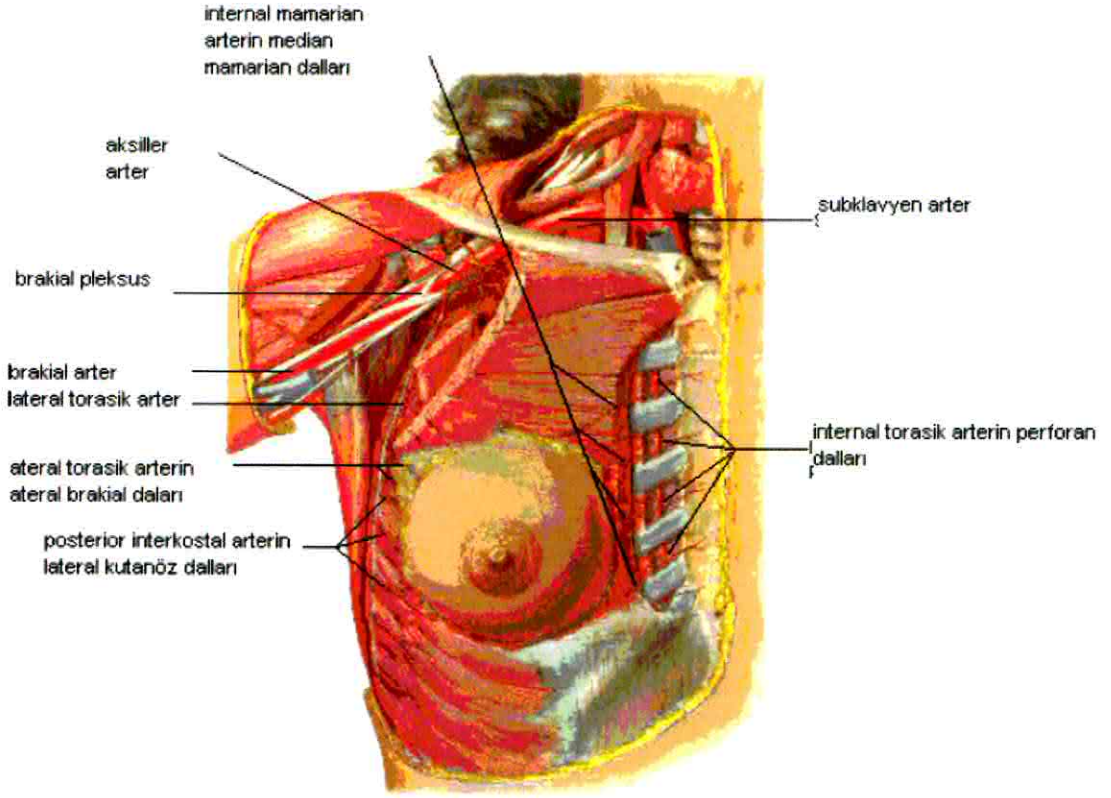
### **2.2.1. Memenin Kan Dolaşımı**

Memenin arteriyel beslenmesini sağlayan üç ana arter vardır (45,46,53):

İnternal torasik (internal mammary) arterin perforan dalları: Subklavian arterin bir dalı olan internal torasik arter, interkostal kasların arkasından sternumun lateral sınırı boyunca ilerler. Bu arterden çıkan perforan dallar (medial perforan arterler) ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıktan interkostal kasları ve pektoralis majör kasını geçerek memenin medial yarısının ve bu bölge cildinin kanlanmasını sağlarlar.

Posterior interkostal arterlerin lateral dalları: ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıklarda posterior interkostal arterler mammary dallarını verirler ve memenin lateral yarısının arteriyel beslenmesini sağlarlar.

Aksiller arterin dalları daha çok üst dış kadranı ve memenin kuyruğunu besler. Başlıca dört adet dal vardır: Lateral torasik arter, superior torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dalı, subskapular arter. Memenin yaklaşık olarak %60’ını internal torasik arterin perforan dalları, %30’unu da lateral torasik arter besler (47)(Şekil 2.2).

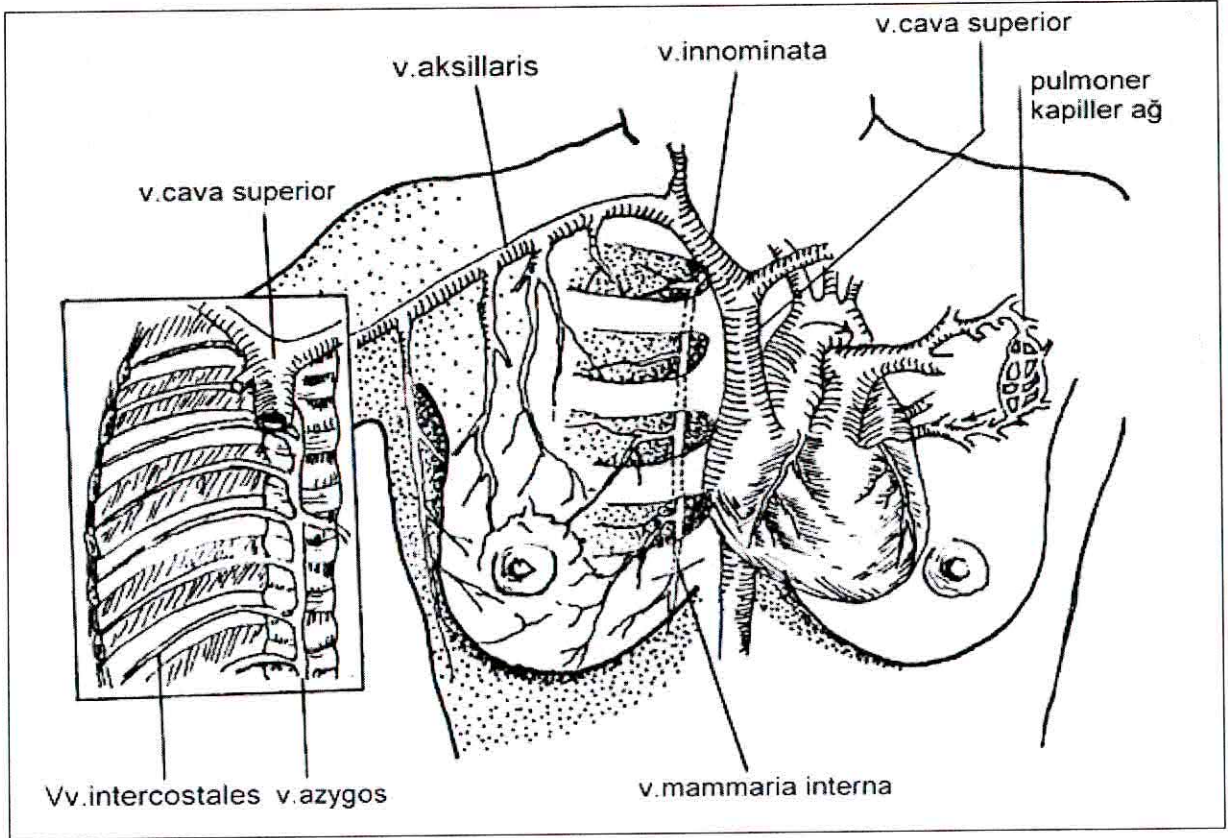


Şekil 2.2: Memenin arterleri

### Memenin Venleri:

Memenin venöz akımı genel olarak aksillaya doğrudur. Memebaşı çevresinde venler bir anastomoz çemberi "circulus venosus" oluştururlar. Memenin ve göğüs duvarının venöz kanını taşıyan başlıca üç grup ven vardır (46,48);

1. İnternal torasik venin perforan dalları
2. Aksiller vene dökülen dallar
3. Posterior interkostal venlerin perforan dalları (Bunlar arkada vertebral ven pleksusuna, santralde ise azygos venine açılırlar). Vertebral venlerle anastomoz Baston tarafından bulunmuş ve meme Ca'nın akciğere metastaz olmaksızın, kranial kemiklere, vertebra korpuslarına, sakruma, pelvise ve femur cisimlerinin yukarı bölümlerine metastazlarını açıklamakta kullanılmıştır (46,54) (Şekil 2.3).



Şekil 2. 3: Memenin venleri

### 2.2.2. Memenin Sinirleri

Memenin duyuşal inervasyonu başlıca 2. , 3. , 4. ,5. , ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır (48,55,56). Aksiller disseksiyon sırasında genelde skapuler ve santral lenf nodlarından geçerek yol aldığı için korunması pek mümkün olmayan torakodorsal sinirin esasen kesilmesinin de pek fazla sakıncası yoktur. Özellikle dikkat edilecek sinir ise serratus anterior kasını inerve eden nervus torasikus longus'tur (Bell siniri). Aksiller disseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi serratus anteriorun felcine ve "skapula alata " durumunun ortaya çıkmasına neden olur (46,55)(Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Bell sinir felci (Düşük skapula)

### 2.2.3. Memenin Lenfatik Drenajı

Bütün diğerk organlarda olduğu gibi, meme çok zengin bir lenfatik ađ ile kaplıdır. Bu ađ damar dışındaki sıvıyı toplayıp ana vasküler sisteme geri döndürür. Lenfatik kanallar bu sıvıyı filtre eden lenf nodu zincirleri ile kesintiye uğrar. Lenfatik sistem kan hücrelerinin yapımında, yıkımında ve aynı zamanda patojenlere karşı savunmada görevlidir. Ayrıca ekstrasvasküler alandan absorbe edilemeyen proteinler ve sıvıyı, eritrosit, bakteri ve diğerk büyük partiküllerin kan dolaşımına katılmasını sağlar (57). Memenin lenfatikleri 2 grup altında incelenebilir:

#### 1. Yüzeyel lenfatikler (deri lenfatikleri)

Subepitelyal pleksus, dermal papillanın konnektif doku içine sorguç gibi uzantıları nedeniyle papiller pleksus olarak da isimlendirilir. Areola altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Lenf sıvısını areola ve meme başından alır ve diğerk pleksuslar ile bağlantı halindedir. Bu bağlantı laktifer duktuslarına da uzanmaktadır (58–60).

#### 2. Parankimal lenfatikler (derin lenfatikler)

Memenin derin lenfatik drenajı genellikle üç yoldan olur;

**A-** Aksiller yol: Meme üst ve alt yarısından gelen lenfi toplayan ikinci ve üçüncü interkostal boşluk hizasında yerleşmiş ana istasyondur (%75–97).

**B-** Mamaria interna yolu: Parasternal yerleşimli meme medialinin ve bir miktar lateralinin lenfatik akımını alan nodlardır (%3–25).

**C-** Transpektoral yol: Pektoralis majör kasını delerek supraklavikuler nodlara ulaşır (61,62).

Memenin lenfatik drenaj sisteminin izlediği primer yol aksiller lenf gangliyonlarından geçer. Aksiller lenf gangliyonları altı grubta incelenir (44) (Şekil 2.5).

**Aksiller ven grubu (lateral grup):** Aksiller venin medial ve posteriorunda yerleşim gösteren 4–6 adet lenf gangliyonundan oluşur. Üst ekstremiteden gelen lenf drenajının büyük bölümü bu gangliyonlara olur.

**Eksternal mammaryan grup (anterior yâda pektoral grup):** 4–5 lenf gangliyonundan oluşan bu grup pektoral minör kasının alt sınırı boyunca lateral torasik damarlara yakın olarak yerleşim gösterir. Lenf akımı bu lenf gangliyonlarından santral ya da subklavikuler lenf gangliyonlarına doğrudur.

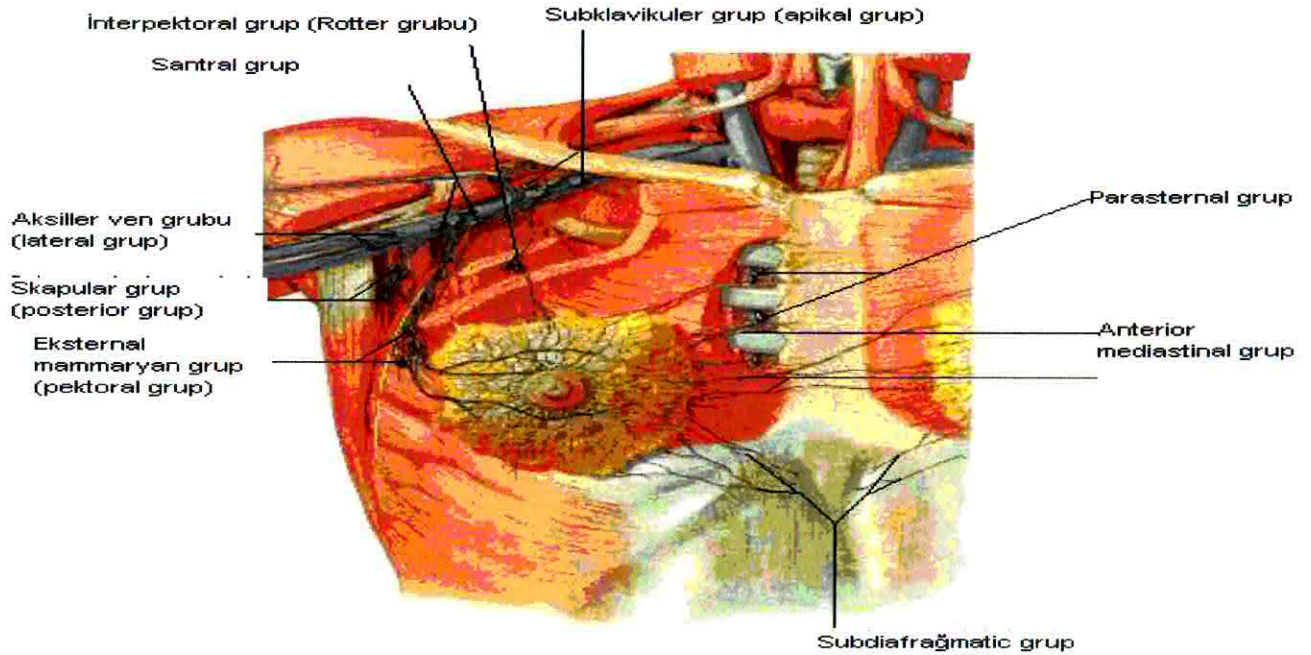
**Skapular grup (posterior yâda subskapular grup):** Skapulanın lateral sınırı boyunca, aksillanın posterior duvarında yerleşen ve 6–7 lenf gangliyonundan oluşan bu grup, boyun, omuz ve gövdenin posterior kısmının lenfatik drenajını sağlar.

**Santral grup:** Bu grup 3–4 lenf gangliyonundan oluşur. Genelde pektoralis minör kasının posteriorunda yer alır. Diğer üç gruptan ve direk olarak memeden lenf akımını alır.

**Subklavikuler grup (apikal grup):** Pektoralis minör kasının üst sınırının posteriorundaki 6–12 adet lenf gangliyonundan oluşan bu grup, aksiller venin mediali boyunca aksilla apeksine kadar uzanır. Bu gangliyonlardan çıkan lenfatik damarlar birleşerek subklavian trunkusu oluştururlar.

**İnterpektoral grup (Rotter grubu):** Pektoralis majör ve minör kasları arasında 1–4 adet küçük lenf gangliyonundan oluşan bu gruptan çıkan lenfatikler santral ve subklavikuler lenf gangliyonlarına giderler.

Mammaria interna lenfatikleri sayıca aksiller lenfatiklerden çok daha azdır. Her iki tarafta a. mamma int. boyunca dizilmiş olarak 5–6 tanedir. 1–5 intercostal aralıklar hizasında, sayıca az ve küçüktürler. Memenin 1/3 medial kısmını drene ederler. Burada sternumun diğer tarafına da drenaj vardır. Metastaz mamma int. lenf nodüllerine ulaştığı zaman venöz dolaşıma çok yakınlaşmıştır ve bu yolun metastazla tıkanması halinde rektus abdominis kası ve fasyasının lenfatikleri metastazı karaciğere ulaştıran bir yol oluşturur (59,63)



Şekil 2.5: Memenin lenfatik sistemi

#### 2.2.4. Aksilla

Yüzleri birbirine eşit olmayan bir piramide benzetilebilir (55). Piramidin üç yüzü ve aksillayı kapatan cildin oluşturduğu bir de tabanı vardır. Piramidin tepesinde serviko aksiller 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. Pectoralis major ve minör kasları ve bunların fasyaları bu duvarı oluşturur. Pectoralis minör kası kuvetli bir fasya tabakası ile çevrelenmiştir. Kostokorokoid fasya olarak isimlendirilen bu yapı; aksillanın tam bir diseksiyonu 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 aksiller diseksiyonun sınırını göstermesi bakımından önemli bir yapıdır (Şekil 2.6).

Aksiller çukur çevresindeki kaslar şunlardır:

**1. M. latissimus dorsi:** Vücudun en geniş kasıdır. Yedinci torakal vertebradan aşağıya doğru torakal, lomber ve sakral vertebraların processus spinosusları ile lig. supraspinalislerinden başlar. Fossa axillarisin arkasında dar bir tendon haline gelen kas humerusun sulcus intertuberculosisinde sonlanır. N.thoracodorsalis tarafından inerve edilir. Kola dış rotasyon ve adduction hareketlerini yaptırır.

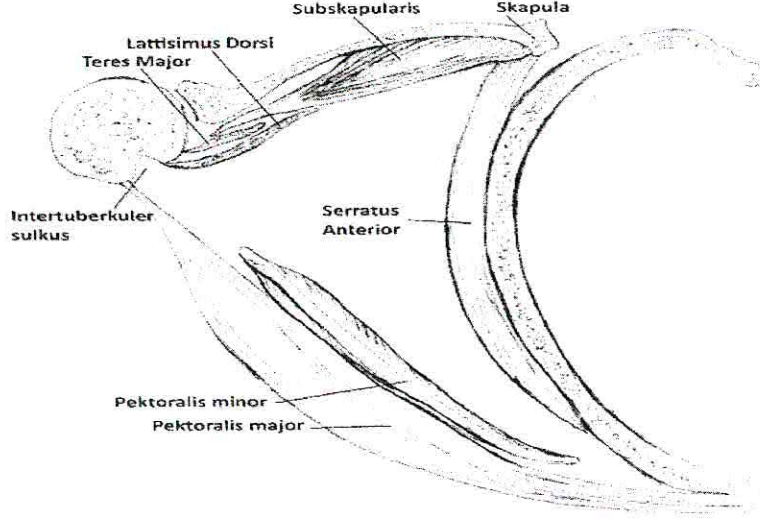
**2. M. pectoralis major:** Claviculanın alt kenarı, manubrium ve corpus sterninin laterali, kaburgaların superomedial yüzlerinden başlar. Bütün lifler yukarı ve laterale doğru uzanıp humerusun üst kısmına yapışır. Kola iç rotasyon ve adduction yaptırır.

**3. M. pectoralis minor:** Üçüncü, dördüncü ve beşinci kaburgaların medialde üst yüzlerinden başlayıp scapula'nın corocoid çıkıntısının üst yüzeyinin medial kenarına yapışır.

**4. M. serratus anterior:** Skapulayı göğüs duvarına sabitler. Üst sekiz kaburganın lateralinden başlar. Skapulanın ön iç yüzünden uzanıp medial vertebral kenarına tutunur. Bell siniri olarak da adlandırılan nervus thoracicus longus tarafından inerve edilir.

**5. M. subclavius:** Birinci kaburganın kırkırdak kısmından başlar. İki şerit halinde claviculada sonlanır. Pectoralis majör kasının fasyasının kalınlaşması gibi görülür. Aksillanın apeksine gelindiğinin göstergesidir.





Şekil 2.6: Aksillanın duvarları (Tüm Yönleriyle Meme Kanseri kitabından)

Aksilla diseksiyonunda üst sınır vena aksillarıdır. Burada arter, ven ve brakial pleksusun uzantısı olan sinirler bir kılıf içindedir. Vena aksillaris Halsted ligamenti ile musculus latissimus dorsi tendonu arasında uzanır. Arter ve venin dalları yan yana bulunur. Aksillada A.axillaris'ten çıkan dallar; a. thoracica suprema, a. thoracica lateralis (a. mammaria externa), a. subscapularis ile a. circumflexa humeri anterior ve posterior'dur (64).

Koltuk altında bulunan ve brakial pleksusun dalları olan fasikulus medialis, lateralis ve posterior diseksiyon sınırının üzerinde kalırlar. Aksilla diseksiyonunda önemli sinirler ise şunlardır (65):

**1. N. thoracicus longus:** C5, C6, C7 sinir köklerinden üç dal halinde başlar ve klavikula altından geçerken birleşir. M. Serratus anteriorun motor inervasyonunu sağlar. Aksiller damarların arkasından geçip bu kas üzerinde yukarıdan aşağıya doğru iner. M. Serratus anterior skapula'yı göğüs duvarına tespit eder. Sinirin diseksiyon sırasında kesilmesi halinde 'kanat scapula' denilen skapulanın göğüs duvarından ayrılması ile karakterize deformite ortaya çıkar.

**2. N. thoracodorsalis:** Brakial pleksusun posterior fasikulusundan C6, C7, C8 sinir köklerinden çıkar. Aksiller damarların arkasından geçer m. pectoralis minorun dış kenarı hizasında subskapular kas üzerinde aşağıya doğru iner. Aksillada skapular grup lenf nodlarının yakınından geçer. M. latissimus dorsinin motor siniridir. Kesilmesi halinde önemli bir kozmetik ya da fonksiyonel defekt oluşturmaz. Bununla birlikte diseksiyon sırasında korunmaya çalışılmalıdır.

**3. N. pectoralis medialis:** Brakial pleksusun medial kordundan çıkar. Aksiller venin ön tarafından geçer. M. pectoralis minörün arkasından aşağıya iner ve bu kası inerve eder. Sıklıkla bu kası delip m. pectoralis majörün lateral kısmının motor innervasyonunu sağlar.

**4. N. pectoralis lateralis:** Brakial pleksustan lateral korddan çıkar. M. pectoralis majörün medialinin motor innervasyonunu sağlar. N. pectoralis medialis ve lateralisin isimlendirilmeleri ile ilgili tartışmalar vardır. Birisi lateral korddan çıkıp mediali inerve eder, diğeri medial korddan çıkıp laterali inerve eder.

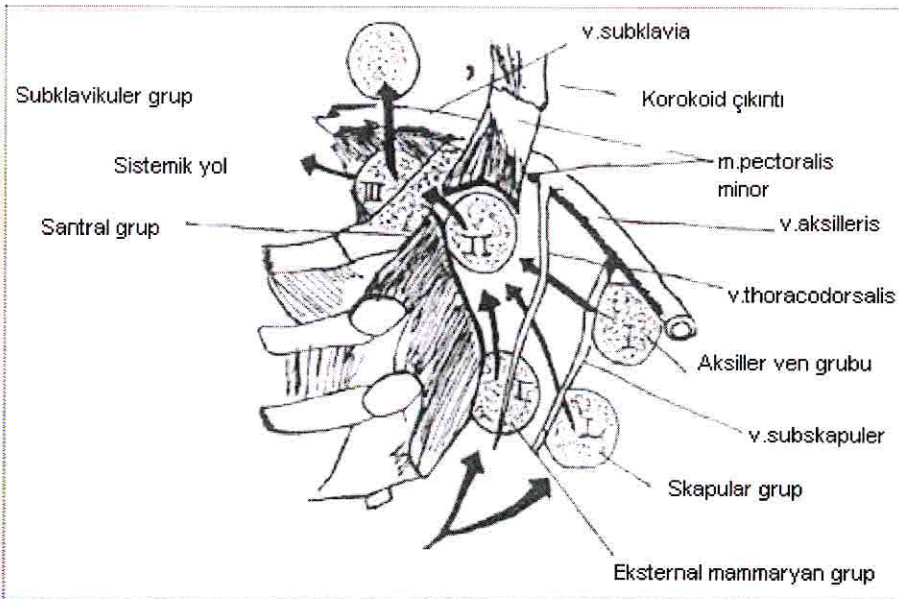
**5. N. İntercostobrachiales:** İkinci ve üçüncü interkostal sinirlerden çıkıp serratus anterior fasyasını delerek I. seviye lenf nodları bölgesine oradan da üst kol iç kesimine geçip dallanırlar. Duyu siniridirler.

**Berg** tarafından klinik kullanıma daha uygun aksiller lenf nodları I. II. ve III. seviye olmak üzere üçe ayrılmıştır (66)(Şekil 2.7).

**I. seviye lenf nodları;** m. pectoralis minörün lateral kenarının lateralinde yerleşen external mammarian, scapular, axiller ven ve central axiller grup lenf nodlarıdır.

**II. seviye lenf nodları;** m. pectoralis minörün arkasında yerleşen central axiller grup lenf nodlarıdır.

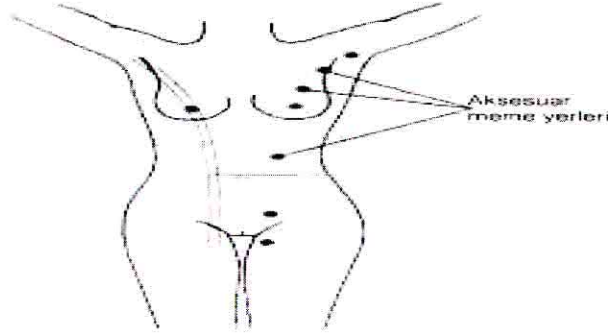
**III. seviye lenf nodları;** m. pectoralis minörün medial kenarının medialinde yerleşen subklavikular lenf nodlarıdır. M. pectoralis minörü çıkarmadan ya da kesmeden diseke edilmeleri zordur.



Şekil 2.7: Aksiller lenf nodları

### 2.3. Memenin Fizyolojisi

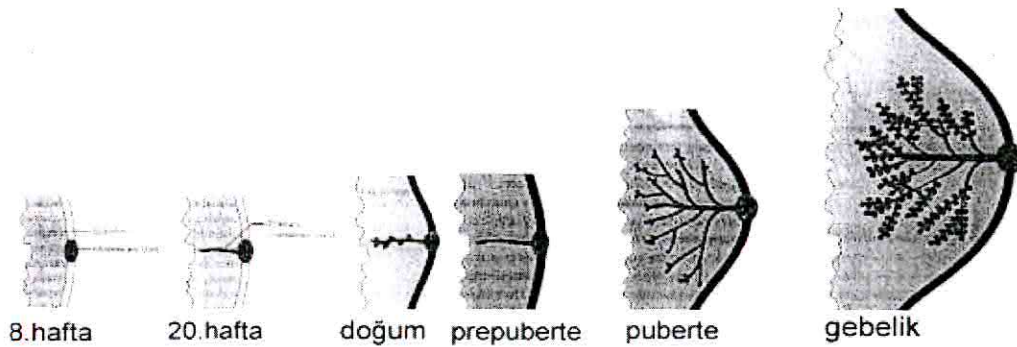
Meme dokusu fetal hayatın 6. haftasında gelişmeye başlar. Başlangıçta kol taslaklarından kasığa kadar uzanan ve süt hattı olarak adlandırılan bir hat üzerinde, sağda ve solda dört ila altı meme taslağı bulunduran bir ektodermal kalınlaşma şeklindeyken, 9.haftadan itibaren göğüs bölgesinde iki meme taslağı kalacak şekilde diğerleri involusyona uğrar (43,44)(Şekil 2.8).



Şekil 2.8: Aksesuar meme lokalizasyonları

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 kontrolindedir (46,67-71).

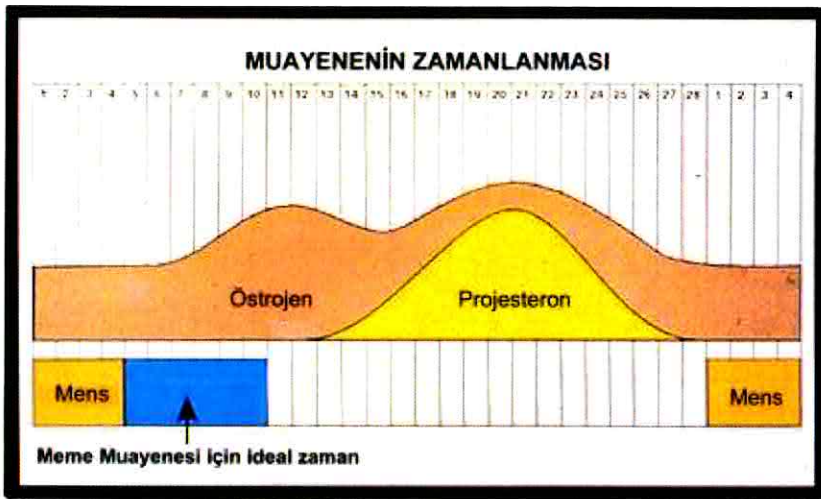
Memeler puberteden başlayarak menopoza tamamlanana kadar bir dizi değişiklikten geçerler (Şekil 2.9). Östrojen ve progesteron memenin glandüler dokusunun gelişimi için sinyali başlatır. Başlangıçta yağ ve fibröz doku daha elastik hale gelir. Sonra meme ductusları büyümeye başlar ve bu büyüme menstruasyon başlayıncaya kadar devam eder. Bazı kızlarda bu büyüme başlangıçta ağırlıdır (46,69,70).



Şekil 2.9: Memenin gelişimi

Prolaktin hipofizde yapılır. Hamileliğin son döneminde doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. 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.

Menstruel siklusun 8. gününden başlayarak memelerde hormonal etkiyle su ve tuz tutulumuna bağlı olarak ödem ve konjesyon olur. Bu gelişmeler her iki memede dolgunluk ve gerilmeye neden olur ve memeler menstruasyon öncesine göre % 15–20 oranında büyürler. Hormon düzeylerinin düşmesi ile birlikte memeler tekrar eski durumlarına dönerler. Bu nedenle meme muayenesi için ideal zaman menstruel siklusun 5–11 günleri arasındadır (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Bayanlardaki menstrüel siklus

İlerleyen yaşla beraber meme, glanduler elemanlarını kaybetmeye başlar ve bunların yerini yağ dokusu alır. Menapozla beraber bu kayıp hızla artar ve atrofi, dejenerasyon ve de hiyalinizasyon sonucu meme bezlerinde büyük kayıplar meydana gelir. Bu kayıpların yerini yağ dokusu alır.

#### 2.4. Meme Kanserinde Klinik Bulgular

Meme kanseri genelde uzun ve sinsi bir seyre sahiptir (71). Hastalığın çok önemli bir özelliği de heterojen karakterli oluşudur. Mamografinin kullanımının yaygınlaşması nedeniyle belli bir semptom oluşturmadan saptanan meme kanseri sayısı artsa da, görüntüleme yöntemi ile saptanmamış kanser ilerledikçe belirtiler ortaya çıkmaya başlar.

Meme kanserli kadınların %70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Tümör, vakaların %47-50'sinde üst dış, %12-15'inde üst iç, %2-5 alt dış, %2-5 alt iç kadranda, %15-22'sinde de meme başı ve areolada yer alır (6,72). Meme dokusunun

koltukaltı uzantısında da (aksiller kuyruk) kansere rastlanır. Klinik ve laboratuvar kontrollerde bu bölge de göz önüne alınmalıdır. Kitle çoğu kez ağrısızdır, genelde serttir ve hareketsizdir; ancak etrafındaki meme dokusu ile birlikte hareket eder ve bu özelliği ile bir fibroadenomun hareketinden kolayca ayırt edilebilir. Daha çok kırklı yaşlardaki kadınlarda rastlanan medüller kanserler kenar ve yüzey düzgünlüğü ve mobil oluşları nedeni ile fibroadenomlara çok benzerler. Bu kanserleri mamografik ve ultrasonografik özellikleri ile de fibroadenomlardan ayırt etmek mümkün olmayabilir. Müsinöz (kolloid) kanserler de bazen medüller kanserlere çok benzerler. Kitlenin sınırları çoğu kez iyi tayin edilemez; üzeri kaba ya da ince pürüklü olabilir. Bazen tümör memede asimetri yaratabilir ya da gözle fark edilebilecek boyuta ulaşabilir; bu durum kolları yukarı kaldırma ya da öne doğru eğilme ile daha belirginleşebilir.

Meme kanserinin palpe edilebilir bir büyüklüğe ulaşması için (yaklaşık 10 mm) ya da mamografik olarak saptanabilmesi için (yaklaşık 3–5 mm) geçen sürede tümör 28–29 ekspanensiyel bölünmeye uğramaktadır. Tümör 1mm<sup>3</sup>'lük hacime ulaştığında tümör hücrelerinin hematojen yolla yayılmaya başladığı da bildirilmektedir (73). Erken olarak saptandığı düşünülen tümörlerin bile ortalama 6–10 yıllık bir geçmişe sahip olduğu bilinmektedir (74). Tümör Cooper bağlarını infiltre etmiş ise deri retraksiyonuna yol açar. Tümör lenf akımını yavaşlattığında ise meme derisinde portakal kabuğu (Peau D'orange ) görünümünü kazandırır. Lenfatikleri daha fazla tıkaması sonucu derinin beslenmesi bozulur, önce eritem oluşur ve zamanla beslenmesi daha da bozulan deride ülserasyonlar başlar (75). Memenin santral kadrantındaki tümörlerde meme başı tümörün bulunduğu kadrana doğru çekilebilir. Tek taraflı ve sonradan oluşan meme başı retraksiyonlarının ardında kanserle aynı sıklıkta kronik enfeksiyonlar veya enflamasyonlar bulunur ve bunların ayrımı için titiz araştırma gerekir (76,77).

Meme kanserli kadınların yaklaşık % 10'unda ilk bulgu meme başında akıntı olmasıdır (6,77,78). Kanserinin neden olduğu meme başı akıntısı çoğunlukla tek taraflı ve kendiliğinden olan akıntıdır. Akıntının önemli bir özelliği de seröz, seröz-kanlı ya da kan oluşudur. Bu niteliği taşıyan akıntıların %8-10'unu kanserler, geriye kalanını da intra duktal papilloma ve duktal ektazi oluşturmaktadır. Meme kanserli hastaların %2-4'ü memede inflamasyon veya enfeksiyon bulguları, %2'si ise meme başı ve areolada ekzematiform bir lezyon ve erozyon, ileri dönemde ülserasyon bulguları ile klinik gösterir (59,79). Bu şekilde iyileşmeyen durumda Paget hastalığı düşünülmeli ve biyopsi yapılmalıdır. Hastaların %2-4'ünde Ca enflamasyon bulguları ile ortaya çıkar. Meme derisi kızarır ve kalınlaşarak portakal kabuğu görünümü alır. Lokal ısı, hassasiyet ve ağrı vardır. Bu bulgular enflamatuvar kanser tanısını düşündürmektedir. Kesin tanı biyopsi ile konulmaktadır (80,81).

Meme ağrısı oldukça yaygındır. Buna rağmen meme kanserli hastaların büyük çoğunluğunda özellikle ilk dönemlerde ağrı olmaz (82,83) (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1: Meme kanserindeki klinik bulgular**

Belirti ve bulgular	Yorum
Kitle	Hareketsiz Ağrısız 1–2 cm büyüklüğünde Tek taraflı ve sürekli Sınırları kısmen belirlenebilen Şekilsiz ve zor palpe edilen
Ağrı	Başlangıçta %90 oranında ağrısız. Ağrı geç dönemde oluşur.
Meme başı akıntısı	Pek sık rastlanmaz. Tek taraflı Genellikle kanlı
Forgue belirtisi	Tümör taşıyan göğsün yukarıda, dik ve dolgun olması. Memenin üst kadrantlardaki kanserlerinde meme başının kitleye doğru çekilmesiyle olur.
Meme üzerindeki deride ödem	Tümör hücreleri, cooper ligamentlerindeki lenf damarlarında ilerleyerek derinin yüzeysel lenf damarlarına ulaşır. Lenfler tıkanır, lenf dolaşımı bozulur ve deride sınırlı ödem oluşur.
Meme başında retraksiyon veya çökme	Tümörün büyüyüp meme başını tutması sonucunda oluşur.
Deride ülserasyon ve eritem	Kanserin ileri donemlerinde tümör hücrelerinin önce derin fasyaya sonrada M.Pektoralis'e ve göğüs duvarına ilerlemeleri sonucunda oluşur.
Lenf nodüllerinde büyüme	Tümörün lenf nodüllerine metastazı sonucunda oluşur.
Üst kolda anormal şişlik	Lenflerin tıkanması sonucu lenf dolaşımı bozulur ve kolda lenf ödem oluşur.

## 2.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri

### Yaş

Meme kanserinin ortalama görülme yaşı 65 olmakla birlikte, insidansı 30 yaşından sonra artar. Yaşı 40–60 arasında olan kadınlarda insidans %3.91 iken, 70 yaş üstü kadınlarda bu oran %7,13'e çıkmaktadır (84,85). Genç hastalarda meme kanserinin seyrini inceleyen iki büyük çalışma vardır (86,87). Her iki çalışmada da 35 yaş altındaki meme kanserli kadınlarda prognozun daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Otuzbeş yaş altındaki olguların kötü seyretmesinin nedeni olarak hastanın yaşı değil bu tümörlerin bölünme hızı fazla, hızlı büyüyen tümörler olması düşünülmektedir. Dikkat çekici bir klinik gözlem son dönemde genç

popülasyonda meme kanseri tanısının daha sık konuyor olmasıdır. Bu tarama yöntemlerinin kullanımının artması ve hastaların doktora başvurma konusunda daha duyarlı olması yanında, radyasyona maruz kalma gibi çevresel faktörlere de bağlı olabilir.

### **Cinsiyet**

Kuşkusuz en önemli faktör cinsiyettir. Erkeklerde meme kanseri, kadınlara göre 146 kat daha az görülür ve oranı %1 den azdır (6,88,89). Bu fark memenin embriyolojik gelişimi ile ilişkilidir.

### **İrk**

Siyah ırkta meme kanseri tanısından sonra sağkalım beyaz ırktan daha kötüdür (90). SEER programındaki 100.000'den fazla kadında yapılan analizde siyah kadınlarda tanıda erken meme kanseri oranının beyazlara göre önemli ölçüde düşük olduğu görülmüştür (91). Bu fark çevresel etkenlere, yaşam tarzlarına ve sosyo-ekonomik duruma bağlanmaktadır (92). Baska ülkelere göç eden ailelerde yapılan çalışmalar, göç eden kadınlarda meme kanseri sıklığının birkaç nesil sonra göç ettikleri ülkenin görülme sıklığına ulaştığını göstermiştir (93,94).

### **Aile öyküsü**

Meme kanseri diğer kanserlere göre çok daha fazla ailesel kümelenme gösterir. Meme kanseri olan kadınların %20'sinde müsbet bir aile öyküsü mevcuttur. Meme kanserine ailesel yatkınlık, ilk olarak 1866'da Paul Broca tarafından kendi eşinin ailesinde dört nesil süresince 24 kadının 10'unda meme kanserinin ortaya çıkışı sonrası ileri sürülmüştür (96). Anderson ve Badzioch yaptıkları araştırmalar sonunda meme kanserli bir kişinin annesinde meme kanseri ortaya çıkması konusunda relatif risk % 8.8 iken, kızkardeşinde 2.7 , kızında ise 4.6 olarak bulunmuştur (95,97). Meme kanserli kadınların %5-10'unda ise otozomal dominant kalıtım paterni saptanmıştır (98). Bu hastaların çoğunda Meme Kanseri Yatkınlık Geni (Breast cancer susceptibility gene) BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu saptanmıştır (32,99). Herediter meme kanserli kadınlarında ortalama yarısı BRCA1 geninde (kromozom 17q21.3'de lokalize) mutasyonlara sahiptir ve ayrıca 1/3'ünde BRCA2'de mutasyonlar (kromozom 13q12-13'te) söz konusudur. Bunlar büyük kompleks yapıya sahip tümör supressör geni özelliğinde genlerdir ve bu genlerin karsinogenezisteki rolü ve meme kanserine ilişkin rölatif spesifitesi hala tam olarak açıklığa kavuşmuş olmamakla birlikte, bu genlerin ikisinde DNA tamirinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (100,101). Bazı çalışmalarda BRCA1 geninin ailevi meme kanseri ve over kanserinde etyolojik rol oynadığı kabul edilmektedir (102,103). Bazı herediter sendromlarda (Meme-Over Kanseri Sendromu, Li-Fraumeni Sendromu, Cowden Sendromu, Muir Torre Sendromu) meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır (104,105).

### **Hastanın Hormonal Durumu**

Meme kanseri hormon bağımlı olarak gelişen bir kanserdir. Meme kanseri gelişimi doğrudan hastanın östrojen etkisine maruz kalma süresi ile ilişkilidir. Erken menarş ve geç menopozda risk artar (106–109). Artan siklus sayısı, proliferen olan duktal dokuda artmış DNA hasarına sebep olmakta, bu da direkt meme kanserine yol açabilecek mutasyon riskini arttırmaktadır (110,111).

Genel olarak menarşın her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riskinin %20 azaldığı kabul edilmektedir (112). Kadınların ilk çocuğunu doğurma yaşı meme kanserine yakalanma açısından önemlidir. İlk çocuğunu 30 yaşından sonra doğuran kadınlarda meme kanseri görülme oranı, 20 yaşından önce doğuranlara göre 2 kat daha fazladır. Hiç çocuk doğurmayan kadınlarda ise risk daha da yükselmektedir (107,109). Evlenmemiş veya hiç doğum yapmamış kadınlarda kanser riskinin, doğum yapmış kadınlara göre 1,4 kat daha fazla olduğunu belirtmiştir (113). Bilateral oofektomi veya pelvis bölgesi ışınlanması ile yapay menopoz oluşturulması da meme kanseri riskini azaltmaktadır (114).

Yapılan birçok çalışma östrojen ve progestinlerin meme hücreleri üzerinde büyümeyi ve proliferasyonu artırıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Tek başına östrojen alımının meme kanseri gelişme riski üzerine etkisi, kombine östrojen ve progesteron alımından daha yüksektir (88).

### **Meme Hastalığı Öyküsü**

Meme kanser olan kadınlarda diğer memede kanser gelişme riski 3–4 kat artmaktadır (109). Riskteki bu artış aile öyküsü varlığından kaynaklanan riske göre daha yüksektir. Memede fibrokistik değişikliği olan hastalarda ve daha önce herhangi bir nedenle meme biyopsisi yapılan kimselerde meme kanseri gelişme riski artabilir. Fibrokistik komplekste epitelyal hiperplazi veya metaplazi olduğunda risk artarken, kist oluşumunda artmamaktadır (115). İnvaziv kanser nedeni ile mastektomi yapıldıktan sonra diğer meme izlenirken, bu memede de kanser ortaya çıkma riski her yıl için % 0,5-1'dir. Bir in situ duktal ya da lobular kanser tanısından sonra da böyle bir meme kanseri ortaya çıkma riski vardır (43).

### **Çevresel etkenler, beslenme alışkanlığı, yaşam tarzı**

Doll ve Peto, ABD'deki meme kanserlerinin yaklaşık %50'sinden yağdan zengin beslenmenin sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (116). Bununla birlikte zeytinyağı alımının yüksek olması meme kanseri riskini düşürmektedir (117). Obezite ile birlikte yağ depolarındaki artışa bağlı östrojen sentezine bağlanmaktadır (118). Hayvan çalışmalarında da



liftten zengin besinlerin meme tümörü sıklığını azalttığı gösterilmiştir (119). En büyük gruba sahip olan 1439 olgudan oluşan prospektif bir çalışmada ise liftten zengin beslenmenin koruyucu etkisinin çok belirgin olmadığı belirtilmiştir (120).

Meme kanseri riski ile beslenme faktörleri arasında en güçlü bağlantı alkol alınmasıdır. Yapılan bir meta analizde günde 12 gr alkol alan kadınlarda meme kanseri riski 1.4, günde 24 gr alkol alanlarda ise 1.7 olarak bulunmuştur (121). Otuz yaşından önce alkol almanın, meme kanserine yakalanma riski bakımından, daha sonraki yaşlarda alkol kullanmaktan daha önemli olduğu ileri sürülmüştür (122).

Kafeinin ise selim meme hastalıklarındaki etkisi göz önüne alınarak meme kanserinde bir risk faktörü olabileceği düşünülmüş ancak olgu kontrol çalışmalarında böyle bir etki gözlenmemiştir (123,124).

Meme kanseri riski ile sigara içimi arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir (125). Riskin arttığını gösteren çalışmalar ise bunu sigara dumanındaki çeşitli karsinojenlerle ilişkili bulmuşlardır (126).

Anti-oksidan özelliğe sahip olan A, E ve C vitamini üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Retinol'ün in vitro koşullarda insan meme kanserli hücrelerinin büyümesini önlediği gösterilmiş ve A vitamini ile meme kanseri riski ilişkisini araştıran olgu kontrol çalışmalarından ilkinde Graham, A vitamini alımının artması ile kanser riskinin azalacağını bildirmiştir (127). Daha sonra dokuz çalışmayı değerlendiren metaanalizde de A vitamininin meme kanseri oluşumu konusunda anlamlı bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (128). E vitamini ile yapılan prospektif çalışmalar da E vitamininin meme kanseri oluşumunda koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilememiştir (129,130). C vitamini ile yapılan ilk olgu kontrol çalışmasında koruyucu bir etkinin ortaya konmamasına karşın aynı grup tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada C vitamininin meme kanseri oluşumuna karşı anlamlı bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (127,131). Howe ve ark. da yaptığı meta analizde aynı sonuca varmıştır (132). Yapılan üç prospektif çalışmadan ikisinin koruyucu etkiyi doğrulaması yanında sonuncusunun bu etkiyi gösterememesi nedeniyle C vitamininin koruyucu etkisi konusunda kesin konuşabilmek ancak yeni çalışmalar sonrası mümkün olacaktır (129,130,133).

### **Radyasyon**

Toraks duvarına yüksek dozda iyonize radyasyon meme kanseri riskini artırır. Ancak, mamografiden korkulmaz, mamografik ekipman son yıllarda çok değişmiş, bu bakımdan çok güvenli hale gelmiştir. Bugün bir mamografi sadece 200–400 milirad radyoaktivite taşımaktadır (134,135). Radyasyona maruz kalanlarda DNA hasarına bağlı olarak 10–15 yıllık bir süre içerisinde meme kanseri riskinde %20-30'a varan artışlardan

bahsedilmektedir (136). Hildreth çocukluğunda timus genişlemesi nedeniyle radyoterapi uygulanmış 1201 kadında meme kanseri oluşma riskini, bu kadınların radyasyon almamış kızkardeşleri ile karşılaştırarak araştırmıştır. Radyasyon alan grupta meme kanseri riskinin diğer gruba göre 3,6 kat arttığı bildirilmiştir (137). Meme kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan 41109 kadında diğer memede meme kanseri oluşma riskini araştıran bir çalışmada, meme kanseri riskinin sadece 45 yaşın altındaki kadınlarda sınırlı bir istatistiksel anlamlılık ile arttığı bildirilmiştir (138).

## **2.6. TANI**

### **2.6.1. Memenin Fizik Muayenesi**

Meme kanseri taramasında fizik muayenenin önemi birçok çalışmada gösterilmiştir (139). Meme kanserinin erken belirlenmesi için Amerikan Kanser Derneği 20-40 yaşlarındaki asemptomatik kadınların her 3 yılda bir, 40 yaşından sonra ise her yıl memenin hekim tarafından fizik muayenesini önermektedir.

### **2.6.2. Mamografi**

Mamografi, memenin yağ ve glandüler yapılarını inceleyen yumuşak doku radyografi tekniğidir. Meme kanserinin tanı ve tedavisinde en etkin modalite olup hem tarama, hem de tanı amacı ile kullanılmaktadır (140). İlk mamografi uygulamalarında 1–4 radyasyon dozu oluşmakta idi. Bugünkü teknik ilerlemeler iki yönlü mamografi ile 0,04–0,08 radyasyon dozu oluşturmaktadır (141).

Meme kanserinin tanı ve taramasında mamografi en yaygın kullanılan görüntüleme modalitesidir (142,143). Mamografi meme kanserini palpabl olmadan 2 yıl önce belirlemektedir (144). Elli yaş üstü meme kanserli kadınlarda mamografinin tarama yöntemi olarak kullanılması ile mortalitede yaklaşık %30 oranında azalma sağlanmıştır (145,146). Ancak 50 yaş altı dens meme parankimine sahip kadınlarda %25–40 oranında yanlış negatif oranına sahiptir (147). Poplack ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mamografinin meme kanseri tanısında tüm olgular dikkate alındığında sensitivitesi %72,4, spesifitesini %96,4 olarak bulunmuştur (148). Khalkhali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, mamografinin şüphe ile yaklaştığı lezyonların sadece %15-30'u patolojik olarak malign idi (149). Son yıllarda çalışmaların geç sonuçlarının metaanalizinde mortalitenin %18 azaldığı saptanmıştır (150). Bu nedenle 40–49 yaş grubunda da her yıl mamografi önerilmektedir.

Mamografi raporlarındaki terminolojinin standardizasyonu, lezyonların standart kriterlere göre kategorizasyonu ve tarama mamografilerinde saptanan nonpalpabl lezyonların izlem protokollerinin belirlenmesi amacıyla “American College of Radiology” tarafından BIRADS sınıflaması (Breast Imaging Reporting and Data System) geliştirilmiştir (Tablo 2.2).

Meme patolojilerinde karşılaşılan mamografik bulgular: Kitle, yapısal distorsiyon, asimetrik dansite, kalsifikasyon, deri, meme başı ve trabekülasyonda izlenen değişiklikler, aksiller lenf nodu patolojileridir.

**Tablo 2.2: BIRADS sınıflaması**

Kategori 0:	İlave görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç var
Kategori 1:	Normal mamogram
Kategori 2:	Benign bulgular
Kategori 3:	Muhtemelen benign bulgular
Kategori 4:	Şüpheli bulgular 4A: hafif derecede kuşkulu 4B: orta derecede kuşkulu 4C: ileri derecede kuşkulu
Kategori 5:	Yüksek olasılık ile malignite düşündüren bulgular
Kategori 6:	Malign olduğu bilinen (biyopsi ile verifiye) ancak henüz kesin tedavi uygulanmamış olgular

### 2.6.3.Meme Ultrasonografi (USG)

USG, ses dalgaları oluşturan ve transduserler vasıtası ile görüntü elde edilen tanı yöntemidir. Meme incelemesinde 5–12 MHz’li yüksek çözünürlüklü lineer transduserler kullanılır (151). USG meme lezyonlarının değerlendirilmesinde yardımcı araç olarak kullanılmaktadır (152). Mamografik olarak veya fizik muayenede saptanan bir kitlenin solid-kistik ayırımında, gençlerde, gebe ve laktasyondaki bayanlarda, mamografik tanının kesin olmadığı nonpalpabl meme lezyonlarının değerlendirilmesinde, mamografide saptanan asimetrik dansitenin değerlendirilmesinde, mamografide tüm konturları net seçilemeyen kitlelerin değerlendirilmesinde, girişimsel işlemlere rehberlik etme amacı ile kullanılır (152,153).

### 2.6.4. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG güçlü bir manyetik alan içerisine yerleştirilen vücudun herhangi bir düzleminin görüntüsünü alan, radyofrekans dalgaları kullanılan bir görüntüleme metodudur (154). Mamografi, meme US ve fizik muayene meme kanserinin saptanması ve klinik meme anormalliklerini değerlendirmede temel modaliteler iken, çeşitli klinik durumlarda meme MRG ek görüntüleme modalitesi olarak günümüzde daha sık olarak kullanılmaktadır (155).

MRG endikasyonları: İmplantların değerlendirilmesi, mamografik ve sonografik olarak belirsiz lezyonların değerlendirilmesi, tek projeksiyonda görülen mamografik anormalliğin

lokalizasyonu, fizik muayene ve mamografi bulgusu negatif olan ancak aksiller lenf nodu metastazları olan kadınlarda okült meme kanserini saptamak, ileri evre meme kanserinde neoadjuvan terapinin monitörizasyonu, MKC'nin takibi, meme kanseri için yüksek riskli hastaların takibi sayılabilir (155). MRG, memenin malign lezyonlarını saptamada sensitivitesi en yüksek görüntüleme metodudur (156).

Bartella ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1336 meme MRG'nin değerlendirilmesinde 57 olguda 68 nonpalpabl mamografik okült kanseri saptamışlardır (157). İnvaziv meme kanserinde meme MRG, lezyon saptama ve evrelemede en duyarlı yöntem olup sensitivite %100'e yakındır (155). Ancak en önemli sınırlayıcılarından birisi de tüm mikrokalsifikasyonları göstermedeki duyarlılığının yetersiz olmasıdır. Meme MRG'nin duktal karsinoma in situ'daki (DCIS) klinik kullanımı kesinleşmemiştir. DCIS'i göstermedeki sensitivite oranı %40 ile %100 arasında değişmektedir. Gilles ve arkadaşları izole küme yapmış mikrokalsifikasyonları dinamik kontrastlı subtraksiyon MRG ile değerlendirmişlerdir. Mikrokalsifikasyonların benign-malign ayırımında düşük spesifisite nedeni ile kullanımı sınırlıdır (158).

### **2.6.5. Biyopsi**

Kontroller sırasında veya herhangi bir nedenle memede bir kitle veya radyolojik yöntemler yardımı ile kuşkulu herhangi bir alan tespit edilmiş ise meme biyopsi ile kesin tanının konulması gerekir. Stereotaksik biyopsiler cerrahi yolla yapılan eksizyonel biyopsilere alternatif bir yöntemdir (159). Meme lezyonlarının işaretlenmesinde genellikle Kopans tarafından geliştirilen çengel şeklinde iğneler kullanılır. Lezyon tel ile işaretlenip kolaylıkla eksize edilebilir. Fizik muayene ile palpe edilemeyen mikrokalsifikasyonlar, asimetric dansiteler, yapı distorsiyonlarının cerrahi öncesi işaretlenmesinin birçok faydası vardır. Erken teşhiste iğne ile yönlendirilmiş meme biyopsilerinin sıklığının artması ile palpe edilemeyen meme kanserinin görülme sıklığı artmıştır (160).

Görüntüleme rehberliğinde perkütan iğne biyopsileri:

**1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB):** Pratik, ucuz ve komplikasyonları az bir yöntemdir. İnce kalibrasyonlu iğnelerle elde edilen örnek tanısal açıdan daha iyidir; ancak ince iğnelerle yoğun kistik sıvı aspire edilemeyebilir (161). Tanısal doğruluk oranı örnekleme kalitesine ve inceleyen sitopatoloğun deneyimine bağlı olarak %50–90 arasında değişir. Önemli dezavantajları; benign lezyonlarda spesifik tanı elde edilememesi, malign lezyonlarda ise in situ-invaziv kanser ayırımı ve evreleme yapılamaması, grade, reseptör durumu ve onkogenlerin çoğunlukla belirlenememesidir. Yetersiz ve yanlış negatif tanı oranlarının yüksek olması da eleştirilmektedir (162-165). Perkütan biyopsi yöntemleri daha ucuz, daha az

zaman alıcı ve daha az invazivdir, memede deformasyona neden olmaz ve sonraki mamografileri etkilemezler (166,167).

2. Tanı ve tedavi amaçlı kist aspirasyonu

3. Kor biyopsi: Bu işlem için ince iğne biyopsi iğnesinden farklı olarak daha büyük çapta bir iğne kullanılır ve bu iğneye bir doku kesici adapte edilmiştir. İİAB ile karşılaştırıldığında, KİB'in duyarlılık, özgüllük ve doğru tanı oranları yüksek, yetersiz tanı oranları düşüktür. Bu yöntemin spesifitesi %98, sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir. Eğer palpe edilemeyen kuşkulu bir kitleye biyopsi yapılacaksa o takdirde yine aynı iğne ile stereotaksik, ultrasonografi veya manyetik rezonans kılavuzluğunda biyopsi tamamlanmalıdır.

4. Vakum destekli (mammatome) biyopsiler (VDB): Nonpalpabl meme lezyonları ve mikrokalsifikasyonların tanısında giderek sıklığı artan bir biyopsi tekniğidir. VDB ile perkütan biyopsi tekniklerine göre daha büyük miktarlarda doku örnekleri elde edilmektedir (161,166). Bazen lezyonun tamamı dahi çıkarılabilir. Tek giriş tekniği sayesinde tru-cut biyopsiye göre daha fazla doku alması, histopatolojik tanı yetersizliğinin düşük olması, kozmetik bozukluğa yol açmaması, küçük lezyonların tamamen çıkarılabilmesi gibi avantajları vardır (168,169). Tüm iğne biyopsi yöntemleri arasında doğruluğu en yüksek (%99), buna karşın en pahalı olanıdır (166,170,171).

## EKSİZYONEL BİYOPSİ (AÇIK CERRAHİ BİYOPSİ)

Bu biyopsi şeklinde kitlenin genellikle tümünün çıkarılması amaçlanır. Artık meme biyopsilerinde kitlenin belirli bir miktarının alınıp geri kalan kısmının bırakıldığı biyopsi şekli kullanılmamaktadır. Bu nedenle kuşkulu kitleden açık cerrahi ile biyopsi yapılacaksa kitlenin veya kuşkulu alanın tümü çıkarılmalıdır. Perkütan biyopsilerin açık biyopsilere göre bazı üstünlükleri vardır: İnvaziv olmaması, ucuz ve kolay uygulanabilir olması, komplikasyonlarının az olması, meme koruyucu cerrahiye daha uygun zemin hazırlaması, kozmik sonuçlarının oldukça iyi olması önemli avantajlarındandır. Bu nedenlerle son on yılda açık meme biyopsilerinin sayısı azalmıştır. Perkütan biyopsiler güvenilirlik ve sonuçları açısından açık biyopsiler kadar etkilidir (169).

## 2.7. Tümörün Histopatolojik Özellikleri

### 2.7.1. Primer Tümör Çapı

Tümör çapı aksiller lenf nodu metastazında bağımsız prediktif faktördür (172). Tümör büyüdükçe hastalık nüksünün arttığı ve klinik seyrin kötüleştiği birkaç çalışmada gösterilmiştir (11,173). Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır (174). Sağ kalım

ile tümör çapı arasında aksiller lenf nodlarının durumundan bağımsız olarak bir ilişki vardır. Silverstein ve arkadaşlarının meme kanseri olan 1220 hastada yaptıkları araştırmada, tümör çapı ve aksiller lenf nodu metastazı varlığı ilişkisi değerlendirilmiş ve aksiller lenf nodu metastazı sıklığının 5 mm'nin altındaki tümörlerde %3,5 iken, 5–10 mm çapındaki tümörlerde %17'ye çıktığı bulunmuştur. Çalışmada tümör çapının hastalısız ve toplam sağkalım açısından da önemli bir prognostik etken olduğu bulunmuştur (19).

### **2.7.2. Lenfovasküler İnvazyon**

Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesidir ve bu durumda da lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenf nodu metastazı görülme de lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametredir. İnvaziv karsinom çevresinde vasküler invazyon varlığı erken lokal rekürrens ve uzak metastazı öngören değerli bir bulgudur (175,176). Lauria ve arkadaşları (177) opere edilebilir meme kanserli hastalarda lenfovasküler invazyonun prognostik değerini göstermiştir. Fisher ve ark. (178)'nin bir çalışmasında lenfatik invazyon ve yüksek histolojik gradlı tümörleri olan olgularda lokal nüksün daha fazla olduğu ve sağkalımlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Perinöral invazyon da çoğunlukla lenfatik invazyonla birlikte bulunur (179).

### **2.7.3. Aksiller Lenf Nodu Metastazı**

ALND, meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve uygulanacak adjuvan tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Bu nedenle uzun süredir ALND meme kanseri cerrahi tedavisinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. ALND'na göre daha az invazif işlem olan SLNB aksillanın durumunu göstermedeki güvenilirliğini belirleyen randomize-prospektif çalışmalar sayesinde SLNB'nin önemi arttı (180). Metastatik lenf nodu sayısındaki artış hastalık nedeniyle olan ölüm riskini arttırmaktadır (178). Klinik olarak aksillası pozitif olan hastaların %10-50'sinde aksiller lenf nodlarının reaktif olduğu, buna karşılık klinik olarak aksillası negatif olan hastaların %15-40'ında patolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı saptanmıştır (181). Nonpalpabl meme kanserli hastaların ise %10'unda aksiller lenf nodu metastazı bulunmaktadır (182). Aksiller tutulumun düzeyi de prognozla ilişkilidir. Level III nodların tutulumunda prognoz daha kötüdür. Ancak, nod sayısı ile tutulum düzeyinin prognozla ilişkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada nod sayısı sabit tutulduğunda, sağkalımın tutulum düzeyinden bağımsız ve nod sayısının prognozu tayinde daha önemli olduğu gösterilmiştir (183).

### **2.7.4. Tümörün Diferansiasyon Derecesi**

Patolojik değerlendirmenin standart bir parçası olan hücrel diferansiasyon derecesi (grade) hastalığın gidişini belirleyen güçlü bir faktör olarak kabul edilmektedir (11,184,185).

En çok kullanılan gradeleme sistemi modifiye Bloom-Richardson sistemidir (Tablo 2.3). Bu gradeleme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tubulus yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir. On yıllık sağkalım oranı grade I tümörler için %85, grade II için %60, grade III için %15'dir (186).

**Tablo 2.3: Modifiye Bloom-Richardson sistemi**

	Skor (puan)
<b>Tubulus yapımı</b>	
Tümörün büyük kısmında (>75)	1
Orta derecede (%10-75)	2
Minimal veya hiç yok (<10)	3
<b>Nükleus özellikleri</b>	
Küçük, uniform hücreler	1
Orta derecede boyut ve şekil farkı, nükleol varlığı	2
Belirgin boyut ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nükleol	3
<b>Mitoz sayısı (x25, alan çapı 0.59 mm-10 alan)</b>	
0-9	1
10-19	2
>20	3

### 2.7.5. Tümörün Histopatolojik Tipi

En sık rastlanan meme kanseri tipleri invaziv duktal ve invaziv lobüler kanserdir. İnvaziv duktal karsinomlu hastalarda aksiller nod tutulumu daha sık ve buna bağlı olarak klinik seyir daha kötüdür. İnvazif formda nüks edebilmelerine karşın, memenin noninvazif kanserlerinde prognoz çok iyidir. SEER programı ile 160000 invaziv meme kanserinde histolojik alt tipin etkisi araştırılmıştır. Olguların %68'i invaziv duktal karsinom, %6'sı invaziv lobüler karsinom, %3'ü medüller, %2'si musinöz, %4'ü tubuler, %0,5'i inflamatuvar karsinom bulunmuştur. Beş yıllık sağkalımlar ise bu alt tiplere göre sırası ile %79, %84, %82, %95, %96 ve %18'dir (187). İnvamatuvar karsinom en kötü prognoza sahip olan tiptir.

### Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması

#### İnvaziv Olmayan Kanser

Duktal karsinoma in situ

Lobüler karsinoma in situ

## **İnvaziv Kanser**

İnvaziv duktal karsinom

İnvaziv lobüler karsinom

Müsinöz karsinom

Meduller karsinom

Papiller karsinom

Tübüler karsinom

Adenoid kistik karsinom

Sekretuar (juvenil) karsinom

Apokrin karsinom

Metaplastik karsinom

İnflamatuvar karsinom

Meme başının Paget's hastalığı

Diğerleri

### **2.7.6. Östrojen, Progesteron Reseptörleri ve c-erb B2**

Günümüzde, meme karsinomlarında immunhistokimyasal yöntemle hormon reseptörlerinin araştırılması tedavinin belirlenebilmesi için yapılan rutin bir uygulamadır. Östrojen Reseptörü (ER) (+) hastalarda ER (-) olanlara göre daha uzun bir hastalıksız sağkalım süresi olduğu gözlenmiştir. ER pozitifliği hastalıksız sağkalım için bir belirleyici olarak görülmektedir. Tümörde östrojen reseptörü yanısıra progesteron reseptörünün de pozitif olması hormonal tedaviye cevabı arttırmaktadır (186,188).

Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren c-erb B2, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. C-erb B2 geninin meme Ca'daki rolü, EGF' nin meme epiteli gelişiminde önemli rol oynaması, C-erb B2 proteinine (p185) karşı geliştirilen antikorların sıçan tümörlerinde malign hücre fenotipini normale dönüştürmesi, C-erbB2 geninin embriyonik gelişme boyunca değişik roller üstlenmesi ve başta meme kanseri olmak üzere birçok değişik tümör tipinde (over, mide, böbrek, kolon v.b) C-erb B2 geninde amplifikasyon gösterilmesi nedeniyle yoğun olarak araştırılmıştır. C-erb B2 primer meme tümörlerinin %40-60'ında pozitif bulunmuştur. C-erb B2 overekspresyonu kötü prognostik parametredir. Meme kanserinde diğer prognostik faktörlerle C-erb B2 ekspresyonu arasında ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle C-erb B2 geni meme kanserinde negatif bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (32,188,189).



## 2.8. Evreleme

Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır (190). T; tümör büyüklüğünü, N; bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu, M; ise uzak metastazları gösterir (Tablo 2.4).

### Primer Tümör

**Klinik ve patolojik sınıflaması aynıdır**

Tx :Değerlendirilemeyen primer tümör

T0 :Primer tümöre ait bulgu yok

Tis : İn situ karsinom

Tis (DCIS) :Duktal karsinom in situ

Tis (LCIS) :Lobuler karsinom in situ

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

T1 :En büyük çapı < 2.0 cm tümör

T1mic :En büyük çapı < 0.1 cm mikroinvaziv tümör

T1a :Tümör çapı > 0.1 cm, ancak < 0.5 cm

T1b :Tümör çapı > 0.5 cm, ancak < 1.0 cm

T1c :Tümör çapı > 1.0 cm, ancak < 2.0 cm

T2 :Tümör çapı > 2.0 cm, ancak < 5.0 cm

T3 :Tümör çapı > 5.0 cm

T4 :Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör

T4a :Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

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

T4c :T4a ve T4b

T4 : İnflamatuvar karsinom

### Bölgesel Lenf Nodları

**Klinik sınıflandırma:** Klinik ve radyolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

Nx :Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum

N0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 : Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı

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

- görülebilen ipsilateral internal mammaryan (İM) nodal metastaz
- N2a : Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
- N2b : Aksiller metastaz klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
- N3 : İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
- N3a : İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
- N3b : Klinik + radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz + aksiller lenf nodu metastazı
- N3c : Supraklaviküler lenf nodu metastazı

#### **Patolojik sınıflandırma:**

Patolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

- pNx : Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
- pN0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- pN1 : 1–3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
- pN1a : 1–3 aksiller lenf nodu tutulumu
- pN1b : Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
- pN1c : 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz
- pN2 : 4–9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) görülebilen tutulum
- pN2a : 4–9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2.0mm
- pN2b : Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum
- pN3 : 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3a : 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı

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

pN3c : Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastazlar

Mx :Değerlendirilemeyen uzak metastaz

M0 :Uzak metastaz yok

M1 :Uzak metastaz var

Tablo 2.4: TNM sınıflaması

MEME KANSERİNDE TNM SINIFLAMASINA GÖRE EVRELERİN GRUPLANDIRILMASI (2003)								
Evre 0	Tis	N0	M0	Evre IIIB	T4	N0	M0	
					T4	N1	M0	
					T4	N2	M0	
Evre I	T1*	N0	M0					
Evre IIA	T0	N1	M0	Evre IIIC	Herhangi T	N3		M0
	T1*	N1	M0					
	T2	N0	M0	Evre IV	Herhangi T	Herhangi N		M1
Evre IIB	T2	N1	M0					
	T3	N0	M0					
Evre IIIA	T0	N2	M0					
	T1*	N2	M0					
	T2	N2	M0					
	T2	N2	M0					
	T3	N1	M0					
	T3	N2	M0					

\*T1, T1mic'i de içerir.

TNM sınıflamasında aynı grupta olan tümörler farklı klinik seyirler gösterebilmektedir. Hastalığın prognozu ve tedaviye verdikleri cevap farklı olabilmektedir. TNM sisteminin meme kanseri tedavi planlarındaki rolünün geçerliliğini yitirmeye başlaması alternatif çözüm arayışına yolaçtı. Ayrıntılı moleküler analiz ile prognoz tahmininin güçleneceği, bireye özgü tedavi modellerini geliştirileceği çalışmalara yönelinildi. İlk kapsamlı ve çığır açan girişim 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (191). Daha sonraki çalışmalarla şekillenerek gen ekspresyon profillerine

göre; birbirinden farklı patolojik ve klinik özellikler gösteren ve yaşam süreleri açısından da farklı olan 5 ana grup tanımlandı (191–193);

**1. Luminal A** (hormon reseptör pozitif ve HER–2 negatif): Luminal hücre benzeri grubunun hepsi ER pozitifdir. Luminal A grubu en fazla ER ekspresyonu gösteren tümörlerdir. En sık görülen ve rekürrens oranı düşük, sadece hormonoterapinin yeterli olduğu gruptur.

**2. Luminal B** (hormon reseptör pozitif ve HER–2 pozitif): Luminal B grubu tümörler luminal gruba özgü genleri orta düzeyde eksprese eder ve bazıları HER2 pozitifdir, p53 gen mutasyon sıklığı luminal A grubunda luminal B grubundan daha sıktır. Rekürrens oranı luminal A grubuna göre daha yüksektir, hormonoterapi + kemoterapiden fayda görür.

**3. HER–2 pozitif:** ER ve PR negatif yüksek grade' li tümör morfolojisine sahiptir. Yüksek oranda p53 mutasyonu gösterir, daha sık aksiler lenf nodu metastazı izlenir.

**4. Basal-like/bazal/bazaloid** (hormon reseptör negatif ve HER–2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR–1 pozitifliği): Bazal hücre benzeri grubun %95'i ER negatifdir ve %91'i yüksek grade'dir (194).

#### **5. Null tip veya sınıflandırılmayanlar**

Luminal hücre benzeri kanserlerin daha uzun sağ kalım oranları, bazal hücre benzeri ve HER2+ tümörlerin ise birden fazla ajanla yapılan neoadjuvan tedaviye daha yüksek oranda patolojik tam yanıt verdikleri gösterilmiştir (194,195).

### **3. Meme Kanserinde Tedavi**

#### **3.1. Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi**

##### **3.1.2. Radikal Mastektomi**

Tüm meme dokusu, pektoralis major ve minör kasları, aksiller I. II. ve III. düzey lenf gangliyonları birlikte çıkarılır. Günümüzde erkek meme kanserleri yanında bazı kliniklerce m.pektoralis majör'e infiltre karsinomlarda önerilmektedir. Ancak radikal mastektominin morbiditesinin yüksekliği nedeniyle böyle tümörlerde bile tümörlü doku ile birlikte etrafından kas dokusu da eksize edilerek MRM biçiminde etkin tedavi yapılabileceği belirtilmektedir.

Genişletilmiş Radikal Mastektomi: Radikal mastektomi'ye ilaveten supraklaviküler, mediastinal ve mammarya interna lenf nodları da içine alınarak yapılmaktadır.

##### **3.1.3. Modifiye Radikal Mastektomi**

Tümörü içeren meme ile birlikte, pektoralis minör kası çıkarılarak aksillanın I. II. ve III. düzeyinde lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. RM'den farklı olarak pektoralis major kası yerinde bırakılmaktadır.

Modifiye radikal mastektomi endikasyonları:

- 1- Evre I-II tümörlerde
- 2-Evre III tümörlerde (ancak m.pektoralis majör'e fikse olmayan ve kitlesel aksiller metastazı olmayanlarda)
- 3- Değişik kadranlarda hastalığın mamografik olarak saptanması durumlarında
- 4- Konservatif tedavi ile emniyetli sınır sağlanamayan lezyonlarda
- 5- Büyük tümör, ancak küçük memeye sahip olanlarda
- 6- Hastanın tercih etmesi durumunda
- 7-Gerek tümör büyüklüğü, gerekse lokalizasyon bakımından, tümör çıkarıldıktan sonra kozmetik yönden uygun şeklin sağlanamaması durumunda
- 8- Tümörün yaygın intraduktal komponenti olması
- 9- Postoperatif dönemde hastayı takip etme zorluğunun olması
- 10-Radyoterapiye kontrendike bir durumun olması (hamilelik, ileri akciğer hastalığı)

11- Tümörün 5 cm'den büyük olması

12- Memeye daha önceden radyoterapi yapılmış olması

13- Ciddi kollajen bir hastalığın varlığı

14-Multifokal, multisentrik lezyonların olması ve mamografide diffüz mikrokalsifikasyonların bulunması hallerinde modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılabilir.

MRM sonrası görülebilecek komplikasyonlar erken dönemde; pnömotoraks, enfeksiyon, cilt nekrozu, seroma, hematoma, sinir kesilmesi iken, geç dönemde; lenfödem, postmastektomi ağrı sendromu, kol ödemi, kol hareketlerinde azalma, aksiller bölge kontraktürüdür (196).

#### **3.1.4 Simple Mastektomi**

Meme başı, areola, meme cildinin bir kısmı, meme dokusunun tamamı ve pektoralis major kasının fasyasının çıkartılması basit mastektomidir. Ayrıca meme kuyruğunun diseksiyonu sırasında birkaç tane düzey-I seviyesinde lenf bezi de çıkartılabilir

Simple mastektomi (SM) endikasyonları:

- 1- Erken veya operabl meme kanserlerinde primer tedavi olarak
- 2- MKC yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan karsinomlarda
- 3- İleri evre meme kanserlerinde yaşam kalitesini arttırmak için (tuvalet mastektomisi)
- 4- Yaşlılarda veya ameliyat riski olan, aksillası negatif genç hastalarda ve bazı olgularda profilaktik amaçla yapılabilir.

#### **3.1.5. Profilaktik ve Subkütanöz Mastektomi**

Bu tedavi yöntemi 1920'den önce yapılmasına karşın, ancak silikonlu protezlerin gelişmesi ile daha geniş uygulama alanı bulmuştur. Tüm meme dokusunun çıkartılması amaçlanır (197).

Bu girişim;

- 1- Yüksek kanser riski taşıyanlarda

2- Fizik ve mamografik muayene ile ciddi mastoplasti olanlarda değişik nedenlerle cerrahi dışı takip ve tedavileri istemeyenlerde yapılmaktadır.

Bu hastalarda ciddi kanser risk faktörleri olarak:

1- Biyopsi ile doęrulanmıř yüksek riskli meme dokusu (atipik duktal ve lobüler hiperplazi).

2- Kuvvetli ailesel kanser anamnezi (premenapoza dönemde aileden 2–3 kiřide kanser.

3- Bir tarafta meme kanseri olanlar (diğer memede risk her yıl % 1 arttığı düşünülebilir) yer alır.

Cerrahi endikasyonları:

1- Birinci derecede akrabalarının 2 veya daha fazlasında premenapozal dönemde meme kanseri olanlar.

2- Biopsi ile kanıtlanmış atipik duktal veya lobüler hiperplazi.

3- Biopsi sonucu duktal veya lobüler karsinoma insitu tespit edilenler.

4- Patolojinin lobüler ve multifokal olması halinde mevcuttur.

Bu özelliklere sahip olanlarda karsinom gelişme riski normale göre 5 defa daha fazladır.

### **3.1.6 Meme Koruyucu Cerrahi**

MKC, memenin bütünlüğünün korunması ve tümörlü dokunun çevre sağlam dokuyla birlikte çıkarılmasını amaçlar. Bu nedenle lumpektomi, geniş eksizyon, kadranektomi gibi anatomik birimleri ifade eden terimler yerine, yapılan işleme MKC olarak nitelendirilmesi daha uygun olur.

MKC kararı verilirken göz önünde bulundurulması gereken önemli hususlar:

1- Hastanın tercihi

2- Tıbbi nedenler

3- Kozmetik sonuçlar

4- Hastanın yaşı

- 5- Tümörün boyutu ve sayısı
- 6- Aksiller lenf nodlarının durumu
- 7- Histopatolojik bulgular
- 9- Mamografik bulgular
- 10- Postoperatif radyoterapi
- 11- Adjuvan kemoterapi ve hormonoterapi

Meme koruyucu cerrahi tedavinin gelişmesindeki en önemli etken, mastektominin hastalar tarafından reddedilmesi olmuştur. Gerek sistemik tedavideki ve radyoterapideki gelişmeler, gerekse erken tanı olanaklarının artışı ile meme koruyucu cerrahi tedaviye uygun olguların oransal olarak artışı da rol oynamıştır. MKC yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlanması yapılması standart bir uygulamadır. MKC sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalıma olan katkısı randomize çalışmalarla gösterilmiştir (198–200).

Hastalar MKC sonrasında RT görececeklerini bilmeli ve RT' nin yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidirler. MKC yanlısı olan hastalar bazı durumlarda ikinci bir cerrahi gerekebileceğini ve lokal nüks durumunda mastektominin söz konusu olacağını göz önünde bulundurmalarıdır. Bazı durumlarda preoperatif kemoterapinin büyük bir primer tümörü küçülterek MKC yapılmasını mümkün kılması söz konusudur. Bu alternatif hastaya sunulmalıdır. Herhangi bir nedenden dolayı mastektomi yapılması planlanan erken evre hastaya mastektomi ve eş zamanlı rekonstrüksiyon uygulaması seçeneği sunulmalıdır.

### **3.1.7. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ve Tarihçesi**

Tümörün bulunduğu yerden, drene olacağı ilk lenf bezine bekçi, gözcü veya haberci anlamına gelen “sentinel” lenf bezi denmektedir. SLNB'nin aksiller lenf nodlarının metastaz yönünden değerlendirilmesinde etkin ve morbiditesi düşük bir yöntem olduğu pek çok yayında bildirilmiştir (201,202).

İlk olarak Cabanas 1970'li yıllarda penis kanserlerinde mavi boya ile SLN çalışmalarının öncülüğünü yapmıştır (203,204).



Morton tarafından 1992 yılında melanomlu hastalarda uygulanmış olup 1994 yılında ise Giuliano ve Krag tarafından meme kanserli hastalarda da uygulanmaya başlanmıştır (40,205,206).

Sentinel lenf nodu biyopsisi aksiller lenf nodu diseksiyonuna alternatif minimal invazif bir girişim olup, aksiller lenf nodu diseksiyonuna ait komplikasyonları önleyebileceği düşünülmektedir.

#### **SLNB tekniği ve prensipleri:**

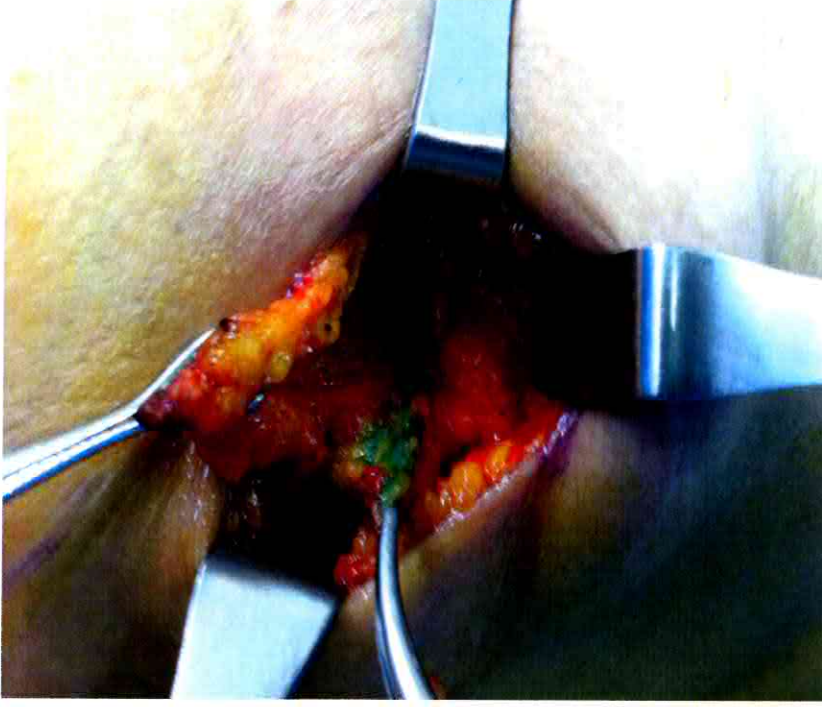
Sistemik çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri, diğer aksiller lenf nodlarına yayılmadan önce sentinel lenf nodu/nodları olarak adlandırılan bir ya da birkaç lenf noduna doğru yayılır. Bu nodlar genelde Level I seviyesindedir. Günümüzde SLN'yi saptamada iki yöntem kullanılmaktadır. Birincisi mavi boya yöntemi, diğeri ise radyoizotop madde ile lenfosintigrafi yöntemidir. Yapılan çalışmalar bu yöntemlerin bir arada uygulandığında çok daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir (99,207).

#### **SLNB'de mavi boya;**

SLN biyopsisinde en çok kullanılan boyalar izosulfan mavisi, patent mavisi ve metilen mavidir. SLN biyopsilerinde en çok kullanılan izosulfan mavidir (Şekil 3.1). Metilen mavisi buna alternatif olarak kullanılmaktadır. İzosulfan mavi boyanın en büyük dezavantajı hayatı tehdit edici allerjik ve anaflaktik reaksiyon riskidir. Rapor edilen allerjik reaksiyon oranı %1'den %3'e kadar değişkenlik göstermektedir. Ürtiker, raş, mavi ürtiker ve kaşıntı nadir olmakla birlikte anaflaksi ve hipotansiyon da rapor edilmiştir (208,209). Metilen mavisi intradermal yapıldığında ciltte nekroza yol açabilmektedir. Bu nedenle yüzeysel enjeksiyonlardan kaçınılması önerilmektedir. Mavi boya idrar (%10) ve safra (%90) ile atılmaktadır.

Her iki boya da pulseoksimetrede dalga boyunu etkileyerek oksijen satürasyonunda gerçek olmayan değişikliğe yol açmaktadır. Metilen mavisi ile değişiklik daha az görülmektedir. Oksijen satürasyonunun yakın takip edilmesi gereken hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Enjeksiyon yapılan yerde deride oluşabilecek renk değişikliği bazen aylarca kalabilmektedir (210,211). Bass ve arkadaşları (212), enjeksiyon sonrası yapılan masajın mavi boya ile SLN saptama oranını %73'den %88'e çıkardığını göstermişlerdir. Bazı durumlarda lenf noduna geçişi tümör hücrelerinin lenf kanalını tıkaması sonucu, lenf nodu mavi boya

ile boyanmayabilir. Böyle bir durumda lenf noduna gelen mavi boyalı lenf kanalı tespit edildiğinde, o lenf nodu SLN olarak kabul edilip yanlış sonuç verebilir (211).



**Şekil 3.1: Boyalı sentinel lenf nodu**

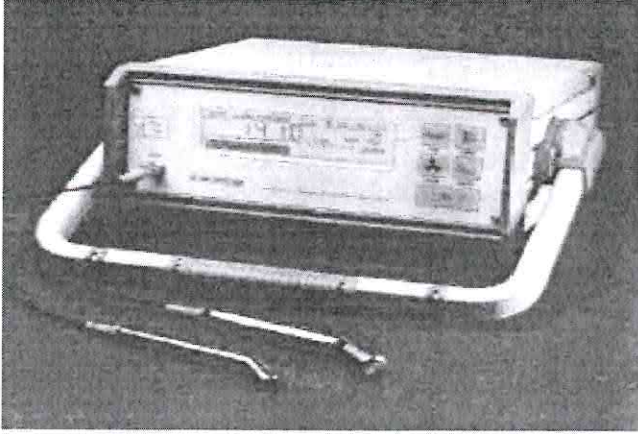
### **Radyokolloid tekniği:**

Ameliyat öncesi lenfosintigrafi nükleer tıp uzmanı tarafından uygulanan bir yöntem olup, cerrahın SLN bulmasında yardımcı olur. Lenfosintigrafi ve gama prob yönteminde, radyoaktif madde lezyonu çevreleyen dokuya veya ekstrasellüler alana enjekte edilir. İlk defa 1953 yılında Sherman ve arkadaşları bulmuştur (213).

Krag ve arkadaşları ilk kez 1993'te meme kanseri için Teknesyum-99m Sülfür Kolloid ve gama el probu kullanarak yalnız radyoizotop kullanımını tanımlamışlardır. Sentinel nodun tespit oranı %98 ve yanlış negatiflik oranı %11 bulunmuştur (214).

Gama prob aksiller bölgeye tutularak veya ameliyat öncesi lenfosintigrafi ile işaretlenen yerlerden radyoaktivite sayımları alınarak, en yüksek aktivite olan yerden aksiller insizyon yapılır (Şekil 3.2).

Teknesyum-99m sülfür kolloid ABD’de lenfatik haritalama için en yaygın kullanılan radyoizotoptur. Avrupa’da ise en çok teknesyum-99m kolloidal albumin kullanılmaktadır.



Şekil 3.2: Kullandığımız Gama prob cihazı

### **Sentinel lenf nodu frozen:**

SLN kayıtlı gönderilen materyal boyutları ölçülüp rengi söylendikten sonra diseke edilir. Bazen cerrah sadece lenf nodunu gönderir, bazen de yağ dokusu ile lenf nodunu gönderir. Diseke edilen lenf nodu 1 cm’nin altındaysa, uzun eksenine paralel kesilir. Her iki kesi yüzeyine imprint yapılır, tamamı dondurulup, frozen cihazında kesilir. Frozen kesitleri ve imprint preparatları hematoksilen eozinle boyanır, mikroskopta değerlendirilir sonucu cerraha bildirilir. Şayet lenf nodu 1cm den büyükse, uzun eksenine dik olarak 0.3 er cm aralıklarla dilimlenir, tüm kesi yüzeylerine imprint yapılır, tüm parçalara frozen çalışılır. Aynı seansta birden fazla lenf nodu diseke edilirse, bütün lenf nodları aynı işleme tabi tutulur. Makroskopik olarak lenf nodu metastatik görünümlüyse, frozen kesiti alınmadan, sadece imprint yapılarak sonuca gidilir.

### **3.1.8. Aksiller Diseksiyon**

ALND meme kanserinin cerrahi tedavisinde uzun süreden beri uygulanan standart bir girişimdir. Aksiller diseksiyonun meme kanseri tedavisindeki yeri ilk olarak 18. yüzyılda bir Alman cerrah olan Lorenz Heister tarafından incelenmiştir (215). Aksiller diseksiyonun başlıca üç amacı vardır: Hastalığı evrelemek, yaşam beklentisini belirlemek ve lokal kontrolü sağlamaktır. Richard von Volkmann ise

1875 yılında meme dokusundaki lenfatik damarların aksiller lenf nodları ile ilişkisini ortaya koymuştur. Daha sonraki yıllarda ise klinik olarak aksillası negatif bile olsa tüm meme hastalarında ALND yapılması önerilmiştir (216). Ancak mamografinin tarama amacıyla kullanılmasıyla birlikte meme kanserinin daha erken evrede tanınması, daha konservatif yöntemlerle tedavi edilmeye başlanmasıyla, tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sistemik adjuvan tedavilerin sağkalım üzerine olumlu etkilerinin ortaya konması ve ALND'ye ait morbiditelerin daha iyi anlaşılmasıyla aksillaya yönelik cerrahi girişim tekniklerinin yeniden gözden geçirilmesi zorunluluğu doğmuştur. Aksiller lenf nodlarına metastaz, öncelikle düzey I'e, daha sonra düzey II ve III'e yayılmaktadır. Meme kanseri tanısı ile aksiller diseksiyon yapılan Milan çalışmasında (35) 539 hastanın %58'inde sadece düzey I'de, %22'sinde düzey 1 ve düzey 2'de, %16'sında üç düzeyde de tutulum saptanmıştır. T1-T2 tümörü olan hastaların yaklaşık olarak %70'inde ALND sonrası histopatolojik inceleme negatif olmaktadır. Bu hastalar ALND'den fayda görmeyecekleri gibi bu işlemin yaratabileceği morbiditeye maruz kalabilirler. 2000 yılında yapılan konsensus toplantısında, ALND' nin meme kanseri tedavisi içinde yer aldığı ve düzey I ve II' deki lenf nodlarının çıkarılmasının yeterli olduğu bildirilmiştir. Ancak aksillanın durumunu doğru tanımlayabilmek amacı ile çıkarılması gereken lenf nodu sayısı, tartışmalı olmakla birlikte, minimum 10 adet olarak önerilmektedir (217).

#### **Aksiller Diseksiyonunun Komplikasyonları:**

Meme ameliyatlarından sonra oluşan morbiditenin ana sebebi aksiller diseksiyona bağlı komplikasyonlardır. En sık karşılaşılan erken komplikasyon %40–50 oranında olan seromadır. Aksiller diseksiyon sonrası kapalı vakum drenajı en uygun yöntemdir. ALND genel anestezi gerektirir, dren kullanılması gerekir, ağrı ve omuz hareketlerinde kısıtlılık nedeniyle normal hayata dönüş gecikir. Aksiller lenfnodu diseksiyonundan sonra hastalarda %78 interkostabrakiyal hissizlik, %25 ağrı, %17 kısıtlanmış omuz hareketi, %15 kol ödemi görülebilir (20). ALND'ye bağlı gelişen major komplikasyonlar ise aksiller ven yaralanması veya trombozu ve aksillada yer alan motor sinirlere ait yaralanmalardır. ALND sonrası uzun dönem sekeller arasında hayat kalitesini en fazla bozan kol lenf ödemidir. SLNB gibi daha

konservatif girişimlerden sonra bu tip ciddi komplikasyonlar görülmemekte veya çok daha nadir ortaya çıkmaktadır.

### **3.2 Meme Kanserinde Kemoterapi**

Meme kanserinde adjuvan kemoterapi ile ilgili National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-05), Milan, "The Nolvadex Adjuvant Trial Organization" ve "Scottish" çalışmalarının ardından tüm aksilla pozitif operabl meme kanserli olgularında adjuvan kemoterapi uygulanmaya başlanmıştır. Ancak en ideal ilaç veya ilaçların seçimi ile tedavinin dozu ve süresi konusunda halen araştırmalar devam etmektedir. Günümüzde meme kanserinde sitotoksik kemoterapi ajanlarının belirli hasta gruplarında nüksüz dönemi uzattığı gösterilmiştir. CMF (siklofosamid, metotreksat, 5-Fluorourasil) en yaygın kullanılan kombinasyonlardır. Aksilla pozitif olan hastalarda adjuvan kemoterapinin nüksüz yaşam ve toplam sağkalım üzerindeki olumlu etkisi en belirgin olarak premenapozal kadınlarda izlenmekte olup, nüksüz yaşamda %10, toplam sağkalımda ise %20 civarında bir artışın elde edildiği bildirilmektedir (218,219). Milan grubuna göre, aksiller lenf nodu pozitifliği olan premenapozal hastalarda lokal nüks oranı, adjuvan kemoterapi almayanlarda alanlara göre 1,5 kat fazla bulunmuştur (220).

Postmenapozal, aksiller nod pozitifliği olan hastalarda adjuvan kemoterapinin etkisi, östrojen reseptörü negatif olanlarda en fazladır. Aksilla negatif olgularda ise yüksek risklilerde önerilmektedir. National Institute of Health (NIH) tarafından yapılan panelde adjuvan kemoterapi ile ilgili durumlar belirlenmiştir.

MKC sonrasında adjuvan tedavilerin ardışıklığına ait bilgiler ve bu konuda devam eden randomize çalışmalarla ilgili olarak Recht, Harris, ve Come'a göre yan etki, komplikasyon, kötü kozmetik sonuç riskleri nedeniyle eş zamanlı adjuvan tedavi yerine ardışık tedavi tercih edilmelidir. Önce kemoterapi sonra radyoterapi ve kemoterapinin devamından oluşan "sandviç" modeli iyi bir alternatiftir (220).

### **3.3. Meme Kanserinde Hormonal Tedavi**

Meme kanseri üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğu hastalığın oluşumunda endojen hormonların rolü olduğunu düşündürmektedir. Meme kanserinde östrojen, progesteron, prolaktin, androjenler, insülin hormonlarının mevcudiyeti ve bu hormonlar arası ilişkideki denge bozukluğunun rol oynadığı düşünülmektedir. Burada östrojenler önemli bir role sahiptirler.

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)' nin meta-analizinde 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda adjuvan tamoksifen tedavisinin nüks oranlarını %28–29, ölüm oranlarını ise %17–21 azalttığı saptanmıştır (221). İlk yanıtın süresi kemoterapide olduğu gibi 9–12 ayı bulmaktadır. Endokrin tedavi daha az bir toksisite oranıyla daha iyi bir yaşam kalitesi seçeneği sunarak en uygun risk-yarar oranını sağlamaktadır. İlk endokrin tedavi ile yanıt alınan veya uzun süre stabil hastalar, ardışık hormon tedavilerinden yine fayda görürler (222).

Östrojen reseptörü pozitif premenapozal kadınlarda adjuvan kemoterapiyle birlikte tamoksifen verilen çalışmalarda olumlu bir etki saptanamamıştır. Bu grup hastalarda kemoterapiden sonra idame tedavi olarak tamoksifen verilmesinin daha uygun olacağı ileri sürülmektedir. Postmenapozal kadınlarda ise premenapozal dönemde saptanamayan olumlu etki, belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalar östrojen reseptörü negatif olan olgularda kemo-hormonal tedavinin daha etkili olduğunu göstermektedir. Adjuvan tamoksifen tedavisi serum total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmektedir. Ancak uzun süreli kullanımlarda endometrial kanser riskini artırıcı etki yaptığı da bilinmektedir (218,221).

Menopozdan sonra, dolaşımdaki östrojenin ana kaynağı periferik dokularda aromataz enzimi tarafından androjenik prekürsörlerden yapılan dönüşümdür. Aromataz inhibitörleri (AI) post-menopozal kadınlarda aromataz aktivitesini engelleyerek serum ve tümör östrojen seviyelerini etkili bir şekilde düşürürler. Üçüncü nesil AI ler (anastrozol, letrozol ve exemestan) günümüzde sık kullanılmaktadır ve postmenopozal kadınlarda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Yapılan metaanalizde, tamoksifen ile kıyaslandığında ikinci ve üçüncü nesil AI lerin, daha üstün toplam yanıt oranı, klinik yarar ve progresyona geçen süre sağlarken benzer genel sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Dahası, AI grubunda daha az tromboembolik olay ve vajinal kanama görülmüştür. Aromataz inhibitörleri sadece postmenopozal kadınlarda kullanılmalıdır ve premenopozal kadınlarda etkili değildirler (223).

### **3.4. Meme Kanserinde Radyoterapi**

Meme kanserinin multimodel tedavisinde radyoterapi, primer tedavi veya adjuvan tedavi olarak önemli bir yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir. Bu durum, hem MKC,

hem de mastektomi sonrası yapılan radyoterapi için geçerlidir. Evre I ve evre II meme kanserlerinin meme koruyucu cerrahi tedavisinde postoperatif radyoterapi ile birlikte, radikal cerrahi tedavilerle benzer oranda toplam sağkalım olasılığı bildirilmektedir (224). MKC sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalıma olan katkısı randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Bu randomize çalışmalarda bir tedavi kolunu sadece MKC oluştururken, diğer tedavi kolunda MKC'ye meme radyoterapisi eklenmiştir. Radyoterapinin eklenmesi ile tüm hastalarda, gerek aksilla metastazı olan gerekse olmayanlarda, meme içi nüks anlamlı şekilde azalmıştır (35). Tüm meme ışınlanmasından sonra primer tümör bölgesine ek doz (boost) verilmesi önerilmektedir. Çünkü yapılan çalışmalarda MKC ve radyoterapi sonrası oluşan nükslerin %65–80'inin primer tümör çevresinde olduğu görülmüştür (224,225). Aksiller diseksiyon sonucu lenf nodu tutulumu saptanamayan olgularda bölgesel lenf nodlarının ışınlanmasına gerek yoktur. Ancak aksiller lenf nodu tutulumu olan olgular ile aksiller diseksiyon yapılmamış olgularda, meme ile birlikte aksilla, supraklaviküler ve mammaria internayı içerecek şekilde bölgesel lenf nodlarının ışınlanması gereklidir (224). 2005 EBCTCG metaanalizinde; MKC sonrası RT'nin lokal nüksleri 5 yılda %19, mastektomi sonrası ise %17 oranında azalttığı ve postoperatif radyoterapinin 1–3 lenf nodu pozitif hastalarda, 4 ve üzeri lenf nodu pozitif hastalardaki kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Onbeş yıllık meme kanserinden ölüm oranının da RT yapılan MKC 'li hastalarda %5.3, mastektomili hastalarda ise %4.4 azaldığı rapor edilmiştir (226). Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapiye bağlı en sık kol ve meme ödemi, pnömonitis, daha nadir olarak da fibrozis, ağırlı mastitis, myositis, kosta kırıkları, plevral effüzyon ve perikardit komplikasyonları görülebilir (224).

#### 4. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2006-2011 tarihleri arası meme kanseri nedeni ile opere edilen 171 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

SLNB yapılan hastaların yaş, menopoz durumu, tümör boyutu, evresi, grade, hormon reseptör durumu, tümör yerleşimi, cerrahi sınır, biyopsi yöntemi, ameliyat yöntemi, yaygın intraduktal komponent ve LVİ varlığı, lenf nodu işaretleme tekniği, aksiller lenf nodlarının patolojik durumu, çıkarılan lenf nodu sayısı ve nonsentinel lenf nodlarının tutulum oranı değerlendirilmiştir.

Hastaların değerlendirilen özellikleri, ameliyat öncesi değerlendirme ve ameliyat sonrası izlem ile ilgili kayıtlar, ameliyat, patoloji raporları ve radyoloji raporları bilgilerinin olduğu hasta kayıtlarından ve OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sistemi (Nucleus) kayıtlarından elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edeceğimiz hasta sayısını belirlemede istatistiksel yöntem olarak PAASS paket programı kullanıldı ve çalışmamızla ilgili daha önce yapılmış benzer literatürlerin değerlendirilmesi sonucu alfa: 0,05 power: 99 olacak şekilde n:150 olarak hesaplandı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, nümerik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı.



## 5. BULGULAR

### 5.1. Bulguların Analizi

Meme kanseri nedeniyle 2006–2011 tarihleri arasında opere (MKC uygulanan) edilen 173 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. SLNB negatif olanlar ve SLNB pozitif olup sonrasında aksiller diseksiyon uygulananlar olmak üzere 2 temel gruba ayrıldı. İki hasta SLNB pozitif gelmesine rağmen ileri yaş ve ileri derecede kalp yetmezliğine sahip olmalarından dolayı aksiller diseksiyon uygulanmayıp ameliyat sonlandırılmıştı. Bu iki hasta çalışma grubundan çıkarıldı ve 171 hasta üzerinden çalışmaya devam edildi.

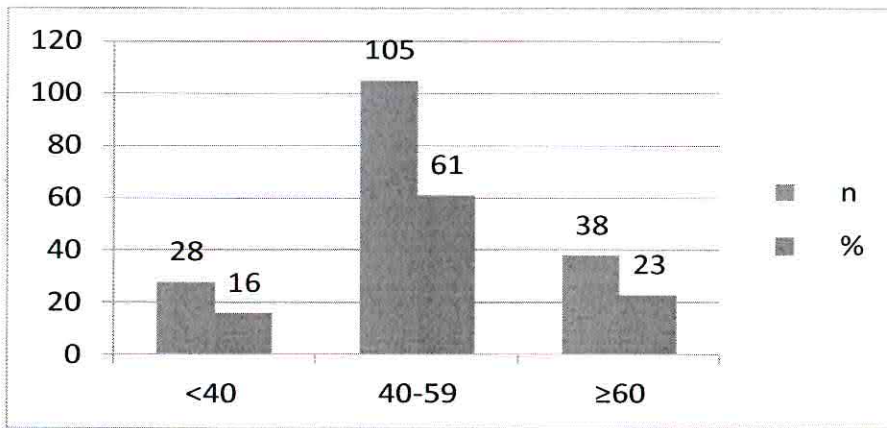
Hastaların hepsi kadındı. Hastaların yaş dağılımı ise en küçük 27 en büyük 87 idi ve standart sapması 12.368 olmak üzere ortalama yaş 50.99 olarak hesaplandı (Tablo 5.1). 40 yaş altı 28 hasta (%16), 40–59 yaş arası 105 hasta (%61), 60 yaş ve üstü 38 hasta (%23) bulunmaktaydı (Tablo 5.2).

Tablo 5.1: Hastaların yaş ortalaması

	HASTALARIN YAŞ DAĞILIMI		
	Ortn(min-max)	Ort ± SS	p
MKC+SLNB	49 (27–87)	51,14 ± 12,80	0,988
MKC+SLNB+ALND	49 (28–84)	50,72 ± 11,65	

Ort ±SS:Ortalama +/- standart sapma      Ortn(min-max): ortanca (minimum-maksimum)  
MKC: Meme Koruyucu Cerrahi    SLNB:Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi  
ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu    p < 0,05 anlamlı

Tablo 5.2: Hastaların yaş dağılımı



Hastalar premenopozal ve postmenopozal olarak iki gruba ayrıldı. 68 hasta (%40) premenopoz, 103 hasta (%60) postmenopoz dönemeydi. Menopoz ile aksiller lenf nodu pozitifliği ilişkisi tablo 5.3 de gösterildi.

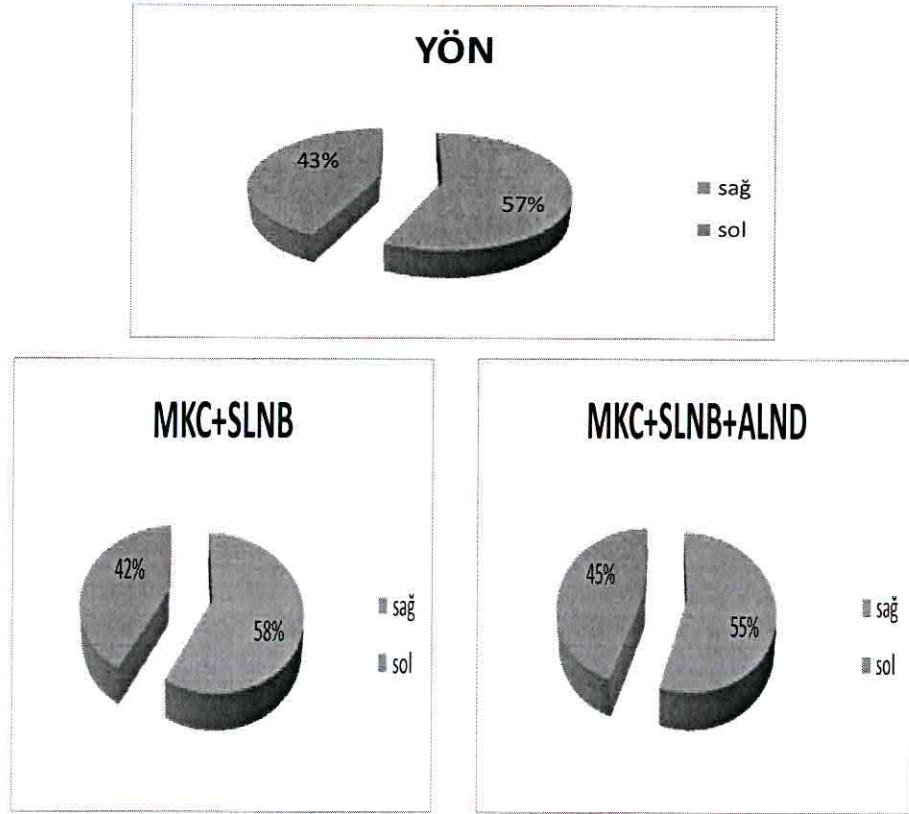


**Tablo 5.3: Hastaların menopoz durumu**

Menopoz	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		P
	n	%	N	%	
Premenopoz	46	42,20	22	35,48	0,388
Postmenopoz	63	57,80	40	64,52	

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi p < 0,05 anlamlı  
SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu

Tümörün sağ ve sol memede görülme oranında hesaplandı. Buna göre 97 (%57) hastada sağ memede, 74 (%43) hastada ise sol memede olduğu gözlemlendi (tablo 5.4).

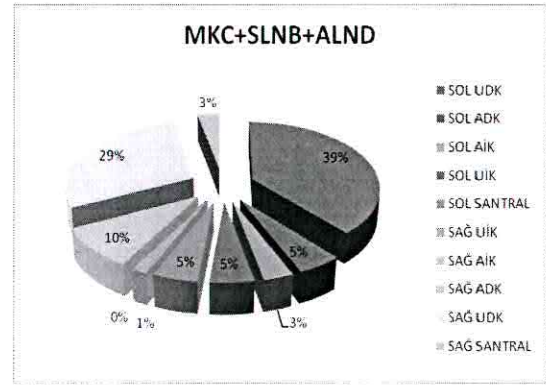
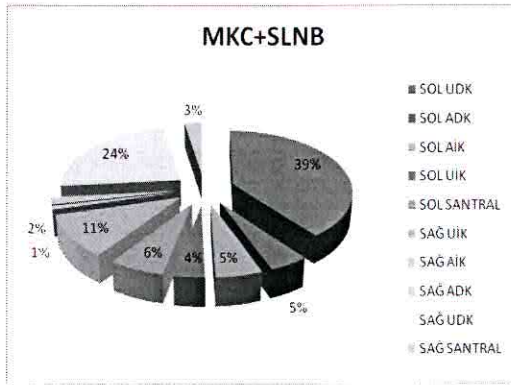
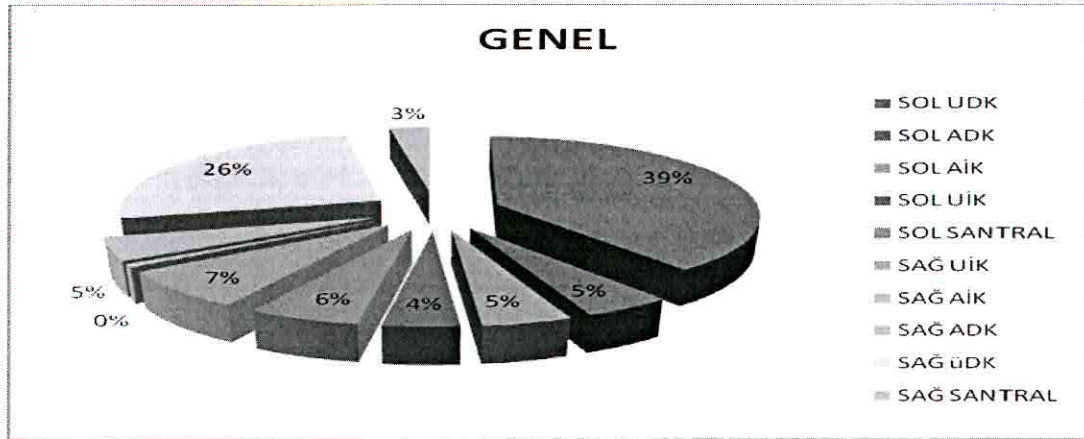


**Tablo 5.4: Tümörün sağ ve sol memede görülme oranları**

YÖN	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		p
	n	%	n	%	
Sağ	63	57,80	34	54,84	0,707
Sol	46	42,20	28	45,16	

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi  
SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı

Tümörün memedeki lokalizasyonlarına göre de gruplandırma yapıldı. Genel olarak en sık üst dış kadranda görüldüğü saptandı. Her bir lokalizasyon bazında yöntemler karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar tablo 5.5'te verilmiştir.



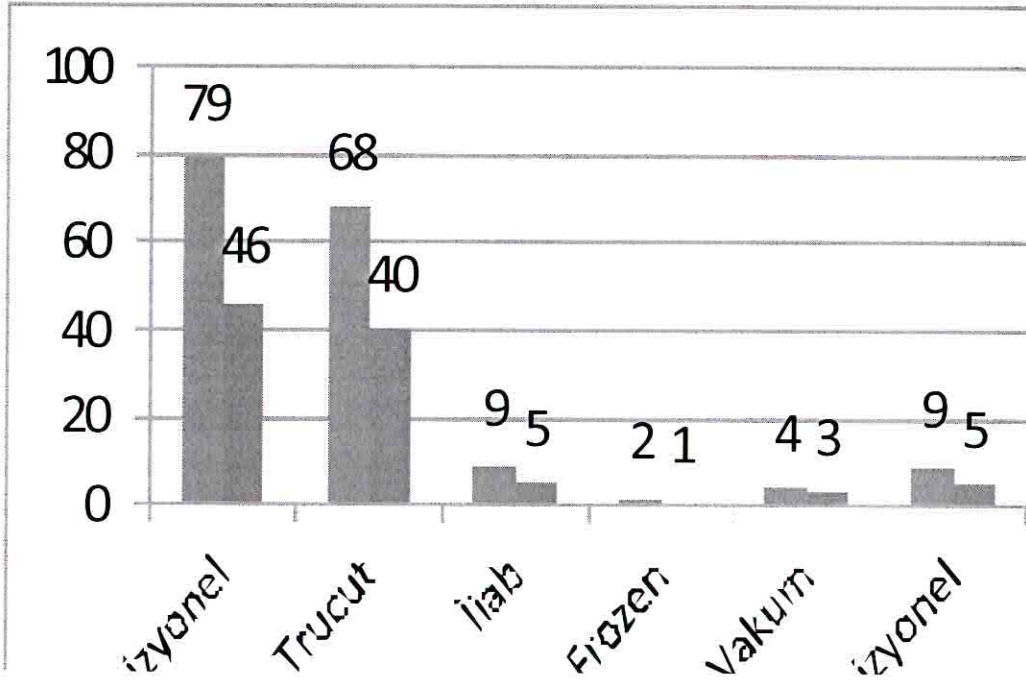
**Tablo 5.5: Tümörün memedeki lokalizasyonları**

Lokalizasyon	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		p
	n	%	n	%	
SOL ÜDK	43	39,45	24	38,71	0,924
SOL ADK	5	4,59	3	4,84	0,941
SOL AİK	6	5,50	2	3,23	0,467
SOL ÜİK	4	3,67	3	4,84	0,720
SOL SANTRAL	7	6,42	3	4,84	0,660
SAĞ ÜİK	12	11,01	1	1,61	<b>0,006</b>
SAĞ AİK	1	0,92	0	0,00	0,315
SAĞ ADK	2	1,83	6	9,68	<b>0,048</b>
SAĞ ÜDK	26	23,85	18	29,03	0,463
SAĞ SANTRAL	3	2,75	2	3,23	0,863

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi  
 SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı  
 ÜDK:Üst dış kadran ADK: Alt dış kadran AİK:Alt iç kadran ÜİK:Üst iç kadran

Hastanemizde patolojik tanıyı daha çok radyoloji bölümünce USG eşliğindeki trucut biyopsi ile koymaktayız. Ancak bölge hastanesi olduğumuzdan çevre hastanelerden birçok hasta patolojik tanılarıyla tarafımıza başvurmaktadır. Hastalarımızın 79'unun (%46) eksizyonel, 68 (%40) inin trucut biyopsi ile tanı aldığını görmekteyiz (Tablo 5.6). Bununla birlikte her bir biyopsi yöntemi ayrı ayrı karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar tablo 5.7'de verilmiştir.

Tablo 5.6: Biyopsi alınma yöntemleri



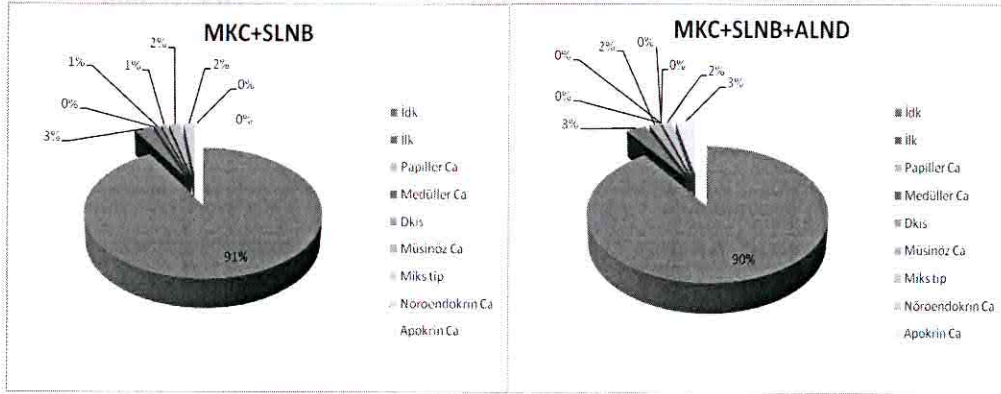
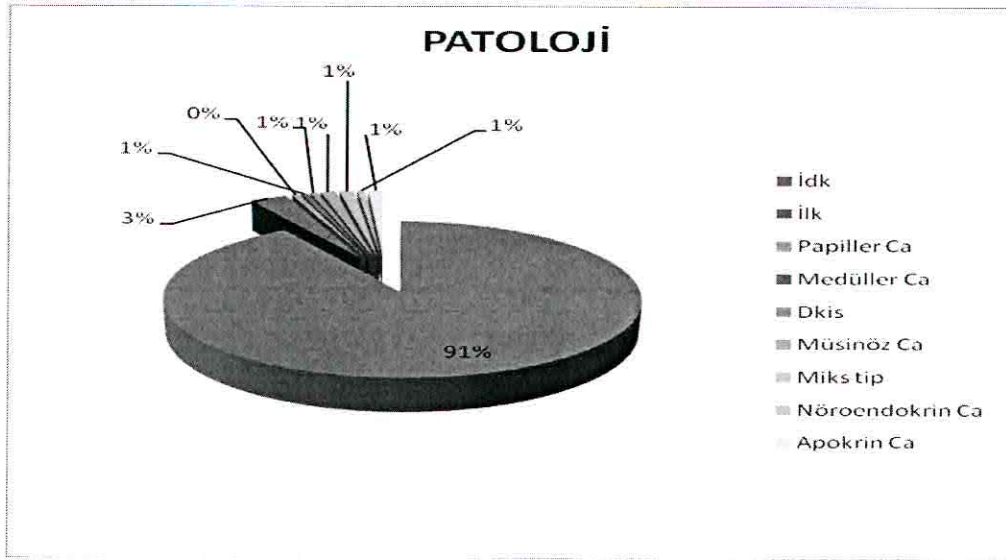
**Tablo 5.7: Biyopsi alınma yöntemlerinin gruplara göre dağılımı**

Biyopsi Tekniği	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		p
	n	%	n	%	
Eksizyonel	50	45,87	29	46,77	0,909
Trucut	43	39,45	25	40,32	0,911
İİAB	6	5,50	3	4,84	0,849
Frozen	1	0,92	1	1,61	0,706
Vakum	3	2,75	1	1,61	0,611
İnsizyonel	6	5,50	3	4,84	0,849

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi  
MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi  
ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı

Dış merkezlerde yapılan patolojilerde şüpheye düştüğümüz zamanlarda gerektiğinde patoloji bloklarını isteyip hastanemiz patoloji bölümünce doğruluğunu teyid ettik. Şüphede kalınan konularda hastalarımızı Genel Cerrahi-Medikal Onkoloji-Radyoloji-Patoloji-Radyasyon Onkoloji bölümleriyle ortak oluşturduğumuz konseyde tartıştık, ortak verilen karar doğrultusunda tedavilerini düzenledik.

En sık infiltratif duktal karsinom görülmekle beraber patolojik tanı açısından her iki grup karşılaştırıldığında genel olarak bir fark olmadığı saptanmıştır, sonuçlar tablo 5.8'de verilmiştir.



**Tablo 5.8: Tümörlerin histolojik tipleri**

Patoloji	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		p
	n	%	n	%	
İDK	100	91,74	56	90,32	0,233
İLK	3	2,75	2	3,23	
Papiller Ca	0	0,00	1	1,61	
Medüller Ca	1	0,92	0	0,00	
DKİS	1	0,92	0	0,00	
Müsinöz Ca	2	1,83	0	0,00	
Miks tip	2	1,83	0	0,00	
Nöroendokrin Ca	0	0,00	1	1,61	
Apokrin Ca	0	0,00	2	3,23	

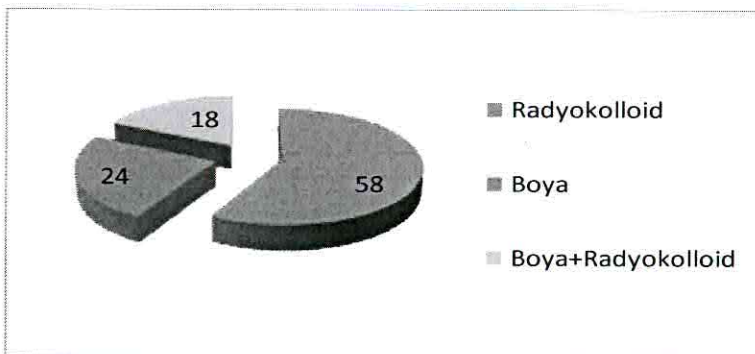
n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı  
 İDK: İnvaziv duktal kanser İLK: İnvaziv lobuler kanser DKİS: Duktal karsinoma insitu

Klinik olarak aksillası negatif olan 171 hastaya SLNB çalışması uygulanmıştı. Çalışma grubundaki tüm cerrahlar öğrenme eğrisini tamamlamışlardı. SLN'nin saptanmasında üç farklı teknik kullanıldı. Yalnız mavi boya, yalnız radyokolloid ve her iki yöntemin bir arada kullanıldığı 3 grup oluşturuldu (Tablo 5.9). 5 ml mavi boya (İsosulfan blue) aksiller kesiden 10 dakika önce subaerolar bölgeye enjekte edildi ve işlem sonrası memeye masaj uygulandı. Diğer grupta, radyokolloid uygulaması ameliyattan 2 saat önce veya 1 gün öncesi nükleer tıp bölümümüzce uygulandı. Periaerolar dört kadrandan Tc 99 mm nanokolloid 0,5-0,6 mci, 0,5 ml hacminde enjekte edildi. Lenfosintigrafi, çift başlı gama kamera ile düşük enerjili ve yüksek rezolüsyonlu kolimatör kullanılarak 128x128 matrikste 30x30 saniyelik dinamik ve 256x256 matrikste 90. dakikada 5 dakikalık statik çekim anterior ve lateral pozisyonda uygulandı. Lenfosintigrafi tespit edilen SLN gama prob ile cilt üzerinden işaretlemesi yapılarak lokalize edildi. Bir diğer gruba da her iki yöntem kombine edildi.

**Tablo 5.9: SLNB teknikleri**

SLNB TEKNİKLERİ	n	(%)
Boya	41	24
Radyokolloid	100	58
Boya+radyokolloid	30	18

SLNB:Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi





SLNB yönteminde, boyanmış ve aktivite alınmış ve de palpabl olup makroskopik olarak şüphelenilen lenf nodlarında bu işlem sırasında frozena gönderildiği saptandı. En az 1, en fazla 7, ortalama 2.11 lenf nodu frozena gönderilmişti (tablo 5.10).

**Tablo 5.10: Çıkarılan sentinel lenf nodu sayısı**

	ÇIKARILAN SLN SAYISI		
	Ortn (min-max)	Ort ± SS	p
MKC+SLNB	2 (1-7)	2,09 ± 1,22	0,843
MKC+SLNB+ALND	2 (1-7)	2,16 ± 1,32	

Ort ±SS:Ortalama ± standart sapma Ortn(min-max): ortanca (minimum-maksimum)  
 MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB:Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi SLN:Sentinel lenf nodu  
 ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı

SLNB sonucu beklenene kadar MKC işlemine devam edildi. Sonuç malignite pozitif geldiğinde aksiller diseksiyona yönelindi. Hastalara level 1-2 düzeyinde aksiller diseksiyon uygulandı. Aksiller diseksiyonda en az 3, en fazla 40, ortalama 13,51 lenf nodu çıkarıldığı saptandı.

Sentinel lenf nodlarının boyları ölçüldü ve malignite ile ilişkisi değerlendirildi (Tablo 5.11).

**Tablo 5.11: Çıkarılan sentinel lenf nodu boyutu**

	ÇIKARILAN SLN BOYUTU		
	Ortn (min-max)	Ort ± SS	p
MKC+SLNB	1,2 (0,3-3,0)	1,31 ± 0,51	<b>0,014</b>
MKC+SLNB+ALND	1,5 (0,5-3,5)	1,54 ± 0,62	

Or t± SS:Ortalama ± standart sapma Ortn(min-max): ortanca (minimum-maksimum)  
 MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB:Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi SLN:Sentinel lenf nodu  
 ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı

Çıkarılan tümörün, patoloji bölümünde çevre dokulardan diseke edildikten sonra makroskopik olarak büyüklüğü ölçüldü. İki grup arasında tümör boyutu açısından fark olup olmadığı tablo 5.12’de gösterilmiştir.

**Tablo 5.12: Çıkarılan tümör boyutu**

	ÇIKARILAN TÜMÖR BOYUTU		
	Ortn (min-max)	Ort ± SS	p
MKC+SLNB	1.6 (0,3–6,5)	1,94 ± 1,18	<b>0,002</b>
MKC+SLNB+ALND	2 (0,6–6,0)	2,45 ± 1,19	

Ort ± SS:Ortalama ± standart sapma Ortn(min-max): ortanca (minimum-maksimum)  
 MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB:Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi  
 ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı .

Tümörün histopatolojik özellikleri tablo 5.13 ve 5.14’te belirtilmiştir. MKC çoğunlukla erken evre meme kanserli hastalara uygulanmıştı ve SLNB (+) olan hastaların evresinin yüksek olduğu saptandı.

**Tablo 5.13: Tümörlerin evrelerine göre sınıflaması**

EVRE	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		P
	n	%	N	%	
1	57	52,29	1	1,61	<b>&lt;0,001</b>
2a	44	40,37	40	64,52	<b>0,002</b>
2b	8	7,34	21	33,87	<b>&lt;0,001</b>

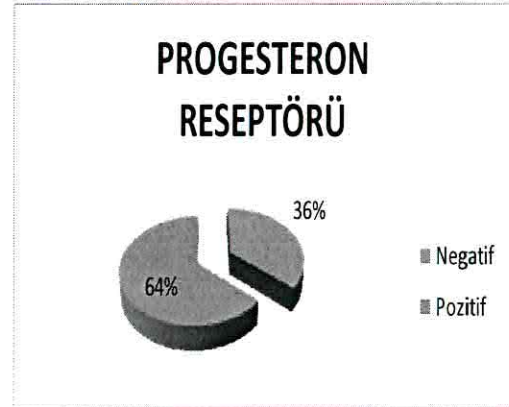
n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı

**Tablo 5.14: Tümörlerin gradlerine göre sınıflaması**

GRADE	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		P
	n	%	N	%	
1	14	12,84	6	9,68	0,521
2	65	59,63	37	59,68	0,995
3	30	27,52	19	30,65	0,667

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı

Hastanemizde trucut biyopsi incelemesinde hormon reseptörleri araştırılmakta, dış merkezden tanı alanlarda da blokların tekrar bakılması veya ana spesimde incelenmektedir. Östrojen, progesteron ve c-erb 2 rutin olarak bakılmaktadır (tablo 5.15). Ameliyat sonrası tedavinin şekillenmesinde önemli bir rola sahip oldukları bilinmektedir.



**Tablo 5.15: Hormon reseptör ve HER 2 gen durumu**

Hormon reseptör Durumu	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		p
	N	%	n	%	
Östrojen (-)	25	22,94	10	16,13	0,388
Östrojen (+)	84	77,06	52	83,87	
Progesteron (-)	43	39,45	19	30,65	0,324
Progesteron (+)	66	60,55	43	69,35	
HER 2 (-)	80	73,39	45	72,58	1,000
HER 2 (+)	29	26,61	17	27,42	

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı  
HER-2: Human Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2

Reseptör çalışması yapılan 171 hastanın, SLNB (-) olan 109 unun 21'i (% 19.2) triple negatif (TrN) idi. Aksiller lenf nodu pozitif olan 62 hastanın ise 6'sı (% 9.6) triple negatif idi. Triple negatif olmanın aksiller lenf nodu metastazı ile ilişkisi tablo 5.16'da gösterildi.

**Tablo 5.16: Triple negatiflik durumu**

Triple	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		Genel		p
	n	%	n	%	n	%	
Negatiflik	21	19,27	6	9,68	27	15,78	0,172
Diğer	88	80,73	56	90,32	144	84,22	

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı

Her iki cerrahi grubunda tümörde lenfovasküler invazyona da bakıldı. LVİ, aksiller lenf nodu pozitif grupta anlamlı olarak farklı çıktı (Tablo 5.17).

**Tablo 5.17: Tümörün Lenfovasküler invazyon durumu**

LVİ	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		p
	n	%	n	%	
Negatif	85	77,98	29	46,77	<0.0001
Pozitif	24	22,02	33	53,23	

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı LVİ: Lenfovasküler invazyon

Her iki grupta ekstensif intraduktal komponente bakıldı ve anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 5.18).

**Tablo 5.18: Tümörde EİC durumu**

EİC	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		p
	n	%	n	%	
Negatif	82	75,23	42	67,74	0,381
Pozitif	27	24,77	20	32,26	

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı EİC: ekstensif intraduktal komponent

Hastalarımızı son 5 yıl içerisinde seçmekle beraber daha eski hastalarımızı da bu gruba dahil ettik. Hastalarımızın takip süresi en az 12, en fazla 84 ay olmakla beraber ortalama 36 ay idi (Tablo 5.19). Hastalarımız ameliyattan sonra bizimle beraber medikal onkoloji ve radyasyon onkolojinde takibine alınmışlardı. Hastalara fizik muayene ile birlikte laboratuvar tahlilleri, meme USG, mamografi, kemik sintigrafisi ve batin USG tetkikleri rutin olarak yapılmıştı. Şüpheli metastaz durumlarında meme MR, bilgisayarlı tomografi, PET'ten de yararlanıldı. Uzak organ metastazları tabloda her iki grup için ayrı ayrı belirtilmiştir.

**Tablo 5.19: Hastaların klinik ve radyolojik takip süreleri**

	HASTALARIN KLİNİK TAKİP SÜRELERİ		
	Ortn (min-max)	Ort ± SS	p
MKC+SLNB	36 (12-84)	36,88 ± 1.45	0,298
MKC+SLNB+ALND	36 (12-72)	34,45 ± 1.88	

Ort ± SS:Ortalama ± standart sapma Ortn(min-max): ortanca (minimum-maksimum)  
 MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB:Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi  
 ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı

Çalışmamızdaki 171 hastanın 18'inde uzak organ metastazı saptandı. En fazla kemik metastazı olduğu görüldü ve en sık lokalizasyonu torakal vertebraydaydı. Burayla birlikte lumbal vertebra, kostalar ve sternum da tutulan yerler arasındaydı. Her iki grupta da 1'er hastada karşı memede metastaz saptandı. SLNB (+) olan gruptaki 1 hastada ise karşı aksillada nüks saptandı. Beyin, AC ve KC'de diğer metastaz yerleriydi (Tablo 5.20).

**Tablo 5.20: Uzak organ metastazı**

Uzak organ Metastazı	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		p
	n	%	n	%	
Var	9	8,82	9	13,04	0,378
Yok	93	91,18	60	86,96	

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi  
 ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu KC: Karaciğer AC: Akciğer p < 0,05 anlamlı

Yine 171 hastanın beşinde lokoregional nüks saptandı. SLNB (+) olan 4 hastada lokal nüks, SLNB (-) olan gruptaki bir hastada da aksiller nüks saptandı (Tablo 5.21).

**Tablo 5.21: Lokoregional nüks oranları**

	MKC+SLNB		MKC+SLNB+ALND		p
	n	%	n	%	
Lokal nüks	0	0	4	5,8	<b>0,014</b>
Regional (aksilla) nüks	1	0,92	0	0	0,637

n: hasta sayısı %: hasta yüzdesi MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu p < 0,05 anlamlı

Lokal nüks saptanan hastalarımızın klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımı Tablo 5.22’de özetlenmiştir.

**Tablo 5.22: Lokal nükslü hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımı**

Lokal nüks	1. hasta	2. hasta	3. hasta	4. hasta
Yaş	38	54	40	46
Menopoz	Premenopoz	Postmenopoz	Premenopoz	Premenopoz
Yön	Sol	Sol	Sağ	Sağ
Yer	ÜDK	ÜDK	ÜDK	ADK
Biyopsi	Eksizyonel	Eksizyonel	Trucut	Eksizyonel
Tamı	İDK	İDK	İDK	İDK
SLNB	(+)	(+)	(+)	(+)
SLN Boyutu	1,20 cm	1 cm	2 cm	2,5 cm
Ameliyat	MKC+ALND	MKC+ALND	MKC+ALND	MKC+ALND
Patolojik LN	1 (1/21)	2 (5/20)	1 (1/10)	1 (1/11)
Tümör boyutu	2 cm	1,6 cm	2,5 cm	1,3 cm
Evre	2B	2A	2B	2A
Grade	2	2	2	3
OR-PR-HER 2	+ / + / +	+ / + / -	- / - / +	- / - / +
LVİ	+	+	+	-
EİC	+	-	-	+
Lokal nüks zamanı	5. ay	7. ay	22. ay	6. ay
Tedavi	Lokal eksizyon	Lokal eksizyon	Mastektomi	Mastektomi
Uzak metastaz	Kemik	Kemik+karşı meme	Karşı aksilla	-
Takip süresi	48 ay	48 ay	48 ay	12 ay
Ölüm	-	-	-	-

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu LN: Nef Nodu EİC: Ekstensif İntraduktal Komponent LVİ: Lenfovasküler İnvazyon OR: Östrojen Reseptörü PR: Progesteron reseptörü HER 2: Human Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2 İDK: İnvaziv Duktal Kanser ÜDK: Üst dış kadrın ADK: Alt dış kadrın

## 6. TARTIŞMA

Meme kanserinde aksiller lenf nodunun durumu en önemli prognostik faktördür. Meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve uygulanacak adjuvan tedavinin belirlenmesinde önemlidir (11,18). Ancak aksiller diseksiyon sonrası lenfödem, nörovasküler yaralanma gibi yüksek morbidite söz konusudur (227). Bu yüzden daha az morbidite sağlamak için yeni bir evreleme yöntemi arayışı başlamıştır. SLNB yöntemi geliştirilmiş ve minimum lenf nodu çıkarılmasıyla aksillanın geriye kalan kısmındaki durumu hakkında bilgi sahibi olunmuştur. SLNB'nin amacı, erken evre meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodu negatif hastaları ortaya koyarak gereksiz bir diseksiyondan ve morbiditesinden korumaktır. Bu prosedür % 5–10 yanlış negatiflik olmasına rağmen güvenilir bir yöntemdir (228). Bu çalışmada ortalama 36 aylık takip süresinde %0.9 gibi düşük aksiler nüks oranı ile meme kanserli hastalarda evreleme için SLNB'nin güvenli ve geçerli olduğunu ortaya koyduk. Elde ettiğimiz veriler literatürle uyumlu çıkmıştır (229).

Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen kanser tipleri içerisinde meme kanseri ilk sırayı oluşturmaktadır. Meme kanseri tanısı almış 171 hastamızın 103'ü postmenopozal dönemde ve %70'i 50 yaş üzerinde idi. Bu çalışmada SLNB uyguladığımız 171 hastanın ortalama yaşı 50.99 (27–87) olup literatür ile uyumlu idi (230).

SLNB uyguladığımız 171 hastalık serimizde tümör lokalizasyonunun %57 sağda olmakla beraber %55 üst dış, %11 üst iç, %10 alt dış kadranda olduğu gözlemlendi. Literatürde tümör; “%47-%50'sinde üst dış, %12-%15 üst iç, %2-%5 alt dış kadranda yer alır” (6) şeklinde bildirilmiştir ve bizim sonuçlarımız literatür ile uyumlu çıkmıştır.

Meme kanseri en sık rastlanan histolojik tipleri incelendiğinde birinci sırada invaziv duktal karsinom (%70-80) gelir. Çalışmamızda invaziv duktal karsinom en sık görülen histopatolojik tip olup (%86) literatür ile uyumlu bulunmuştur (231).

Anatomik olarak SLN memenin lenfatiklerinin ilk drene olduğu lenf nodu veya nodlardır. İlk olarak Cabanas tarafından penil karsinomlu hastalarda kullanılmış, meme kanserli hastalarda kullanımı ise Krag ve Guiliano' nun

çalışmaları ile olmuştur (227). SLN'nin negatif olması halinde diğer lenf nodlarının da negatif olduğu düşünülür ve aksilla diseksiyonundan kaçınılmış olunur.

SLN'yi belirlemek için radyokolloid ve mavi boya yöntemi veya kombine yöntem uygulanmaktadır. Giuliano ve arkadaşları mavi boya, Krag ve arkadaşları radyoizotop madde, Albertini ve arkadaşları ise her ikisini birden kullanan ilk araştırmacılarıdır. Bu tekniğin uygulama alanlarında da farklılık gösteren hekimler vardır. Radyokolloid ve mavi boya intradermal, subdermal, subaerolar, periaerolar, peritümöral, subtümöral ve intratümöral uygulanabilir. Bizim vakalarımızda her üç yöntem de uygulanmıştı. 41 hastaya yalnız boya yöntemi, 100 hastaya yalnız radyokolloid, 30 hastaya ise her iki yöntem birlikte uygulanmıştı. Her iki yöntemin bir arada kombine edilmesi başarı oranını arttırmaktadır (229). Biz de serimizdeki ilk hastalarımızda ve daha önce eksizyonel biyopsi uygulanmış hastalarda hata oranını en aza indirmek için her iki yöntemi bir arada kullandık. Sadece 1 hastamızda izosulfan mavisi enjeksiyonu sonrası deride kısa süreli kızarıklık ve allerjik deri döküntüsü gelişti.

Çıkarılan SLN sayımız ortalama 2.1 (1–7) olarak saptandı. Schrenk ve arkadaşlarının (ark) yaptıkları çalışmada iki veya daha fazla SLN çıkartılanlarda yanlış negatiflik oranını, yalnızca bir adet çıkartılanlardan daha düşük bulurken, 3'ten fazla SLN çıkartmanın doğruluk oranını artırmadığını belirtmişlerdir (232). Coyal ve ark. ise yanlış negatiflik oranını tek lenf nodu çıkartılanlarda %10.3, daha fazla lenf nodu çıkartılanlarda ise %1 olarak saptamışlardır (233). Çıkarılan SLN sayısı bakımından çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu. Serimizde yanlış negatiflik saptanmamıştır.

Çalışmamızda çıkarılan SLN'nin boyutları 0,3–3,5 cm arasındaydı. Ortalama çapı 1.39 cm idi. SLN'nin boyutunun artışı ile pozitifliği arasında farklılık gösterdiği, aksiller diseksiyon uygulanan grupta boyutun daha fazla olduğu görüldü, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0,014**).

171 hastamızın 62'sinde SLNB frozen sonucu pozitif idi. Bu hastalarımıza level 1–2 aksiller diseksiyon uygulanmıştı. Aksillada ortalama 30–40 civarında lenf nodu bulunur. Aksillanın tutulumu hakkında sağlıklı yorum yapabilmek için en az 10 adet lenf nodu çıkartılması gerektiğini yazan yayınlar bulunmaktadır (234).



Çalışmamızda ALND ile çıkarılan lenf nodu sayısı en az 3, en fazla 40 idi ve bu aksillanın durumunu göstermede literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda çıkarılan tümör boyutu 0,3–6,5 cm arasında değişmekte olup, ortalama 2,12 cm idi. SLNB (-) olan grupta tümör boyutu ortalama 1,94 cm, SLNB (+) olan grupta ise 2,45 cm idi. ALND uygulanan grupta tümör boyutu açısından farklılık olduğu görüldü (**p=0,002**). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün "Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)" programında 24740 meme Ca'lı hastada tümör boyutu, aksiller nod tutulumu ilişkisi incelenmiş ve primer tümör boyutu arttıkça aksiller nod tutulum olasılığının arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamız da literatür ile uyumludur (11). Yine hastalık yayılımını etkileyen diğer bir faktör de tümör grade'dir. Hopton ve ark. 829 meme kanserli hastayı takip etmişler ve tümör grade'i arttıkça aksiller lenf nodlarında hastalık yayılım riskinin arttığını bununda mortalite ve rekürrenste önemli bir etken olduğunu göstermişlerdir. (235). Ancak çalışmamızda tümör grade'i arttıkça aksiller lenf nodu metastazı % olarak artmakla birlikte tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ).

ALN metastaz riskini gösteren diğer bir belirteç LVI varlığıdır. Rahusen ve ark. 1228 hastayı incelemiş LVI varlığının ALN pozitifliğini etkileyen prediktif faktör olduğunu tespit etmişlerdir (236). Bizim çalışmamızda da 171 hastadan aksiller lenf nodu metastazı olan 62 hastanın 33'ünde LVI pozitif idi (%53,2). ALN metastazı olmayan 109 hastanın 24'ünde (%22) lenfovasküler invazyon pozitif idi. ALN metastazı olan grupta lenfovasküler invazyon varlığı oranı anlamlı derece fazla idi (**p<0.0001**).

Geniş seri içeren 2 randomize Avrupa çalışmasında (EORTC ve DBCG) benzer özelliklere sahip olan olgular meme koruyucu tedavi ve mastektomi kollarına randomize edilmiş, meme koruyucu tedavi kolunda intraduktal komponenti belirgin olan olgularda lokal yinelemelerin 2.52 kat fazla olduğu saptanmıştır (237).

Touboul ve ark. erken evre meme kanseri nedeniyle MKC uyguladıkları 528 hasta grubunda lokal yineleme ve uzak metastazı etkileyen risk faktörlerini araştırmışlar, ekstensif intraduktal komponent varlığında lokal yinelemenin daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (238). Mansfield ve ark.larının benzer çalışmasında ise 1070 evre I-II meme koruyucu tedavi uygulanmış olgu değerlendirilmiş, tek değişkenli analizlerde

lokal yinelemeyi etkileyen risk faktörleri, premenapozal durum ve östrojen reseptör negatifliği iken, çok değişkenli analizlerde ise premenapozal durum ve cerrahi sınır anlamlı bulunmuş, intraduktal komponent varlığı da araştırılmış ancak ilişki gösterilmemiştir (239). Bizim serimizde de tümör içerisinde ekstensif intraduktal komponent varlığı açısından her iki cerrahi grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ve lokal nüks üzerindeki etkisi hasta sayısı az olduğu için değerlendirilemedi.

Aksi görüşler olmasına rağmen aksiller lenf nodları ile hormon reseptörleri arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmada östrojen reseptör varlığı ile aksiller lenf nodlarının tutulumu arasında ilişki saptanamadı. Ancak ER (+) hastalarda hastaliksız sağkalımın ER (-) hastalara göre daha uzun olduğu gösterildi (240). Knight ve ark. yaptığı çalışmada östrojen reseptör negatifliğini, erken nüks açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak bildirdiler (241). Giani ve ark. progesteron reseptörünü aksiller lenf nodu metastazı için kullanışlı bir parametre olarak göstermelerine rağmen (242), Viale ve ark. (243) SLN metastaz prevalansı ile arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptayamadık. C-erbB-2 geninin ekspresyonunun lokal nüks, metastazsız sağkalım ve aksiller lenf nodu tutulumu ile ilişkisini gösteren çalışmalar olduğu gibi Brotheric ve ark.'nın 1995 yılında yaptıkları çalışma ve benzer araştırmalarda aksiller lenf nodu metastazı ile arasında ilişki tespit edilememiştir (244). Bizim çalışmamızda da lenf nodu metastazı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

SLNB, meme kanserli klinik olarak aksillası negatif hastalarda aksiller evreleme için artık rutin bir işlemdir. Yanlış negatiflik %10'a ulaşmasına rağmen daima aksiller nüks ile sonuçlanmaz.

SLNB negatif gelip aksiller diseksiyon uygulanmayan hastalar üzerinden birçok merkezde araştırmalar yapılmıştır. Bu hastalar uzun dönem takiplerinde aksiller nüks açısından incelendiler. Bazı çalışmalarda hasta sayısı fazla ama takip süresi kısaydı. Bazısında ise hasta sayısı az takip süresi uzundu (Tablo 6.1). Spesifikleşmiş enstitülerde yapılan çalışmalarda aksiller nüks oranı %0-1 arasında tespit edilmiştir (245). Veronesi ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü çalışmada takipteki SLNB yapılan 257 hasta ile ALND prosedürü uygulanmış 259 hastadaki nüks oranlarının eşit olduğu görülmüş, 5 yıllık surveyde ikisi arasında bir fark

bulunamamıştır (229). Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinde SLN negatif aksiller diseksiyon uygulanmamış 2340 hastanın ortalama 31 aylık takibinde 3 hastada rekürrens gözlenmiş ve aksiller rekürrens oranı %0.12 olarak bildirilmiştir (200). Biten ve halen devam etmekte olan birçok çalışmayla şu ortak sonuca varıldı: SLN (-) hastalarda, normal aksiller lenf nodlarının çıkarılması uygun bir prosedür değildir. SLNB bu hastaları ALND'den koruyabilir.

**Tablo 6.1: SLNB (-) olan hastalarda, aksiller rekürrens oranlarını gösteren benzer yayınlar**

Reference, first author, year	Patients, n*	Median follow-up, months	Technique used	Axillary recurrences, n	Axillary recurrence rate, %	Total recurrence rate, %	Mortality rate, %
Giuliano, 2000	67	33	B, L	0	0	1.5	1.3
Roumen, 2001	100	24	I + B, L	1	1.0	2.0	3.0
Schrenk, 2001	83	22	I + B, L	0	0	0	0
Veronesi, 2001	263	424	L, L	0	0	3.7	0
Chung, 2002	203	28	I + B, L	3	1.4	2.9	n.a.
Hansen, 2002	233	33	B, I + E, L	0	0	1.7	1.3
Shivers, 2002	7	18	B, I + E	0	0	n.a.	n.a.
Beagrie, 2003	133	32	I + B	0	0	3.1	n.a.
Bianchini, 2003	633	23	I + B, L	1	0.1	n.a.	0.9
Fonzara, 2003	133	13	L, L	0	0	0	n.a.
Veronesi, 2003	167	48	L, L	0	0	n.a.	n.a.
Langer, 2004	123	42	I + B, L	1	0.8	3.3	n.a.
Nalk, 2004	2,340	31	I + B, L	3	0.1	n.a.	n.a.
Reitsamer, 2004	200	33	I + B, L	0	0	n.a.	n.a.
Torretta, 2004	104	37	I + B, L	1	1.0	3.2	1.9
Van der Veeg, 2004	103	30	I + B, L	1	1.0	n.a.	n.a.
Van Weezem, 2004	82	24	I + B, L	1	1.0	5.1	n.a.
Carcione, 2005	366	32	I + B, L	3	0.8	n.a.	n.a.
Jaruz, 2005	352	27	L, L	1	0.2	n.a.	n.a.
Kovke, 2005	113	33	I + B, L	2	1.8	1.8	n.a.
Smits, 2005	433	25	I + B, L	2	0.5	n.a.	n.a.
Sho, 2005	30	32	I + B, L	1	2.0	0	0
Zavagno, 2005	473	33	L, L	0	0	n.a.	n.a.
Haid, 2005	160	47	I + B, L	1	0.6	3.9	3.3
Rosini, 2005	83	15	I + B	1	1.0	1.0	0
Veronesi, 2006	167	73	L, L	1	0.6	n.a.	n.a.
Falsety, 2006	333	33	I + B, L	2	0.6	4.3	n.a.
De Kanter, 2006	143	30	I + B, L	4	2.7	7.4	n.a.
Van Rijk, 2007	233	22	I + B, L	1	0.3	n.a.	n.a.
Van der Ploeg, 2008	743	43	I + B, L	2	0.3	n.a.	n.a.
Bergkvist, 2008	2,246	37	I + B, L	13	0.6	n.a.	n.a.
Kim, 2008	233	40	L, L	3	1.0	n.a.	n.a.
Christiansen, 2008	4,061	21	(I + B, L)	21	0.5	4.8	n.a.
Folett, 2008	304	33	L, L	4	0.3	1.9	3.4
Heuts, 2008	344	43	-	3	0.9	n.a.	n.a.
Kluk, 2008	1,530	33	I + B	4	0.3	5	1.0
Sani, 2008	121	44	I + B, L	3	2.5	6.6	n.a.
Imasato, 2010	261	33	I + B, L	2	0.8	3.1	0.6
Hiltebrandt, present study	161	30	L, L	1	0.6	3.3	3.3

B: Mavi boya I: İzotop L: Lymphoscintigraphy n.a: saptanamayan

Biz de hastanemizde son 5 yılda yapılmış klinik takibimizden çıkmayan 109 SLNB (-) ve 62 SLNB (+) gelip ALND uyguladığımız hasta gruplarını ortalama 36 aylık takiple inceledik. SLNB (-) olan 1 hastamızda aksiller rekürrens saptandı ve bu hastaya aksiller diseksiyon uygulandı. Aksiller rekürrens oranımız %0,92'dir ve bu sonuç literatür ile uyumludur. NSABP B-04 çalışmasında aksiller nükslerin ilk 2

yılda geliştiği gösterilmiştir (245). Bizim hastamızda da rekürrens ilk operasyondan 25 ay sonra saptandı. Hastamız 47 yaşında, postmenopozal dönemde, ek hastalığı ve aile öyküsü yoktu. Dış merkezde sol meme üst dış kadranda kitle nedeniyle eksizyonel biyopsi uygulanmıştı. Patoloji sonucu cerrahi sınırlarda tümörün devam ettiği, LVİ (+), EİC (+) ve perinöral invazyonun bulunduğu invaziv duktal kanser olarak gelmişti. Hastanemize sevk edilen hastaya reeksizyon + SLNB (gama probe) uygulanmıştı. 600 ve 170 aktivite alınan iki adet lenf nodu eksize edilerek frozena gönderilmiş, sonucu reaktif gelmesi üzerine operasyon sonlandırılmıştı. Yapılan immunohistokimyasal incelemede östrojen %90, progesteron %20, C-erb 2 üç pozitif olarak değerlendirilmişti. Dört kür AC tedavisi ve radyoterapi verilen hastanın kontrol mamografisinde sol aksiller bölgede 17x12 mm boyutta patolojik lenf nodu tespit edildi. Bu lenf nodundan İİAB yapıldı ve sonucu malign epitelyal tümör ile uyumlu geldi. Bunun üzerine ilk operasyondan 25 ay sonra aksiller diseksiyon uygulandı. Toplam 14 LN çıkarıldı, 4'ü metastatik geldi. Tetkiklerde başka metastatik bölgeye rastlanmadı.

Bu hastamızda yanlış negatiflik de olabilir. Çünkü hastamıza tanı eksizyonel biyopsi ile konulmuştu ve biyopsi sonrası buradaki makrofajlar yara iyileşmesi debrisleri ile dolup radyonüklid maddeyi tutmamış olabilir. Bazı çalışmalarda SLNB öncesi yapılan biyopsilerin (İİAB, kor biyopsi, açık biyopsi) SLN'de yanlış negatiflikte anlamlı fark yaratmamasına rağmen, bazılarında ise eksizyonel biyopsi sonrası SLN tanımlama oranında düşme gösterilmiş ve yanlış negatiflik oranı arttığı belirtilmiştir (22,36).

SLNB pozitif gelip ALND uygulanan ve çıkarılan lenf nodlarında tutulumun olmadığı hastalar da bulunmaktadır. NSLN tutulumu, SLN tutulumu olan hastalarda %20 ila %70 arasında değişmektedir. Bizim serimizde de 62 hastamızın 40'ında (%64) NSLN tutulumu saptanmıştır ve literatür ile uyumludur (246). Gelecekte tartışacağımız konu aksiller lenf nodu (+) olan hastalarda ALND'dan nasıl kaçınabiliriz olmalıdır. Nitekim Z0011 çalışmasında SLNB yapılan ve SLN 1-2 pozitif olan, meme koruyucu tedavi yapılan, radyoterapi ve kemoterapi uygulanan T1-2 invazif meme kanserli hastalarda ALND yapılanlar ile yapılmayanlar arasında sağkalım ve yerel-bölgesel yinelemede anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir (247). Aksillaya yapacağımız gereksiz tüm müdahaleler omuz disfonksiyonu, üst

ekstremitte kas gücü kaybı, lenfödem gibi fiziksel ve psikolojik sorunlar yaratabilmektedir. Hastalarımızın fizik tedavi bölümünde rutin kontrolleri yapılmakta, omuz eklem açıklıkları ve kas gücü ölçülüp kaydedilmekte ve gerektiğinde tedavileri verilmektedir.

Serimizde dört hastada (%2.3) lokal nüks tespit edildi. Tüm lokal nükslü hastalar SLNB (+) olan gruptaydı ve nüks oranının anlamlı derecede fazla olduğu görüldü (**p=0,014**). NCI çalışmasında MKC + RT yapılan hastaların 18 yıllık takibinde kümülatif lokal nüks oranı %22 olarak bildirilmiştir (248). NSABP çalışmasında lokal nüks oranı %14.3, Milan çalışmasında ise %8.8 dir (249,250). Lokal nüks oranlarının farklılığı çalışmaya dahil etme kriterlerine bağlanmıştır. Solin ve ark. negatif cerrahi sınırla rezeksiyon yapılan MKC hastalarında 10 yıllık lokal nüks oranları %10'un altında olduğunu bildirmişlerdir (251).

Hastalarımızın özellikleri lokoregional nüksleri etkileyebilecek faktörleri içerse de sayımız yetersizdi. Benzer araştırmaların artması ile birlikte kesin risk faktörleri ortaya konabilir. Serimizde lokoregional nüksleri etkileyen faktörler olarak; invaziv hastalık, tümör boyutu, SLN pozitifliği ve boyutu, hormon reseptörlerinin negatif olması, EİC ve LVİ varlığı öne çıktı. 171 hastalık serimizde sadece 1 hastamızda meme kanserine bağlı olmayan ölüm gerçekleşmiştir. Hastaların klinik takibi devam etmektedir.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bölümümüzde aynı cerrahi prosedürü uygulayan farklı cerrahi ekiplerin olgularından derlediğimiz çalışmanın sonucunu göstermeye çalıştık.

Hastaya hastalığı hakkında geniş bir bilgi verilmeli ve tedavi yaklaşımları anlatılmalıdır. MKC uygulayan cerrahlar re-eksizyona gerek duyulma oranının daha fazla olduğunu, lokoregional rekürrens ihtimalinin görülebileceğini ve MKC'ye olan güveni hastalarla paylaşmalıdırlar.

Memede kitleye yaklaşımda operasyon öncesi histopatolojik tanı için perkütan biyopsiye önem vermek gerekir. Uygulayıcılar açısından kolay olması, invaziv olmaması ve hızlı olması açık biyopsiye oran üstünlükleridir. Birçok eksizyonel biyopsi sonrası yeterli cerrahi sınır sağlanamamakta ve gereksiz reeksizyonlar yapılmaktadır. Sonrasında uygulanacak SLNB'nin de yanlış negatiflikle sonuçlanabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Üstelik tanı amaçlı yapılan uygun olmayan biyopsi eksizyonları nedeniyle birçok hasta MKC şansını yitirmekte, bazılarında ise kozmezis sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir.

Meme kanseri tedavisinde cerrahlar, patologlar, onkologlar büyük rol sahibi olmakla birlikte unutulmamalıdır ki karşımızdaki hastanın uzman psikiatri ve fiziksel tıp rehabilitasyona gereksinimi olabilir. Meme kanseri tedavisinde multidisipliner yaklaşımda bu ilgili bölümlerin de eklenmesi uygun olacaktır.

SLN'nin bulunma oranının kombine teknikte fazla olduğu bilinmesine rağmen bu imkanı olmayan hastanelerde mavi boya tekniğinin de yeterli deneyime ulaştıktan sonra başarıyla uygulanabileceği düşünülmektedir. Radyokolloid madde uygulamasında nükleer tıp bölümü ile koordineli çalışılmalı gerektiğinde ilgili bölümden uzmanla operasyon sırasında fikir alışverişinde bulunulmalıdır.

Operasyon sırasında gönderilen SLNB'nin frozen incelemesi bu alanda deneyimli patologlar tarafından yapılmalıdır. Patoloji uzmanına hastanın kliniği hakkında tam bir bilgi verilmelidir. Patologların dokunun incelenmesinde histopatolojik tanı, tümör boyutu, SLN boyutu, pozitif aksiller lenf nodu sayısı, intraduktal komponent varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı ve eksizyon

yeterliliğinin değerlendirmesi gerektiğinin nükslerin önüne geçilmesinde önemli rol oynadığı bilinmelidir.

Hastaların primer tedavisinden sonra nüksler genelde ilk 2 yılda olmaktadır. Nüksü atlamamak için hastanın takibi iyi yapılmalıdır. Lokal nüks saptanan hastaya İİAB veya kor biyopsi yapıp patolojik değerlendirme ve yeniden tam bir evreleme yapılmalıdır.

Bu çalışmada primer amaç MKC sonrası nüks oranlarını belirlemek ve bunları etkileyen faktörleri ortaya koymaktı. Hasta sayımız ve klinik takip süremiz benzer yayınlardaki kliniklere yakındır. Çalışmamızda aksiller lenf nodu pozitifliğini etkileyen faktörler hakkında da bilgiye ulaşıldı. **Tümörün evresi ve boyutunun, LVİ varlığının, çıkarılan SLN boyutunun SLN pozitifliğini etkilediği görüldü.** Bu faktörlerin nüks oluşumunda da etkili olduğu düşünülse de hasta sayısının az olması nedeniyle risk skalası çıkarılamadı. Çalışmamızda lokal nüks ve uzak metastazın SLNB (+) olan grupta daha fazla olduğu gözlemlendi.

Nüks oranlarının az olması üzerinde, hastaların tümüne MKC yapılması nedeniyle RT verilmesi farklı endikasyonlar gereği KT ve HT uygulanması etkili olabilir. Konuyla ilgili birçok prospektif randomize çalışma halen devam etmektedir. Bunların sonuçlarının yayınlanmasıyla nüks oluşumunu etkileyen faktörlerin ve etkin tedavi protokollerinin ortaya konacağını düşünmekteyiz.

## 8. KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
2. Baring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 1993; 43: 426.
3. Silvenberg E, Lubera J: Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 1987; 37: 19.
4. Contesso G. and Omar S. Breast Cancer. National Cancer Institute, Cairo University. 2001; 1-8.
5. Pisani P. Estimates of worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implication for prevention and projection of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891-903.
6. Ünal A. Meme Kanseri, bölüm 29. Ed: Ünal A. Klinik Cerrahi Onkoloji Ankara 1997; 389-404.
7. Ayhan F, Yorgancıoğlu R. Meme Kanseri ve Rehabilitasyon. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 39-48.
8. Eti Aslan F, Gürkan A. Kadınlarda meme kanseri risk düzeyi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2007; 3: 63-68.
9. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi, 1991-1992. Ankara 1994: 554.
10. Brenin, D.R. , Morrow M, Moughan J, et al. Management of axillary lymph node in breast cancer: A national patterns of care study of 17,151 Patients, *Ann Surg* 1999; 230: 686-91.
11. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
12. Wood WC. Integration of risk factors to allow patient selection for adjuvant systemic therapy in lymph node-negative breast cancer patients. *World J Surg* 1994; 18: 39-44.
13. Igor L, Walter M, Ulrich G, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy, *Ann Surg* 2005; 241: 152-8.



14. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
15. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, et al. Prognostic analysis of survival in small breast cancers. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 562-9.
16. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Early stage breast cancer. Consensus Statement 1990; 8: 1-19.
17. Harris JR, Osteen RT. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 17-21.
18. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 1551-7.
19. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, et al. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of category and palpability. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 700-4.
20. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Balsiger BM. Axillary lymph node dissection in breast cancer. Current status and controversies, alternative strategies and future perspectives. *Acta Oncol* 2000; 39: 455-66.
21. Gambazzi F, Zuber M, Oertli D, et al. Small breast carcinomas: Less axillary surgery? *Swiss Surg* 2000; 6: 116-120.
22. Christine D, Denis N, David R. et al. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *The American Surgeon* 2010; 76: 10.
23. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1536-44.
24. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136-8.
25. Arthur Z, Krasnow H, Robert S. Lymphocintigraphy Revisted. *Nucl Med Ann* 1999: 17-96.
26. Krag D. Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: The sentinel node concept. *Curr Probl Surg* 1998; 35: 951-18.

27. Kakuda JT, Stuntz M, Trivedi V, et al. Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment. *Am Surg* 1999; 65: 995-8.
28. Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg* 1999; 177: 184-8.
29. Madsen AH, Haugaard K, Soerensen J et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: A study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast* 2008; 17: 136-47.
30. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, et al. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 23-7.
31. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20.
32. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2001; 94: 2542-51.
33. Bass SS, Cox CE, Ku NN, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 183-94.
34. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226: 271-8.
35. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
36. Marko S, Matej B, Ivana Z. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node. *Croat Med J* 2005; 46: 377-81.
37. Donegan WL. History of breast cancer in breast cancer. Inc. Ontario 2006; 1–14.
38. Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer. *The Breast* 2004: 3–18.

39. Sanders-Goebel S. Crisis and Controversy: Historical patterns in breast cancer surgery 1991; 8; 77–99.
40. Giuliano A, Kirgan D. Guenter J. et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220, 391–401.
41. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme hastalıkları ve tarihçe. *Genel Cerrahi Cilt 1. Nobel* 2002; 534–5.
42. Sikorak K, et al. Genes, dreams and cancer. *BMJ* 1994; 308: 1217-21.
43. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (eds). *Diseases of the breast*. New York: Lippincott-Raven 1996: 1–14.
44. Spratt JS, Tobin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS (eds). *Cancer of the breast*. London: Saunders Co 1995: 22–42.
45. Ross MH, Romrell LJ. *Histology. A text and atlas*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.
46. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD. *Diseases of the breast* (eds). London: Saunders Co 1986: 1–46.
47. Harris JR, Hellman S, Henderson IC. *Breast diseases*. 2nd. Philadelphia: Lippincott JB 1991: 1–13.
48. Romrell LI, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, Eds. *The breast-Comprehensive management of benign and malignant diseases*. 2nd Ed. London: Saunders Co 1998: 19–37.
49. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*, Chapter 1, 12, 14, 34, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1–22, 253–6, 325–64, 627–52.
50. Sykes PA. The nerve supply of the human nipple. *J Anat* 1969; 105: 201.
51. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, ve ark. Meme anatomisi ve gelişmesi. *Genel cerrahi cilt 1, Nobel* 2002: 537–42.
52. Fowler PA, Casey CE, Cameron GG, et al. Cyclic changes in composition and volume of the breast during the menstrual cycle, measured by magnetic resonance imaging. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 97: 595–602.
53. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *J Surg Oncol* 1977; 9: 71–85.

54. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Brit J Surg* 1959; 46: 574.
55. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. *The breast comprehensive management of benign and malignant disease*. 2nd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders 1995: 16-21.
56. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. *Anat Rec* 1959; 135: 153-67.
57. Eanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 399-408.
58. Cengiz A. Meme lenfatik sisteminin anatomisi ve fizyolojisi. Editörler: Uras C. Aydoğan F. *Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi*. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul 2007: 7-14.
59. Ünal G. Memenin Cerrahi Anatomisi. *Meme Hastalıkları*. Editörler: Ünal G, Ünal H. Nobel Tıp Kitapevleri 2001: 10-28.
60. Güllüoğlu MG, İplikçi A. Meme Anatomisi. *Meme Kanseri* Editörler: Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Nobel Tıp Kitapevleri 2003: 1-12.
61. Aydın A, Dinçer M, Topuz E, *Meme Kanseri*. Klinik Onkoloji, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 2000: 70-74.
62. Chao CKS, Perez CA, Brady LW, Breast. In: *Radiation Oncology: Management Decisions*, Lippincott-Raven, Philadelphia 1999: 347 -51.
63. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, et al. The National Cancer Data Base 10- year survey of breast cancer treatment at hospital in the United States. 1998; 83: 1262-73.
64. Lopchinsky RA. Locating the axillary vein and preserving the medial pectoral nerve. *Am J Surg* 2004; 188: 193-94.
65. Hoffman GW, Elliot F. The anatomy of the pectoral nerves and its significance to the general and plastic surgeon. *Ann Surg* 1987; 205: 504-6.
66. Ung O, Tan M, Chua B, Barraclough B. Complete axillary dissection: a technique that still has relevance in contemporary management of breast cancer. *ANZ J Surg* 2006; 76: 518-521.

67. Kirby IB, Coppeland EM. Breast. Principles of surgery, vol 1. Ed. Seymour IS, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. 6th edition. Mc Graw Hill, New York: 1994:531-593.
68. Kirby IB. Physiologic considerations in norma, benign and neoplastic states. Physiologic basis of modern surgical care. Ed. Thomas AM, CoEd. Brian JR, cv Mosby, USA 1988: 1019-56.
69. Rosenbloom AL. Breast physiology: Normal and abnormal development and function. The breast. Comprehensive management of benign and malignant disease. Vol 1. Ed: Kirby IB, Coppeland EM. 2nd edition, W.B.Saunders. USA 1988: 38-50.
70. Farrar WB, Walker MJ, Minton JP. Physiology of the breast. Cancer of the breast. Ed: Donegan WL, Spratt JS. 4th edition. W.B.Saunders USA 1995: 43-51.
71. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. Cancer 1982; 49: 751-8.
72. Spratt JS, Donegan W. Cancer of the breast. Philedelphia W.B.Saunders 1971: 133.
73. Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow-up procedures for breast cancer. Cancer 1990; 66: 1351-62.
74. Skrabonek P. False premises and false promises of breast cancer screening. Lancet 1985: 316-320.
75. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. Walter and Miller's Textbook of RT, Radiation Physics, Therapy and Oncology. Churchill Livingstone Inc, Edinbudgh 1993: 383-394.
76. Dixon JM, Mansel RE. ABC of breast diseases: symptoms assessment and guidelines for referral. BMJ 1994; 309: 722-26.
77. Leis HP. Management of nipple discharge. World J Surg 1989; 13: 736-42.
78. O'Grady LF, Lindfords KK et al. The palpable breast mass In: O'Grady LF et al, Eds. Reast Disease Boston: Brown Co, 1995
79. Rimer BK. Breast Cancer Screening. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S(eds). Diseases of the breast, Philadelphia. Lippincott Co 1996.

80. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, et al. Paget's disease of the breast. *Cancer Treatment Reviews* 2001; 27: 9-18.
81. Sheen-Chen SM, Chen HS, Chen WJ, et al. Paget disease of the breast-an easily overlooked disease. *J Surg Oncol* 2001; 76: 261-5.
82. Preece PE, Mansel RE, Bolton PM, et al. Clinical syndromes of mastalgia. *The Lancet* 1976; 308: 670-3.
83. Mac Arthur C, Smith A. The symptom presentation of breast cancer: is pain a symptom? *Community Med.* 1983; 5: 220-3.
84. Iglehart JD, Kaelin CM. Diseases of the breast. Townsend, Beauchamp, Evers, Mattox (eds): *Sabiston Textbook of Surgery* W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001; 555-90.
85. Csaba G, Paul I T, Ira JB. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg* 1999; 230: 692-96.
86. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.
87. Albain KS, Alfred KC, Clark DM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 35.
88. Bland KI, Copeland EM (eds). *The breast comprehensive management of benign and malignant diseases.* WB Saunders 1998; 1433-1445.
89. Kalache A, McPherson K, Barltrop K, et al. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Hosp Med* 1983; 30: 278-83.
90. Elledge RM, Clark GM, Chamnes GC, et al. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 705-12.
91. Swanson GM, Ragheb NE, Lin C-S, Hankey BF, Miller B, Horn-Ross P, et al. Breast cancer among black and white women in the 1980's. *Cancer* 1993; 72: 788-98.
92. Freeman HP. Cancer in the socio-economically disadvantaged. *C.A. Cancer J Clin* 1987; 39: 267-87.

93. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese American women. *JNCI* 1974; 51: 479–87.
94. Locke FB, King H. Cancer mortality risk among Japanese in the United States. *JNCI* 1980; 64: 1149–56.
95. Lynch HT, Mulcahy GM, Eynch P, et al. Genetic factor in breast cancer. A survey. *Pathol Ann.* 1976; 11: 77–101.
96. Anderson DE. Some characteristics of familial breast cancer. *Cancer* 1971; 28: 1500–4.
97. Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 383–7.
98. Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Current perspectives on BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers. *Intern Med J* 2001; 31: 349.
99. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
100. Kumar V, Cotran RS, Stanley L. *Basic Pathology*. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders Company 2003; 191-2.
101. Tavasolli FA, Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of the breast and female genital organs*. Lyon, IARC Press 2003; 9-113.
102. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1991; 266: 120–2.
103. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66–71.
104. McKinley AG. Hereditary breast cancer and linkage analysis to BRCA1. *Br J Surg* 1995; 82: 1086-8.
105. Offit K. BRCA1; A new marker in the management patients with breast cancer. *Cancer* 1996; 77: 599-601.
106. Pike Mc, Henderson Be, Casagrande Jt, et al. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981; 43: 72-6.
107. Korzeniowsky S. Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 1591-94.

108. Mac Mahon B, Trichopoulos D, Brown J et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer. *Int J Cancer* 1982; 29: 13–20.
109. Campbell J.B. Breast cancer-race, ethnicity and survival: A literature review. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 74: 187–92.
110. Wohlfahrt J, Melby M. Age at any birth is associated with breast cancer risk. *Epidemiology* 2004; 12: 68-73.
111. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15.
112. Henderson BE, Pick MC, Casagrande JT. Breast cancer and the estrogen window hypothesis. *Lancet* 1981; 2: 263–267.
113. Mac Mahon B, Cok P, Lin TM et al. Age at first birth and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull WHO* 1970; 43: 203–212.
114. Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause. A short study. *JNCI* 1968; 41: 315–320.
115. Bartow SA, Pathak DR. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations of different risk for breast cancer. *Cancer* 60: 2751, 198
116. Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitative United States today. *JNCI* 1981; 1191.
117. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, et al. Dietary fat olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994; 58: 774–80.
118. Trichopoulos D, Lipman Rd. Mammary gland mass and breast cancer risk. *Epidemiol* 1992; 3: 523-6.
119. Cahen LA, Kendal ME, Zang E, et al. Modulation of N-nitrosomethylurca-induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. *JNCI* 1991; 83: 496–98.
120. Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 268: 2037–41.
121. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, et al. Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *JNCI* 1991; 82: 864–92.
122. Herrington LJ. Do alcohol intake and mammographic densities interact in regard to the risk of breast cancer? *Cancer* 1993; 71: 3029–35.



123. Van den Brandt PA, Goldbohm PA, Mittendorf R, et al. A cohort study on alcohol consumption and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 269–71.
124. Reichman ME, Judd JT, Lonscope C, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 722–6.
125. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, et al. Physical exercise activity reduces the risk of breast cancer in young women. *JNCI* 1991; 86: 1103–7.
126. Manjer J, Berglund B.L, Garne J.P, et al. Breast cancer incidence in relation to smoking cessation. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 61: 121–29.
127. Sporn MB, Roberts AB. Role of retinoids in differentiation and carcinogenesis. *Cancer Res* 1983; 43: 3034–8.
128. Graham S, Marshall J, Mettlin C, et al. Diet in the epidemiology of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 68–70.
129. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, et al. Vitamin A and the risk of cancer. A prospective study. *JNCI* 1987; 79: 443.
130. Rohan TE, Howe GR, Friedenrich CM, et al. Dietary fiber vitamins A, C and a risk of breast cancer. A cohort study. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 29–35.
131. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective study of consumption of vitamins C, E, A and breast cancer risk. *N Engl J Med* 1993; 329: 234–9.
132. Howe Gr, Hirohata T, Hislop TG, et al. Dietary factors and risk of breast cancer combined analysis of 12 case-control studies. *JNCI* 1990; 82: 561–8.
133. Albames D. Total calories, body weight and tumor incidence in mice *Cancer Res* 1987; 47: 1987–91.
134. Feig SA. Assessment of radiation risk from screening mammography. *Cancer* 1996; 77: 818-22.
135. Mettler FA. Benefit versus risk from mammography. A critical assessment. *Cancer* 1996; 77: 903-9.
136. Kuzey GM, Canda T, Erhan Y (eds). *Temel Patoloji*. Güneş Kitabevi 2007; 705–44.
137. Boice JD, Harvey E, Blettner M et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 781–7.

138. Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15: 118.
139. Baker LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project: Five Years Summary Report. *CA* 1982; 32: 196.
140. Oyar O, Gülsoy U, Balcı P (eds). *Temel Radyoloji Fiziği. Türk Radyoloji Derneği. İnan Basım* 2005: 41.
141. Feig S. Radiation risk from mammography: Is it clinically significant? *AJR* 1984; 143: 469–75.
142. Tailler R. The role of Tc 99m Sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 16–40.
143. Sampalis SF, Denis R, Picard D, et al. International prospective evaluation of scintimammography with Tc 99m Sestamibi. *The American Journal of Surgery* 2003, 185, 544–9.
144. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S. Breast cancer screening with mammography: Overview of Swedish Randomized Trials. *Lancet*, 1993; 341: 973.
145. Anderson I. Mammographic screening and mortality from breast cancer: Mammographic screening trial. *Brit J Med* 1998; 943–8.
146. US Preventive Services Task Force: *Guide to Clinical Preventive Services*, 2. Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins, 1996.
147. Pollei SR, Metler FA, Barstow SA, Moradin G. Occult breast cancer: prevalence and radiographic detectability. *Radiology* 1987; 163: 459–62.
148. Poplack SP, Tosteson AN, Groove MR, et al. Mammography in 53, 803 women from the new Hampshire Mammography Network. *Radiology* 2002; 217: 832–40.
149. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 491–7.
150. Chu KC, Smart Cr, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the health insurance plan clinic trial. *JNCI* 1988; 80: 1125–132.
151. Oyar O, Gülsoy U.K, *Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara, Tisamat Basım* 2003.

152. Hagen L. Sandra, (çev ed) Akhan O, Tamısal Ultrasonografi. Güneş Kitabevi 2005: 366–93.
153. Oğuz M, Aksungur E. H, Bıçakçı Y.K, Çelikleş M. Ultrasonografi, Birinci Baskı. Adana, Nobel Tıp Kitabevi 1997: 3–21.
154. Tuncel E, Klinik Radyoloji, İkinci Baskı. Bursa, Nobel – Güneş Yayınevi 2002: 83–87.
155. Siegelman E.S. Body MRI. İstanbul Tıp Kitabevi 2008.
156. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. Eur J Nucl Med 1998; 25: 375–85.
157. Bartella L, Liberman L, Morris E.A. Nonpalpable mammographically occult invasive breast cancers detected by MRI. AJR 2006; 186: 865–70.
158. Gilles R, Meunier M. Clustered breast microcalcifications: Evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. Journal of Computer Assisted Tomography 1996; 20: 9–14.
159. Wendie B, Arnoldus CL. Biopsy of amorphous breast calcifications. Pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. Radiology 2001; 221: 495.
160. Menteş Ö, Akın M, Balkan M, ve ark. Palpe edilemeyen meme lezyonlarında frozen inceleme ile kalıcı kesit inceleme sonucu arasındaki ilişkide BIRADS kategorisinin önemi. Yeni Tıp Dergisi 2008 cilt: 25 Sayı:3
161. Dershaw DD. Equipment, technique, quality assurance and accreditation for imaging-guided breast biopsy procedures. Radiol Clin N Am 2000; 38: 773–89.
162. Azavedo E, Svane G, Auer G. Stereotaxic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non-palpable lesions. Lancet 1989; 1033–1036.
163. Ariga R, Bloom K, Reddy VB, et al. Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation. Am Surg 2002; 184: 410–3.
164. Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnosis Oncology Group 5 Study. Cancer 1998; 82: 678- 88.

165. Mitnick JS, Vasquez MF, Feiner HD, et al. The clinical significance of cytologic atypia in stereotactic fine needle aspiration biopsies of mammogram detected breast lesions. *Radiology* 1996; 198: 319–22.
166. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy: State of the art at the millenium. *AJR* 2000; 174: 1191–9.
167. Morrow M, Venta L, Stinson T, Bennet C. Prospective comparison of stereotactic core biopsy and surgical excision as diagnostic procedures for breast cancer patients. *Ann Surg* 2001; 233: 537–41.
168. Oysu SA, Kaya H, Güllüoğlu B, Arıbal E. Meme lezyonlarında US kılavuzluğunda vakum destekli biyopsi (mamatom) ve tru-cut biyopsi yöntemlerinin karşılaştırılması. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2004; 10: 44–47.
169. Aksaz E, Öncel T, Atasoy G, ve ark. Core biyopsi açık biyopsilerin yerini alabilir mi? 350 core biyopsi olgusunun İİAB ve açık biyopsilerle karşılaştırılması. *Meme Sağlığı Dergisi* 2005; 1: 18–21.
170. Brem RF, Schoonjans M, Goodman SN, et al. Nonpalpable breast cancer: percutaneous diagnosis with 11- and 8-gauge stereotactic vacuum-assisted biopsy devices. *Radiology* 2001; 219: 793–6.
171. Reynolds HE, Poon CM, Goulet RJ, Lazaridis CL. Biopsy of breast microcalcifications using an 11-gauge directional vacuum-assisted device. *AJR* 1998; 171: 611–3.
172. Tan L, Heng D, Chan M. Predictors of axillary lymph node metastases in women with early breast cancer in Singapore: *Singapore Med J* 2005; 46: 693.
173. Rosen P, Groshen S, Siago P. A long-term follow-up stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-60.
174. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Favorable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
175. Mathiew MC, Friedman S. Topographic criteria in the diagnosis of tumor emboli in intramammary lymphatics. *Cancer* 1990; 66: 972-7.

176. Nime F, Rosen PP, Thaler H. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 1: 25-30.
177. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1772-8.
178. Fischer ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6): Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717-24.
179. Mansour EG, Rravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 381-400.
180. Kopans DB: Updated results of the trials of screening mammography. *Surg Clin North Am* 1997; 6: 233.
181. Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y. Association between extent of axillary lymph-node dissection and survival in patients with stage-I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 140-9.
182. Dauway EL, Guliano R, Haddad F, Pendos S et al. Lymphatic mapping in breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 350-71.
183. Smith J, Gamez-Araujo J, Gallager H, et al. Carcinoma of the breast: analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer* 1977; 39: 527-32.
184. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 1: 3153-8.
185. D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M, et al. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 2001; 37: 591-6.
186. İlvan. Meme Karsinomlu Patolojisi. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54 • Aralık 2006; 65 – 71.
187. Berg JW, Hutter RVP. Breast Cancer. *Cancer* 1995; 75: 257-69.

188. Arıtış A, Yılmaz A, Akyıldız Ö. Erken ve lokal ileri evre meme kanserlerinde BCL-2, CERB-B2 düzeyleri ile prognostik faktörler arasındaki ilişki. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006; 2: 1.
189. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C, et al. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4745–54.
190. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
191. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor sub types in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418–23.
192. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869–74.
193. Pusztai L, Ayers M, Stec J, et al. Gene expression profiles obtained from fine-needle aspirations of breast cancer reliably identify routine prognostic markers and reveal large-scale molecular differences between estrogen-negative and estrogen-positive tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2406–15.
194. Sotiriou C, Neo SY, Mc Shane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10393–8.
195. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85.
196. Keçer M. Meme kanserinin tedavisinde mastektomiler, endikasyon ve teknikleri. *Meme Kanseri*, (Eds) Topuz E, İstanbul, İ. Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997, 241–254.
197. Alican F. *Meme Hastalıkları*. Alfa Matbaacılık, İstanbul, 1993.
198. Kozak O, Arslan L, Pekcan M. Meme Kanserinde konservatif cerrahi. *Meme Hastalıkları Dergisi* 1995; 2: 105–8.

199. Alexanian A , Sucorpiglione N, Apollone G. Breast cancer surgery in 30 Italian general hospitals, *Euro. J. Surg* 1993; 19: 123-9.
200. Fowble M. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer, In: Fowble B, Goodman RL, Glick JH (Eds.). *Breast cancer treatment-a comprehensive guide to management*, St Louis, Mosby Yearbook, 1991.
201. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg* 2001; 136: 563–68.
202. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004; 240: 462–68.
203. Wang JH: A historical perspective on the developmental of intraoperative lymphadenectomy. *Surg Clin North* 2000; 6: 1675–82.
204. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
205. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392–99.
206. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. 200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection-no axillary recurrences after a 3-year follow-up. *Er J Cancer* 2004; 90: 1551–4.
207. Eredita G, Serio G, Mele M. Effect of the use of vital dye, lymphoscintigraphy or a combination for axillary lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002; 26: 588-90.
208. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 393–8.
209. Masannat Y, Shenoy H. Review article: Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *J Cancer Surg* 2006; 39: 27–32.
210. Pinero A, Hlana J, Palenciano CG, et al. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139: 1204–7.

211. Uras C, Aydogan F (eds). Sentinel biyopsi tekniği. Istanbul Medikal Yayıncılık, Istanbul 2007; 55-67.
212. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, et al. The effects of post injection massage on the sensivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 9-16.
213. Sherman AI, Ter-Pogossian M, Tocus EC. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following intersitial injection. *Cancer* 1953; 6: 1238–1240.
214. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993 Dec; 2: 335–9.
215. Gervasoni JE, Taneja C, Chung MA, et al. Axillary dissection in the context of the biology of lymph node metastases. *Am J Surg* 2000; 180: 278-83.
216. Banks WM. On free removal of mammary cancer with extirpation of the axillary glands as a necessary accompaniment. *BMJ* 1882; 2: 1138–1141.
217. Ismail J, Kaufmann M, Petit JY. *Atlas of Breast Surgery*. Springer 2006; 83-4.
218. Pak Y, Güden M, Sürenkök S, ve ark. Meme kanseri tedavisinde konsensus bilgileri, Ankara, GATA Basımevi 1998.
219. Dinçol D. Meme kanserinde adjuvan ilaç tedavisi, *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi*, 1996; 1: 36–40.
220. Aydiner A, Topuz E: Meme kanserinde adjuvan ilaç tedavisi. *Meme Kanseri* (Eds) Topuz E, Istanbul, İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997, 361–384.
221. İçli F. Meme kanserinde adjuvan hormonal tedavi, *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 1996; 1: 41–3.
222. Kufe DW, Bast RC, Hait WN, et al. *Cancer Medicine 7*. BC Decker Inc. Hamilton, London, 2006.
223. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer* 2006 94: 1789 -96.
224. Çakmak, A, Serin M. Meme kanserlerinde adjuvan radyoterapi, *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 1996; 1: 17–22.



225. Okkan S. Erken evre meme kanserinin tedavisinde sınırlı cerrahi ve radyoterapi, *Meme Hastalıkları Dergisi* 1994; 2: 38–46.
226. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Early breast cancer trialists collaborative group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
227. Krag DN, Harlow S. Current status of sentinel node surgery in breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17: 1663-6.
228. Mc Masters KM, Wong SL, Chao C, et al. defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001; 234: 292-9.
229. Hildebrandt M, Bartram P, et al. Low risk of recurrence in breast cancer with negative sentinel node. *Dam Med Bul* 2011; 58: 42–55.
230. Farrar WB, Walker MJ, Minton JP. Physiology of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the breast*, 4th edition. USA: W.B.Saunders 1995: 43–51.
231. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: Assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005; 190: 543–50.
232. Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, et al. Sentinel node biopsy for breast cancer: Does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? *J Surg Oncol* 2002; 80: 130–6.
233. Coyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 438–42.
234. Petrek JA. Axillary dissection: current practice and technique. *Curr Prob Surg* 1995; 32: 267–323.
235. Hopton DS, Thorogood J, Clayden AD. Histological grading of breast cancer: significance of grade on recurrence and mortality. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 25–31.
236. Rahusen FD, Torrenge H, van Diest PJ, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136: 1059–63.

237. Voagd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1688–1697.
238. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 25–38.
239. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995; 75: 2328–2336.
240. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 20.
241. Knight WA, Livinston RB, Gregory FJ, et al. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 1977; 37: 46–69.
242. Giani C, Campani D, De Negri F, et al. Relationship between progesterone receptor, axillary node status and productive fibrosis in ductal infiltrating carcinoma of the breast. *Appl Pathol* 1989; 7: 225–32.
243. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 2005; 103: 492–500.
244. Brotherick I, Shenton BK, Cowan WK, et al: The relationship between flow-cytometric and immunohistochemically detected c-erbB2 expression, grade and DNA ploidy in breast cancer. *Cancer* 1995; 41; 137–45.
245. Poletti P, Feneroli P, Milesi A, et al: Axillary recurrence in sentinel lymph node-negative breast cancer patients. *Annals of Oncology* 2008; 19: 1842–46.
246. Hiroyuki T, Masafumi K, Takashi Y, et al. Axillary lymph node dissection can be avoided in women with breast cancer with intraoperative, false-negative sentinel lymph node biopsies. *Breast Cancer* 2010; 17: 9–16.
247. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–75.

248. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003; 98: 697–702.
249. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–41.
250. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–1232.
251. Solin LJ, Haris ER, Wenstein SP, et al. Loco-Regional recurrence after breast-conservation treatment or mastectomy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. *The disease of the breast WilliamsyWilking* 2010: 840–855.

