

T.C

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**İNVAZİF DUKTAL MEME KANSERLERİNİN AMELİYAT
ÖNCESİ MAMOGRAFİ VE ULTRASON GÖRÜNTÜLERİNİN
AMELİYAT SONRASI PATOLOJİK BULGULARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmet ÇELİK

Trabzon- 2012

T.C

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**İNVAZİV DUKTAL MEME KANSERLERİNİN AMELİYAT
ÖNCESİ MAMOGRAFİ VE ULTRASON GÖRÜNTÜLERİNİN
AMELİYAT SONRASI PATOLOJİK BULGULARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmet ÇELİK

Tez Danışmanı Prof. Dr. Akif CİNEL

Trabzon- 2012

**T.C
KARADENİZ TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF GENERAL SURGERY**

**CORRELATION OF PREOPERATIF ULTRASONOGRAHY
AND MAMMOGRAPHIC FINDINGS WITH POST OPERATIVE
PATHOLOGIC RESULTS OF INVASIVE DUCTAL
CARCINOMA**

THESIS SPECIALIZATION IN MEDICINE

Dr. İsmet ÇELİK

Editor: Prof. Dr. Akif CİNEL

Trabzon- 2012

TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimimde baŐta tez hocam Prof. Dr.Akif Cinel hocam olmak üzere emeği geçen tım hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline ve sevgili aileme sonsuz teŐekürler.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
3. TARİHÇE	1
4. MEMENİN ANATOMİSİ	5
4.1.Memenin Arterleri	5
4.2. Memenin Venleri.....	7
4.3. Memenin Lenfatik Sistemi.....	8
4.3.1. Yüzeyel Lenfatikler	8
4.3.2. Derin Lenfatikler	9
4.3.3. Aksiller Lenf Yolu	9
4.3.4. Mammaria İnterna Lenf Yolu.....	11
4.4. Aksilla	12
5. MEME KANSERLERİ.....	14
5.1. Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması	15
5.1.1. Duktal Karsinoma In Situ (DKIS).....	15
5.1.2. Lobüler Karsinoma In Situ (LKIS)	16
5.1.3. İnvaziv Duktal Karsinom (Spesifik Olmayan Tip)	16
5.1.4. Yaygın İn Situ Komponent İçeren İnvaziv Duktal Karsinom	17
5.1.5. İnvaziv Lobuler Karsinom	17
5.1.6. Tubuler Karsinom	18
5.1.7. İnvaziv Kribriform Karsinom	18
5.1.8. Müsinöz (Kolloidal) Karsinom.....	19
5.1.9. Medüller Karsinom	19
5.1.10. İnvaziv Papiller Karsinom.....	19
5.1.11. İnvaziv Mikropapiller Karsinom	20
5.1.12. Sekretuar (Jüvenil) Karsinom.....	20
5.1.13. Metaplastik Karsinom	20
5.1.14. Nöroendokrin Karsinom.....	20
5.1.15. Apokrin Karsinom	20
5.1.16. İnflamatuar Karsinom.....	21
5.2. Meme Kanserlerinde Evreleme.....	21
5.3. Meme Kanserlerinde Prognostik Faktörler	23
5.3.1. Lenf Nodu Metastazı	23
5.3.2. Tümör Boyutu.....	24

5.3.3. Tümörün Histolojik Tipi.....	24
5.3.4. Histolojik Evre.....	24
5.3.5. Lenfovasküler İnvazyon.....	24
5.3.6. Nottingham Prognostik İndeksi (NPI)	25
5.3.7. Östrojen Ve Progesteron Reseptörleri.....	25
5.3.8. C-erbb2 (HER-2/Neu) Gen Amplifikasyonu.....	25
5.3.9. Ki-67 (Proliferasyon Belirteci)	25
5.4. Meme kanserlerinde risk faktörleri.....	26
5.4.1. Cinsiyet.....	26
5.4.2. Yaş	26
5.4.3. Özgeçmişte Meme Kanseri Hikâyesi	26
5.4.4. Cinsel Olgunluk Süresi Ve Doğurganlık Hikâyesi, Emzirme Ve Hormonlar	26
5.4.5. Ailede Meme Kanseri Hikâyesi	27
5.4.6. Sosyoekonomik Seviye	27
5.4.7. Çevresel Etkenler	27
5.4.8. Beslenme Alışkanlığı	28
5.4.9. Fiziksel Aktivite	28
5.4.10. Alkol.....	28
5.4.11. Sigara.....	28
5.4.12. Radyasyon	29
5.4.13. Doğum Kontrol Hapı Ve Menapoz Sonrası Östrojen Alımı.....	29
5.4.14. Genetik Yatkınlık	29
5.5. Meme kanserlerinde tanı yöntemleri.....	30
5.5.1. Anamnez.....	30
5.5.2. Fizik Muayene.....	31
5.5.2.1. Kendi Kendine Muayene (KKM)	31
5.5.2.2. Memenin Fizik Muayenesi.....	31
5.5.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	32
5.5.3.1. Mamografi.....	32
5.5.3.2. Galaktografi.....	33
5.5.3.3. Ultrasonografi.....	33
5.5.3.4. Renkli Dopler US.....	34
5.5.3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme	34
5.5.3.6. Diğer Meme Görüntüleme Yöntemleri.....	34
5.5.4. Biyopsi	36
5.5.4.1. Doğrudan Yayma	36

5.5.4.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	36
5.5.4.3. Kesici İğne Biyopsisi (Trucut = Core Biyopsi)	37
5.5.4.4. İnsizyonel Biyopsi.....	37
5.5.4.5. Eksizyonel Biyopsi.....	38
5.6. Meme Kanserlerinin Tedavisi	38
5.6.1. Memenin İnsitu Kanserlerinin Tedavisi.....	38
5.6.2. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi	39
5.6.2.1. Meme koruyucu cerrahi tedavisinde dikkat edilecek konular	40
5.6.2.1.1. Primer Lezyon	40
5.6.2.1.2. Cerrahi Sınır	41
5.6.2.1.3. Eşlik Eden İntraduktal Komponent	41
5.6.2.1.4. Santral Yerleşimli Tümörler	41
5.6.2.1.5. Palpabl olmayan tümörler	41
5.6.2.1.6. Multisentrik Tümörler	41
5.6.2.1.7. Yaş	42
5.6.2.1.8. Kurtarma Mastektomisi (Salvage Mastectomy).....	43
5.6.2.1.9. Meme Koruyucu Cerrahide Öneriler	43
5.6.3. Lokal İleri Meme Kanseri	44
5.6.3.1. Lokal İleri Meme Kanserinde Tanı	45
5.6.3.2. Lokal İleri Meme Kanserinde Tedavi.....	47
5.6.4. Metastatik Meme Kanseri	48
5.7. Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi Teknikleri	49
5.7.1. Radikal Mastektomi	49
5.7.2. Modifiye Radikal Mastektomi.....	51
5.7.3. Basit (Simple) Mastektomi	51
5.7.4. Proflaktik Mastektomi	52
5.7.5. Kurtarma Mastektomisi	53
5.7.6. Tuvalet Mastektomi	53
5.7.7. Meme Koruyucu Cerrahi	53
5.7.8. Subkütan Mastektomi	53
5.7.9. Mastektomi İle Eş Zamanlı Rekonstrüktif Cerrahi.....	54
6. MATERYAL METOD.....	55
7. BULGULAR	56
8. TARTIŞMA	61
9.ÖZET.....	63

9.01. Giriş	63
9.02. Materyal ve metod.....	63
9.03. Bulgular	63
10. ABSTRACT	65
10.1. Introduction	65
10.2. Materials and Methods	65
10.3. Results	65
11. KAYNAKLAR.....	67

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Memenin arterleri.....	6
Şekil 2. Meme anatomisi	7
Şekil 3. Memenin venöz sistemi.....	8
Şekil 4. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları	10
Şekil 5. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları	11
Şekil 6. Lenfatik nodlarının I. II. III. seviyelerinin görünümü	12
Şekil 7. Meme cerrahisinde dikkat edilecek sinir ve yapılar	14
Şekil 8. Modifiye radikal mastektomi – 1	49
Şekil 9. Modifiye radikal mastektomi – 2	50
Şekil 10. Radikal mastektomide lenf nodları seviyeleri	50
Şekil 11. Modifiye radikal mastektomi sonrası.....	52
Şekil 12. Radyolojik ve patolojik olarak tespit edilen kitle boyutlarının karşılaştırılması.....	58
Şekil 13. Radyolojik ve patolojik olarak tespit edilen lenf nodu sayılarının karşılaştırılması ...	60

TABLO VE GRAFİKLER

Tablo 1. Meme kanserinin histolojik sınıflaması (WHO Sınıflaması)	15
Tablo 2. Meme kanserinde TNM sınıflama sistemi.....	21
Tablo 3. Bölgesel lenf nodüllerinin klinik sınıflandırılması.....	22
Tablo 4. Uzak metatazların sınıflandırılması.....	22
Tablo 5. TNM evrelendirmesi	23
Tablo 6. Değiştirilmiş Bloom-Richardson sistemi	24
Tablo 7. Meme kanserlerinde başlangıç semptomları	31
Tablo 8. Erken meme kanseri cerrahisindeki değişim.....	39
Tablo 9. Meme koruyucu cerrahi teknikleri ve avantajları	40
Tablo 10. Meme kanserinde evreleme	44
Tablo 11. Lokal İleri Meme Kanserinde Tanı	47
Tablo 12. Neoadjuvant kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi tedavi kriterleri	48
Tablo 13. Hastaların semptomları	56
Tablo 14. Fizik muayene bulguları	56
Tablo 15. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	56
Tablo 16. Ultrason / mamografide tespit edilen patolojilerin dağılımı.....	57
Tablo 17. Radyolojik olarak tespit edilen lenf nodu sayısı ve oranları	57
Tablo 18. Ultrason / mamografi'de bulunan kitle boyutu ve yüzdeleri	57
Tablo 19. Patolojik olarak tespit edilen kitle boyutları.....	58
Tablo 20. Tümörlerin hormon reseptör durumları.....	59
Tablo 21. Patolojik olarak tespit edilen lenfadenopati sayısı	59
Tablo 22. Vakaların metastaz durumu.....	60

KISALTMALAR

AD; Aksilla Diseksiyonu

BI-RADS; Breast Imaging Reporting and Data System

BRCA1; Breast cancer susceptibility gene: meme kanserine yatkınlık geni 1

BRCA2; Breast cancer susceptibility gene: meme kanserine yatkınlık geni 2

BT; Tomografi

CA; Karsinom

DKIS; Duktal Karsinoma In Situ

DM; Dijital Mamografi

İİAB; İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

KKM; Kendi Kendine Muayene

LAP; Lenfadenopati

LKIS; Lobüler Karsinoma In Situ

MB; Meme Başı

MR; Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRM; Modifiye Radikal Mastektomi

MKC; Meme Koruyucu Cerrahi

PET; Pozitron Emisyon Tomografi

PR; Progesteron Reseptörü

RM; Radikal Mastektomi

ROLL; Radyoaktif Madde İle Okkült Lezyon Lokalizasyon

RT; Radyoterapi

SLN; Sentinel Lenf Nodu

SM; Simple Mastektomi

ÖR; Östrojen Reseptörü

US; Ultrasonografi

USG; Ultrasonografik Görüntüleme

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanserleri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada ölüme sebep olur. Meme kanserlerinin %70-80'ni invazif duktal karsinomlar oluşturur. Bu çalışmanın amacı meme kanserinin erken tanısı için radyolojik görüntülerin doğru yorumlanması, doğru klinik takip, erken biyopsi, tedavinin erken başlatılması, yaşam süresini ve kalitesini artırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve son yıllardaki tarama, tanı ve tedavideki bütün gelişmelere rağmen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kadınlar için yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 1/8'dir. Kadın olmak, 30 yaşın üstünde olmak, uzun menstrüel siklusu olmak, gebe kalmamak veya 30 yaşından sonra gebe kalmak, bir memesinde kanseri olmak, yağlı ve kalorisi yüksek diyetle beslenmek, kolon ve endometriyum kanseri olmak, memede atipik hiperplazisi olmak, lobüler ve duktal karsinoma insituya sahip olmak meme kanseri açısından risk faktörleridir. Ayrıca aile hikayesi olanlarda ve BRCA-1 ya da BRCA-2 gen mutasyonu taşıyanlarda yüksek risk vardır (1).

Meme kanseri hakkındaki bilgi birikimi, meme kanserinin heterojen bir hastalık grubu olduğunu ve farklı alt gruplar için farklı yaklaşımlar gerektirdiğini göstermektedir.

3. TARİHÇE

Milattan önce 3000-2500 yılları arasında Eski Mısır'da İmhotep tarafından yazıldığı tahmin edilen tıbbi bir papirusta meme kanseri ile ilgili ilk kayıtlara rastlanmıştır. Edwin Smith'in ortaya çıkardığı bu papirusta 9 meme hastası anlatılmaktadır ve bu hastaların hepsi erkektir. İmhotep'in tanımladığı lezyonların bir kısmı travma sonrası enfeksiyona bağlı olabilir. Ancak 45.olguda kitle oluşturan ve memeyi, göğüs duvarını içine alan "soğuk" bir lezyondan bahsedilmektedir. İmhotep soğuk tümörlerin hiçbir tedaviye cevap vermediğini, ellenmemesi gerektiğini vurgulamaktadır (2). İmhotep kanamayı durdurmak için koterizasyon (kızdırılmış demir aletleri ile) ve damarları bağlama tekniğini geliştiren hekimdir (2).

Hipokrat kanlı meme başı akıntısı ile gelen meme kanserli bir hastayı tanımlamış ve menopoz ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemiştir (2).

Leonides, (M.S.100) tarihte ilk defa meme kanserini mastektomi ve aksiller küraj ile tedavi eden hekimdir. Koterizasyon ve damar bağlama tekniklerini kullanarak memeyi eksize etmiştir (3).

Galen, Hippocrates gibi bedenin 4 ana maddeden oluştuğunu ve meme kanserinin kara safranın (melankoli) memede birikmesi nedeniyle ortaya çıktığını ileri sürmüştür. Bu nedenle de memedeki tümör çıkarıldıktan sonra kanamanın durdurulmaması ve böylece kara safranın akması gerektiğini belirterek İskenderiye’li Leonides’ten daha geri bir uygulamayı savunmuştur (4).

Roma’lı Celsus (MS 30), iltihabın dört kardinal belirtisi tanımlamıştır. Ayrıca meme kanserinin 4 evresini; erken kanser, ülseriz kanser, ülserli kanser, karnabahar şeklinde ülserli kanser şeklinde tanımlamış ve adeta bugün TNM sınıflamasında T1, T2, T3, T4 tümörleri tarif etmiştir. Celsus, erken kanser dışındaki meme kanserlerine cerrahi uygulanmaması gerektiğini savunmuştur (2).

3.yüzyılın ortalarında Hıristiyan olduğu için Sicilya yöneticisi tarafından işkenceye tabi tutulmuş ve her iki memesi kılkaçlarla koparılmış olan St.Agatha ortaçağ süresince meme hastalıklarının azizesi olarak kabul edilmiş ve iyileşmek için kadınların St.Agatha’ya dua etmeleri istenmiştir (2,3).

Kadavra üzerinde çalışarak ilk anatomi kitabını yazan Padua okulundan Andreas Vesalius, meme kanseri için mastektomi tavsiye etmiş ve kanamayı durdurmak için koter değil dikişler kullanılmasını önermiştir (2).

16.yüzyılın başlarında yaşamış olan ve devrinin en büyük cerrahı olarak kabul edilen Ambrose Pare, yüzeysel ve küçük tümörlerin sadece eksizyon ile tedavi edilebileceğini ancak büyük tümörlere kurşun plakalar koyarak dolaşımının yavaşlatılması gerektiğini bildirmiştir. Aksiller lenf nodüllerin memedeki tümör nedeni ile büyüdüğünü fark ederek bunların çıkarılması gerektiğini belirtmiştir (2).

1757’de Henri LeDran’ın meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebileceği esasına dayanan tezi yayınlanmıştır. Bu tez Galen’in meme kanserini “humoral” etkenlerle açıklayan tezinin sonu olmuştur (3,4).

W.Fabry ve J.Schultes, 16.yüzyılın sonlarında yazdıkları kitaplarında meme ameliyatının bütün teknik safhalarını detaylı bir şekilde anlatmışlardır. 17. ve 18.yüzyıl Avrupa’sında kanama ve infeksiyonlar nedeni ile meme ameliyatları tehlikeli ve ölümcül kabul edilmiş ancak deneyimli cerrahlar tarafından yapılması önerilmiştir. Bu dönemde

memenin ve aksiller lenf nodüllerinin anatomisi ve ilişkisi anlaşılmış ve kanser ameliyatları sırasında çıkarılması kabul görmüştür. Paris’te bu dönemde J.L.Petit, B.Perilhe ve R.Wiseman memeyi, aksiller lenf bezlerini ve pektoral kası birlikte çıkaran ve yarayı primer olarak kapatan cerrahlardır (2.3.4).

C.Tiersch ve W.Von Waldeyer metastazın, ana tümörden ayrılan hücreler tarafından oluşturulduğunu saptamışlardır. C.Moore meme ve aksilla lenf nodüllerinin “en bloc” çıkarılmasının hastalığın yaygınlaşmasını engelleyeceğini savunmuş. W.M.Bank bu kuralı her hastada uygulamıştır. E.Kuster, R.Von Volkman, L.Heidenhain, S.W.Gross meme, pektoral fasya ve kas ile birlikte aksiller içeriğin çıkarılması gerektiğini savunmuşlardır (2.3.4).

W.S.Halsted, Alman cerrahların meme ameliyatlarını yakından incelemiş, Lister’nin antisepsi çalışmalarından etkilenmiş ve 1894’de Baltimor Johns Hopkins hastahanesinde oluşturduğu ameliyathanesinde radikal mastektomilerini (RM) uygulamıştır. Halsted RM’inde prensip olarak meme, üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar ile aksiller doku bir bütün olarak çıkarılarak cilt defekti greft ile kapatılmaktadır. C.D.Haagensen radikal mastektominin hem sadık bir uygulayıcısı hem de en ciddi kritikçisi olmuştur. Newyork Presbyterian hastahanesinde memenin fizik muayenesini standardize etmiş, Colombia klinik sınıflamasını oluşturmuş ve inoperabilite kriterlerini koyarak RM’nin lüzumsuz yere uygulanmasını engellemiştir. Bu çalışmalar TNM sınıflamasının esasını oluşturmuş ve 1954’de International Union Against Cancer ilk TNM sınıflamasını yapmıştır (3).

RM tekniği, W.S.Handley’in meme kanserinin merkezden LN’lerine doğru lenf yolları içinden sentrifugal olarak “permeasyon” yolu ile yayıldığı teorisi ile desteklenmiş ve Halsted’den sonra yaklaşık 80 yıl süre ile dünyanın hemen hemen her yerinde uygulanmıştır.

C.Roentgen, 1895’de X ışınlarının dokuya penetre olduğunu ve kanser hücrelerini öldürdüğünü saptadı. 1896’da hem Amerika’da hem de Almanya’da meme kanseri olguları X ışınları ile tedavi edilmeye çalışıldı. 1895 yılında Pierre ve Marie Curie’nin radyumu keşfinden 30 yıl sonra Londra’da G.L.Keynes operabl meme kanserlerini ameliyat öncesi veya sonrası iyonize radyasyon ile tedaviye başladı (2,3).

1905’de H.Starling’in hormonları tanımlamasından sonra meme kanserinin tedavisine ilave edilen hormon ablatif ameliyatların yerini östrojenin yapımını veya etkileri azaltan veya yok eden preparatlar almıştır. LHRH antagonistleri, östrojen reseptör modülatörleri (tamoxifen) ve aromataz inhibitörleri gibi. Östrojen ve progesterin reseptörlerinin 1967’de E.Jensen tarafından keşfi hormonal tedaviden yararlanabilecek hastaların saptanmasını sağlamıştır (3).

Londra’da D.H.Patey ve R.S.Handley, “major pektoral kas tümör tarafından istila edilmedikçe çıkarılmamalı” tezini ortaya atmış ve modifiye radikal mastektomi tekniğini geliştirmiştir. Böylece RM’nin neden olduğu büyük deformitelerin kısmen de olsa önüne geçilmiştir (2).

Mammografi meme kanserinin erken tanısını sağlayan en önemli keşiftir. A.Salomon Almanya’da 1913’de, S.L.Warren Newyork’da ilk mammografi denemelerini yapmışlar ancak R.Egan’ın yumuşak doku tekniğini geliştirmesinden sonra yaygın olarak kullanıma girmiştir. Ultrasonografi 1950’li yıllarda, ışın vermeden birçok lezyonun saptanmasını sağlayan bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmış, bunu manyetik rezonans görüntülemesi ve Pet Scan gibi daha sofistike yöntemler izlemiştir (2,3).

Yirminci yüzyılın ortalarında radikal cerrahi karşıtları çoğalmıştır. Danimarka’dan Kaae ve Johansen, Edinburg’dan McWhirter basit mastektomi + aksiller ışınlamayı savunmuşlardır (2).

Cleveland’den G.Crile, geniş cerrahi girişimlerin ölüm oranlarını azaltmadığını ileri sürerek sadece tümör ve aksiller lenf bezlerinin çıkarılması esasına dayanan konservatif cerrahiye savunmuş ve uygulamıştır (3).

Gray, 1939’da meme kanserinin erken lenfatik yayılmasının permeasyon yolu ile değil embolizasyon ile olduğunu kan damarları yolu ile yayılmanın uzak metastazlardan sorumlu olduğunu ileri sürmüştür (3).

Pittsburg’dan B.Fisher yaptığı uzun araştırmalardan sonra meme kanseri ile ilgili birçok teorinin yanlış olduğunu ileri sürmüştür. B.Fisher’e göre meme kanseri sistemik bir hastalıktır ve hastalığın nasıl seyredeceği beden ile kanser arasındaki biyolojik savaş sonucu belirlenir. Dolayısıyla yapılacak lokal tedavilerin şekli ve büyüklüğü şifa oranını etkilemez, sistemik tedavilerin uygulanması gerekir (3).

Bu görüş çok sayıda kontrollü randomize çalışma yapılmasını sağlamış ve kemoterapinin önünü açmıştır. Birinci Dünya Savaşında kullanılan hardal gazının kemik iliği depresyonu yaptığının anlaşılması bugün uygulanan modern kemoterapinin temelini atılmasını sağlamış, böylece B.Fisher’in “etkili sistemik tedavi” önerisi gerçekleştirilmiştir (2).

Meme kanseri cerrahisinin yapılan çok sayıda randomize çalışma ile MRM ve meme koruyucu cerrahi ile eşit sonuçlar sağladığının gösterilmesinden sonra aksillanın tedavisi de gözden geçirilmiştir. Giderek daha çok sayıda hastaya erken dönemde tanı konulması aksiller lenf nodülü tutulumunu azaltmış ve rutin aksiller disseksiyonu tartışılır hale getirmişti. Guiliano,

1994’de meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodulü (SLN) biopsisinin sonuçlarını ve tekniği yayınlamış, bu tarihten sonra pek çok merkez SLN biopsi yapmaya başlamıştır (1).

4. MEMENİN ANATOMİSİ

Erişkin bir kadında meme dokusu, göğüs ön duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (5). Memeler 2. ile 7. kaburgalar arasında yer alırlar. İçte sternumun medialinden dışta ön ve orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar.

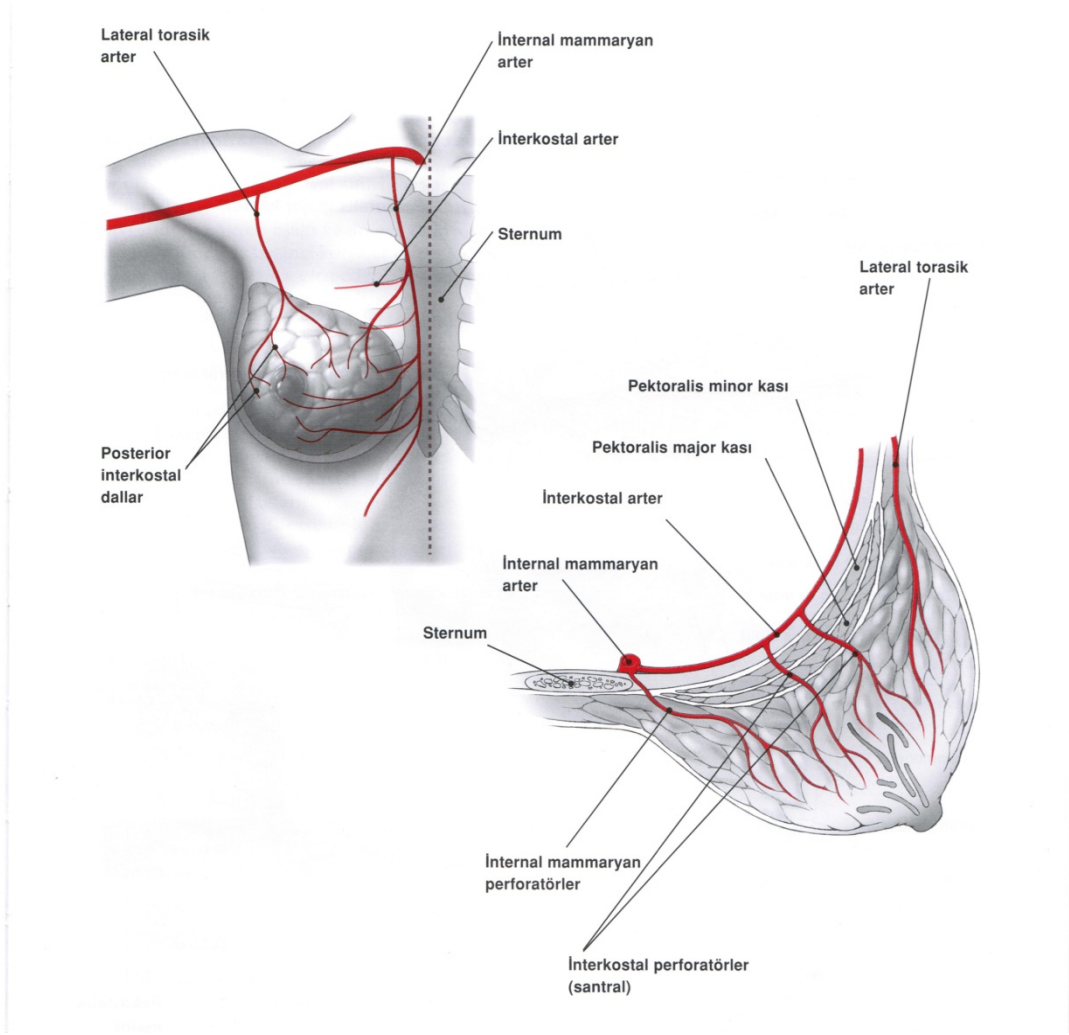
Memenin üst-dış kadrani, diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler eleman içerdiği için bu kadranda meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru olan uzantısına “Spence’nin aksiller kuyruğu” adı verilir. Bu yapı meme dokusunun derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya uzanmasıyla oluşur. Memede oluşan tüm fizyolojik aksiller kuyrukta da kendini gösterir.

Memenin çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı 5-7 cm.dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gram, laktasyonda ise 400-500 gram kadardır (5). Memenin çapı ve sınırları, kadından kadına değişebileceği gibi aynı kadında gebelik, emzirme, şişmanlama, zayıfama ve yaşlılık nedeniyle farklılık gösterebilir. Memenin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdiğinden koyu renklidir. Rengin koyuluğu, östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (6). Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri vardır. Kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur. Montgomery bezleri areolada küçük kabartılar halinde görülürler.

4.1.Memenin Arterleri

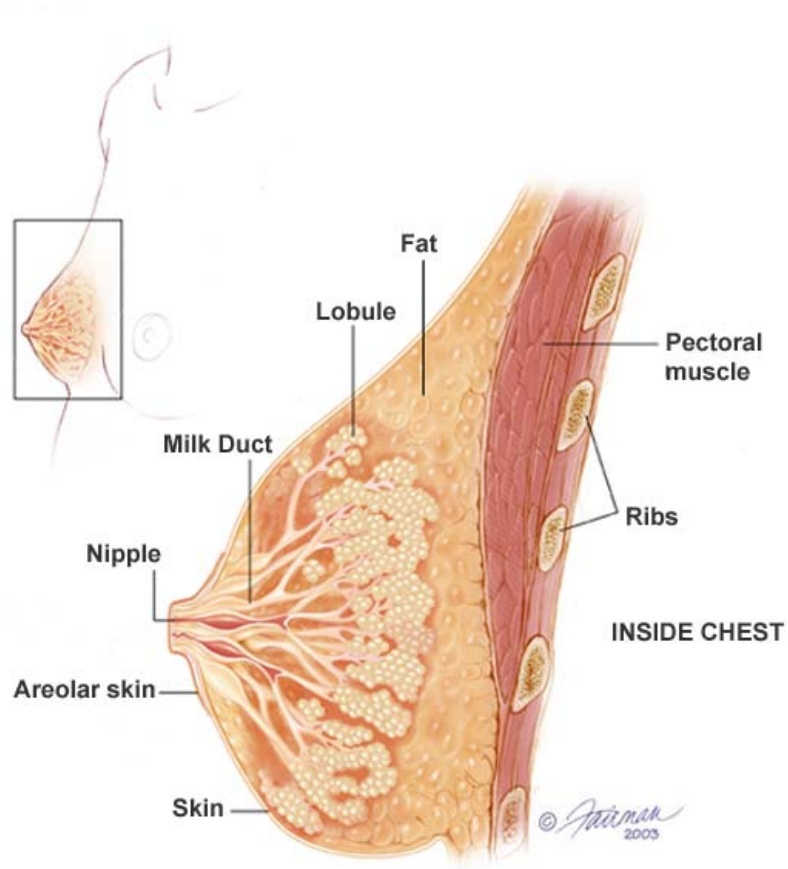
Memenin arteryel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları aşağıda belirtilmiştir.

Şekil 1. Memenin Arterleri



- 1) İnternal mammaryan arterin (İnternal Torasik Arter) ön perforan dalları
- 2) Lateral torasik arter (Eksternal Mammary Arter)
- 3) Torakoakromial arterin pektoral dalı
- 4) Üst torasik arter (Supreme Torasik Arter)
- 5) Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
- 6) Subskapuler arter
- 7) Torakodorsal arter (7-9)

Şekil 2. Meme Anatomisi



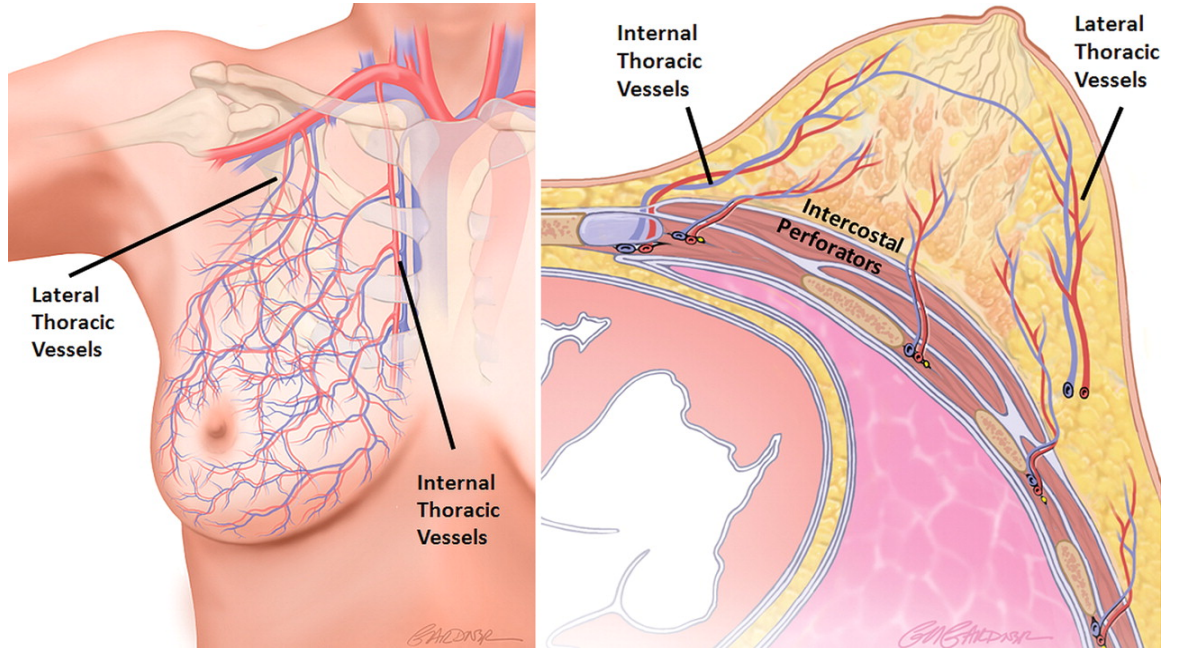
4.2. Memenin Venleri

Meme üzerindeki yüzeysel subkutanöz venler yüzeysel fasyanın hemen altındadır ve çok belirgindir. Yüzeysel venler özellikle kızıl ötesi ışık altında alınan fotoğraflarla incelenmiş, transvers ve longitudinal tip olmak üzere iki esas tip tarif edilmiştir (10). Memenin ve göğüs duvarının kanını taşıyan üç derin ven grubu mevcuttur (8,11).

- 1) İnternal mammary venin perforan dalları,
- 2) Aksiller ven,
- 3) İnterkostal venler.

Memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında ilişki bulunması, meme kanserinde ortaya çıkan vertebra metastazlarının oluşmasının izahı bakımından önemlidir (8). Batson teorisine göre memenin bir kısım venöz kanını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz pleksuslar arasında ilişki mevcuttur (12). Bundan dolayı venöz kan ile memeden gelen tümör hücreleri doğrudan vertebral venöz pleksusa geçebilir. Bu venöz sistemde valv mevcut değildir ve kemiklerde metastaza neden olabilirler.

Şekil 3. Memenin Venöz Sistemi



4.3. Memenin Lenfatik Sistemi

Memenin lenfatik sistemi meme kanserinin yayılması bakımından taşıdığı önem nedeniyle meme anatomisinin en önemli kısmını oluşturur. Memenin lenfatikleri 2 grup altında incelenebilir:

- 1) Yüzeysel lenfatikler (deri lenfatikleri)
- 2) Derin lenfatikler (parankimal lenfatikler)

4.3.1. Memenin Yüzeysel Lenfatikleri

Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Deride başlıca 2 lenf ağı mevcuttur:

- 1) Subepitelyal veya papiller pleksus
- 2) Subdermal lenfatik pleksus

Memenin subepitelyal lenfatik pleksusu ile vücudu örten derinin subepitelyal lenfatikleri arasında yakın bir ilişki vardır. Lenfatik kanallar valv içermedikleri için lenf akımı herhangi bir yöne doğru olabilir. Subepitelyal lenfatik damarlar vertikal lenfatikler yoluyla subdermal lenfatik damarlara bağlıdırlar. Subdermal lenfatiklerin valvleri bulunduğundan lenf akımı tek yönlüdür. Areolanın altında subareoler pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Subareoler pleksus, meme başı ve areolanın lenfatik drenajını sağlar. Subepitelyal ve subdermal pleksusla vertikal lenf damarları vasıtasıyla bağlantı içindedir. Memenin yüzeysel

lenfatikleri, esas olarak derin lenfatikler aracılığı ile aksiller lenf nodüllerine, sekonder olarak da mamma interna lenf nodülleri ile subklaviküler lenf nodüllerine drene olur.

4.3.2 Derin Lenfatikler

Memedeki lenfatik akımın esas yönü hakkında bugün kabul edilen görüş, meme içindeki lenf akımının derin subkütanöz ve meme içindeki lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve mamma interna lenf nodüllerine doğru olduğudur. Hultborn ve ark. meme içine “Radyoaktif Altın” injeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler ve memedeki lenfin yaklaşık % 97’sinin aksiller nodüllere ve %3’ünün internal meme zincirine aktığı sonucuna varmışlardır (13).

4.3.3 Aksiller Lenf Yolu

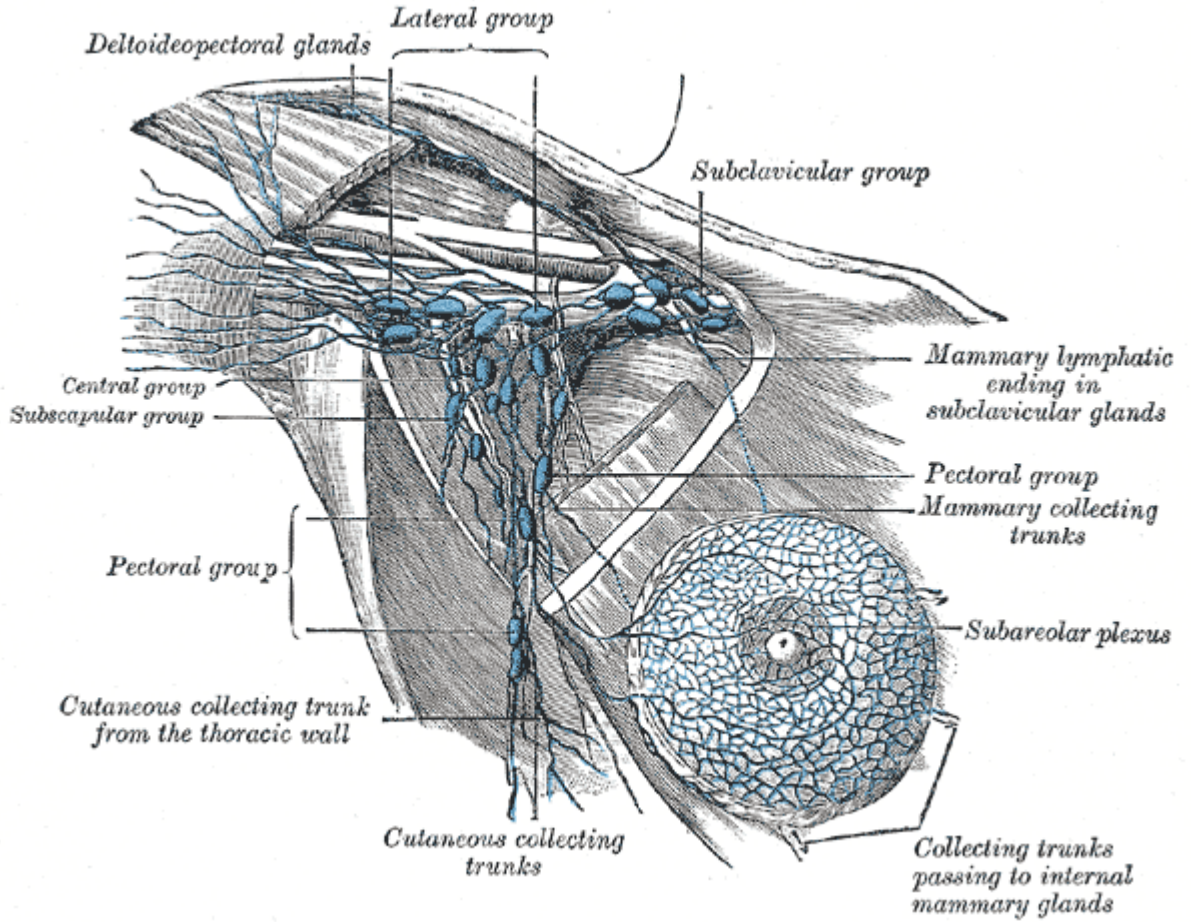
Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Bütün aksiller nodüller, lenfatik trunkuslar vasıtasıyla birbirlerine bağlıdır. Lenf, bu trunkuslar yoluyla aksilla apeksindeki subklaviküler nodüllere ulaşır. Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ila 40 arasında değişir (14).

Lenfatik sistem bir bütün oluşturmasına karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir (15).

1. Eksternal meme nodülleri: Lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarının altında bulunur. Bu lenf nodüllerinden çıkan efferent lenfatikler büyük ölçüde santral lenf nodüllerine ve kısmen de subklaviküler lenf nodüllerine giderler.

2. Skapuler nodüller: Bu nodüller subskapular venin aksiller trunkustan çıktığı noktadan bu damarların latissimus dorsi kası ile birleştiği yere kadar ulaşır ve lateral göğüs duvarında bulunurlar. İnterkostobrakial sinir (2. interkostal sinir) ve latissimus dorsi kasını innerve eden torakodorsal sinir skapuler nodüllerin içinden geçerek seyredirler. Aksiller disseksiyon esnasında; bu sinirleri kendilerine komşu olan ve metastaz içerme olasılığı bulunan lenf nodüllerinden ayırarak korumaya çalışmak gereksizdir. Zira sinirlerin ameliyat esnasında kesilmesi önemli bir sakatlığa neden olmaz.

Şekil 4. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodülleri.



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

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

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

6. Subklavikuler nodüller: Bu lenf nodülü grubu aksillanın en tepesinde torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur. Haagensen'e göre subklavikuler lenf nodüllerinde metastaz varsa olgu "inoperablrdır" ve radikal bir ameliyat yapmak mümkün değildir (16).

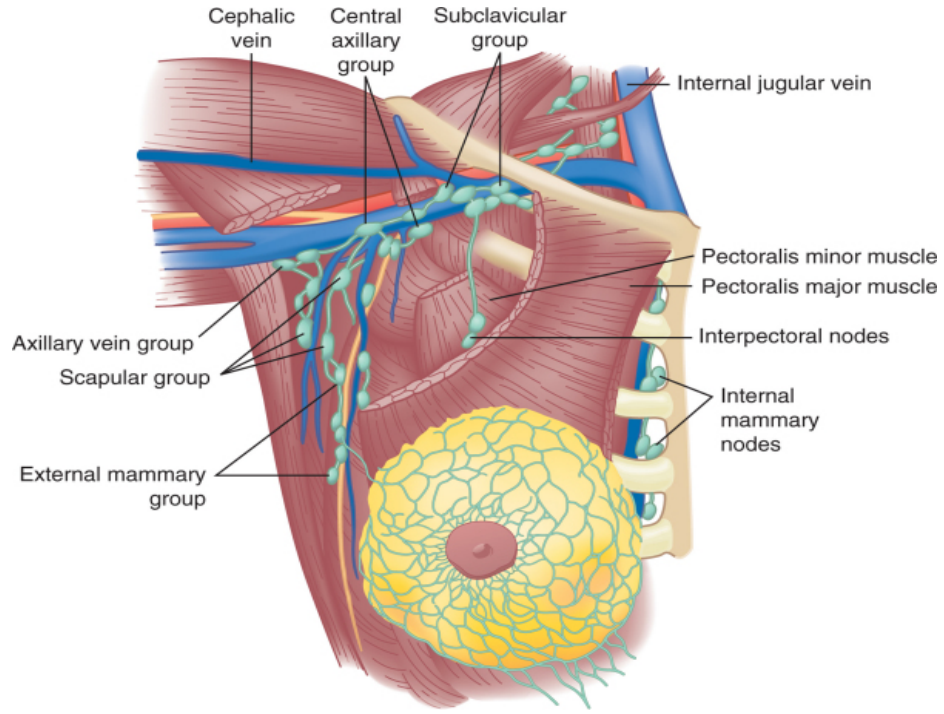
Cerrahi bakışla aksillar lenfnodülleri üç gruba ayrılmıştır:

Level I (aşağı aksilla): Pektoralis minor kasının dış kenarının lateralindeki lenf nodüllerini,

Level II (orta aksilla): Pectoralis minor kasının iç ve dış kenarları arasındaki lenf nodülleriyle interpektoral lenf nodüllerini,

Level III (üst aksilla): Subklavikuler, apikal lenf nodülleriyle pectoralis minor kasının medial kenarının iç tarafında bulunan lenf nodüllerini içerir.

Şekil 5. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodülleri.

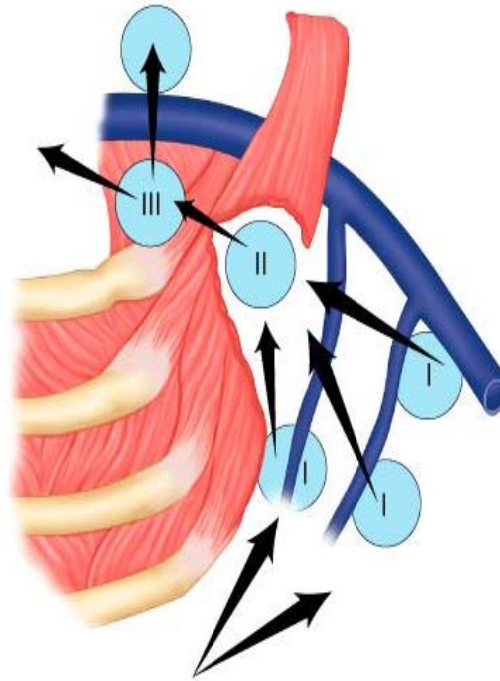
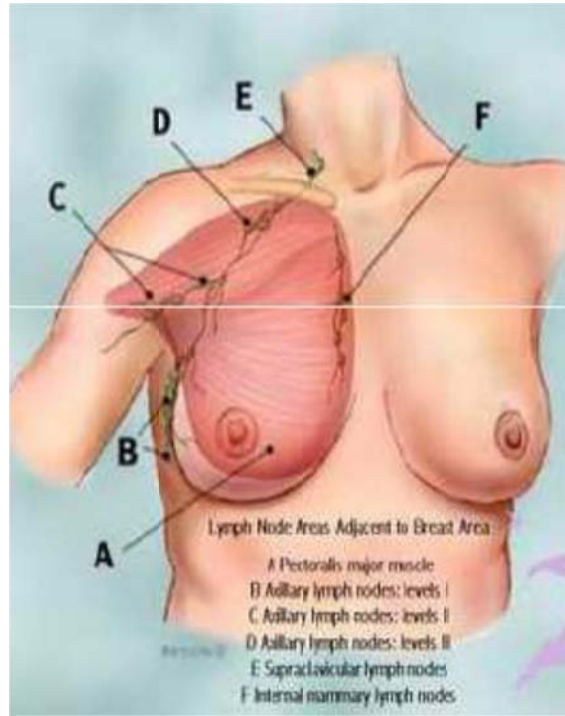


4.3.4. Mammaria İnterna Lenf Yolu

Mammaria interna lenf yolu, diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır (8). Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki yerlerden lenf akımı olur:

- 1) Ligamentum falsiform yoluyla karaciğerin ön ve üst kısmından,
- 2) Diyafragmanın ön kısmından,
- 3) Rektus abdominus kasının üst kısmından,
- 4) Rektus kılıfından,
- 5) Meme glandının alt-iç kadranından.

Şekil 6. Aksiler lenf nodüllerinin I. II. III Seviyelerinin Görünümü



4.4. Aksilla

Aksillanın şekli, yüzleri birbirine eşit olmayan bir piramide benzer (17). Bu piramidin ön, arka ve iç olmak üzere üç yüzü ve aksillayı kapatan cildin oluşturduğu bir de tabanı vardır. Piramidin tepesi nokta şeklinde kapalı bir yer değildir. Burada servikoaksiller kanal olarak isimlendirilen bir açıklık bulunur. Kola giden damar ve sinirler, boyun bölgesinden bu kanaldan geçerek gelirler. Aksillanın ön duvarı cerrahi anatomi bakımından

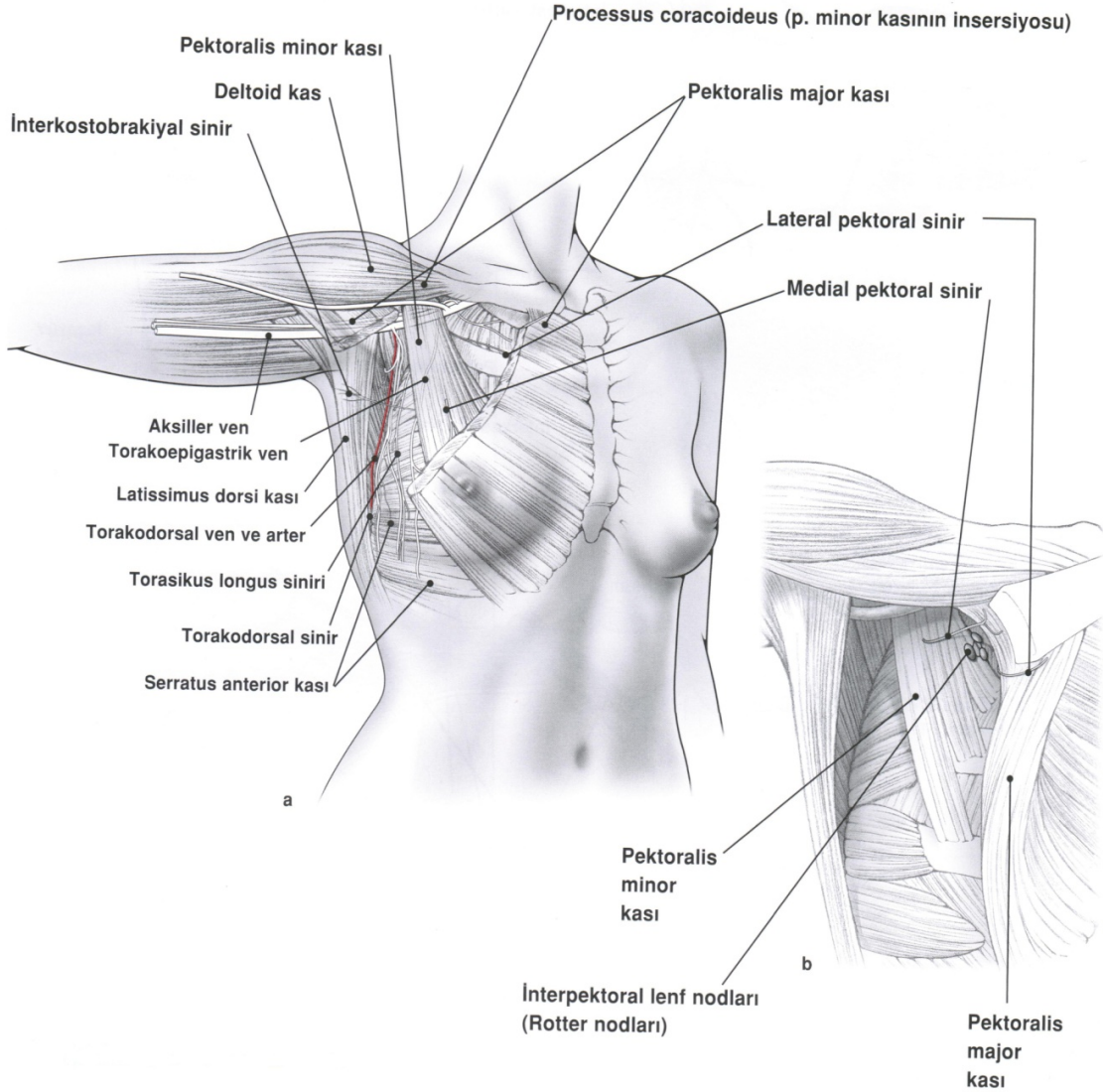
önemlidir. Pectoralis major ve minör kasları ile bu kasların fasyaları ön duvarı oluşturur. Pectoralis major kası sternumun ön yüzünden başlar ve arkasında kostakorakoid fasya ile çevrelenmiş olan pektoralis minör kası bulunur. Aksillanın tam bir disseksiyonu için daima kesilmesi gerekir (8). Aksiller boşluğun iç duvarı, kostalar, interkostal kaslar ile serratus anterior kasının 4. ve 5. parçaları tarafından oluşturulur. Aksillanın arka duvarı esas olarak subskapuler ve latissimus dorsi kasları tarafından oluşturulur. Latissimus dorsi kası mastektomide aksiller disseksiyonun sınırını göstermesi bakımından da önem taşır.

Aksillada, aksiller damar-sinir demeti (aksiller arter, ven ve brakial pleksus) ve bunlardan ayrılan yan dallar, korakobrakial kas, biceps braki kasının birleşik tendonları, interkostal aralıktan gelen damar ve sinirler, meme dokusunun aksiller uzantısı (Spence kuyruğu), lenf nodülleri ile bütün bu yapıları saran gevşek, göze ve yağlı bir doku bulunur (8,17).

Aksiller ven cerrahi bakımdan çok önemlidir. Zira aksiller disseksiyon esnasında aksiller veni çevreleyen fibröz kılıfın ve bu kılıf içinde bulunan lenf nodüllerinin birlikte çıkarılması gerekir. Aksillada brakial pleksustan iki önemli yan dal ayrılır. Bunlar; serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir (n.torasikus longus, Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden torakodorsal sinirdir. Bu sinir aksiller disseksiyon esnasında dikkatli bir şekilde korunmalıdır. Sinirin kesilmesi serratus anterior kasının felcine ve “Scapula Alata” durumunun ortaya çıkmasına neden olur.

Torakodorsal sinir ise latissimus dorsi kasına ulaşır. İnterkostal aralıklardan memeye gelen sinir ve damarlar 1, 2, 3. ve 4. interkostal damar ve sinirlerin lateral perforan dallarıdır. Birinci interkostal sinirin lateral cilt dalı yoktur. İkinci interkostal sinirin lateral cilt dalı oldukça büyüktür ve aksillanın gevşek, göze ve yağlı dokusu içinden geçtikten sonra “interkostobrakial sinir” adını alır ve kolun iç tarafının cildini innerve eder. Bu sinir de mastektomi sırasında kesilmektedir (8,17).

Şekil 7. Meme cerrahisinde dikkat edilecek sinir ve yapılar.



5. MEME KANSERİ

Meme malign tümörlerinin önemli bölümünü oluşturan adenokarsinomların memenin terminal duktal lobuler ünitesinden köken aldığı kabul edilmektedir. Skuamöz hücreli karsinom, phyllodes tümör, sarkom ve lenfoma gibi adenokarsinom dışı diğer malign tümörler ise meme kanserlerinin %5’den azını oluşturmaktadır.

Histolojik olarak meme kansinimleri in situ ve invaziv kansinimler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İnsitu kansinimde malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, invaziv (infiltratif) kansinimde neoplastik hücreler

bazal membranı aşarak stromaya invazyon gösterir. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir.

İnvaziv meme karsinomları morfolojik olarak birbirinden farklı fenotipik özellikler gösterebilen tümörlerdir ve bunların bazılarının klinik ve prognostik açıdan karakteristik özellikleri vardır. Histopatolojik sınıflamada, tümör hücrelerinin sitolojik özellikleri yanı sıra oluşturdukları yapısal paternler de göz önüne alınmaktadır. İnvaziv karsinoma değişik oranlarda insitu komponent eşlik edebilmektedir. Bu iki komponentin morfolojik özellikleri her zaman birbiri ile paralellik göstermeyeceğinden invaziv komponentin tip tayini insitu komponentten bağımsız olarak yapılmalıdır. Günümüzde meme karsinomlarının histolojik sınıflamasında en çok Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen sınıflama kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Meme kanserinin histolojik sınıflaması (WHO Sınıflaması).

1. In situ karsinom - In situ duktal karsinom - In situ lobuler karsinom
2. İnvaziv karsinom - İnvaziv duktal karsinom - İnvaziv lobuler karsinom - Tubuler karsinom - İnvaziv kribriform karsinom - Medüller karsinom - Müsinöz karsinom - İnvaziv papiller karsinom - İnvaziv mikropapiller karsinom - Apokrin karsinom - Sekretuar (juvenil) karsinom - Adenoid kistik karsinom - Metaplastik karsinom - Nöroendokrin karsinom - İnflamatuar karsinom

5.1. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

5.1.1. Duktal Karsinoma In Situ (DKIS)

Intraduktal karsinoma insitu, eksizyonel biyopsi ile tedavi edilebilen, hastaların %30-35'inde 10 yıl içinde rekürrens ya da invaziv duktal karsinoma'ya progresyon potansiyeli olan non invaziv bir lezyondur. Noninvaziv duktal meme kanserinin histolojik subtiplerinin

prognozu hususunda araştırmacılar arasında fikir ayrılıkları vardır. DKIS'in komedo tipi, yüksek nükleer grade'e, yüksek Thymidine Labeling Index (TLI) ile mikroinvazyon kapasitesine, yalnız tılektomi (geniş tımör eksizyonu) yapıldığında en sık lokal rekürrense sahip olan ve en sık rastlanan alt tipidir. Diğer subtipler sıklık sırasına göre; papiller, mikropapiller (multisentrisitesi en yüksek ve memenin büyük bir bölümünü işgal edebilecek kadar diffüz olabilen tip), kribriform ve solid tiptir (18).

5.1.2. Lobüler Karsinoma In Situ (LKIS)

Memenin lobüllerindeki epitel hücrelerinin noninvaziv, anormal proliferasyonudur. Menapoz sonrası lobüllerin atrofiye uğraması nedeniyle LKIS genellikle premenapozal dönemde görülür. Çođu nonpalpabl olup, mamografik olarak da gözden kaçma ihtimali yüksektir. Bu yüzden genellikle tesadüfen tanı konur. Multisentrik ve sıklıkla bilateraldir (20). Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını, non-invazif karsinomların ise %30- 50'sini oluşturur. Olguların %30-40'ında bilateral, %70'inde multisentriktir (19).

5.1.3. İnvaziv Duktal Karsinom (Spesifik Olmayan Tip)

İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen tipidir (%70-80) ve diğer alt tiplerden herhangi birine ait spesifik özellikleri taşımayan geniş bir grubu oluşturur. Makroskopik olarak olguların çoğu sert kıvamlı, düzensiz sınırlı, kesit yüzeyi sarımsı-gri renkte ve kumlu görünümde olup çevre meme dokusuna doğru yıldızsı uzantılar gösterir.

Kitlenin santral bölümünde elastatik stromanın oluşturduğu beyaz renkli noktasal odaklar veya çizgiler bulunabilir. Özellikle büyük boyutlu tümörlerde nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon görülebilir. Bu tümörlerin yoğun fibröz stromaya sahip formları önceleri "skirrü karsinom" olarak isimlendirilmişse de, günümüzde ayrı bir mikroskopik tip olarak tanımlanmamaktadır. Bu tümörlerin mikroskopik özellikleri oldukça değişkenlik göstermektedir. İyi diferansiye tümörler, minimal hücresele atipi gösteren tubuler yapılardan oluşurlar ve bu nedenle sklerozan adenozis, radial skar gibi benign psödoinfiltratif lezyonlar ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabilirler. Bu tür invaziv duktal karsinomlar, tipik olarak pozitif östrojen ve progesteron reseptör cevabı gösterirken HER-2/neu (c-erbB-2) overekspresyonu göstermezler. Az diferansiye invaziv duktal karsinomlar ise, büyük-pleomorfik hücrelerden oluşan irili ufaklı kitleler şeklindedir ve hormon reseptör ekspresyonu daha az, buna karşın HER-2/neu overekspresyonu daha fazladır. İnvaziv duktal karsinomların çoğu bu iki grup arasında kalan orta derecede diferansiye formlardır. Duktal karsinomda tümör hücreleri, genel

olarak lobuler karsinom hücrelerine göre daha büyük ve pleomorfik, geniş sitoplazmalı ve nukleoller daha belirgindir.

Olguların %60'ında kalsifikasyon ve nekroz görülür. Özellikle az diferansiye formlarda yaygın nekroz sonucu psödokist gelişebilir. Stromadaki lenfoplazmositer hücre yanıtı ve desmoplazi değişkenlik gösterebilir. İltihabi hücre yanıtı fazla olan tümörlerin medüller karsinomlar ile karıştırılmaması gereklidir.

İnvaziv duktal karsinomların %70-80'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15-30'unda HER-2/neu ekspresyonu pozitifdir (21).

5.1.4. Yaygın İnsitu Komponent İçeren İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv karsinomlardaki insitu duktal karsinom komponenti oldukça değişkendir ve olguların çoğunda insitu ve invaziv komponentin grade'leri birbiri ile paralellik göstermektedir. Eğer tümör içinde veya çevresinde invaziv tümörün %25'inden fazlasını oluşturan insitu duktal karsinom var ise “yaygın insitu komponent içeren invaziv duktal karsinom” olarak isimlendirilir. Bu durum özellikle meme koruyucu cerrahi uygulanmış olgularda lokal nüksler açısından önem taşımaktadır (21).

5.1.5. İnvaziv Lobuler Karsinom

Tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturmaktadır ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha sık görülmektedir. Diğer invaziv meme karsinom tiplerine göre daha yüksek oranda bilateral ve multifokal olma özelliğine sahiptirler.

Makroskopik olarak sert kıvamlı düzensiz sınırlı kitle oluşturabildikleri gibi, bazen de belirgin bir kitle olmaksızın sınırları belirsiz bir indürasyon şeklinde görülebilirler. İnvaziv lobuler karsinomun klasik tipinde kohezyon yetenekleri az olan küçük, dar sitoplazmalı uniform hücreler, tek sıralı hücre dizileri oluşturmakta ve normal duktuslar çevresinde konsantrik dizilim göstermektedir. Solid tip invaziv lobuler karsinomda yukarıda tanımlanan tipik lobuler karsinom hücrelerinin diffuz üremesi gözlenirken alveolar tip invaziv lobuler karsinomda 20 veya daha fazla hücreden oluşan yuvarlak hücre kümeleri görülür. Tubulolobuler varyant, invaziv lobuler karsinomun iyi diferansiye formudur ve klasik invaziv lobuler karsinom alanları yanı sıra mikrotubuler yapılar da içerir. Pleomorfik tip invaziv lobuler karsinomda klasik infiltrasyon paternini oluşturan hücreler iri ve pleomorfik görünümündedir.

Histolojik alt tipler invaziv lobuler karsinomun prognozunu belirlemektedir. Klasik tipe göre tubulolobuler tip daha iyi, pleomorfik ve solid tip ise daha kötü prognoz gösterir.

Diğer meme kansinimleri ile karşılaştırıldığında, invaziv lobuler kansinomun farklı bir metastaz paterni vardır. Periton, retroperiton, kemik, leptomeninks, gastrointestinal sistem, overler ve uterusu metastaz sıktır. Buna karşın akciğer ve plevra metastazı daha az görülmektedir. İnvaziv lobuler kansinomların %70-95'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde ise progesteron reseptörü pozitifdir. Pleomorfik tip dışında HER-2/neu ekspresyonu genellikle negatifdir (21).

5.1.6. Tubuler Kansinom

Meme kansinomlarının %2'sini oluşturmaktadır. Ancak günümüzde mamografinin tarama amaçlı kullanımı ile yeni tekniklere bağlı olarak, 1 cm'den küçük tümörlerin erken teşhisinin artmış ve bu tümörlerin %10'unun tubuler kansinom olduğu gösterilmiştir. Tubuler kansinomların %10-56'sı aynı memede multifokal, %9-38'i bilateral yerleşim gösterir. Tubuler kansinomlar genellikle 1 cm'den küçük, makroskopik olarak düzensiz sınırlı, çevreye doğru yıldızsı uzantıları olan sert kıvamlı kitle oluştururlar. Histopatolojik incelemede sellüler stroma içinde küçük, uniform hücrelerin oluşturduğu tubul yapıları görülür ve bu nedenle sklerozan adenozis ve radial skar gibi benign lezyonlar ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabilir. Ancak tubuler kansinomdaki tubuler yapılar myoepitelyal hücre içermediğinden ayırıcı tanı güçlüğü çekilen olgularda myoepitelyal belirleyiciler (smooth muscle actin gibi) ile yapılacak immunhistokimyasal boyama ile benign sklerozan lezyonlardan ayırd edilmeleri mümkün olabilir.

Bu tümörlerin %90'ında östrojen reseptörü, %75'inde progesteron reseptörü pozitif, %95'inden fazlasında ise HER-2/neu ekspresyonu negatifdir. Tubuler kansinomda prognoz çok iyidir ve multifokal olgular dışında aksiller metastaz genellikle %10'dan azdır (21).

5.1.7. İnvaziv Kribriform Kansinom

İnvaziv kansinomların nadir görülen bir tipi olup tubuler kansinom gibi çok iyi prognoza sahiptir. Tümöral kitle 1-3 cm çapında, sert kıvamlı, düzensiz sınırlıdır ve çevreye doğru yıldızsı uzantıları vardır. Mikroskopik incelemede hafif ya da orta derecede pleomorfizm gösteren hücrelerin oluşturduğu kribriform yapılar görülür. Olguların %80'inde kribriform paternde insitu duktal kansinom tümöre eşlik etmektedir. Genellikle östrojen ve progesteron reseptörü pozitif, HER-2/neu ekspresyonu negatifdir (21).

5.1.8. Müsinöz (Kolloidal) Karsinom

Az görülen bir tip olup meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturur. Daha çok ileri yaş kadınlarda görülür ve prognozu iyidir. Makroskopik olarak yumuşak kıvamlı ve iyi sınırlıdır, kesit yüzeyi parlak ve jelatinöz görünümündedir. İyi sınırlı olmaları nedeni ile klinik, radyolojik ve makroskopik olarak benign meme lezyonlarını taklit edebilirler. Histopatolojik incelemede geniş ekstrasellüler müsin gölleri içinde yüzen uniform hücrelerden oluşan küçük hücre adaları ve glandüler yapılar görülür. Hormon reseptörleri genellikle pozitif, HER-2/neu ekspresyonu ise negatiftir (21).

5.1.9. Medüller Karsinom

Meme karsinomlarının %1-5'ini oluşturur. Bazı araştırmacılara göre, tanı kriterlerine tam uyulduğu takdirde bu oran %1'in altına düşmektedir. Medüller karsinom daha çok 50 yaş altındaki kadınlarda ve BRCA1 genini taşıyanlarda görülür. İyi sınırlı, yumuşak kıvamlı kitle oluştururlar ve bu nedenle klinik ve radyolojik olarak fibroadenom gibi benign meme lezyonu olarak yorumlanabilirler. Medüller karsinom tanısı için iri, veziküler ve pleomorfik nükleuslu, belirgin nükleollü tümör hücrelerinin oluşturduğu sinsisyal büyüme paterninin tümörün %75'inden fazlasını oluşturması gereklidir. Tümörde desmoplazi, glandüler yapılanma ve insitu karsinom yoktur veya minimaldir.

Tümör içinde ve çevresinde yoğun lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu izlenir ve tümör çevre meme dokusu ile ekspansif bir sınır oluşturur. Yüksek nükleer grade, artmış mitotik aktivite ve hormon reseptör ekspresyonunun yokluğuna karşın medüller karsinom invaziv duktal karsinoma göre biraz daha iyi prognoza sahiptir. HER-2/neu overekspresyonu genellikle yoktur.

Sinsisyal büyüme paterni gösteren, ancak medüller karsinomun diğer histopatolojik özelliklerinin tümünü içermeyen tümörler "atipik medüller karsinom" olarak isimlendirilmektedir. Birçok araştırmacı, bu grup tümörlerin medüller karsinom gibi herhangi bir prognoz üstünlüğünün olmadığını ve bu terimin kullanılmasının sakınca doğurabileceğini ileri sürmektedir (21).

5.1.10. İnvaziv Papiller Karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının nadir görülen bir tipidir. Makroskopik olarak genellikle iyi sınırlıdır. Fibrovasküler koku olan papiller yapıların varlığı karakteristik mikroskopik özelliğidir. Prognozu genellikle iyidir (21).

5.1.11. İnvaziv Mikropapiller Karsinom

Pür formu invaziv meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur. Daha fazla sıklıkta mikst tipte invaziv karsinomlarda, özellikle invaziv duktal karsinoma eşlik eden ikinci bir komponent şeklindedir. Histopatolojik incelemede lenfatik benzeri boşluklar içinde yer alan küçük papiller yapılar görülmektedir. Bu tümörlerde lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve multifokalite sık olduğundan prognozları kötüdür (21).

5.1.12. Sekretuar (Jüvenil) Karsinom

Nadiren ve genellikle 30 yaş altındaki kadınlarda görülür. İyi sınırlı kitle oluştururlar. Mikroskopik olarak, sitoplazmasında PAS pozitif eozinofilik materyal bulunan vakuollü sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu tubuloalveoler, papiller ve solid yapılardan oluşmaktadır. Prognozu oldukça iyidir (21).

5.1.13. Metaplastik Karsinom

Adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzer işsi hücreli alanlar, skuamöz diferansiyasyon, kondroid ve osseöz diferansiyasyon alanları içerirler. Bazen pür skuamöz hücreli karsinom şeklinde de görülebilir. Nadir bir tümör olup prognozu kötüdür (21).

5.1.14. Nöroendokrin Karsinom

Meme karsinomlarının %2-5'ini oluşturur. Genellikle ileri yaş kadınlarda görülür. Bu grup tümörler gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlere benzer morfolojik özellikler gösterirler. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası nöroendokrin belirleyicileri eksprese etmektedir (21).

5.1.15. Apokrin Karsinom

Nadir görülen tümör grubudur. Tümör hücreleri iri, geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı, belirgin nukleollü olup tubuler yapılar ve kordonlar oluşturur ya da solid büyüme gösterir. Olguların çoğunda "gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15)" pozitifdir. Ancak apokrin karsinom dışındaki diğer malign meme tümörlerinde de GCDFP-15 pozitifliği görülebilir. Prognozu aynı grade ve evredeki invaziv duktal karsinomlar ile aynıdır. Östrojen ve progesteron reseptörleri genellikle negatif, buna karşın androjen reseptörleri pozitifdir. Olguların yarısında HER-2/neu overekspresyonu vardır (21).

5.1.16. İnflamatuvar Karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının özel bir klinik prezentasyonudur. Yaygın dermal lenfatik invazyon sonucunda lenfatik drenaj bozulurak deride ödem, eritem, indurasyon, hassasiyet ve portakal kabuğu görünümü gelişimine neden olur. İnflamatuvar bir tabloyu taklit etmesi nedeniyle bu isim verilmişse de mikroskopik olarak herhangi bir inflamasyon bulgusu yoktur. Altta yatan invaziv karsinom genellikle yüksek grade'li invaziv duktal karsinomdur (21).

5.2. Meme Kanserlerinde Evreleme

Günümüzde hemen her yerde UICC (Union International Contre Cancer) ve AJCC'in biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü "T", koltuk altı lenf bezlerini "N", uzak metastazları ise "M" harfi temsil etmektedir (22-26). Son yıllarda infraklaviküler, supraklaviküler ve internal mammarya lenf nodları ile ilgili artan deneyimler ve meme kanserinin doğal seyirinde gözlenen değişimler evreleme sisteminde de yenilik ihtiyacı doğurmuştur. Bu ihtiyaç doğrultusunda oluşturulan "Meme Kanseri Çalışma Grubu" iki yıllık çalışmanın sonucunda yeni bir evreleme sistemi için çalışmalarını tamamlayarak AJCC'e sunmuştur (27,28).

Tablo 2. Meme kanserinde TNM sınıflama sistemi.

Primer Tümör	
Tx	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	İn situ karsinom
Tis(DCİS)	Duktal karsinoma in situ
Tis(LCİS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis(Paget)	MB'nın 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 a) Göğüs duvarı b) Cilt
T4a	Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım
T4b	Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satelit cilt nodülleri
T4c	T4a ve T4b
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo 3. Bölgesel lenf nodüllerinin klinik sınıflandırılması.

Bölgesel Lenf Nodları	
Nx	Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
N2	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N2a	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2b	Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N3	İpsilateral intraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklavikular lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral intraklavikular lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3b	Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3c	Supraklavikular lenf nodu metastazı

Tablo 4. Uzak metastazların sınıflandırılması.

Uzak Metastaz	
Mx	Değerlendirilemeyen uzak metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 5. TNM evrelendirmesi.

Evreler	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1

5.3. Meme Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Lenf nodlarının durumu, tümör çapı, tümörün histolojik tipi ve evresi meme karsinomu için bilinen en önemli prognostik parametrelerdir. Bunun yanı sıra steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkoproteinler (C-erbB2), tümör supresör genler (p53), proliferasyon belirleyicileri (Ki-67), anjiogenez ve proteazlar da meme karsinomunun prognozu üzerine etkilidir (29,30,31,32).

5.3.1. Lenf Nodu Metastazı

En önemli prognostik parametredir. Aksiller lenf nodları negatif hastalarda 10 yıllık yaşam şansı %75 iken, nod pozitif hastalarda bu oran %25-30'a düşmektedir. Metastatik lenf nodlarının seviyesi, sayısı ve büyüklüğü, perinodal yağ dokusuna invazyon durumu da prognoz açısından önemlidir. Lenf nodundaki metastaz alanının boyutu 0.2-2 mm ise "mikrometastaz", daha küçük boyutta ise "izole tümör hücreleri submikrometastaz" olarak değerlendirilmektedir (29,30,32).

5.3.2 Tümör Boyutu

Bağımsız bir prognostik parametredir. Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastazı artmakta ve sağkalım oranı düşmektedir (29,30,32).

5.3.3 Tümörün Histolojik Tipi

Tübüler karsinom, invaziv kribriform karsinom, sekretuar karsinom ve İLK'un tubülobübüler varyantının prognozu iyidir. Buna karşın metaplastik karsinom, İLK'un pleomorfik ve solid tipleri ile invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötüdür (29,30,32).

5.3.4. Histolojik Evre

En çok kullanılan derecelendirme sistemi değiştirilmiş Bloom-Richardson sistemidir. Bu derecelendirme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tubulus yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre evre belirlenmektedir (Tablo 5) (29,30,32).

5.3.5. Lenfovasküler İnvazyon

Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi durumunda lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenf nodu metastazı görülmesi de lenfovasküler invazyon varlığı kötü bir prognostik parametredir (32,33).

Tablo 6. Değiştirilmiş Bloom-Richardson sistemi (34).

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

Toplam skor; 3-5: Derece I, 6-7: Derece II, 8-9: Derece III

5.3.6. Nottingham Prognostik İndeksi (NPI)

Tümör boyutu, lenf nodu durumu ve histolojik evre gibi önemli prognostik parametreler bir arada değerlendirilerek prognostik bir indeks oluşturulmuştur.

İndeks aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$NPI = \{tm \text{ çapı (cm)} \times 0.2\} + \{\text{lenf nodu evresi (1-3)}\} + \{\text{histolojik evre (1-3)}\}$$

Hesaplama sonucunda elde edilen skora göre 3 prognostik grup oluşturulmuştur:

- 1) skor <3.4: iyi prognostik grup,
- 2) skor 3.4-5.4: orta prognostik grup,
- 3) skor >5.4: kötü prognostik grup.

Bu grublardaki 10 yıllık sağkalım oranı sırası ile %80, %42, %13 olarak bulunmuştur (30,33).

5.3.7. Östrojen Ve Progesteron Reseptörleri

Reseptör pozitif tümörler hormonal tedaviye daha iyi cevap vermekte ve daha iyi prognoz göstermektedir. Ancak uzun süreli izlemde nüks ve metastaz açısından reseptör pozitifliğinin öneminin olmadığı gösterilmiştir. Tümörde ÖR yanısıra PR'nün de pozitif olması hormonal tedaviye cevabı artırmaktadır. ÖR ekspresyonu ile meme karsinomunun histolojik tipi ve evresi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Histolojik evre arttıkça ekspresyon azalmaktadır (30,32,33).

5.3.8. C-erbb2 (HER-2/Neu) Gen Amplifikasyonu

Epidermal growth faktör reseptör ailesinden bir protoonkogendir. Meme karsinomlarının %10-30'unda **HER-2/Neu** gen amplifikasyonu ve protein overekspresyonu vardır. **HER-2/Neu** overekspresyonu kötü prognostik parametredir ve genellikle histolojik evresi yüksek, lenf nodu metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir (30,32,33).

5.3.9. Ki-67 (Proliferasyon Belirteci)

Prolifere hücrelerden salınan nükleer bir proteindir. Özellikle hücre siklusunun geç G1, S ve M fazında eksprese edilir. G0 fazında bu protein negatiftir. Tümör içerisindeki çoğalan hücreleri gösterme özelliğine sahiptir. Yüksek olması tümörün proliferasyonunun hızlı olduğunu gösterir. Çeşitli tümörlerde ve meme kanserlerinde prognozla olumsuz ilişkisi gösterilmiştir (34).

5.4. MEME KANSERLERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

5.4.1. Cinsiyet

En önemli faktör cinsiyettir. Erkeklerde meme kanseri, kadınlara göre 146 kat daha az görülür ve görülme oranı %1 den azdır (58).

5.4.2 Yaş

Meme kanseri sıklığı yaş ilerledikçe belirgin ve sürekli şekilde artmaktadır. Bütün meme kanserli hastaların %75'ine postmenopozal dönemde tanı konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir (59).

Yaşı 50 ve üzerinde olan kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı, 50 yaş altı kadınlardan 4 kat daha fazladır. ABD'de meme kanserlerinin %95'i 40 yaşın üzerindeki kadınlarda saptanmıştır.

5.4.3. Özgeçmişte Meme Kanseri Hikâyesi

Daha önce meme kanseri geçiren ve tedavi olan kadınların, diğer memelerinde kanser gelişme olasılığı, meme kanseri teşhisi konulmamış kadınlara göre 3-4 kat daha fazladır (60).

İnvaziv meme kanseri nedeni ile mastektomi yapıldıktan sonra diğer memede kanser ortaya çıkma riski her yıl için % 0.5-1'dir. İnsitu (duktal ya da lobular) meme kanseri tanısından sonra da karşı memede kanser ortaya çıkma riski vardır.

5.4.4. Cinsel Olgunluk Süresi Ve Doğurganlık Hikâyesi, Emzirme Ve Hormonlar

Erken menarj ve geç menapozda risk artar. Kadınların adet görmeye erken yaşta başlamaları, bununla birlikte ileri yaşlarda menopoza girilmesi fertil çağı uzatmaktadır. Bu sırada kadının daha uzun süre endojen östrojen hormonu etkisi altında kaldığı, bunun da meme kanseri gelişme riskini yükselttiğine işaret edilmektedir (61). On üç yaşından önce adet görmeye başlayan bir kadında meme kanseri rölatif riski, daha sonra adet görmeye başlayan kadınlarınkinin iki katıdır. 55 yaşından sonra menapoza giren kadınlarda 44 yaşından önce menapoza girenlerinkine göre iki kat risk artışı olduğu bildirilmiştir. Kadınların ilk çocuk doğurma yaşı da meme kanserine yakalanma açısından önemlidir (62). İlk çocuğunu 30 yaşından sonra doğuran kadınlarda meme kanseri görülme oranı, 20 yaşından önce doğuranlara göre 2-5 kat daha fazladır. Hiç çocuk doğurmayan kadınlarda ise risk daha da

yükselmektedir (61). Evlenmemiş veya hiç doğum yapmamış kadınlarda kanser riskinin, doğum yapmış kadınlara göre 1,4 kat daha fazla olduğunu belirtilmiştir (63). 14421 kadın üzerinde yapılan ve doğum sayısı ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, doğum sayısı arttıkça riskin azaldığı ve en düşük riskin 6 veya daha fazla doğum yapmış kadınlarda olduğu saptanmıştır (64,65). Emzirme üzerine veriler çelişkili olmakla birlikte uzun süreli emzirmelerin meme kanseri riskini azaltabileceği bildirilmiştir (66,67).

5.4.5. Ailede Meme Kanseri Hikâyesi

1866'da Paul Broca, kendi eşinin ailesinde dört nesil boyunca 24 kadının 10'unda meme kanseri gözlemlenmiş ve bunun üzerine meme kanserine ailesel yatkınlık olabileceğini ilk olarak ileri sürülmüştür. Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı, meme kanseri gelişme riskini 2 kat artırmaktadır. Eğer birinci dereceden akrabalar arasında iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmaktadır. Birinci derece akrabaları arasında 40-45 yaşından önce meme kanseri ortaya çıkan kadınlarda risk daha da artmaktadır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu meme kanseri riskinin %50'ye ulaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

5.4.6. Sosyoekonomik Seviyenin Yüksekliği

Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan kadınlarda meme kanseri görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bu özelliğe sahip olan ailelerin kızları daha iyi beslendikleri için daha erken yaşta gelişmekte ve bunun sonucu olarak da daha erken yaşta adet görmeye başlamaktadır. Ayrıca bu çocuklar büyüdükları zaman eğitim ve iş nedeniyle daha geç yaşta evlendikleri için ileri yaşta çocuk sahibi olmaları söz konusu olmaktadır (70).

5.4.7. Çevresel Etkenler

Meme kanseri görülme sıklığı, aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında ve beyaz-siyah ırk arasında da farklı olarak izlenmektedir. Bu fark çevresel etkenlere, yaşam tarzına ve sosyoekonomik duruma bağlanmaktadır (71). Başka ülkelere göç eden ailelerde yapılan çalışmalar, göç eden kadınlarda meme kanseri sıklığının birkaç nesil sonra göç ettikleri ülkedeki meme kanseri görülme sıklığına ulaştığını göstermiştir (72,73). Bu gözlem hastalığın ortaya çıkışında çevresel etkenlerin ve yaşam tarzının önemini bir kez daha ortaya çıkarmaktadır.

5.4.8. Beslenme Alışkanlığı

Doll ve Peto, ABD'deki meme kanserlerinin yaklaşık %50'sinde yağdan zengin beslenmenin sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (74). Bununla birlikte zeytinyağı ile beslenme, meme kanseri riskini düşürmektedir (75). Liftten zengin gıdanın, biliyer sistemden barsağa dökülen östrojenlerin reabsorbsiyonunu inhibe ederek, meme kanseri oluşumuna karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında da, liftten zengin besinlerin, meme tümörü sıklığını azalttığı gösterilmiştir (76).

5.4.9. Fiziksel Aktivite

Özellikle fiziksel aktivitenin meme kanserinin ortaya çıkması üzerine etkisini araştıran çalışmalar olmamasına rağmen, kohort çalışmaları daha aktif bir yaşamın meme kanseri riskini azaltabileceğini desteklemektedir (77). Fiziksel aktivitenin menarşi geciktireceği ve daha az süre östrojen etkisine maruz kalınmasına neden olacağı gözlenmiştir. Adolesan ve erişkin dönemde yapılan egzersizlerin meme kanseri riski üzerine etkisini araştıran yakın tarihli bir çalışmada, egzersizin 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı ve haftada 4 saat veya daha fazla egzersiz yapan kadınlarda kanser riskinin hiç egzersiz yapmayanlara göre %60 daha az olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda şişmanlığın özellikle 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda meme kanserine yakalanma riskini yükselttiğine işaret edilmektedir (78). Artan risk yağ depolarındaki östrojen sentezine bağlanmaktadır.

5.4.10. Alkol

Meme kanseri riski ve beslenme faktörlerinin ilişkisi araştırıldığında, en belirgin olarak ortaya konulmuş olan risk artırıcı faktör, alkoldür.(79) Yapılan bir meta analizde günde 12 gram alkol alan kadınlarda meme kanseri riski 1.4, günde 24 gr alkol alanlarda ise 1.7 olarak bulunmuştur (80). Otuz yaşından önce alkol almanın, meme kanserine yakalanma riski bakımından, daha sonraki yaşlarda alkol kullanmaktan daha önemli olduğu bildirilmiştir (81).

5.4.11. Sigara

Sigara içmenin, meme kanseri riskini hem arttırdığı hem de azalttığı bildirilmiştir. Sigara içenlerde, serum ve idrar östrojenlerinin azalması ile daha erken yaşlarda menopoz görülmesi sigaranın meme kanserine karşı koruyucu olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yapılan geniş olgu-kontrol ve prospektif çalışmalarda, meme kanseri riski ile sigara içimi arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir (82). Riskin arttığını gösteren çalışmalar ise bunu sigara dumanındaki çeşitli karsinojenlerle ilişkili bulmuşlardır (83).

5.4.12. Radyasyon

Özellikle 30 yaşından önce, Toraks duvarına uygulanan yüksek dozda iyonize radyasyon, meme kanseri riskini artırır. Kırk yaşından sonra iyonize radyasyona maruz kalanlarda meme kanseri riskinde artma gözlenmemiştir. Bu nedenle 30 yaşın üzerindeki kadınlarda mamografi meme kanseri riskini artırmamaktadır. Atom bombasına maruz kalmış kadınlarda, meme kanseri riski 3 kat artmıştır. Lenfoma nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda da, özellikle 10. yıldan sonra meme kanseri sıklığı artmaktadır (86).

Radyasyona maruz kalanlarda DNA hasarına bağlı olarak 10-15 yıllık bir süre içerisinde meme kanseri riskinde %20-30'a varan artışlardan bahsedilmektedir (84). Hildreth, çocukluğunda timus genişlemesi nedeniyle radyoterapi uygulanmış 1201 kadında, meme kanseri oluşma riskini, bu kadınların radyasyon almamış kız kardeşleri ile karşılaştırarak araştırmıştır ve radyoterapi alan grupta meme kanseri riskinin diğer gruba göre 3.6 kat arttığını bildirmiştir (85).

5.4.13. Doğum Kontrol Hapı Ve Menapoz Sonrası Östrojen Alımı

Kesinliğe kavuşmuş bir risk artışı yoktur. Belirgin bir risk artışının olmaması, son zamanlarda kullanılan yeni kuşak oral kontraseptiflerdeki östrojen ve progesteronun dengeli içeriğine bağlanmaktadır. Dışarıdan verilen östrojenler ile meme kanseri oluşumu arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif bir çalışmada, östrojen kullanan grupta, kontrol grubuna göre meme kanseri sıklığında artış saptanmış, uzun süreli kullanımın (10 yıldan fazla) riski daha da arttırdığı vurgulanmıştır (87,88). Başka bir çalışmada oral kontraseptiflerin meme kanserini gelişme riskini küçük oranda (1.24 kat) artırdığı belirtilmektedir. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalkmaktadır (89).

Menopoz sonrası hormon replasmanı meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu risk östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı ile daha da artmaktadır. Risk ilaçların bırakılmasıyla azalmakla birlikte az da olsa devam etmektedir (90).

5.4.14. Genetik Yatkınlık

Meme kanserlerinin %5-10'u kalıtımsaldır. Meme ve over karsinomları ile ailesel ilişki gösteren, belirgin otozomal dominant geçişli yüksek riskli aileler vardır. Genetik yatkınlığa sebep olduğu düşünülen genler BRCA1 (Breast cancer susceptibility gene: meme kanserine yatkınlık geni) ve BRCA2'dir. Bu genler, tümör supressör genlerdir ve DNA hasarının onarılması ile ilişkili rolleri vardır. Otuz-beş yaşın altında meme kanseri gelişen hastalarda bu gen mutasyonları daha sık görülmektedir.

Otozomal dominant bir gen olan BRCA1, 17. kromozomun uzun bacağı üzerinde yerleşmiştir. BRCA1 geni mutasyonunun ailevi meme kanseri ve over kanserinde etyolojik rol oynadığı kabul edilmektedir (91,92). Meme kanserli olguların büyük bir kısmını oluşturan ve herediter geçiş göstermeyen sporadik olgularda ise bu genin bir rolü yoktur (57). BRCA1 gen mutasyonu, otozomal dominant biçimde geçer ve üçyüz kadından birinde görülür. Tüm yaş grupları ele alındığında BRCA1 gen mutasyonu, meme kanserlerinin %4'ü ile ilişkili iken 40 yaşın altındaki hastalarda ortaya çıkan meme kanserlerinin % 25'iyle ilişkilidir. BRCA1 gen mutasyonu taşıyan hastaların 50 yaşına gelinceye kadar meme ve/veya over kanserine yakalanma olasılığı %60, 70 yaşına gelinceye kadar %85'tir (92). BRCA1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserlerinde sıklıkla hormon reseptörleri ve HER-2/Neugen ekspresyonu negatiftir. Bu hastalarda görülen meme kanserleri genellikle invaziv duktal karsinom tipindedir ve yüksek mitotik oran, yüksek tümör gradı ve yüksek oranda P53 mutasyonu özelliklerine sahiptir.

13. kromozom üzerinde bulunan BRCA2 geni ise ailevi olgularda, hastalığın erken ortaya çıkışında ve bilateral hastalıkta rol oynayan bir gendir (96). Bu geni taşıyan kadınlarda meme kanseri oluşma riski %87 olarak hesaplanmıştır. BRCA2 geninin BRCA1'den farklı olarak artmış over kanseri sıklığı ile bir ilişkisi yoktur. BRCA2 gen mutasyonunun erkek meme kanserinde risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (93). Bu mutasyonla ilişkili meme kanserlerinde sporadik meme kanserlerine benzer oranda östrojen reseptör pozitifliği mevcuttur.

BRCA2 gen mutasyonuna sahip bireylerde endometrium, prostat, pankreas ve mide kanseri gelişme riskinde de artış gözlenir. Bunların dışında herediter bazı sendromlar (Ataksia-telenjiektazi, Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromu, Peutz-Jeghers, Klinefelter's Sendromu) varlığında da meme kanseri görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (86).

5.5. MEME KANSERLERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

5.5.1. Anamnez

Meme kanserli hastalar genellikle orta yaş üzerinde olmakla beraber, genç yaşta kliniğe memede kitle, akıntı, subjektif yakınma şikâyeti ile de gelebilirler (35-37). Aile öyküsü olan hastalarda kanser daha erken yaşta görülebilirken bilateral olmaya da eğilimlidir. Anamnezde meme kanseri risk faktörleri sorgulanmalıdır (35). Düşük menstruasyon yaşının düzenli ovulatuvar dönemlerin sayısını artırarak meme dokusunun östrojen ve progesterona

maruziyet süresini uzattığı ve bunun da meme kanseri riskini artırdığına inanılmaktadır (36). 45 yaşından önce menapoza girenlerde meme kanseri riskinin 55 yaşından sonra girenlerin yarısı kadar olduğu bildirilmiştir. Uzun süren laktasyonların ovulatuvar dönem sayısını azaltarak koruyucu etki yaptığı varsayılmaktadır (38,39). Hastada geçirilmiş meme kanseri veya diğer organ kanseri öyküsü mutlaka öğrenilmelidir. Meme kanseri oluşan bir kadında yaşamı boyunca 2. meme kanseri oluşma riski %25-30'dur. Meme koruyucu cerrahi sonrası kalan meme dokusu risk altındadır. Bu risk, karşı memede kanser oluşma riskine ilave olarak her yıl için %0.5-1'dir (40). Meme kanserinde görülen başlangıç semptomları sıklık sırasına göre Tablo 7 'de verilmiştir.

Tablo 7. Meme kanserlerinde başlangıç semptomları.

SEMPTOMLAR	GÖRÜLME ORANLARI (%)
Ağrısız meme kitlesi	70
Ağrılı meme kitlesi	10
MB akıntısı	10
Lokal ödem	4
MB çekintisi	3
MB değişikliği	2
Diğer semptomlar	5

5.5.2. Fizik Muayene

5.5.2.1. Kendi Kendine Muayene (KKM)

Mammografinin geniş bir şekilde kullanılmasından önce meme kanserinin % 90'ı kadınlar tarafından tespit edilmekte idi (41). Kadınların, memelerinde bir kitle bulma endişesi ve kanser korkusu nedeniyle ancak % 25'i düzenli meme muayenesi yapmaktadır. Bütün kadınların yöntemi aynı kalitede yapamamaları, düzenli olarak yapmamaları, normal ve anormal yapıları fark edememeleri KKM yönteminin dezavantajlarıdır.

5.5.2.2. Memenin Fizik Muayenesi

Meme kanserinin erken belirlenmesi için Amerikan Kanser Derneği, asemptomatik kadınların 20-40 yaşları arasında her 3 yılda bir, 40 yaşından sonra ise her yıl bir hekim tarafından fizik muayenesini önermektedir. Premenopozal kadınlar için fizik muayenenin hem

yoğunluk, hem de hassasiyet yönünden en uygun olduğu zaman menstruasyondan sonraki haftadır (42.43.44). Muayenede 1 cm'den küçük lezyonların saptanması zordur. Aksiller lenf nodlarında metastaz varlığında lenf nodları 5mm'den büyüktür. Supraklaviküler lenf nodu metastazı genellikle ileri evre meme kanserlerinde gözlenir (42.43.45.46).

5.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Meme görüntülemesi, meme kanserini mümkün olan en erken evrede saptamayı amaçlar. Teknolojik gelişmelere ve özellikle tarama mamografisinin yaygın olarak kullanımına paralel olarak, görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen meme lezyonlarının sayısında belirgin artış olmuştur. Radyolojide kullanılan meme görüntüleme yöntemleri şöyle sıralanabilir:

- Mamografi
- Galaktografi
- Ultrasonografi
- Renkli Dopler Ultrasonografi
- Manyetik Rezonans Görüntüleme
- Dijital mamografi
- Bilgisayar yardımcı tanı
- Radyonükleer görüntüleme.

5.5.3.1. Mamografi

Meme hastalıklarını değerlendirmede mamografi temel tanı yöntemidir. Asemptomatik kadınlarda tarama amaçlı kullanılabilir (tarama mamografisi). Tanı amacıyla ve semptomatik hastalarda tedavinin planlanması için kullanılabilir (tanısal mamografi). Tanısal mamografide, mamografik bulgularla, fizik muayene bulgularını karşılaştırmak önemlidir (47).

Son yıllarda meme kanseri insidansı devamlı olarak artış göstermektedir. Tarama mamografisinin amacı meme kanserini erken evrede, tedavi şansı varken yakalamaktır. Tarama programları ile tüm dünyada mortalitede %25-30 düşüş sağlanmıştır.

Amerika Milli Kanser Enstitüsü 40 yaşından sonra her yıl tarama mamografisi ile beraber fizik muayene yapılmasını tavsiye etmektedir. Rutin mamografik görüntüleme 40 yaşın altındaki hastalarda şu nedenlerden dolayı genellikle önerilmez:

- Genel olarak kanser riski belirgin derecede düşüktür. 50 yaşından büyük kadınlarda 10/10000 i geçen meme kanseri insidansı 25 yaş altı kadınlarda 1/10000 in altındadır

- Meme dokusu radyasyona daha duyarlıdır.
- Mamografi genç, yoğun memelerde daha az faydalıdır

Tanısal mamografi, ele gelen kitle, lokalize ağrı, meme başı akıntısı, tarama mamografisinde anormallik gibi klinik durumlarda endikedir (50). 30 yaşın üstünde ele gelen kitle nedeniyle biyopsi yapılacak bir kadına tanısal mamografi yapılmalıdır. Biyopsiden önce mamografinin amacı klinik anomaliyi daha iyi ortaya koymak ve multifokal karsinom ya da invazif karsinomun intraduktal komponenti gibi lezyonları tespit etmektir. Tanısal mamografi bulguların benign olup cerrahiye gerek olmadığını da söyleyebilir (Örn. travma sonrası yağ nekrozu gibi) (50).

Mamografide saptanabilecek bulgular üç alt başlık halinde incelenebilir: Kitleler (kitle, asimetrik yoğunluk, yapısal bozulma), kalsifikasyonlar, eşlik eden diğer bulgular (cilt, trabeküler yapılar ve meme başında meydana gelen değişiklikler, aksiller lenf nodları).

5.5.3.2. Galaktografi

Patolojik meme başı akıntısı varlığında yapılan galaktografi, kontrast madde ile laktiferöz sinuslerin değerlendirilmesini sağlar. Akıntı gelen duktus tamamen kontrastla doldurulduktan sonra kraniyokaudal (CC) ve mediyolateral (ML) yönlerde mamografi çekilir. Oblik ya da magnifikasyon grafileleri de istenirse çekilebilir.

Galaktografi aşağıdaki patolojilerde yapılabilir.

- Spontan, seröz (kahverengi yeşil) akıntı
- Genellikle tek taraflı, tek ya da birkaç duktustan gelen akıntı
- Kanlı akıntı
- Galaktore

5.5.3.3. Ultrasonografi

Gerçek zamanlı dinamik bir ultrasonografi (US) mamografîyi tamamlayıcıdır ve meme görüntülenmesinde yeri oldukça geniştir. 30-35 yaş altı semptomatik kadınlarda primer değerlendirme yöntemidir. İncelemeyi yapan kişiye bağımlı bir yöntem olması ve mikrokalsifikasyonları güvenilir bir şekilde göstermemesi meme kanseri görüntülenmesi için yalnız başına kullanılamamasına neden olur. US için en önemli endikasyon bir kitlenin kistik-solid ayrımının yapılmasıdır. US; laktasyon, gebelik ve 30 yaş altı kadınlarda temel görüntüleme yöntemidir. Mastiti olan hastalarda mamografide sıkıştırma çok ağrılı olacağı için ilk yöntem olarak tercih edilebilir. US non-palpabl kitleleri lokalize etmek için, palpabl ve non palpabl kitlelere iğne biyopsisi yapmak için kullanılır. Son yıllarda yapılan çalışmalara

göre; dens memelerde US ve mamografi kombine edildiğinde yakalanan kanser sayısı önemli miktarda artmaktadır (51-54). Ultrasonografide mamografiye üstün olarak dokular süperpoze olmamakta, böylece iç yapılar ve kitlelerin sınırları daha iyi değerlendirilebilmektedir.

5.5.3.4. Renkli Dopler US

Bu yöntemle solid meme lezyonlarındaki yeni gelişen damar yapıları gösterilebilir. Kontrast maddelerde küçük tümöral damarları tespit etmede yardımcı olabilir. Malign lezyonlar daha vasküler olmaya meyillidir ve bu kıvrımlı dallanan tipte şantlarla karakterize malign tipte bir vaskülarizasyondur. Fakat çalışmalar bu kritere göre benign-malign lezyon ayrımı yapmak konusunda çelişkili sonuçlar verdiği için kullanımı pek güvenilir değildir.

5.5.3.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme morfolojik bulgularla fonksiyonel bilgileri birleştirir. İnvaziv meme kanseri için en duyarlı görüntüleme tekniğidir. Uygun endikasyonlarda kullanıldığında çok faydalıdır. Ayırıcı tanı morfolojik bulgulara dayanır. Benign lezyonlar minimal ve yavaş bir kontrastlanma gösterirken; kanserler hızlı ve belirgin bir kontrast tutulumu gösterir. İnvaziv meme kanserlerinde MR'ın duyarlılığı yaklaşık % 100 iken insitu kanserlerde bu oran %60'lara kadar düşmektedir.

Meme MR'ının iyi tanımlanmış endikasyonlarından biri meme koruyucu cerrahi geçiren ve radyoterapi alan hastalarda rekürren meme kanseriyle post operatif skar ayrımını yapmaktır. Silikon implantı olan hastalarda MR hem meme parankimini değerlendirmede hem de impantın bütünlüğünü değerlendirmede kullanılır. Meme koruyucu cerrahi planlanan hastalarda olası multifokal ve multisentrik odakları tespit edip cerrahi yaklaşımın belirlenmesi için kullanılır. Diğer endikasyonları; aksiller metastazı olan bireylerde primer tümörü bulmak, neo-adjuvan kemoterapi yanıtını değerlendirmek, yakın cerrahi sınırlı eksizyonel biopsi sonrası rezidüel tümörü tespit etmektir. MR ayrıca belirsiz mamografik ve US bulguları değerlendirmede ya da radyolojik ve klinik bulgular arası tutarsızlık olduğunda kullanılabilir (55).

5.5.3.6. Diğer Meme Görüntüleme Yöntemleri

Dijital mamografi (DM), pozitron emisyon tomografi (PET) ve sestamibi sintimamografi meme görüntülemesinde kullanılan 3 yeni görüntüleme yöntemidir.

DM'de görüntüyü depolama düzeltme işleme avantajları bulunmaktadır. Diğer bir avantajı da bilgisayar yardımıyla tarama ve teşhistir. Bilgisayar tarafından fark edilen anormal

alanları işaretleyerek, radyoloğun bu alanlara tekrar bakmasını sağlayarak tarama mamografilerindeki yanlış negatif oranı düşürmeği amaçlamaktadır (56). Böylece duyarlılığı arttırabilmektedir. Dijital görüntülemenin sterotaktik iğne biyopsisindeki faydası kanıtlanmıştır. Dijital mamografinin yaygın kullanımını kısıtlayan sorun yüksek maliyetidir.

Memede saptanan lezyonların tanımlanması, değerlendirilmesi ve izlem protokollerinin belirlenmesi amacıyla ACR (American College of Radiology) tarafından 'Breast Imaging Reporting and Data System'(BI-RADS) sınıflaması önerilmiştir (57). Bu sınıflama; meme görüntülemesinde kullanılan mamografi, ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans (MR) incelemelerinin gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesinde ortak bir dil oluşturmayı amaçlamaktadır.

BI-RADS sınıflamasına göre bulgular altı grupta toplanmaktadır:

Kategori 0: Ek inceleme gerekli

Kategori 1: Negatif (Normal) Mamogram

Kategori 2: Benign bulgular

Kategori 3: Muhtemelen benign bulgular

Kategori 4: Şüpheli bulgular

a. Hafif derecede şüpheli

b. Orta derecede şüpheli

c. İleri derecede şüpheli

Kategori 5: Yüksek olasılıkla malignite düşündürülen bulgular

Kategori 6: Bilinen malignite (Biopsi ile doğrulanmış ancak henüz kesin tedavi uygulanmamış olgular).

Olgunun değerlendirilmesinde multimodalite kullanılmış ise karışıklığa meydan vermemek için BI-RADS'a göre kombine tek sonuç verilebilir. BI-RADS sınıflamasına göre değerlendirme kriterleri ve sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Kategori 0: Son karardan önce ek inceleme gereklidir.

Kategori 1-2: Rutin aralıklarla takip yeterlidir. İleri inceleme gerekmez.

Kategori 3: Yüksek olasılıkla benignidir. %2 oranında malignite riski vardır. İki kez 6 ay ara ile izlemde değişiklik yoksa rutin izlem yeterlidir.

Kategori 4: %35 oranında malignite riski nedeniyle biyopsi endikasyonu mevcuttur.

Kategori 5: %85 oranında malignite riski nedeniyle biyopsi ve uygun klinik yaklaşım şarttır.

5.5.4. Biyopsi

Meme kanserinin kesin tanısı ancak biyopsi ile konur.

- 1) Memede palpe edilen her kitle (kist hariç),
- 2) Uygun tedaviye rağmen 15 gün içinde iyileşmeyen meme başı ve areoladaki ekzamatiform lezyon, erezyon ve ülserasyonlar,
- 3) Akut mastit belirtisi veren gebe yada laktasyonda olmayan kadınlarda 10 günlük antibiyotik tedavisinden sonra iyileşme olmaması durumu,
- 4) Meme absesi tanısı ile girişim yapılmış gebe yada laktasyonda olmayan kadınlarda (abse mevcutsa abse duvarından, abse yoksa deri ve meme dokusundan),
- 5) Meme absesi belirtisi veren laktasyondaki kadınlarda abseye rastlanılmaması durumunda,
- 6) Mammografi ile gösterilen tüm şüpheli lezyonlarda,
- 7) Meme kisti aspirasyonunda kist sıvısında beklemiş kanın olması yada sıvının tipik kist sıvısı olmaması halinde,
- 8) Aynı kistin boşaltıldıktan sonra iki kez daha dolması durumunda,
- 9) Aspire edilen kistin yerinde bir yoğunluk kalmışsa ve bu yoğunluk üç hafta sonra yapılan kontrolde hala devam ediyorsa,
- 10) Fizik muayenede şüphe uyandıran bulgularda (cilt retraksiyonu, portakal kabuğu görünümü, areolada ekzema) biyopsi endikasyonu vardır (75,76).

5.5.4.1. Doğrudan Yayma

Doğrudan yayma yöntemi, meme hastalıkları pratiğinde genellikle meme başı akıntısı ve Paget hastalığında kullanılır (77).

5.5.4.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İİAB'nin en önemli sakıncası % 15-20 gibi yüksek yanlış negatiflik oranına sahip oluşudur. Bu durum daha çok teknik nedenlerden kaynaklanır. Ayrıca fibröz dokudan zengin kanserlerle iyi differansiye kanserlerde de yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Negatif sonuçlar klinik ve mammografik bulgularla yeniden irdelenerek İİAB tekrarlanmalı ve gerekirse açık biyopsi yapmaktan kaçınılmamalıdır. İİAB'da yanlış pozitiflik hemen hemen hiç görülmez (75).

İİAB Dezavantajları:

- 1) Benign lezyonlarda spesifik tanı elde edilememesi,
- 2) Malign lezyonlarda insitu-invazif kanser ayırımı ve evreleme yapılamaması,

- 3) Reseptör durumu ve onkogenlerin çoğunlukla belirlenememesi,
- 4) Yetersiz ve yalancı negatif tanı oranlarının yüksek olması önemli dezavantajlarıdır (78-81).

Hastaların değerlendirilmesinde kullanılan “Üçlü Test” in parametreleri şunlardır:

- 1) Fizik muayene bulguları,
- 2) Radyolojik bulgular,
- 3) Patoloji sonucu.

Parametrelerin hepsi benign lezyonu işaret ediyorsa kitle benign kabul edilir ve hasta 6 ay sonra kontrole çağırılır. Hepsi malign yönde ise kanser tanısı konur. 2/3 pozitif ihtimallerde yeni incelemelerle tanı çalışmalarına devam etmek gerekir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar üçlü testin yalancı pozitif ve yalancı negatif oranlarının açık biyopsiden pek farklı olmadığını ortaya koymuştur. Memenin kistik kitleleri için uygulanan İİAB bazen hem tanı hem tedavi imkanı sunar. Aspire edilen kist sıvısı berrak yeşilimsi renkteyse basit kiste işaret eder. Aspirasyon sonunda kitle yok olursa tedavi de uygulanmış olur ve aspirasyon sıvısının patoloji sonucu beklenmelidir. Kanlı veya kan ile karışmış kist sıvıları meme kanseri açısından şüphelidir, kitle aspirasyondan sonra genellikle kaybolmaz ve aspire edilen sıvı mutlaka patolojiye gönderilmelidir.

Cerahatli akıntılar sıklıkla apse varlığının kanıtıdır ve drenaj gerekebilir. Süt içeren aspirasyon sıvıları genellikle emziren veya gebe kadınlarda retansiyon süt kistlerini akla getirir (77).

5.5.4.3. Kesici İğne Biyopsisi (Trucut = Core Biyopsi)

Genelde iki ya da üç yerden doku örneği alınır. İğnenin kalınlığı arttıkça alınan doku daha iyi patolojik sonuç verirken, kanama ve hematom riskini arttırabilir. İİAB'de hücre alındığından materyal sitolojik yöntemlerle incelenir ve sitolojik tanı konur. Kesici iğne biyopsilerinde ise doku parçası alındığından histolojik yöntemlerle tanı konur (76). Meme kitlelerinde doğru tanı şansı % 98 seviyelerinde rapor edilmektedir. Bu yöntemde de, İİAB'de olduğu gibi negatif sonuçlar malignite riskini ortadan kaldırmaz. Reseptör tayinleri ve insitu-invaziv kanser ayırımı bu yöntemle daha kolay ve güvenilir şekilde yapılabilir. Gerek İİAB, gerekse Trucut biyopsi incelemelerinde “atipik hücreler” veya “şüpheli” sonuçlarıyla karşılaşıldığında en güvenli seçenek açık biyopsi yapmaktır (77).

5.5.4.4. İnsizyonel Biyopsi

Memede yer alan büyük lezyonlarda, tanıya varmak için, cerrahi yöntemle kitleden yeterli doku parçasının alınmasıdır. Bu tür biyopsi daha çok lokal ileri evre meme kanseri olgularında gerekli olur. Klinik olarak tümör düşünülüp neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda hem tanıyı kesinleştirmek hem de reseptör durumu ile prognozu etkileyen diğer parametrelerin tayini için gerektiği kadar doku alma imkânı vardır. İnflamatuvar meme kanseri düşünülen durumlarda deriyi de içine alacak şekilde yapılacak insizyonel biyopsi, başvurulacak tek yöntemdir (77).

5.5.4.5. Eksizyonel Biyopsi

Meme içerisindeki lezyonun tümü ile çıkarılması esasına dayanır. Eksizyonel biyopsi selim çıkan lezyonlarda tedaviyi de beraberinde getirirken tümör düşünülüp meme koruyucu ameliyatı planlanan hastalarda da meme için yapılacak işlemin bitirilmiş olmasını sağlar. Tümör düşünülen ve meme koruyucu cerrahi planlanan hastaların eksizyonel biyopsilerinde lezyon, etrafında makroskopik olarak selim görülen bir santimetrelik meme dokusu ile birlikte çıkarılmalıdır. Eksizyonel biyopsi endikasyonu konmuş, biyopsi esnasında lezyonun makroskobik olarak belirgin ve yaygın fibrokistik değişiklikten oluştuğu görüldüğü durumda lezyonun tümüyle çıkarılması düşünülmemeli, şüpheli yerlerden insizyonel biyopsiler yapılmalıdır. Aksi halde onarım gerektirecek şekil bozuklukları ortaya çıkabilir (77).

5.6. MEME KANSERLERİNİN TEDAVİSİ

5.6.1. Memenin İnsitu Kanserlerinin Tedavisi

Duktal ve lobüler karsinoma insitu invaziv lezyonlar değildir ve normalde metastaz yapmazlar. Bunlar, aksilla disseksiyonu yapılmaksızın cerrahi girişim ile tedavi edilebilir. Patolojide lenfatik metastaz varsa, adenokarsinom mediale veya laterale lokalize ise cerrahi ve postoperatif radyoterapinin birlikte uygulanması, daha iyi lokal ve rejyonel göğüs duvarı kontrolü sağlar.

Lobüle karsinoma insitu (LCIS), bir kanser öncüsü lezyon olmaktan çok bir kanser habercisi lezyondur. Bu hastalarda daha sonra invaziv kanser ortaya çıkabilir. Eğer invaziv kanser gelişirse bilateral mastektomi yüksek kür olasılığı sağlar. LCIS'da meme koruyucu cerrahinin yararı yoktur. Çünkü gelecekte kanser memenin diğer kadranslarında hatta karşı memede ortaya çıkabilir.

Tedaviyi planlarken eşlik eden invaziv karsinom riski (%5), multisentrisite ve bilateral olma riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. LCIS'de rutin bilateral mastektomi fazla radikal bir yaklaşım olur. Karşı memenin rutin biyopsi gereksizdir. Ancak ameliyat yapılacaksa total mastektomiden daha minimal bir girişim de yetersiz olur. Aksilla lenf nodu metastazı oranı %1 den az olduğu için rutin aksiler diseksiyon önerilmez.

4cm'den büyük veya biden fazla kadranda duktal karsinoma insitusu (DCIS bulunan kadınlarda genellikle mastektomi gerekir. Sınırlı hastalığı olan kadınlarda lumpektomi ve radyoterapi tavsiye edilir. 0.5cm'den küçük çaplı, papiller, solid, kribriform subtipine sahip düşük grade'li DCIS vakaları eğer cerrahi sınırlar temiz ise radyoterapisiz yalnızca lumpektomi ile tedavi edilebilir. Adjuvan tamoksifen tedavisi DCIS hastalarında uygulanır. Mastektomi ile tedavi edilen kadınlarda lokal nüks ve mortalite oranı %2'den az iken lumpektomi ve radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda, mortalite oranı benzer olmakla birlikte lokal nüks oranı %9 olarak bulunmuştur. Radyoterapi uygulanmayanlarda bu nükslerin %45'i invaziv kanserdir. 2.5cm'den büyük, komedo tip ve cerrahi sınırları temiz olmayan DCIS vakaları nüks için en riskli grubu oluşturur. DCIS nodal tutulum çok düşüktür (%2'den az) olduğundan aksiler diseksiyon önerilmemektedir. DCIS nedeniyle tedavi edilen hastaların karşı memeleri yaşam boyu izlenmelidir. (SCHWARTZ 7. Edition S.582)

5.6.2. Erken Evre Meme Kanseri Tedavi

Meme kanseri halen dünyadaki en yaygın kanserlerden biridir ve cerrahi tedavi tedavinin temel taşı oluşturmaktadır. Son 20 yılda erken evre meme kanserinin tedavisinde oldukça büyük değişiklikler olmuştur (Tablo 8) (94). Modifiye radikal mastektominin yerini meme koruyucu cerrahi almıştır. Yirmi yıldan fazla takip süresi olan çalışmalar sonucunda meme koruyucu cerrahinin mastektomiye eşdeğer sağkalım sağladığı gösterilmiştir (95). Ayrıca sentinel lenf düğümü biyopsisinin kullanılmaya başlaması ile aksiller diseksiyon sayısındaki azalma cerrahinin morbiditesinde azalmayla sonuçlanmıştır.

Tablo 8. Erken meme kanseri cerrahisindeki değişim.

	<i>Eski</i>	<i>Yeni</i>
<i>Cerrahi</i>	Mastektomi	Kadranektomi (1970'ler)
		ROLL (radioguided occult lesion localization)- (1996)
<i>Aksiller evreleme</i>	Aksiller diseksiyon	Sentinel lenf düğümü biyopsisi (1990'lar)
<i>Radyoterapi</i>	Memenin tamamının ışınlanması	Kısmi meme radyoterapisi (1990'ların sonu)

Meme koruyucu cerrahinin uygulanma oranları merkezlere göre değişiklik göstermektedir. Çünkü meme koruyucu cerrahi tekniği mastektomiden daha komplikedir. Uygun hasta seçimi, cerrahi sınır sorunu, optimal kozmetik sonucun elde edilmesi, adjuvan tedavilerin zamanlaması ve seçimi gibi konular hala tartışmalıdır.

Meme koruyucu cerrahide amaç 10 yıllık nüks oranını %5-10 arasında ve yıllık nüksü de %1 civarında tutmaktır (96). Büyük serilerde aynı memedeki tümör nüksü 5 yıl sonunda %4 ile %9 arasında ve 10 yıl sonra da %6 ile %20 arasında bildirilmiştir (97). McClosky ve ark tarafından bildirilen bir seride 8 yıl sonra lokal nüks % 7 bulunmuştur. Aynı seride genç yaş, yüksek grade, düşük ışın dozu ve sistemik tedavi verilmemesi lokal nüks artışı ile ilişkili bulunmuştur (98).

Meme koruyucu cerrahi kadranektomi, segmentektomi, kısmi meme rezeksiyonu, geniş eksizyon, lumpektomi ve tilektomi olarak adlandırılabilir. Terminolojinin belirlenmesinde ne kadar normal meme dokusunun çıkarıldığı belirleyici olmaktadır.

Tablo 9. Meme koruyucu cerrahi teknikleri ve avantajları.

<i>Yenilik</i>	<i>Avantajları</i>
Meme koruyucu cerrahi	İyi kozmetik sonuç Hayat kalitesinde iyileşme Erken tanı için motivasyon Onkolojik açıdan efektif
ROLL	Minimal meme dokusu çıkarılması Doğru lezyonun çıkarılma oranında artış Yüksek hasta uyumu
Sentinel lenf düğümü biyopsisi	Kol fonksiyonunun korunması Hayat kalitesinde iyileşme Onkolojik açıdan efektif Lenfödem sıklığında azalma
Kısmi meme RT	Tedavi süresinin kısalması Normal dokuların korunması Hayat kalitesinde iyileşme

5.6.2.1. Meme koruyucu cerrahi tedavisinde dikkat edilecek konular.

5.6.2.1.1. Primer Lezyon

T1 ve küçük T2 (<3cm) tümörü olan pekçok kadın meme koruyucu cerrahi için uygun adaydır. Daha büyük tümörü olan seçilmiş hastalara meme/tümör oranı gözönüne alınarak meme koruyucu cerrahi uygulanabilir. Ama genel olarak prensip 5cm üzerindeki tümörlere meme koruyucu cerrahi uygulamamak yönündedir (96).

Meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılan hastalara eğer mümkünse ve gerekli ise eşzamanlı rekonstrüksiyon uygundur. Çünkü radyoterapi sonrası (RT) kötü kozmetik sonuçların düzeltilmesi daha zor olmaktadır.

5.6.2.1.2. Cerrahi Sınır

Fikir birliği sağlanan konulardan bir tanesi cerrahi sonrasında mikroskopik sınırların temiz olmasıdır. Temiz cerrahi sınırın ne kadar olması gerektiği ise tartışma konusudur. On milimetrelik temiz cerrahi sınır ideal olarak kabul edilirken 1 mm'lik cerrahi sınır da yeterli sayılmaktadır (96,98). Cerrahi sınırların klip ile işaretlenmesi RT için kolaylık sağlamaktadır (95).

5.6.2.1.3. Eşlik Eden İntraduktal Komponent

Oldukça tartışmalı olan konulardan biri de primer tümöre eşlik eden yaygın insitu duktal komponent ve cerrahi sınırdaki lobüler karsinoma insitu varlığıdır. MKC yapılmasını engelleyecek insitu duktal komponentin büyüklüğü konusunda fikir birliği yoktur. Aynı şekilde cerrahi sınırlarda lobüler karsinoma insitu, atipik duktal hiperplazi veya atipik lobüler hiperplazi olması reeksizyon gerektirmez veya MKC yapılmasını kısıtlamaz (96). Lokal nüks oranları; DCIS'li hastalarda %13, mikroinvaziv DCIS'li hastalarda %23 ve 2cm'den küçük invaziv meme kanserli hastalarda % 9 civarında bildirilmiştir (98).

5.6.2.1.4. Santral Yerleşimli Tümörler

Eğer meme başı areola kompleksi tümörle tutulmuşsa mutlaka eksize edilmelidir. Daha sonra rekonstrüksiyon ihtimali olmasına rağmen mastektomi ihtimali hasta ile konuşulmalı ve mastektomiyi tercih edip etmediği belirlenmelidir. Santral lezyonların geniş şekilde çıkarılması memenin düzleşmesi ile sonuçlanır ve onkoplastik cerrahi ile düzeltilmesini gerektirir. Tümörün memebaşı areola kompleksine çok yakın olduğu ancak invazyonun bulunmadığı durumlarda eğer temiz bir plan sağlanabiliyorsa meme başı areola kompleksi korunabilir (96).

5.6.2.1.5. Palpabl Olmayan Tümörler

Palpabl olmayan tümörlerde geleneksel yöntem, tel ile işaretleme ve geniş lokal eksizyondur. Ancak son zamanlarda yaygınlaşan bir diğer yöntem de ROLL (radyoaktif madde ile okkült lezyon lokalizasyon) tekniğidir. Her iki durumda amaç lezyonun temiz cerrahi sınırlar ile bütün olarak çıkarılması, doğru alanın çıkarıldığının teyit edilmesidir.

5.6.2.1.6. Multisentrik Tümörler

Birbirinden uzak yerleşimli ve çok odaklı tümörler genel olarak meme koruyucu cerrahi için sorun oluşturmakta ve tercih mastektomi olmaktadır. Ancak iki farklı kanser odağı aynı insizyondan tek bir parça halinde çıkarılabiliyorsa ve MKC'nin amacına uygun kabul edilebilir bir kozmetik sonuç elde edilebiliyorsa bu hastalar için bile MKC bir seçenek olabilir. Ancak multisentrik tümörlerde RT sırasında aynı memede birden fazla bir alana ışın verilmesi sorulara yol açabileceği için önerilmemektedir (96).

5.6.2.1.7. Yaş

Genç hastalarda MKC sonrası nüksün yüksek olduğu konusu tartışılmaktadır. Ancak bu yaş grubunda lokal nüks fazla olsa bile toplam sağkalımda bir fark olmadığı çalışmalarla gösterilmiştir (95).

Lokal nüks ihtimalini azaltmak için 50 yaşın altındaki pek çok hastaya lokal RT verilmesi önerilmektedir. 50 yaşın üstündeki ve adjuvan hormonoterapi uygulanacak kadınlara RT verilip verilmemesi halen tartışma konusudur. Bu yaş grubundaki hastalara RT uygulamasına tümörün patolojik karakterine ve hastanın fizyolojik özelliklerine karar verilmesi kronolojik yaştan daha önemlidir. Ayrıca bazı yazarlar çok genç yaştaki aile öyküsü pozitif olan hastalarda tedaviye başlamadan önce genetik testler yapılmasını önermektedir (98).

Meme koruyucu cerrahisinin popüler olduğu bu zamanda mastektominin endike olduğu veya MKC için rölatif kontrendikasyon oluşturan durumlar söz konusudur (96). Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Meme büyüklüğü (tümör büyüklüğü ile orantısız olarak küçük meme)
2. Hastanın tercihi (radyoterapi almak istememe, uyumsuz hasta)
3. Risk faktörleri (yaş ve aile öyküsü, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyan hasta)
4. Erkek hasta
5. Radyoterapi kontrendikasyonları (kollajen doku hastalıkları ve genetik bozukluklar)
6. Gebelik (RT doğum sonrasına kadar ertelenmelidir)
7. Büyük intraduktal komponentin varlığı
8. Multifokal veya multisentrik tümörler
9. Geniş lokal eksizyon sonrasında pozitif cerrahi sınırlar ve reeksizyonun mümkün veya uygun olmadığı durumlar

10. Mammografide şüpheli rezidü mikrokalsifikasyonlar
11. Önceki meme koruyucu cerrahi sonrasında gelişen nüks tümör
12. Ulaşılabilir RT merkezi olmaması
13. Önceden aynı bölgeye RT almış olmak (meme hastalığı veya Hodgkin lenfoma gibi başka bir nedenden dolayı)

5.6.2.1.8. Kurtarma Mastektomisi (Salvage Mastectomy)

Meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen erken evre meme kanserinde 5 yıl sonra %5 ve 10 yıl sonra %10 nüks ihtimali vardır. Nükslerin % 95'i aynı memede ve tümör yatağında olmaktadır. 6 yıldan sonra memenin diğer taraflarındaki nüks oranında artış olmaktadır. Memenin diğer yerlerindeki tümörlerin yeni primer olarak değerlendirilmesi daha doğru olacaktır (99).

Meme koruyucu cerrahi sonrasındaki nüks veya ikinci tümörlerde standart tedavi mastektomidir. Ancak bazı hastalarda ikinci kez MKC uygulanabilir. Küçük, noninvaziv veya düşük grade'li nüks tümörlerde meme büyüklüğü uygunsa mastektomi yapılmayabilir.

Kurtarma mastektomisi özellikle 2cm'den küçük nüks tümörlerde yüz güldürücüdür. Hatta nüks etmeyen MKC yapılan hastaların 10 yıllık sağkalımı ile eşdeğerdir. Nüks tümörün 2 cm'den büyük olduğu durumlarda ise ikinci lokorejyonel nüks veya uzak metastaz riski artmaktadır. Lokal nüksün çok büyük olduğu durumlarda veya meme derisi veya göğüs duvarı invazyonu olduğu durumlarda 5 yıllık sağkalım %20'nin altına düşmektedir (99).

Bu nedenle erken evre meme kanseri nedeni ile tedavi edilen hastalarda yakın takip ve erken müdahale hayati önem taşımaktadır.

5.6.2.1.9. Meme Koruyucu Cerrahide Öneriler

- Sağ kalım ve uzak metastaz açısından MKC'nin mastektomiden farkının olmaması nedeni ile bu iki seçenek arasındaki seçim tıbbi bir gerekçe olmadığı sürece hastanın tercihi göre yapılmalıdır.

- Her hasta her iki işlemin avantaj ve dezavantajları hakkında detaylı şekilde bilgilendirilmelidir.

- Hastalar MKC sonrasında RT görececeklerini bilmeliler ve RT'nin etkileri hakkında bilgilendirilmelidirler.

- MKC yanlısı olan hastalar bazı durumlarda ikinci bir cerrahi gerekebileceğini ve lokal nüks durumunda mastektominin söz konusu olacağı konusunda bilgilendirilmelidirler.

- 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 hastaya supkutane mastektomi ve eş zamanlı implant uygulaması seçeneği sunulmalıdır.

5.6.3. Lokal İleri Meme Kanseri

Meme kanserinde uygun tedavi modalitelerinin seçimi için temel gereklilik, öncelikle hastalığın yayılımı ve mikroskopik özelliklerinin tam olarak ortaya konulmasıdır. Kullanılan tanı araçlarının ve edinilen bilgilerin tümü; hastalığın doğru evrelendirilmesine, nüks risklerinin belirlenmesine ve tedaviye alınacak yanıtın önceden saptanabilmesine yöneliktir.

Farklı prognostik özellikleri nedeniyle meme kanseri; erken, lokal ileri ve metastatik olmak üzere üç büyük gruba ayrılmıştır. Bilindiği gibi lokal ileri tümörler ameliyat öncesi kemoterapinin hastaya ameliyatla başlayan bir tedavi protokolünden daha fazla yarar sağlayacağı öngörüldüğü gruba oluşturmaktadır. Tanı sırasında operabl olan T3N1M0 dışındaki N2 tümörleri kapsayan Evre IIIA, T4 tümörleri içeren Evre IIIB ve N3 tümörlerin bulunduğu Evre IIIC bu grupta yer almaktadır. Neoadjuvant kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi tedavi uygulanan büyük Evre IIA ve IIB tümörler de bu tanımın dışındadırlar. Evre IIB tümörler esas olarak lokal ileri grupta bulunmakla birlikte son yıllarda yukarıya kayma eğilimi göstermektedirler (100).

Tablo 10. Meme kanserinde evreleme

	Evre 0	Tis	N0	M0
Erken evre	Evre I	T1	N0	M0
	Evre IIA	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
Lokal ileri evre	Evre IIIB	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
	Evre IIIA	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
	Evre IIIC	T3	N1	M0
		T3	N2	M0
T3		N2	M0	
Metastatik	Evre IIIB	T4	N(herhangi)	M0
	Evre IIIC	T(herhangi)	N3	M0
	Evre IV	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

AJCC Ocak 2003'de, yeni görüntüleme ve patolojik gelişmeler ışığında tanısal değişikliklerin (sentinel lenf nodu biopsileri ve immün histokimyasal lenf nodu değerlendirmeleri gibi) ve tutulan lenf nodu sayısının da yer aldığı bir revizyon yapmıştır (100). Bu revizyonda yapılan temel değişiklikler;

1) İpsilateral aksiller lenf nodlarında mikrometastazlar ile izole tümör hücreleri daha net olarak ayrılmış, 0,2 ile 2mm arasındaki metastazlar mikrometastaz olarak tanımlanmıştır. Mikrometastazlar genellikle NO gibi değerlendirilmekle birlikte tartışmalar sürmektedir.

2) Sentinel lenf nodu biopsileri ile immünhistokimyasal veya moleküler patolojik teknikler eklenmiştir.

3) Tutulan lenf nodu sayısı pN sınıflamasında yer almıştır. Buna göre: 1-3 LN=pN1, 4-9 LN=pN2 ve 10 veya üstü LN= pN3 olarak tanımlanmıştır.

4) İnfraklaviküler lenf nodu metastazları N3 e dahil edilmiştir.

5) Mammaria interna lenf nodu metastazları eşlik eden aksilla tutulumuna göre farklı tanımlanmışlardır(Mammaria interna lenf nodu metastazları, SLN biopsisi ile saptanmışlarsa N1, aksilla tutulumu olmadan klinik muayene ve lenfosintigrafi dışındaki görüntüleme yöntemleri ile saptanmışlarsa N2, aksilla tutulumu ile beraberlerse N3 olarak tanımlanmışlardır.).

6) İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazları M1 den çıkarılarak N3 e alınmışlardır.

Böylelikle TNM sistemi çok daha kompleks bir yapıya dönüşmektedir. Ancak evrelere göre değerlendirildiğinde yeni oluşan Evre III C dışında diğer evrelerde önemli değişiklikler bulunmamaktadır (100). Revize edilen bu sistem meme kanserinin heterojenitesine daha uygundur. Neoadjuvan kemoterapi görmesi planlanacak hasta grubunu tanımlamak için de çeşitli zorluklar karşımıza çıkmaktadır. Klasik olarak evre III tümör = neoadjuvant kemoterapi kavramının yanında lokal ileri tümörlerde meme koruyucu cerrahi tedavinin giderek yaygınlaşmasına bağlı olarak bu grubun üst sınırında ve erken evrenin alt sınırlarında endikasyon açısından değişimler gözlenmektedir.

Eğer hasta, tümör boyutu dışında diğer meme koruyucu tedavi kriterlerine uymakta ise büyük evre IIA, IIB ve T3 N1Mo tümörlerde neoadjuvant tedavi sonrası meme koruyucu cerrahi tedavi seçeneği de kendisine belirtilmesi gereken bir zorunluluk haline gelmektedir (100).

5.6.3.1. Lokal İleri Meme Kanserinde Tanı

Lokal ileri tümörler aynı zamanda tanısız açıdan da en fazla sorunla karşılaşılacak gruba oluşturmaktadırlar. Anamnez, fizik muayene, kan sayımları, karaciğer fonksiyon testleri, akciğer grafisi, mammografi, meme ultrasonografisi, gerektiğinde meme MR ve iğne aspirasyon biyopsileri erken evre meme kanseri tanısı için dahi standart incelemelerdir. Lokal ileri meme kanserinde ise sistemik metastaz olasılığını ekarte etmek için yukarıdaki tetkiklere ek olarak; tüm vücut kemik sintigrafisi, abdominal BT, ultrasonografi, MR, toraks BT ve hatta PET'e varan detaylı görüntüleme yöntemleri ile tedavi öncesi edinilmesi gereken Tru-cut biyopsi sonuçları, östrojen, progesteron reseptörleri, HER2/neu ekspresyonunun ölçümleri, gerektiğinde US altında aksiller lenf nodülü aspirasyon biyopsileri gibi incelemeler ağırlık kazanmaktadır. Sistemik metastaz varlığını araştırmaya başlamadan önce temel incelemeler ve görüntüleme yöntemlerinin verebileceği tüm bilgiler özellikle radyolog ile klinisyenin ortak çalışması ile titizlikle sorgulanmalıdır. Lokal ileri tümörler, eksik bilgilere, deneyim azlığına ve öznel değerlendirmelere bağlı olarak, daha erken evrelere doğru "esneyebilmekte", bunun sonucunda da uygun zamanda uygun olan tedavi yönteminin seçiminde zorluklar yaşanabilmektedir. Bilgi eksikliği kadar gereksiz bilginin yol açabileceği zararlar da göz ardı edilmemelidir. Özellikle erken evrelerde sistemik metastazlara yönelik tanısız incelemeler, bir bulgu ortaya çıkmadığında; zaman, işgücü ve mali kayıplara neden olmaktadır. Herhangi bir bulgu varlığında ise ek olarak, invaziv tanısız girişimler ve hatta morbiditeler ile de karşılaşılabilir (100).

Uluslararası konsensus toplantılarının sonuçlarına göre hazırlanan kılavuz ve algoritmalara göre; erken evrede lokalize semptomlar yok ise, karaciğer fonksiyon testleri ile alkalen fosfataz değerleri normal ise, kemik sintigrafisi, abdominal BT, USG veya MR gibi incelemeler önerilmemektedir. Bazı istisnalar dışında bunlar lokal ileri evrede olduğu kanıtlanan tümörlerde uygulanmalıdır.

Lokal ileri meme kanserli hastalarda tedavi öncesi primer tümör ve aksillanın durumu hakkında eksiksiz bilgi edinilmesi çok fazla önem kazanmıştır. Tanısız açıdan bakıldığında neoadjuvan kemoterapi öncesi iğne aspirasyon biyopsileri veya kesici iğne biyopsileri ile tümör ve aksiller lenf nodlarının durumu belirlenmeli, özellikle aksillada klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yetinilmemelidir.

Preoperatif kemoterapiye yanıt ölçmek amacıyla fizik muayene ve mamografilere ek olarak MR %77'lik sensitivitesi ile daha sağlıklı sonuçlar vermektedir. (Mamografide %40). Kemoterapi öncesi pozitif olan aksillanın, kemoterapi sonrası negatif bulunması tartışmalı olmakla birlikte tümörün küçülmesinden daha önemli bir yanıt kriteri

olarak değerlendirilmektedir. Neoadjuvant kemoterapi sonrası patolojik olarak total veya parsiyel yanıt oranları bize lokal ileri tümörlü hastaların yaklaşık %30'unun meme koruyucu cerrahi tedaviye aday olabileceğini göstermektedir. Bu durum operasyon sırasında tümörün içine titanyum kliplerin yerleştirilmesini zorunlu hale getirmektedir. Aksi halde kemoterapiye tam yanıt alındığında meme koruyucu cerrahinin yerini ve sınırlarını belirlemek mümkün olmayacaktır (100).

Neoadjuvant kemoterapi öncesi veya sonrası sentinel lenf nodu biyopsileri de büyük merkezlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. NCCN 2006 klavuzunda neoadjuvant kemoterapi öncesi klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda biyopsi yapılabileceği belirtilmiştir. Sentinel lenf nodu negatif ise definitif cerrahi tedavi sırasında aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmayabilir. Sentinel lenf nodu pozitif ise kemoterapi sonrası Level I,II aksilla diseksiyonu gerçekleştirilir. Sentinel lenf nodlarının saptanabilme ve hatalı negatiflik oranları ise erken evredekilerle benzer oranlardadır.

Tanısal açıdan önemli bir diğer faktör de östrojen, progesteron reseptörler cevabı ve prognostik ve prediktif önemi nedeniyle Her 2/neu ekspresyonunun belirlenmesidir. Overekspresyon gösteren tümörlerde neoadjuvant kemoterapi rejimine trastuzumab eklenmesi, yaklaşık %25 olan patolojik komplet yanıt oranını iki katına çıkarabilmektedir (100).

Tablo 11.Lokal İleri Meme Kanserinde Tanı

Tanı yöntemleri	
<p>Anamnez, fizik muayene kan sayımları (SM12) karaciğer fonksiyon testleri akciğer grafisi Mammografi, meme ultrasonografisi gereğinde meme MR iğne aspirasyon biyopsileri</p>	<p>} erken evrede tanı için standart incelemeler</p>
<p>tüm vücut kemik sintigrafisi, MR Abdominal BT, ultrasonografi, MR toraks BT ve hatta PET</p>	<p>} Lokal ileri evrede ek olarak sistemik metastaz olasılığını ekarte etmek için görüntüleme yöntemleri</p>
<p>Core biyopsi (Tru-cut) sonuçları (İAB?) östrojen progesteron reseptörleri HER2/ neu ekspresyonu ölçümleri gereğinde US altında aksiller lenf nodu aspirasyon biyopsileri. (SUN?)</p>	<p>} tedavi öncesi edinilmesi gereken</p>

5.6.3.2. Lokal İleri Meme Kanserinde Tedavi

Lokal ileri meme kanseri tedavisi hemen her zaman multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.

Tedavi sıralarının belirlenmesi konusundaki görüş ayrılıkları günümüzde de sürmektedir. Ancak genellikle üç-dört kür antrasiklin içeren bir neoadjuvant kemoterapi kombinasyonunun sonrasında cerrahi tedavi ve takiben adjuvant kemoterapi, radyoterapi ve reseptör durumuna göre hormonal tedavi yaygın olarak kullanılan sıralamayı oluşturmaktadır (100).

Olguların özelliklerine göre kemoterapi rejimlerinde değişiklikler, eşzamanlı neoadjuvant kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları uygulanabilir. Cerrahi tedavinin uygun olmadığı olgularda lokal regional tedavide radyoterapi seçilebilmektedir.

Bu evredeki tümörlerin cerrahi tedavisinde klasik yaklaşım sıklıkla modifiye radikal mastektomi uygulamasıdır. Ancak neoadjuvant kemoterapi sonrası alınan yanıt, olguların bir bölümünü meme koruyucu cerrahi tedaviye de uygun duruma getirmektedir. Bu gruba girebilecek hastaların seçiminde ve optimal tedavi stratejisinin belirlenmesinde cerrah, radyolog, patolog, radyoterapist ve medikal onkologların işbirliği gerekmektedir (100).

Tablo 12. Neoadjuvant kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi tedavi kriterleri

Neoadjuvant kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi tedavi kriterleri
Hastanın memesinin korunması isteği
Radyoterapi olanağı
Cilt ödeminin kaybolması
Rezidüel soliter tm. boyutunun <5cm olması
Deri veya göğüs duvarı fiksasyonu bulunmaması
Kollajen vasküler hastalıkların bulunmaması
Yaygın meme içi lenfatik invazyon bulunmaması
Yaygın şüpheli mikrokalsifikasyonların bulunmaması
Multisentrik tümör olmaması
Cerrahi sınırların negatif olması

Yukarıdaki kriterlerin tümünü sağlayan hastalar lokal ileri evredekilerin yaklaşık olarak oluşturmaktadırlar. Çeşitli merkezlerde Evre IIB ve Evre IIIA daki olguların yarısına yakın bir bölümü meme koruyucu cerrahi tedaviden yararlanabilmektedir(100).

5.6.4. Metastatik Meme Kanseri

Beyin, yumuşak dokular, akciğer metastazlarının tedavisinde polikemoterapi kullanılmaktadır. En sık kullanılan sitotoksik ajan kombinasyonları 5-florourasil,

siklofosfamid, metotreksat, vinkristin ve doksorubisindir. Kombine kemoterapi kür şansını artırmaktadır. Kombine tedaviye yanıt alınmayan olgularda bile ortalama sağkalım şansı tekli kemoterapiye göre daha iyidir. Kemoterapiye yanıt ile ER ve PR cevabı arasındaki ilişki net değildir. Ancak son yıllarda ER ve PR pozitif olan hastalarda, kombine kemoterapiye ilave olarak hormon tedavisi verilmesinin tedaviye yanıtı düzelttiği gösterilmiştir. Kombine kemoterapi ile ortalama yaşam süresi 12-18 aydır.

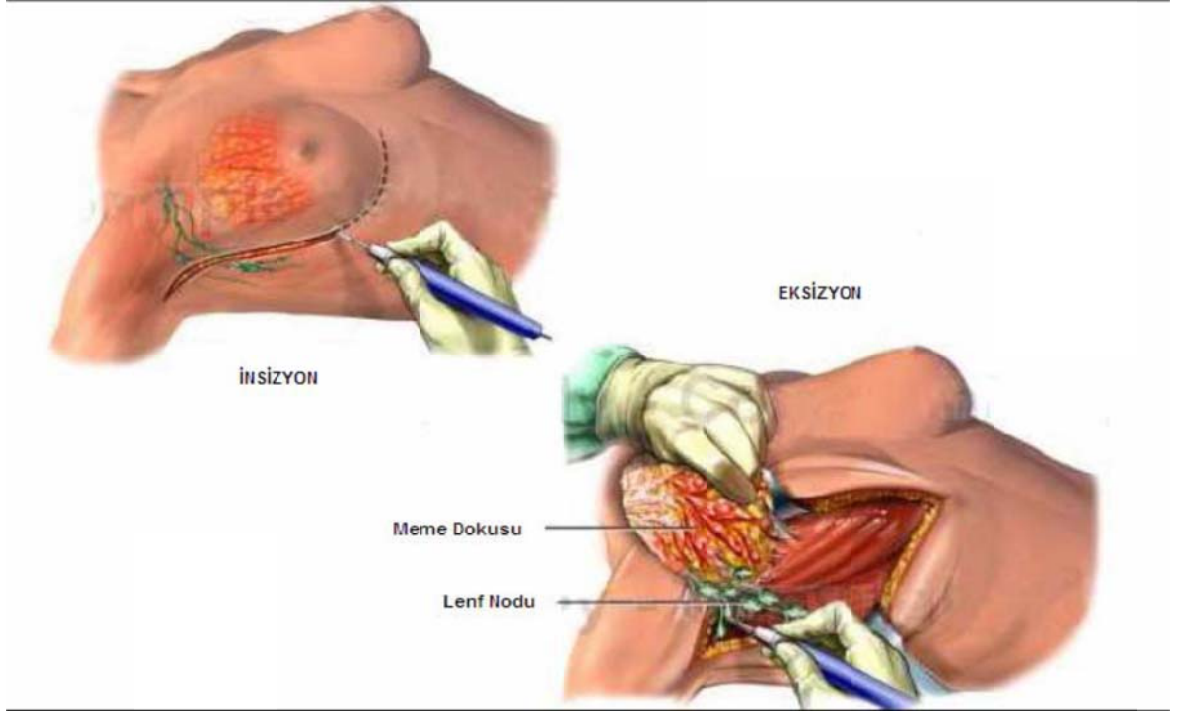
Metastatik meme kanserinin tedavisinde yüksek oranda yanıt elde edilen ajanların kullanılmasına başlanmıştır. Bu ajanlar arasında; paklitaxel, docetaxel ve vineralbine, topoizomeraz inhibitörleri ve yeni folatlar sayılabilir. Yeni hormonal tedaviler ise; aromataz inhibitörleri, GnRH agonistleri, antiprogesterinler ve yeni antiöstrojenleri içermektedir.

5.7. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ TEKNİKLERİ

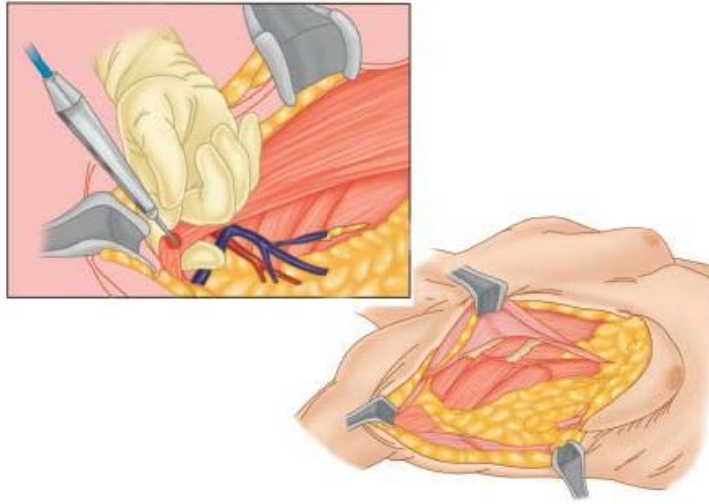
5.7.1. Radikal Mastektomi

Tarihsel önemi dışında uygulama alanı olan bir tedavi yöntemi değildir. RM lokal ve bölgesel kontrolde etkili olmasına karşın ciddi biçimde fiziksel bozukluklara sebep olmaktadır. Girişim, tüm meme dokusu, m. pektoralis major, minor ve aksiller dokunun çıkarılması esasına dayanır. Günümüzde erkek meme kanserleri yanında bazı kliniklerce m.pektoralis major'e infiltrate karsinomlarda önerilmektedir. Ancak RM'nin morbiditesinin yüksekliği nedeniyle böyle tümörlerde bile tümörlü doku ile birlikte etrafından kas dokusu da eksize edilerek MRM biçiminde etkin tedavi yapılabileceği belirtilmektedir (101).

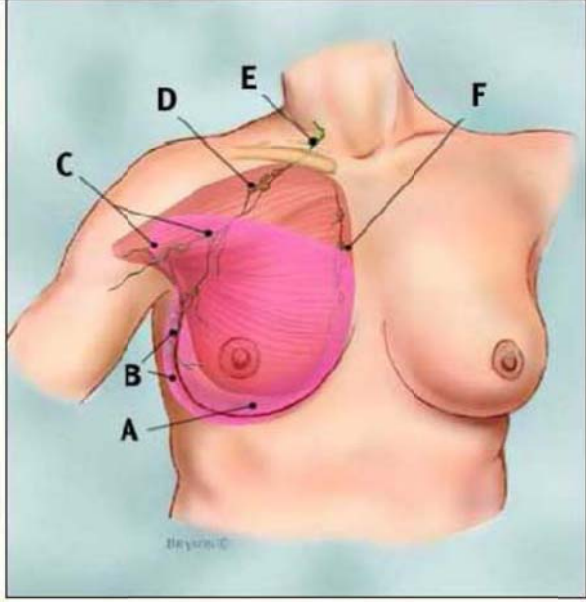
Şekil 8. Modifiyeradikal mastektomi – 1



Şekil 9. Modifiyeradikal mastektomi – 2



Şekil 10. Radikal mastektomide lenf nodlarının seviyeleri.



A - Pembe renkle boyalı alan mastektomi ile çıkan doku

B - Aksiller lenf nodları, Level 1

C - Aksiller lenf nodları, Level 2

D - Aksiller lenf nodları, Level 3

E - Supraklaviküler lenf nodları

F - İnternal mammarian lenf nodları

5.7.2. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)

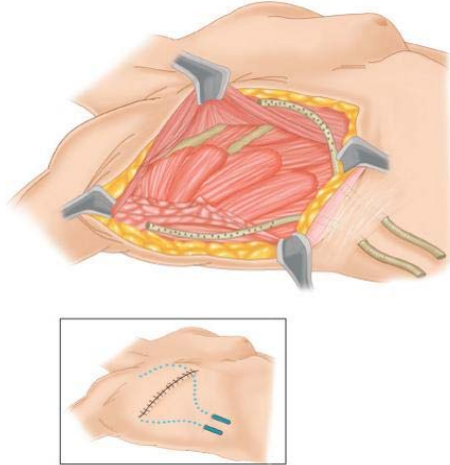
İlk kez 1948'de Patey ve Dyson tarafından tarif edilmiştir (102). Tüm meme dokusu, m.pektoralis major'un fasiası, m.pektoralis minor ve koltukaltı lenf dokusu çıkarılır. Auchincloss ve Madden, m.pektoralis minor'u bırakarak bu yöntemi modifiye etmişlerdir. Günümüzde bu yöntem, meme kanserlerinin tedavisinde tüm dünyada en çok yapılan ameliyattır (Şekil 8). Rekonstrüksiyon için uygun bir yöntem olması , düşük morbidite oranına sahip olması, kozmetik yönden iyi sonuçlar vermesi, ameliyat süresinin kısa olması ve sağkalım yönünden diğer radikal girişimlerle eşdeğer olması MRM'yi popülerize etmiştir (103).

MRM Yapılacak Hastalar:

1. Evre I-II tümörler,
2. Evre III tümörler (ancak m.pektoralis major'e fikse olmayan ve kitlesel aksiller metastazı olmayanlarda),
3. Birden fazla kadranda hastalığın mammografik olarak saptanması,
4. Konservatif tedavi ile emniyetli sınır sağlanamayan lezyonlar,

5. Büyük tümör, ancak küçük memeye sahip olan hastalar,
6. Hastanın tercih etmesi,
7. Gerek tümör büyüklüğü, gerekse lokalizasyon bakımından, tümör çıkarıldıktan sonra kozmetik yönden uygun şeklin sağlanamaması,
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 mammografide diffüz mikro kalsifikasyonların bulunması hallerinde MRM yapılabilir.

Şekil 11. Modifiye radikal mastektomi sonrası görünüm.



5.7.3. Basit (Simple) Mastektomi (SM)

Simple mastektomi olarak da adlandırılır. Bu girişimle, meme cildinin büyük bir kesimi, tüm meme dokusu ve m.pektoralis major fasiası çıkarılır.

- 1) Erken veya operabl meme kanserlerinde primer tedavi olarak,
- 2) MKC yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan karsinomlarda,
- 3) Ülsere olmuş veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini artırmak için (tuvalet mastektomisi)
- 4) Yaşlılarda veya ameliyat riski yüksek olan hastalarda,
- 5) Aksillası negatif olan genç hastalarda,
- 6) Bazı olgularda proflaktik amaçla SM yapılabilir (104).

SM, MRM'den aksiler diseksiyonun (AD) yapılmaması ile ayrılmaktadır. Genel kanı, AD'un sağkalım üzerine bir etkisi olmadığı, ancak tümörün evresinin tayini yanında prognostik faktör olarak kullanılabileceği yönündedir. Hatta Crile gibi bazı yazarlar lenf nodlarının yerinde bırakılmasının gerekli olduğunu, bunların metastatik yayılımlara karşı koyan bir immunolojik bariyer olduğunu belirtmektedir (105). Fischer, pozitif lenf nodlarının uzak metastazlara kaynak olmadığını, ancak uzak metastazların bir belirticisi olduğunu belirtmektedir (106). Ayrıca, SM sırasında klinik olarak koltukaltının negatif olduğu olgularda ileri dönemlerde aksilla pozitif olduğu zaman diseksiyon yapıldığında survinin değişmediği gözlenmiştir. Lokal nüks % 20'nin altındadır (107).

5.7.4. Proflaktik Mastektomi

Bu tedavi yöntemi 1920'den önce yapılmasına karşın, ancak silikonlu protezlerin gelişmesi ile daha geniş uygulama alanı bulmuştur. Tüm meme dokusunun çıkartılması amaçlanır (108).

1) Birinci derecede akrabalarının 2 veya daha fazlasında premenopozal dönemde meme kanseri olanlar,

2) Birinci derecede akrabalığı olan birisinde premenopozal dönemde iki tarafta meme ca gelişmesi,

3) Biyopsi ile kanıtlanmış atipik duktal veya lobüler hiperplazi,

4) Biyopsi sonucu DCİS veya LCİS tespit edilenler,

5) Patolojinin lobüler ve multifokal olması durumunda proflaktik mastektomi uygulanabilir

5.7.5. Kurtarma Mastektomisi

Kurtarma mastektomisi daha önce meme koruyucu tedavi yapılmış hastalarda nüks veya aynı memede yeni kanser geliştiği zaman yapılır. Eğer, ilk tedavide aksiller küraj veya aksillaya radyoterapi uygulanmış ise girişim SM ile sınırlı kalır. Radyoterapi (RT) yapılmış hastalarda girişim yapıldığı zaman genellikle yara iyileşmesi ciddi bir sorun oluşturmaz (107). Koruyucu tedavi yapılan Evre I ve Evre II tümörlerde 5 yıl içinde nüks % 5, Evre III'te ise % 23 oranında görülmektedir. Bunların etkin tedavisi mastektomidir. Ancak, memesini kaybetmeyi istemeyen bazı hastalarda tümör 2 cm, mobil ve aksilla negatif ise ikinci bir lokal eksizyon yapılabilir (107).

5.7.6. Tuvalet Mastektomi

Ciltde ülsere yol açmış veya açma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini artırmak için uygulanan mastektomidir (108,109).

5.7.7. Meme Koruyucu Cerrahi

Başlangıçta tek başına parsiyel mastektomi veya lokal eksizyon ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks oranları genellikle %25 dolayında ve hatta %33-37'lerde gerçekleşmiş ve ancak zamanla geriye kalan memenin ışınlanmasının da gerekli olduğunun anlaşılmasıyla MKC geniş bir uygulama alanına kavuşabilmiştir (110). MKC'nin MRM kadar iyi sonuçlar verdiğini kanıtlayan ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yürütülen bir çalışma 1995'te yayınlanmıştır (111). Bu ve buna benzer diğer çalışmalar MKC'nin toplam ve hastalısız sağkalım açısından MRM kadar iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir (112).

5.7.8 Subkütan Mastektomi

Multifokal hastalığı olanlarda profilaksi ve kozmetik amacıyla sadece memedokusunun eksizyonunu hedefleyen bir operasyondur (109,113).

5.7.9. Mastektomi İle Eş Zamanlı Rekonstrüktif Cerrahi

Mastektomi ameliyatı ile birlikte meme rekonstrüksiyonu diğer bir seçenektir. Bu yöntemin belirgin avantajı cerrahi sonrası meme başının korunuyor olmasıdır. Ancak önemli olan nokta ise meme rekonstrüksiyonu için onkolojik cerrahi ilkelerinden taviz verilmemesidir (108,115).

6. MATERYAL METOD

Bu çalışmaya,21 Mart 2011 ve 1 Mart 2012 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı polikliniğinde invaziv duktal kanser tanısı konulan 110 hasta katılmıştır. Bu hastaların ameliyat öncesi fizik muayene bulguları, ultrason ve/veya mamografi sonuçları ile ameliyat sonrası patolojik bulguları karşılaştırılmıştır. Bu çalışma prospektif bir çalışma olup, parametrelerin değerlendirilmesinde SPSS, Mc Nemar, Wilcoxon istatistiksel yöntemleri kullanılmıştır.

7. BULGULAR

Çalışmaya katılan 110 hastanın 109'u (%99,1) bayan, 1'si (%0,9) erkek idi. En genç hasta 25, en yaşlı hasta 85 yaşında olup, hastaların ortalama yaşı 51 idi. Hastaların 79'u (%71,8) ele gelen kitle, 21'i (%19,1) memede ağrı, 2'si (%1,8) şekil anomalisi, 3'ü (%2,7) rutin tarama, 5'i (%4,5) ise memede akıntı şikâyetleriyle polikliniğimize müracaat ettiler.

Fizik muayene sonucu tespit edilen semptom ve yüzdeler Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların semptomları

Şikayetler	Kişi Sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
Hassasiyet	25	22,7	22,7	22,7
Ele gelen kitle	69	62,7	62,7	85,5
Akıntı	2	1,8	1,8	87,3
Şekil anomalisi	4	3,6	3,6	90,9
Normal	10	9,1	9,1	100
Toplam	110	100	100	

Poliklinikte fizik muayene sonucu tespit ettiğimiz bulgular Tablo 14' de gösterilmiştir.

Tablo 14. Fizik muayene bulguları.

	Kişi Sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
Kitle	79	71,8	71,8	71,8
Ağrı	21	19,1	19,1	90,9
Şekil anomalisi	2	1,8	1,8	92,7
Tarama	3	2,7	2,7	95,5
Akıntı	5	4,5	4,5	100
Toplam	110	100	100	

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş Grupları	Kişi Sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
29 yaş ve altı	3	2,7	2,7	2,7
30-39	14	12,7	12,7	15,5
40-49	40	36,4	36,4	51,8
50-59	30	27,3	27,3	79,1
60-69	11	10,0	10,0	89,1
70-79	9	8,2	8,2	97,3
80 yaş ve üzeri	3	2,7	2,7	100,0
Toplam	110	100,0	100,0	

Ultrasonik ve/veya mamografik olarak 40 (%36,4) hastada malign mikrokalsifikasyon, 70 (%63,6) hastada solid kitle tespit edilerek biyopsi uygulanmıştır. Kitlelerin yapısının karşılaştırılmasında P değeri 0,00 bulundu.

Tablo 16.Ultrason / mamografide tespit edilen patolojilerin dağılımı.

Radyolojik Tanı	Kişi Sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
Mikrokalsifikasyon	40	36,4	36,4	36,4
Solid	70	63,6	63,6	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Vakaların tamamı invaziv duktal meme kanseri tanılı hastalardan seçildi.. Ultrasonografik ve/veya mamografik olarak 34 (%30,9) hastada patolojik aksiler LAP tespit edildi. Radyolojik olarak tespit edilen lenf nodu sayısı ve oranları Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Radyolojik olarak tespit edilen lenf nodu sayısı ve oranları.

Lenf Nodu Sayısı	Kişi Sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
1	3	2,7	8,8	8,8
2	10	9,1	29,4	38,2
3	14	12,7	41,2	79,4
4	5	4,5	14,7	94,1
5	2	1,8	5,9	100,0
LAP Olmayan	76	69,1		
Toplam	110	100,0		

Ultrason ve mamografi ile tespit edilen kitlelerin boyutları Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18.Ultrason / mamografi’de bulunan kitle boyutu ve yüzdeleri.

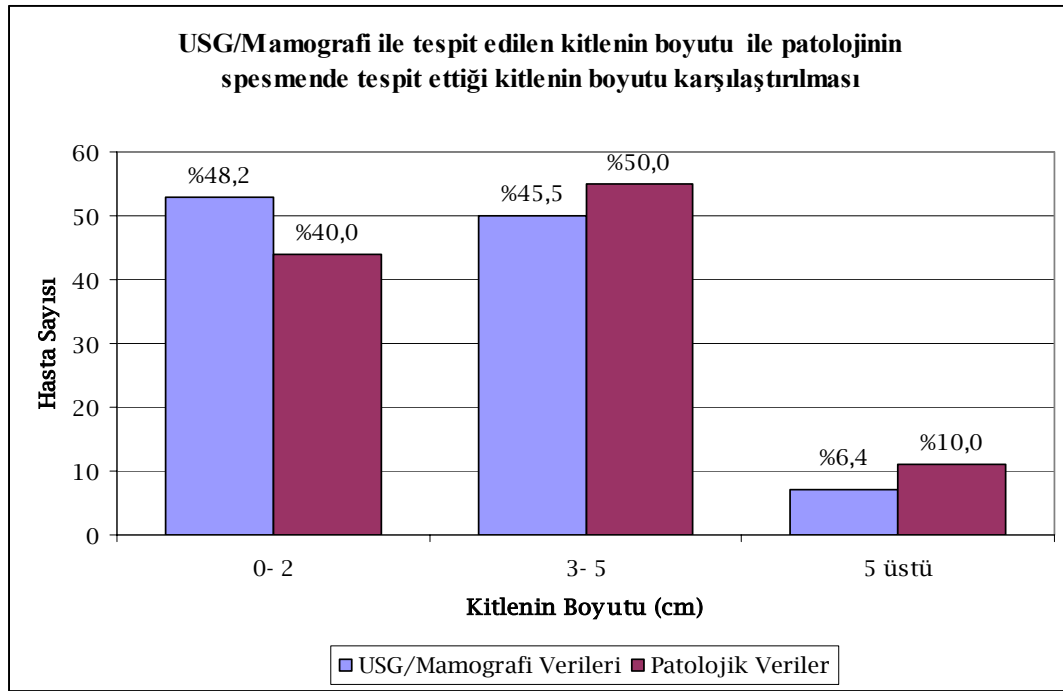
Kitlenin Boyutu	Kişi Sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
2cm ve altı	53	48,2	48,2	48,2
3-5cm	50	45,5	45,5	93,6
6 cm ve üzeri	7	6,4	6,4	100,0
Toplam	110	100,0	100,0	

Operasyon sonrasında spesmen üzerinde tespit edilen kitlelerin boyutları Tablo 19’da, radyolojik ve patolojik olarak tespit edilen kitle boyutlarının karşılaştırılması ise Şekil 12’de verilmiştir. Kitle boyutlarının karşılaştırılmasında P değeri 0,00 bulundu.

Tablo 19.Patolojik olarak tespit edilen kitle boyutları.

Kitlenin Boyutu	Kişi Sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
2cm ve altı	44	40,0	40,0	40,0
3-5cm	55	50,0	50,0	90,0
6 cm ve üzeri	11	10,0	10,0	100,0
Toplam	110	100,0	100,0	

Şekil 12. Radyolojik ve patolojik olarak tespit edilen kitle boyutlarının karşılaştırılması.



Hastaların östrojen ve progesteron reseptör aktiviteleri Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20. Tümörlerin hormon reseptör durumları.

Reseptör Durumu	Kişi Sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
Östrojen(ÖR)	38	34,5	34,5	34,5
Progesteron(PR)	1	0,9	0,9	35,5
ÖR ,PR var	36	32,7	32,7	68,2
ÖR ,PR yok	35	31,8	31,8	100,0
Toplam	110	100,0	100,0	

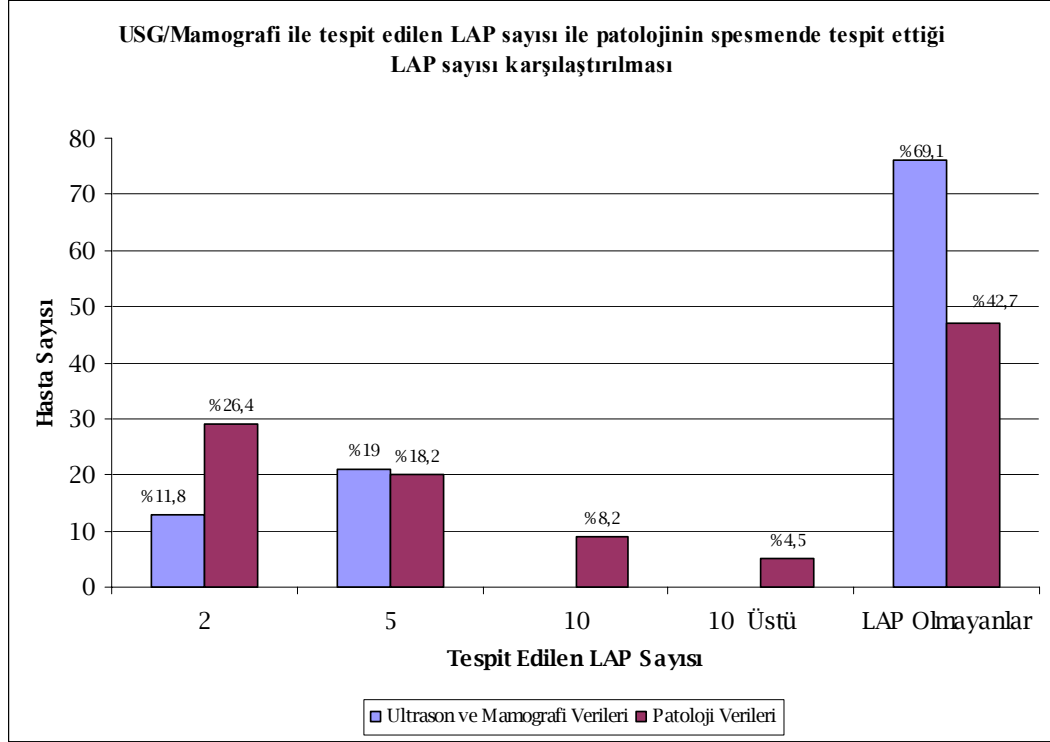
Vakaların spesmenlerinin patolojik incelemesinde tespit edilen LAP sayıları aşağıdaki tablo 21 de gösterilmiştir.

Tablo 21.Patolojik olarak tespit edilen lenfadenopati sayısı.

LAP Sayısı	Kişi Sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
2 LAP ve altı	29	26,4	26,4	26,4
3-5	20	18,2	18,2	44,5
6-10	9	8,2	8,2	52,7
11 LAP ve üzeri	5	4,5	4,5	57,3
LAP olmayan	47	42,7	42,7	100,0
Toplam	110	100,0	100,0	

Radyolojik olarak tespit edilen lenf nodu sayısı ile patolojide tespit edilen nodların karşılaştırılması Şekil 13’de verilmiştir. LAP sayılarının karşılaştırılmasında P değeri 0,017 bulundu.

Şekil 13. Radyolojik ve patolojik olarak tespit edilen lenf nodu sayılarının karşılaştırılması.



Hastaların ileri tetkikleri sonucunda 5 (% 4,5) tanesinde uzak organ metastazı tespit edilmiştir. Vakaların metastaz durumu Tablo 22’de gösterilmiştir

Tablo 22. Vakaların metastaz durumu.

Uzak metastaz	Kişi Sayısı	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
Metastaz olmayan	105	95,5	95,5	95,5
Metastaz olan	5	4,5	4,5	100,0
Toplam	110	100,0	100,0	

8. TARTIŞMA

Meme kanserleri kadınlarda görülen en sık kanser türüdür. Her 8 kadından birinde görülmektedir. Meme kanserleri kadınlarda akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada ölüme sebep olur. Bununla birlikte düzenli tarama programlarının uygulanması ve erken tanı konulan meme kanserli hastalarda tedavi seçeneklerindeki gelişmelere bağlı olarak gelişmiş ülkelerde mortalite oranı azalmaktadır. Çalışmamızda erken tarama programlarının malign kalsifikasyon ve patolojik yapıların tespiti ile tümörün küçük boyutta yakalanmasına olanak sağlayabileceği tespit edilmiştir. Erken teşhis, hastalarda yapılacak cerrahinin boyutunu, hastanede kalma süresini ve daha da önemlisi hastanın günlük yaşamına dönüşünü olumlu yönde etkilemektedir. Erken teşhiste deneyimli cerrahın periyodik meme muayenesinin yanında ultrasonografik ve mamografik tetkiklerin yapılması, ayrıca toplumun bu konuda bilinçlendirilmesi büyük önem kazanmaktadır.

Lamb, P. M. ve arkadaşları bir retrospektif çalışmalarında yüksek gradli meme tümörlerinde ultrason ve mamografi değerleri ile patolojik değerleri karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında yaş ortalaması 62 olan 30 hastanın verileri kullanılmıştır. 21 hastada fizik muayene ile kitle tespit etmişler. Ultrasonik olarak 18 hastada yüksek gradli tümör olabilecek kitle tespit edilmiş ve kitlelerin ortalama boyutu 1,9 cm olarak belirtilmiştir. Mamografik olarak 20 hastada patolojik mikrokalsifikasyon bulunmuş ve hastaların tümü invaziv duktal karsinom tanısı almıştır. Ultrasonik olarak kitle tespit edilen 18 hastanın da yüksek gradli kanser olduğu, erken metastaz yaptığı ve erken ölüme sebep olduğu görülmüş. Çalışmamızda yaş ortalaması 59 olan 110 hastanın verileri kullanılmıştır. Hastalarımızın preoperatif değerlendirilmesinde ultrasonografik / mamografik olarak tespit edilen kitlelerin ortalama boyu 2,89 cm (1-10cm) olmasına karşın patolojik incelemeyle spesimende bulunduğu kitlelerin ortalama boyu 3,45 cm (1-13cm) olup anlamlı olabilecek fark tespit edildi(P:0,00). Çalışmamızda USG ile 34 hastada aksiller LAP tespit edilmesine karşın patolojide 63 spesimende LAP bulundu(P:0,017), 5 hastada da ileri organ metastazları tespit edildi(122).

Philippa M. Lamb. ve arkadaşlarının çalışmasında meme kanserlerinin erken tanısında patoloji ve radyoloji bulgularının karşılaştırılmasını yapmışlardır. Bu çalışmada, erken evre meme kanserleri genelde nonpalpabl olup ultrasonik ve mamografik olarak tespit etmişlerdir. Postoperatif olarak, kanserin boyutunu ve hastalığın yaygınlığını doğrulamak, insitu ve invaziv lezyonların tespiti, tümörün histolojik tipini, hormon reseptör durumunu ve diğer parametreleri belirlemek için patolojik preoperatif ultrasonik ve mamografik bulgularının

önemini vurgulamışlardır. Erken evre meme kanseri tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşımı altın standart olarak göstermişlerdir(121).

Tibor Tot ve arkadaşları 2010 yılında yayınlanan makalelerinde invaziv duktal karsinomun ultrasonik ve mamografik kitle yapısı ile histopatolojik yapısını retrospektif olarak karşılaştırdıkları 120 hastalık serilerinde hastaların yaş ortalamasının 58 olduğunu belirtmişlerdir. Ultrasonik değerlendirme ile 104 hastada memede kitle tespit ettikleri hastaların kitlelerini yapısına göre ultrasonik olarak 17 tanesini grad 1, 36 tanesini grad 2, 51 tanesinide grad 3 olarak gruplandırmışlar. Patolojik olarak kitlelerin yapısı değerlendirildiğinde ultrasonik gradleme ile örtüştüğü görülmüştür. Ultrasonik olarak grad 1 olan hastaların %71' inde akustik gölgeleme tespit edilirken, grad 3 hastaların % 28'inde akustik gölgeleme görülmüştür. Grad artıka malingnensi yaygınlaştığı için ultrasonik görüntü azalmaktadır. Mamografi ile 117 hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların 112'inde patolojik veri bulunmuş. Bu veriler ile yapılan gradleme sonucunda hastaların 18'i grad 1, 36'sı grad 2, 58'i grad 3 olarak tespit edilmiştir. Hastaların kitleleri patolojik olarak değerlendirildiğinde mamografik gradleme ile örtüştüğü görülmüştür. Mamografik olarak grad 1 hastaların %72'nde spiküler lezyon görülmüş iken grad 3 hastaların ise %24'nde spiküler lezyon görülmüştür. Tümörün gradı artıka spiküler lezyonların ve akustik gölgelemelerin azaldığı, mikrokalsifikasyon artığı görülmüştür. Bu çalışmada yüksek gradli tümörlerde ultrasonografi ve mamografinin birlikte kullanımı önerilmiştir(123).

Patolojik olarak tespit edilen LAP sayıları, tümörün boyutu, tümörün yapısı ile preoperatif tetkiklerin sonuçları örtüştüğü oranda tetkiklerin güvenilirliğinden söz edilebilir (124).

Şonuç olarak çalışmamızda meme kanseri görülme yaşının 25 yaşına kadar düştüğü, serideki hastaların %15,4'ü 40 yaş altı, %2,7'si 30 yaş altı olduğu görüldü. Elde edilen sonuçlar meme tarama yaşının aşağı çekilmesi gereğini düşündürmektedir. Radyolojik olarak tespit edilen kitlelerin boyutu ile LAP sayıları gerçekte daha büyük olduğu görüldü. Kitle yapısının karşılaştırılmasında ise fark olmadığı görüldü(P:0,00). Ultrasonoğrafi/mamografi preoperatif kitlenin boyutu ve LAP sayılarının değerlendirilmesinde yetersiz olduğu ancak kitlenin yapısının değerlendirmesinde daha duyarlı olduğu görüldü.

9. ÖZET

İNVAZİV DUKTAL MEME KANSERLERİNİN AMELİYAT ÖNCESİ MAMOGRAFİ VE ULTRASON GÖRÜNTÜLERİNİN AMELİYAT SONRASI PATOLOJİK BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI

9.01. Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada ölüme sebep olur. Meme kanserlerinin %70-80'ni invaziv duktal karsinomlar oluşturur. Meme karsinomlarının erken tanıları için radyolojik görüntülerinin doğru yorumlanmaları, düzenli klinik takip, erken biyopsi, tedavinin erken başlatılması, yaşam kalitesini artırmak amaç ve hedeflerimizdir. Çalışmamızda fizik muayene, tarama ve yaşının önemini vurgulamak, radyoloji ile patoloji arasındaki bulgu farkını göstermektir.

9.02. Materyal Ve Metod

Bu çalışmada 2011 ve 2012 yıllarında Karadeniz Teknik Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı polikliniğinde tanısı İnvaziv Duktal CA tanısı konulan 110 hastanın verileri kullanılmıştır. Bu hastaların ameliyat öncesi poliklinik şartlarında fizik muayenesi, ultrason ve/veya mamografisi yapılan hastaların ameliyat sonrası patolojik bulguları ile karşılaştırılması yapılmıştır. Bu çalışma prospektif bir çalışma olup, parametrelerin değerlendirilmesinde SPSS, Mc Nemar, Wilcoxon yöntemleri kullanılmıştır.

9.03. Bulgular

Bu çalışma yapılırken rutin poliklinik muayenesi ve radyolojik tetkiklere göre biyopsiler yapıldı. Biyopsi sonucu İnvaziv Duktal CA tanısı alan bu hastalara cerrahi uygulandı ve patoloji sonuçları radyolojik bulgularıyla karşılaştırıldı. Mamografik olarak 40 (%36,4) hastada malign mikrokalsifikasyon, ultrasonik 70 (%63,6) hastada solid kitle lezyonu görülmesi üzerine hastalara biyopsi yapıldı. Kitle yapısının karşılaştırılmasında ise fark olmadığı görüldü(P:0,00). Ultrason / mamografik olarak aksilla muayenesinde 34 (%30,9) hastada patolojik LAP tespit edilmesine karşın patolojide 63 (%57) hastada patolojik LAP tespit edildi(P:0,017). Ultrasonografik / mamografik olarak tespit edilen kitlelerin ortalama boyu 2,89 cm (1-10cm) olmasına karşın patolojinin spesimende bulunduğu kitlelerin ortalama boyu 3,45 cm (1-13cm) olup anlamlı olabilecek fark tespit edildi(P:0,00). Çalışmamızda meme kanseri görülme yaşının 25 yaşına kadar düştüğü, serideki hastaların %15,4'ü 40 yaş

altı, %2,7'si 30 yaş altı olduğu görüldü. Serideki hastalara ileri tetkikleri sonucunda 5 (% 4,5) tanesinde ileri organ metastazı tespit edildi.

Sonuç olarak meme kanseri görülme yaşının 25 yaşına kadar düştüğü, serideki hastaların %15,4'ü 40 yaş altı, %2,7'si 30 yaş altı olduğu görüldü. Meme tarama yaşının aşağı çekilmesi gereğini düşündürmektedir. Radyolojik olarak tespit edilen kitlelerin boyutu ile LAP sayıları gerçekte daha büyük olduğu görüldü. Kitle yapısının karşılaştırılmasında ise fark olmadığı görüldü. Ultrasonoğrafi/mamografi ile preoperatif kitlenin boyutu ve LAP sayılarının değerlendirilmesinde yetersiz olduğu ancak kitlenin yapısının değerlendirmesinde ise daha duyarlı olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, erken tanı, uzun yaşam

10. ABSTRACT

INVASIVE DUCTAL BREAST CANCER COMPARISON OF PREOPERATIVE MAMMOGRAPHY AND ULTRASOUND IMAGES WITH POSTOPERATIVE PATHOLOGICAL FINDINGS

10.1. Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer in women is second only to lung cancer, cause of death. Breast cancers occurred in %70-80 invasive ductal carcinomas. Our purpose and goal for the early diagnosis of breast carcinoma correctly interpreted radiological images, correctly clinical follow-up, early biopsy, early starting of treatment, life expectancy and improve the quality of life. In our study, radiology, physical examination, and screening and emphasize the importance of age, and to eliminate the difference between pathology and radiology findings.

10.2. Materials and Methods

In this study, during 2011 and 2012, Karadeniz Technical University, Department of General Surgery clinic of 110 patients diagnosed with invasive ductal CA subjects were used. These patients in outpatient preoperative physical examination, patients who used ultrasound and / or mammography after surgery were compared with pathological findings. This study is a prospective study evaluation of parameters SPSS, McNemar, Wilcoxon methods were used.

10.3. Results

In this study biopsies are performed according to clinical and radiologic examinations. Surgery is performed for invasive ductal carcinoma diagnosis and compared with radiological findings. Biopsies made in patients with mamographic findings were in 40(%36,4) patients malign macrocalcification and with ultrasonic findings were solid mass formation in 70 (%63,6) patients. There were no significant difference when the mass formations were compared. In patients that pathological lymphadenopathy detected in ultrasound and mamographic examinations 34 (%30,9) patients in cytological observations in 63(%57) patients pathological lymphadenopathy is detected. The average size of the masses detected ultrasonographic and mamographically 2,89 cm (1-10 cm) but in specimen the size was 3,45 cm (1-13 cm) and this difference was statistically significant. (p:0,00). In our study

initial breast cancer age was 25, and the patients' rate below 40 age was %15,4 and below 30 was %2,7. With further examinations in 5 (%4,5) patients distant metastasis were detected.

In conclusion initial breast cancer age was 25, and the patients' rate below 40 age was %15,4 and below 30 was %2,7. These findings give an idea about breast cancer screening should be earlier. The numbers and the sizes of the masses were detected more in pathologically examinations than those radiologically detected. The mass structure had no difference when compared. In our study preoperative ultrasound and mammography seems to be less sufficient to evaluate the size of mass and number of the lymphadenopathies but more sensitive for evaluating the structure of the mass.

Key Words: Breast cancer, early diagnosis, long-life

11. KAYNAKLAR

1. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenter JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 231, 220:391-401, 1994.
2. Donegan WL. History of Breast Cancer in Breast Cancer DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis and L. Norton. Editors. DC Decker Inc. Ontario 2006, p.1-14.
3. Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer in *The Breast*, KI Bland and EM Copeland III. Saunders – Elsevier, St.Louis 2004, p.3-18.
4. Sanders-Goebel S. Crisis and Controversy: Historical Patterns in Breast Cancer Surgery. *CBMH/BCHM* 8:77-99; 1991.
5. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast.* 4th edition. Philadelphia. London: W.B.Saunders 22-42: 1995.
6. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1. Türkiye, İstanbul. Nobel: 537-542; 2002
7. Ross MH, Romrell LJ. *Histology. A text and atlas.* Baltimore: Williams and Wilkins,1989; 230-247.
8. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. *Diseases of the breast.* 3th Ed., London: Saunders Co, 1986:1-46.
9. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *J Surg Oncol* 1977;9:71-85.
10. Massopust LC, Gardner WD. Infrared photographic studies of the superficial thoracic veins in the female. *Surg Gynec Obst* 1950;91:717.
11. 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.
12. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic processes. *Ann Int Med* 1942:16-38.
13. Hultborn KA, Larsen KG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiol* 1955;43:52.
14. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast.* 4th edition. Philadelphia. London: W.B.Saunders 22-42: 1995.

15. Rouviere H. *Anatomic des lymphatiques de l'hamme*. Paris: Masson: 1932.
16. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. *Disease of the breast*. 3rd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders: 516-576; 1986.
17. 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.
18. Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD, et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989; 63: 731-741.
19. Engin K, Çetintaş SK: *Meme Kanserleri*. Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; Syf:172.
20. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:11-31.
21. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Meme Karsinomu Patolojisi, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54. Aralık 2006; s. 65 – 71
22. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: Bears OH, et al, Eds. *Manual for Staging of Cancer*, Philadelphia: Lippincott JB, 1992; 255-263.
23. Dixon YJ, Greco M. Consensus document on staging for breast cancer. *Breast* 1994; 3:238.
24. Harris JR. Staging of breast carcinoma. In: Harris JR, et al. Eds. *Breast Diseases*. Philadelphia: Lippincott Co, 1996; 243-252.
25. Harris JR, Handerson IC. Natural history and staging of breast cancer. In: Harris JR, et al, Eds. *Breast Diseases* Philadelphia: Lippincott Co 1991; 343-354.
26. Rippon MB, Ryu JK. Invasive breast cancer staging and treatment. In: O'Grady LF, et al, Eds. *Breast Disease* Boston: Brown Co. 1995; 223-235.
27. Singletary E, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-3636.
28. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th Ed., New York: Springer-Verlag, 2002; 145-156.
29. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T et al. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2001; 88:860-864.
30. Gonzales MA, Pinder SE. Invasive carcinoma: other histologic prognostic factors size, vascular invasion and prognostic index. In: *Breast Pathology*. O'Malley FP,

- Pinder SE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006; pp. 235-240.
31. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Second edition. Stamford: Appleton-Lange, 1999; pp. 481-570.
 32. Zekioğlu O, Erhan Y, Ciris M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2004; 44:18-23.
 33. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T et al. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2001; 88:860-864.
 34. Kumar V, Abbas A, Fausto N (eds). *Gastrointestinal Tract In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, Elsevier Philadelphia, 2005, 7 th ed. 856-870.
 35. Henderson IC: Risk factors for breast cancer development. *Cancer*.1993;71:2127-2140.
 36. Mac Mahon B, Trichopoulos D, Brown J et al: Age et menarche, probability of ovulation and breast cancer. *Int J Cancer* 1982;29:13-20.
 37. Anderson DE, Badzioch MD: Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56:383-387.
 38. Hoover R, Gray IA, Cole P et al: Menapousal estrojens and breast cancer. *N Engl J Med* 1976;295: 401-406.
 39. Mac Mahon B, Cole P, Lin T: Age of first birt and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970;43: 209-221.
 44. Haagensen CD *Diseases of breast*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986;289-301.
 40. Winchester DP, Bernstein JR. *Screening for Breast Cancer*. Cameron JL(eds). *Current Surgical Theraphy*. Mosby Year Book, Inc. 1992; 124-135.
 41. Ünal, M.: Meme Kanserinde Klinik Bulgular ve Evreleme. *Meme Kanseri (Derleyen) Topuz, E., İstanbul İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları* 1997, 128-134.
 42. İglehart, J.D. : *The Breast. Textbook of Surgery*, 15. Edition, (Eds) Sabiston, D.C., W.B. Saunders Company, Philadelphia 1997, 555-598.
 43. Harris, J.R., Morrow, M., Lippman, M.E., Hellman, S. : *Diseases of the Breast*, New York, Lippincott-Raven Publishers 1996, 457-460, 487-584.
 44. Anderson, J.A., Page, D.L.: *The Breast. Oxford Textbook of Pathology*, Mcgee, J.O.D., Isacson, P.G., Wright, N.A. Edition Oxford Univercity Press 1992, 1643-1681.
 45. Cotran R.S., Kumar, V., Robbins, S.L.: *Robbins Pathologic Basis of Disease* 4. th Edition, Philadelphia W.B. Saunders Company 1989, 1181-1202.

46. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2001
47. Maass H. Mammakarzinom: Epidemiologie. Gynakologe. 1994;27:3.
48. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. N Engl J Med 2003;348:1672-80.
49. American College of Radiology: Standards for the performance of diagnostic mammography and problem solving breast evaluation (Adopted by the ACR Council 1994). In: ACR Digest of Official Actions. Reston, VA, American College of Radiology, 1994.
50. Zonderland HM, Coerkamp EG, Van de Vijver M, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: Contribution of US as an adjunct to mammography. Radiology 1999;213:413-422
51. Jackson VP, Bassett LW. Breast sonography. In: Pisano ED ed. Breast imaging. P: 55-66. Amsterdam: IOS Press; 1998
52. Rizzatto G. Towards a more sophisticated use of breast ultrasound. Categorical Course. European Congress of Radiology 2002
53. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multisentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole breast US in the preoperative evaluation of patients. Radiology 2002; 224:569-576
54. Orel SG. MR imaging of the breast. Radiol Clin North Am 2001;9(2):273-288.
55. Roehrig J, Castellino RA. The promise of computer aided detection in digital mammography. Eur J Radiol 1997;31:35-9.
56. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BIRADS). 4th edition. Reston (VA): American College of Radiology; 2003.
56. Topuz E, Aydinler A, Dinçer M. Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevi. 2003
58. Cooper sir AP. The anatomy and disease of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1845.
59. Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton & Lange, Connecticut 1994, pp 417-434.
60. Campbell J.B. (2002) Breast Cancer-Race, Ethnicity, and Survival: A literature Review. Breast Cancer Research and Treatment;74:187-192.
61. Korzeniowsky S. Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer. Cancer 1994; 74: 1591-94.
62. MacMahon 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.

63. Yuan JM, Yu MC, Ross RK et al. Risk factors for breast cancer in Chinese woman in Shanghai. *Cancer Res* 1988;48:1949-1952.
64. Mollengaord A, Eweretz M, Lynge E. The association between the risk of breast cancer and age at first pregnancy and parity in Maribo county, Denmark. *Acta Oncol* 1995;29:705-711.
65. Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p233-53.
66. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328): 187-95.
67. Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer*. 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. p26-53.
68. Lynch HT, Mulcahy GM, Eynch P, et al. Genetic Factor in breast cancer. A survey. *Pathol Ann*. 1976;11:77-101.
69. Wang D.Y., DeStavola B.L., Allen D.S., Fentiman I.S., Bulbrook R.D., Hayward J.L., Reed M.J. (1997) Breast Cancer Risk is Positively Associated with Height. *Breast Cancer Research and Treatment*;43:123-128.
70. Freeman HP. Cancer in the socio-economically disadvantaged. *C.A. Cancer J Clin* 1987;39:267-287.
71. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese American women. *JNCI* 1974;51:479-487.
72. Locke FB, King H. Cancer mortality risk among Japanese in the United States. *JNCI* 1980;64:1149-1156
73. Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitative United States today. *JNCI* 1981;1191
74. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, et al. Dietary fat olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994;58:774-780.
75. Cahen LA, Kendal ME, Zang E et al. Modulation of N-nitrosomethylurca-induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. *JNCI* 1991;83:496-198.
76. Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian Cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer In press* 2008.

77. Clavel-Chapelon F., Gerber M. (2002) Reproductive Factors and Breast Cancer Risk. Do They Differ According to Age At Diagnosis? *Breast Cancer Research and Treatment*;72
78. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, CLAPp RW, Bogdan GF, et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(12):923-9.
79. Knekt P, Aromaa A, Maatela J et al. Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *JNCI* 1991;82: 864-892.
80. Herrington LJ. Do alcohol intake and mammographic densities interact in regard to the risk of breast cancer? *Cancer* 1993; 71: 3029-35.
81. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R et al. Physical exercise activity reduces the risk of breast cancer in young women. *JNCI* 1991;86:1103-1107.
82. Manjer J., Berglund B.L., Garne J.P., Janzon L., Malina J. (2000) Breast Cancer Incidence in Relation to Smoking Cessation. *Breast Cancer Research and Treatment*;61:121-129
84. Kuzey GM, Meme karsinomu 22: Temel Patoloji, Canda T, Erhan Y, ed. Kuzey GM, Güneş Kitabevi, 2007; 705-744.
85. Boice JD, Harvey E, Blettner M et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:781-787.
86. Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer*. 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. p26-53.
87. Hoover R, Gray LA, Cole P et al. Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl J Med* 1976;295:401-406.
88. Cuzick J. (2003) Epidemiology of Breast Cancer. *The Breast*;12:405-411.
89. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with Breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.
90. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.
91. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1991;266:120-122.
92. 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.

93. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene BCRA2, to chromosome 13q. *Science* 1994;265:2088-2090.
94. Luini A, Gatti G, Galimberti V, et al. Conservative treatment of breast cancer:its evolution. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005;94:195-198.
95. McCready D, Holloway C, Shelley W, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer:a practice guideline. *Can J Surg* 2005;48(3):185-194.
96. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Consensus Conference on Breast Conservation. *J Am Coll Surg* 2006-10-04;203(2):198-207.
97. McCloskey SA, Botnick LE, Rose CM, et al. Long-term outcomes after breast conservation therapy for early stage breast cancer in a community setting. *Breast J* 2006;12(2):138-144.
98. Suzuki T, Toi M, Saji S, et al. Early breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2006;11:108-119.
99. Benda RK, Mendenhall NP, Lind DS, et al. Breast-conserving therapy (BCT) for early stage breast cancer. *J Surg Oncol* 2004;85:14-27.
100. . İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Meme Karsinomu Patolojisi,Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54. Aralık 2006; s. 121-125
101. Rippon MB, Ryu JK. Invasive breast cancer staging and treatment. In: O'Grady LF, et al, Eds. *Breast Disease Boston: Brown Co.* 1995; 223-235.
102. Patey DH, Dyson WH. The Prognosis of Carcinoma of Breast in Relation to The Type of Operation Performed. *Br.J.Cancer* , 1948;2:7.
103. Giulliano E.A.: *Breast: Way W.L. Current Surgical Diagnosis and Treatment.* Librairie of Libnan, Beirut, 1994; 134-144.
- Cotton L, Lafferty K. *A New Textbook of Surgery.* Hodden and Stoughton, London, 1988; 343-360.
104. Crile G, Y.R., Cooperman A. Results of Partial Mastectomy in 173 Patients. *Surg. Gyn. Obst.*, 1980; 150:563.
105. Fisher B, Montague E., Redmond C. Comparison of Radical Mastectomy With Alternative Treatments, The Clinical and Biologic Significance of Medial-central Breast Cancer. *Cancer* , 1981;48:1863.
106. Marchant JD. Invasive Breast Cancer Surgical Treatment Alternatives. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 1994;21:659-672.
107. Frazier G.T. *Surgical Treatment of Breast Cancer. Plastic and Reconstructive Surgery* 1994;531-587.
108. Kalaycı G. "Genel Cerrahi Cilt-1" 2002;41:533-630.

109. Sayek İ. "Temel Cerrahi" 2004 ; 75:895-897.
110. Harris JR, Morrow M. Treatment of Early Stage Breast Cancer in Harris JR et al(Ed): Diseases of The Breast. Philadelphia, Lippincott, 1996;pp487-578.
111. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KM. Ten Year Results of Comparison of Conservation With Mastectomy in The Treatment of Stage I and II Breast Cancer. New Eng J Med 1995;1332:907-911.
112. Fisher B, Bauer M, Margolese R. Five Year result of A Randomised Clinical Trial Comparing Total Mastectomy To Segmental Mastectomy With or Without Radiation in The Treatment of Breast Cancer, N Eng J Med 1985;312:665-673.
113. Tarcan E. "Meme Hastalıkları" http://www.geocities.com/meme_kanseri/meme.
114. Mustoe TA. "Meme rekonstrüksiyonunda gelişen kavramlar" İn. Ergüney S, ed. Current Surgical Therapy Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul 2001: 653.
115. Yüksel F. "Estetik Meme Cerrahi" <http://www.estetikmeme.com/meme>.
- 116 Lamb, P. M. ve ark. (2000). Klinik Radyoloji 55, 40-44.Radyologlar q 2000 Royal College
- 117 Departman of Radiology,Breast İmaging.Columbia University 'nin Received july 30,2004;accepted afterrevision Oktober15.2004
118. Departman of Patholoji and Clinical Cytology, Central Hospital Falun ,19September 2010/Revised:17 October 2010
119. Marschall J, Nechala P, Colquhoun P, Chibbar R. Reassessing the role of axillary lymph-node dissection in patients with early-stage breast cancer. Can J Surg 2003;46:285-9.
120. Dees EC, Shulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? An algorithm for assessment of impact of axillary dissection. Ann Surg. 19Sep;226(3):279- 86; dis
- 121.Correlation Between Ultrasound Characteristics, Mammographic Findings and Histological Grade inPatients with Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Department of Radiology, The Royal Hospitals NHS Trust, St. Bartholomew's Hospital, West Smithfield London EC1A 7BE, U.K. Clinical Radyoloji 2000*
- 122 .Invasive Ductal Carcinoma with Fibrotic Focus: Mammographic and Sonographic Findings with Histopathologic Correlation. Shara Millman Oken, Cecilia L. Mercado, Lorenzo Memeo, Hanina Hibshoosh
AmericanRoentgen Society ARJ 2005

123 . The role of radiological–pathological correlation, in diagnosing early breast cancer: the pathologist’s perspective, Received: 19 September 2010 / Revised: 17 October 2010 / Accepted: 19 October 2010 / Published online: 3 November 2010. Department of Pathology and Clinical Cytology, Central Hospital Falun, 79182 Falun, Sweden

124. Müller Schimpfle M, Wersebe A, Xydeas T, Fishman A, Vogel U, Fersis N, Claussen CD, Siegmann K. Microcalcifications of breast. How does radiologic classification correlate with histology?. *Acta Radiol* 2005;46 :774-81. cussion 286-7. 2007, 109(9):1721-1728.