

**T.C**  
**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEME CERRAHİSİNDE FARKLI DİSEKSİYON**  
**MATERYALLERİNİN FROZEN KESİTLERDEKİ GÜVENLİ**  
**CERRAHİ SINIR ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ahmet TÜRKAN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Ankara**  
**2014**

**T.C**  
**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEME CERRAHİSİNDE FARKLI DİSEKSİYON**  
**MATERYALLERİNİN FROZEN KESİTLERDEKİ GÜVENLİ**  
**CERRAHİ SINIR ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ahmet TÜRKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Aydın İNAN**

**Ankara**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, hasta öncelikli davranışıyla her zaman bize örnek olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Cenap DENER'e,

Hekimlik, hayat ve insanlık adına bize farklı bakış açıları kazandıran Prof. Dr. Mikdat BOZER'e,

Asistan sorunları ile her zaman yakından ilgilenen, her konuda bizi destekleyen ve öncü olan hem ağabeyim hem de hocam Prof. Dr. Aydın İNAN'a,

Kendimizi sınamamız için en uygun ortamları oluşturan ve cerrahi özgüven kazanmamızı sağlayan Doç. Dr. Meral ŞEN'e,

Cerrahi becerisiyle bizi heyecanlandıran, ufkumuzu ve hedeflerimizi büyüten Doç. Dr. Önder SÜRGİT'e,

Sabır ve hoşgörüsüyle sorunlarımızla kendi sorunu gibi ilgilenen ve ağabeylik yapan Yrd. Doç. Dr. Celal İsmail BİLGİÇ'e,

Cerrahi eğitimimde farklı bir yeri olduğunu düşündüğüm Dr. Gökhan AKKURT'a,

Tez çalışmam için değerli vaktini benimle paylaşan Doç. Dr. Sibel YENİDÜNYA'ya,

Sıcak bir çalışma ortamını paylaştığım Uzm. Dr. Metin YALAZA ve Uzm. Dr. M.Özgür KILIÇ'a, çalışma arkadaşından çok dostluğuyla beni her konuda yalnız bırakmayan, birbirimizi ailelerimizden fazla gördüğümüz Arş. Gör. Dr. Gürkan DEĞİRMENCİOĞLU'na,

Yaşamım boyunca sevgi ve yardımlarını esirgemeyen, manevi desteklerini her zaman hissettiğim fedakâr Annem ve Babama,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve bu tezi hazırlarken gösterdiği yardımseverlik ve hoşgörüsü nedeniyle hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Elife TÜRKAN'a,

Bir literatürde ilk kez adı geçen, en sıkıntılı anlarda bile varlığıyla yaşama enerjimiz olan kızım Nil Betül'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

## ÖZET

**AMAÇ:** Meme koruyucu cerrahide monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure'un oluşturduğu hasar düzeylerinin, lumpektomi materyalinde cerrahi sınır değerlendirmesi üzerine olan etkilerini tespit etmek ve birbirlerine olan olası üstünlüklerini karşılaştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi planlanan 30 hasta alındı. Lumpektomi yapılırken spesmenin süperior, inferior, lateral ve medial kenarlarının her biri bistüri, monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure'dan biri kullanılarak eksize edildi. Cerrahi kenarların frozen ve parafin kesitleri değerlendirildi. Cerrahi sınırdan içeriye doğru hasar derinliğinin en fazla olduğu bölge milimetre (mm) olarak ölçüldü. Ölçülen değerler ayrıca "etkilenme yok", "düşük düzey (>0 - ≤1 mm) etkilenme" ve "yüksek düzey (>1 mm) etkilenme" olarak üç grupta kategorize edildi.

**BULGULAR:** Monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure arasında, oluşturdukları hasar bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bistüri ile diseksiyon yapılan cerrahi sınırlarda hiç etkilenme tespit edilmedi.

**SONUÇ:** Kullanılan yönteme bağlı dokuda oluşan termal hasarın, onkolojik cerrahide cerrahi sınır değerlendirilmesinde yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Meme koruyucu cerrahide farklı enerji modalitelerinin cerrahi sınır değerlendirmesine olan etkileriyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** lumpektomi, cerrahi sınır, meme koruyucu tedavi, monopolar, bipolar, Ligasure, doku hasarı

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to determine the effects of the damage level, created by monopolar cautery, bipolar cautery and LigaSure in the breast-conserving surgery, on the surgical margin evaluation in the material of lumpectomy and to compare the possible superiority to each other.

**MATERIALS AND METHODS:** 30 patients for who breast-conserving surgery is planned due to breast cancer are accepted for the study. In the process of lumpectomy, superior, inferior, lateral and medial sides of specimen are excised by using one among scalpel, monopolar cautery, bipolar cautery and LigaSure. Frozen and paraffin sections of the surgical sides are evaluated. The region in which the damage depth through inside from surgical margin are maximum is measured as millimeter (mm). The values measured are categorized into three groups: “no exposure”, “low level ( $>0 - \leq 1$  mm) exposure”, and “high level ( $>1$  mm) exposure”

**RESULTS:** No significant difference is determined between monopolar cautery, bipolar cautery and LigaSure in terms of damages that they created. No exposure is detected at the surgical margins that are made dissection with scalpel.

**CONCLUSION:** It should be considered that thermal damage in tissue due to method used can cause false negative results and false positive results in the surgical margin evaluation in the oncologic surgery. There is a need for more studies about the effects of different energy modalities on the surgical margin evaluation in breast-conserving surgery.

**Key words:** lumpectomy, surgical margin, breast conservation therapy, monopolar, bipolar, Ligasure, tissue damage

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK SAYFASI.....	<i>i</i>
TEŞEKKÜR.....	<i>ii</i>
ÖZET.....	<i>iii</i>
ABSTRACT.....	<i>iv</i>
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	<i>v</i>
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	<i>vi</i>
TABLolar DİZİNİ.....	<i>vii</i>
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	<i>viii</i>
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Embriyoloji ve Histoloji.....	3
2.2. Anatomi.....	3
2.3. Meme Kanseri.....	8
2.4. Patolojik İnceleme.....	39
2.5. Tedavi Amaçlı Elektrikli Cihaz Kullanımı.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR.....	65

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

- BRCA:** The British Radio Car Association
- DNA:** Deoksiribonükleik asid
- HER 2:** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
- NOS:** Not Otherwise Specified
- EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor
- VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor
- ER:** Estrogen Receptor
- PR:** Progesterone Receptor
- MALT:** Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
- DKIS:** Duktal Karsinoma İn Situ
- LKIS:** Lobüler Karsinoma İn Situ
- USG:** Ultrasonografi
- MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- CC:** Kranio Kaudal
- MLO:** Medio Lateral Grafi
- CCD:** Charge Coupled Device
- RF:** Radyofrekans
- BRIDS:** Breast Imaging Reporting and Data System
- ACR:** American Collage of Radiology
- İİAB:** İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
- ROLL:** Radioguided Occult Lesion Localisation
- SLN:** Sentinel Lenf Nodu
- FS:** Frozen Section
- Hz:** Hertz
- kHz:** Kilo Hertz
- MHz:** Mega Hertz
- W:** Watt
- Amp:** Amper
- Mm:** Milimetre
- FDA:** Food and Drug Adminastiration
- ÇAG:** Çeyreklikler Arası Genişlik

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 2.1.</b> LKIS ve DKIS'in klinik ve patolojik özellikleri.....	15
<b>Tablo 2.2.</b> Meme kanserinde TNM evrelemesi.....	22
<b>Tablo 2.3.</b> USG'de tariflenen lezyonların özellikleri.....	26
<b>Tablo 2.4.</b> Meme koruyucu cerrahinin kontrendikasyonları.....	37
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya katılan kişilerin demografik özellikleri.....	53
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışmaya katılan kişilerin görüntüleme ve patoloji sonuçları.....	54
<b>Tablo 4.3.</b> Monopolar koter, Bipolar koter ve Ligasure için doku hasar miktarları (mm).....	55
<b>Tablo 4.4.</b> Monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure arasındaki fark önemliliğinin ikili değerlendirilmesi.....	56
<b>Tablo 4.5.</b> Monopolar koter, Bipolar koter ve LigaSure kullanımında düşük ve yüksek düzey etkilenen dokuların dağılımı.....	56
<b>Tablo 4.6.</b> Monopolar koter ve bipolar koter arasındaki fark önemliliğinin değerlendirilmesi.....	57
<b>Tablo 4.7.</b> Monopolar koter ve LigaSure arasındaki fark önemliliğinin değerlendirilmesi.....	57
<b>Tablo 4.8.</b> LigaSure ve bipolar koter arasındaki fark önemliliğinin Değerlendirilmesi.....	57
<b>Tablo 4.9.</b> Test istatistiği.....	57



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Şekil 3.1.</b> Kollajenin denaturasyona bağlı lifsi yapısını kaybetmesi Meme parankim yapısının etkilenmediği görülüyor (Parafin kesit).....	48
<b>Şekil 3.2.</b> Hasara bağlı damar lümeni ve endoteli seçilemiyor (Frozen kesit).....	48
<b>Şekil 3.3.</b> İnce uzun hücreler, sitoplazmik eozinofilinin artışı ve elonge nükleer yapılar (Frozen kesit).....	49
<b>Şekil 3.4.</b> Çalışmada kullanılan elektrikli yöntemler.....	50
<b>Şekil 4.1.</b> Termal hasar düzeylerinin 3 yöntem için dağılımı.....	55
<b>Şekil 4.2.</b> Monopolar koter, Bipolar koter ve LigaSure ile eksize edilen dokularda hasar düzeylerinin dağılımı.....	56

## GİRİŞ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanserdir (1). Kadınlar için yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 1/8'dir. Güçlü aile hikayesi olanlarda, BRCA-1 ya da BRCA-2 gen mutasyonu taşıyanlarda bu risk daha yüksektir. ABD'de kadınlarda ortaya çıkan kanserlerin %32'si ve kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri ile ilişkilendirilmektedir (2,3). Avrupada kadın kanserlerinin %31'ini (yaklaşık 320.000 olgu) oluşturmaktadır (4,5). Ülkemizde meme kanseri 100.000'de 7.32 görülme sıklığıyla kadınlarda en sık 10 kanser türü içinde % 24.10 oranıyla birinci sırayı almaktadır (6).

Meme kanseri, tarama yapılabilen ve erken tanı konulabilen az sayıdaki malign hastalıktan birisidir. Mamografi ve ultrasonografinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte tespit edilen lezyonların tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi, tru-cut iğne biyopsisi, eksizyonel biyopsi gibi girişimsel yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Meme kanserinin tanı ve tedavisi, cerrah, onkolog, patoloğ, radyolog, nükleer tıp uzmanı gibi pekçok farklı branşları ilgilendiren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir.

Meme kanseri sistemik bir hastalık olması nedeniyle cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi kombine edilerek uygulanır. Meme kanserinin cerrahi tedavisi hastalıklı organın tamamen veya kısmen çıkarılması yanında koltukaltı diseksiyonuna dayanır. Meme ve aksillaya yönelik girişimler giderek daha az hacimleri kapsamaktadır. Erken evre meme kanserinde, memedeki tümörün etrafındaki bir miktar sağlam dokuyla beraber çıkarıldığı, meme dokusunun çoğunun korunduğu meme koruyucu cerrahi, modifiye radikal mastektominin yerini almaktadır. Uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalar sonucunda meme koruyucu cerrahinin mastektomiye eşdeğer sağkalım sağladığı gösterilmiştir (7).

Meme koruyucu cerrahide tümörsüz cerrahi sınırların sağlanması lokal nüks riskini azaltan en kritik faktördür (8). Tümörün cerrahi sınıra olan mesafesinin minimum ne kadar olması gerektiği konusunda farklı görüşler olsada birçok cerrah, cerrahi sınıra 2 mm mesafede kanser hücresi belirlendiğinde o kenardan re-eksizyon yapmaktadır (8-12).

Dokuların histopatolojik olarak acil tanısı için intraoperatif frozen inceleme yöntemi onkolojik cerrahide sıklıkla başvuru olan bir yöntemdir ve meme koruyucu

cerrahisinde ana unsurlarından birisini oluşturmaktadır. Frozen inceleme sonucunun, cerrahın ek müdahale yapmama, re-eksizyon veya mastektomi gibi cerrahi tedaviye bambaşka yön veren kararlar almasına sebep olduğu düşünülürse, cerrahi sınır değerlendirilmesini etkileyen faktörlerin incelenmesi ayrıca önem kazanmaktadır (13).

Literatürde, farklı diseksiyon materyallerinin meme cerrahisindeki değerlendirilmelerini içeren çalışmalar genellikle kanama miktarı, oluşan seroma miktarı, yara iyileşme bozuklukları ve postoperatif ağrı düzeylerinin karşılaştırılmasını içermektedir (14-19).

Bu çalışmanın amacı, meme koruyucu cerrahide monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure'un oluşturduğu hasar düzeylerinin, lumpektomi materyalinin frozen inceleme ile cerrahi sınır değerlendirmesine olan etkilerini frozen ve kalıcı kesitlerde tespit etmek ve birbirlerine olan olası üstünlüklerini karşılaştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Embriyoloji ve Histoloji

Meme dokusu, embriyoda 5. ve 6. haftalarda kalınlaşmış ektodermin oluşturduğu iki ventral band (süt çizgisi) üzerinde gelişmeye başlarlar. Bu hat, gelecekteki aksiler bölge ve kasık arasında uzanır. Embriyodaki bu hat kısa bir süre sonra kaybolur ve sadece pektoral bölgede küçük bir kısım kalır. Normal gerileme olmaz ise süt çizgisi üzerinde aksesuar memeler veya aksesuar meme başları oluşabilir. Süt kanallarının kaudal kısmı gelişimin erken safhasında geriler. İkinci trimesterde epitelyumda oluşan 15-25 tomurcuğun mezenşim içine doğru büyümesi daha sonra oluşacak süt kanallarının başlangıcını oluşturur. Geriye kalan süt kanalları ise dejenere olur. 7. ve 8. aylarda bu oluşumlar lümen şekline dönüşür. Aynı zamanda meme başının gelişmesini sağlayacak küçük bir içe çökük bölge belirir. Bebeklik çağında, mezenşimin proliferasyonu bu meme çöküntüsünü bir meme başına dönüştürür. Doğumda, areola deriden hafifçe kalınlaşma gösterirken doğumdan kısa bir süre sonra areolada artan pigmentasyonla etraf dokudan kolayca ayrılır (20).

### 2.2. Anatomi

Erişkin bir kadında meme dokusu 2. ve 3. kosta düzeyinden başlar 6. ve 7. kosta düzeyine kadar uzanır. Enlemesine ise sternum kenarından anterior hatta doğru uzanır. Pektoralis majör, serratus anterior ve eksternal oblik abdominal kasların fasyası ve rektus kılıfı üzerinde bulunur (20). Cooper'ın asıcı bağları olarak adlandırılan, bağ dokusunun fibröz bantları memeyi baştan sona sarar, vertikal olarak dermise girer ve yapısal destek sağlar (21). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz bantlarda oluşan kısıalma ve çekintiler sonucunda cilt retraksiyonu ortaya çıkar. Bu durum, meme kanserinin önemli fizik muayene bulgularından biridir. Memenin üst dış kadranda diğer kadrana göre doku hacmi daha fazladır. Bu nedenle üst dış kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık görülür. Spence'nin aksiller kuyruğu, lateral olarak anterior aksiler kıvrım boyunca uzanır. Meme çapı ve sınırları kadından kadına farklılık gösterebileceği gibi aynı kadında da gebelik, emzirme, şımanlama, zayıflama ve yaşlılık gibi sebeplerle değişiklik gösterebilir. Memelerin hemen hemen orta bölümünde meme başı ve areola

kompleksi bulunur. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdiği için rengi koyudur. Rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (20). Gelişmiş bir meme, asinüsler, duktuslar, ve stromal elamanlardan oluşur. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüslerde lobları oluşturur. Asinüsler memenin salgı yapan ana birimidir. Epiteyal parankim ise, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur. Her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drener eder (22).

### **2.2.1. Aksilla**

Piramidal bir yapıya benzetilebilir. Piramidin tepesinde serviko aksiller kanal adı verilen açıklıktan, boyun bölgesinden gelerek kola giden damar ve sinirler geçer. Piramid şeklindeki aksillanın tabanını, hemen cildin altında bulunan aksiller fasya yapar. Aksillanın ön duvarını pektoralis major ve minör kasları ile bunların fasyaları oluşturur ve cerrahi anatomi bakımından önemi büyüktür. Pektoralis minör kası kuvvetli bir fasya tabakası olan kostokorokoid fasya ile çevrelenmiştir ve aksillanın tam bir diseksiyonu için mutlaka kesilmelidir. Aksiller boşluğun iç duvarını kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası oluşturur. Aksillanın dış arka duvarı esas olarak subskapuler ve latissimus dorsi kasları tarafından oluşturulur. Latisimus dorsi kası mastektomide aksiller diseksiyonun sınırını göstermesi bakımından önemli bir yapıdır (20). Aksiller arter, ven ve brakial pleksus yapıları aksillanın tepesinden geçer. Brakial pleksusa ait elemanların meme ile pek bir ilgisi olmamasına rağmen aksiller diseksiyon esnasında aksiller veni çevreleyen fibröz kılıfın ve bu kılıf içinde bulunan lenf nodüllerinin birlikte çıkarılması gerekir. Brakial pleksustan ayrılan iki önemli dal aksillada bulunur. Bunlar serratus anterior kasını innerve eden n.torasikus longus (Bell siniri) ve latissimus dorsi kasını innerve eden n.torakodorsalistir (26).

### **2.2.2. Kan Dolaşımı**

Memenin ana kan damarları internal mamarian arterin perforan dalları, posterior interkostal arterlerin lateral dalları ve aksiler arterden gelen dallardır. Subklavian arterin bir yan dalı olan internal mamarian arterin perforan dalları median meme arterleri olarak memede dallanır. Memenin üst ve dış kadrantları lateral torasik arterden kan alır. Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar ve memenin lateral kısmını sular (20). Aksiller arterin dalları olan torakoakromial ve supreme torasik

arterde memenin kanlanması rol oynar. Subskapular arter aksiller arterin en büyük dalıdır. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerlerken torakodorsal arter adını alır. Bu arter latissimus dorsi ve serratus kaslarını besler ve mastektomi esnasında bu damardan oluşabilecek kanamalar için ayrıca dikkat edilmesi gerekir. Torakodorsal arter memenin kanlanması önemli bir rol oynamasada, sıklıkla metastaz içeren santral ve skapular lenf nodülleri ile olan yakın ilişkisinden dolayı aksiller disseksiyon sırasında bu artere dikkat edilmelidir.

Meme ve göğüs duvarının venleri arterlerin seyrini izler ve primer olarak aksillaya doğrudur. Aksiller ven, internal mamarian ven, interkostal venler aracılığıyla olur. Metastatik karsinom embolilerinin yolculuğu ve dolayısıyla da meme kanserinin metastaz yaptığı uzak organların sıklıkla hangisi olduğu meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar ile yakından ilişkilidir. İnterkostal venlerin Batson vertebral pleksusuyla yaptıkları anastomozlar nedeniyle meme kanserinin vertebral metastazları da gözlenebilir (23).

### **2.2.3. İnnervasyonu**

Memenin ve anterolateral göğüs duvarının duyu innervasyonunu 3-6 interkostal sinirlerin lateral kutanöz dalları sağlar. Özellikle supraklavikular sinirin anterior dalları olmak üzere servikal pleksustan köken alan kutanöz dallar memenin üst bölümünü örten derinin sınırlı bir alanını besler. 2. interkostal sinirin lateral kutanöz dalı olan interkostobrakial sinir aksiller disseksiyon sırasında görülebilir ve kesilmesi üst kolun medial yüzünde duyu kaybına neden olur (20).

### **2.2.4. Lenfatik Drenajı**

#### **Yüzeyel Lenfatikler**

İki lenf ağından derinin lenfatikleridir.

- Subepitelyal veya papiller peksus
- Subdermal lenfatik peksus

Subepitelyal peksusda kapak sistemi olmadığından lenf akımı herhangi bir yönde olabilir. Ancak subdermal peksusda ise kapak sistemi olduğu için akım tek yönlüdür. Areolanın altındaki peksus “Sappey peksusu” olarak isimlendirilir.

Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

### **Derin Lenfatikler**

Periduktal lenfatikler meme lobülleri çevresinde ince bir şebeke olutururlar. Bu şebekeden çıkan birçok toplayıcı lenfatik kanal mevcuttur. Memedeki lenfatik yayılımın esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülse de Halsell lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin areolar bölgeden aksilaya doğru seyrettiği gösterilmiştir. Kabul gören bu görüşe göre memedeki lenf akımı derin subkutanöz ve intramamarial lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve internal meme lenf nodüllerine doğrudur (24). Hultbarn ve arkadaşlarının radyoaktif altın (Au 198) injeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını ölçerek yaptıkları çalışmada memedeki lenfin yaklaşık % 97'sinin aksiller lenf nodüllerine, kalan % 3'ünün internal lenf zincirine olduğu tespit edilmiştir (25).

### **2.2.5. Aksiller Lenf Nodülleri**

Memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış yolu olan aksiller lenf drenajının sınırları kesin olarak ortaya konamamıştır ve aksiler lenf nodularının pozisyonunda değişiklikler söz konusudur. Tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılım derecesini belirlemek amacıyla, aksiler lenf nodülleri cerrahlar tarafından tanımlanan altı gruba ayrılarak incelenmiştir (26).

#### **Aksiller ven grubu (lateral grup)**

Aksiller venin medial ve posteriorunda yerleşim gösteren 4-6 adet lenf nodundan oluşur. Üst ekstremiteden gelen lenf drenajının büyük bölümünü alan lenf grubudur.

#### **Eksternal mammaryen grup (anterior ya da pektoral grup)**

5-6 lenf nodundan oluşan bu grup pektoralis minör kasının alt sınırı boyunca lateral torasik damarlara yakın olarak yerleşim gösterir. Lenfatik drenajının büyük bölümünü sağlar. Lenf akımı bu lenf nodularından santral ya da subklavikuler lenf gangliyonlarına doğrudur.

#### **Skapular grup (posterior ya da subskapular grup)**

Skapulanın lateral sınırı boyunca, aksillanın posterior duvarında yerleşen ve 5-7 lenf nodundan oluşan bu grup boyun, omuz ve gövdenin posterior kısmının lenfatik drenajını sağlar. Lenf sıvısı buradan santral ve subklavikuler lenf gangliyonlarına akar.

### **Santral grup**

Bu grup 3-4 lenf nodundan oluşur. Genelde pektoralis minör kasının posteriorunda aksilla yağlarına gömülü olarak yer alır. Diğer üç gruptan ve direkt olarak memeden lenf akımı alır. Hemen cildin altında yağ dokusu içerisinde yerleşim gösterdiğinden genelde palpabldır.

### **Subklavikuler grup (apikal grup)**

Pektoralis minör kasının üst sınırının posteriorundaki 6-12 adet lenf gangliyonundan oluşan bu grup, aksiller venin mediali boyunca aksilla apeksine kadar uzanır. Diğer aksillar lenf nodu gruplarından gelen lenf drenajını alan subklavikular gruptur.

### **İnterpektoral grup (Rotter grubu)**

Pektoralis majör ve minör kasları arasında 1-4 adet küçük lenf nodundan oluşan bu grup doğrudan memeden gelen lenf drenajını alır. Santral ve subklavikuler lenf gangliyonlarına drene olur.

Aksiller lenf nodları, anatomik olarak pektoralis minör kasına göre yerleşimlerine bakılarak üç gruba ayrılırlar (26):

**Level I:** Pektoralis minör kasının lateralinde ve alt sınırının altında yer alan lenf nodlarını içerir. Bu gruba eksternal mammaryen, aksiller ven ve skapular lenf gangliyonu grupları girer.

**Level II:** Pektoralis minör kasının posteriorunda yerleşen nodları olup santral ve bir kısım subklavikuler lenf nodunu içerir.

**Level III:** Pektoralis minör kasının medialinde üst sınırının üzerinde yer alan lenf nodlarıdır ve subklavikuler lenf gangliyonu grubunu kapsarlar.

Aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20-35 arasında değişir ve bunların % 60'ı Level I, % 20'si level II, ve % 20'si Level III grubunda yerleşim göstermektedir (27).



### **2.2.6. İnternal mamaryan lenf gangliyonları**

Toraks ön duvarında, 2-6 interkostal aralıklara denk gelen parasternal bölgede yerleşim gösteren lenf gangliyonlarıdır. Bunlar daha çok memenin santral ve medial kesimlerinden drenaj alırlar ve drenajı subklaviküler lenf gangliyonu grubunda sonlanır (27).

## **2.3. Meme Kanseri**

### **2.3.1. Risk Faktörleri**

#### **Yaş**

Meme kanseri sıklığı yaşla belirgin olarak artmakta olup 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 (28).

#### **Memenin Benign Hastalıkları**

Fibrokistik meme hastalığı, meme kanseri ile ilişkili değildir. Atipi içeren hiperplazi, ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda meme kanseri için %8, olan kadınlarda %20 risk oluşturur (29).

#### **Kanser Öyküsü**

Daha önce endometriyum ya da over kanseri olan hastalarda meme kanseri riski 2 kat artmıştır. Meme kanserli hastalarda, karşı memede meme kanseri gelişme riski yılda (%1-20) arasındadır (30).

#### **Fiziksel Aktivite**

Fiziksel aktivitenin meme kanserinin ortaya çıkması üzerine etkisini özellikle araştıran çalışmalar olmamasına rağmen, kohort çalışmaları daha aktif bir yaşamın meme kanseri riskini azaltabileceğini desteklemektedir (31).

#### **Radyasyon**

30 yaşından önce iyonize radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini artırırken 40 yaşından sonra iyonizan radyasyona maruz kalanlarda meme kanseri riskinde artma gözlenmemiştir. Bu nedenle 30 yaşın üzerindeki kadınlarda mamografinin meme kanseri riskini artırmadığı düşünülmüştür. Lenfoma nedeniyle

radoterapi alan kadınlarda da özellikle 10. yıldan sonra meme kanseri sıklığı artmaktadır (30).

### **Alkol**

Alkol tüketimi meme kanseri riskini artırmaktadır. Alkolün meme kanseri üzerine etkisinin, diyetle düşük folat alımı ile ilişkili olabileceği ve diyetle bulunan folatın alkolün olumsuz etkisini azaltabileceği düşünülmüştür (32).

### **Doğurganlık, Emzirme ve Hormonlar**

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinde önemli bir artışa sebep olmaktadır. Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme (>55 yaş) ile maruziyet daha fazla olduğu için meme kanseri riskini artıran faktörlerdir. Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2 ile 5 kat fazladır. Emzirme üzerine veriler çelişkili olmakla birlikte uzun süreli emzirmelerin riski azaltabileceği düşünülmüştür (28,33). Oral kontraseptifler, meme kanseri gelişme riskini düşük oranda (1.24 kat) artırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalmaktadır (34). Menopoz sonrası hormon replasmanı yapılması meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu risk östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı ile daha da artmaktadır. İlaçların bırakılmasıyla risk azalmakta ancak azalsa da devam etmektedir (35).

### **Aile Öyküsü**

Birinci dereceden akrabada meme kanseri varlığı riski 2 kat artırmaktadır. Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4-6 kat artmakta olup bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu risk %50'ye ulaşabilmektedir (30).

### **Genetik Yatkınlık**

Özellikleri en iyi belirlenmiş genetik risk faktörleri BRCA-1 ve BRCA-2'deki gen mutasyonlarıdır. Tümör supressör olan bu genlerin DNA onarılması ile ilişkili rolleri vardır. BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40-80, over kanseri gelişme riski %40'dır. BRCA-1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserleri sıklıkla invaziv duktal karsinom tipinde olup hormon reseptör ve HER-2

negatiftir. Yüksek mitotik oran, yüksek tümör grade ve yüksek oranda P53 mutasyonu sahiptirler. BRCA-2 gen mutasyonlu hastalarda ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40-70, over kanseri gelişme riski %20 olup aynı zamanda endometrium, prostat, pankreas ve mide kanseri gelişme riski de artmıştır. Erkek meme kanserleri sıklıkla BRCA-2 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyonla ilişkili meme kanserlerinde sıklıkla östrojen reseptörü pozitifdir. Ataksi-telenjiyektazi, Li-Frumani, Peutz-Jeghers ve Cowden sendromlarında da meme kanseri gelişme riski artmıştır (30).

### 2.3.2. Histopatoloji

Kadın memesinde her biri meme başından başlayan, giderek daha ince dallara ayrılan ve terminal duktus lobul birimlerini oluşturarak sonlanan 6-10 adet kanallar sistemi bulunur. Terminal duktus lobul birimleri, tek bir duktusa açılan üzüm salkımı gibi keseciklerden oluşur. Bu kesecikler arasında hormona duyarlı stroma vardır. Her bir kesecik, bazal membran üzerinde miyoepitelyal hücreler ve bunlar üzerinde lümen bakan epitel hücrelerinden oluşur. Bugün kabul edilen histopatolojik sınıflama, tümör özelliklerine ve kaynak hücrelere göre yapılmaktadır. Meme tümörlerinin %90'ı invaziv duktal ya da invaziv lobüler karsinomdan oluşur. Duktal tip, meme kanserlerinin %80'ini oluşturur ve tubuler, mikropapiller, medüller gibi alt tiplere ayrılır. Bununla birlikte duktal karsinomların %80'i hiç bir alt tipe uymayan "not otherwise specified-NOS" olarak isimlendirilen tipten oluşur. Lobüler karsinomlar meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. Duktal karsinomdan farklı olarak duktus yapısı oluşturmazlar (36). Dünya Sağlık Örgütü 2003 yılında meme tümörlerinin sınıflamasını aşağıda gösterildiği gibi yapmıştır (37).

Dünya Sağlık Örgütü Meme Tümörü Sınıflaması ( WHO 2003):

#### **Epitelyal Lezyonlar**

- İnvaziv Duktal karsinom
  - Not Otherwise Specified (NOS)
  - Mikst tip karsinom (*%10-49'una NOS eşlik eder*)
  - Pleomorfik karsinom (*%50'den fazla pleomorfik hücre içeren high grade duktal karsinom*)

- Osteoklastik dev hücreli karsinom (*dev hücreler, CD68+, S-100-, SMA-, CK-, EMA-, ER-, PR-*)
- Koryokarsinomatöz özellikli karsinom (*Beta HCG % 60 NOS alanda pozitif*)
- Melanotik özellikli karsinom (*Meme derisi tutulumu olmaksızın melanin varlığı*)
- İnvaziv lobüler karsinom
- Tubüler karsinom
- İnvaziv kribriiform karsinom
- Medüller karsinom
- Müsinöz karsinom ve belirgin müsin içeren diğer tümörler
  - Müsinöz karsinom
  - Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom
  - Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Nöroendokrin tümörler
  - Solid nöroendokrin karsinom
  - Atipik karsinoid tümör
  - Küçük hücreli/yulaf hücreli karsinom
  - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- İnvaziv papiller karsinom
- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Apokrin
- Adenoid kistik karsinom
- Asinik hücreli karsinom
- Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom
- Sebasöz karsinom • İnflamatuar karsinom
- Lobüler neoplazi
  - Lobüler in situ karsinom
- İntraduktal proliferatif lezyonlar
  - Basit duktal hiperplazi
  - Düz (flat) epitelyal atipi
  - Atipik duktal hiperplazi

- Duktal in situ karsinom
- Mikroinvaziv karsinom
- İntraduktal papiller neoplaziler
  - Santral papillom
  - Periferel papillom
  - Atipik papillom
  - İntraduktal papiller karsinom
  - İntrakistik papiller karsinom
- Benign epitelyal proliferasyonlar
  - \*Adenozis
    - Sklerozan adenozis
    - Apokrin adenozis
    - Blunt-duct adenozis
    - Mikroglandüler adenozis
    - Adenomiyoepitelyal adenozis
- Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon
- Adenomlar
  - Tubüler adenom
  - Laktasyonel adenom
  - Apokrin adenom
  - Pleomorfik adenom
  - Duktal adenom

### **Miyeepitelyal Lezyonlar**

- Miyoepiteliyozis
- Adenomiyoepitelyal adenozis
- Adenomiyoepitelyoma
- Malign karsinom
- Metaplastik karsinom
  - \* Pür epitelyal metaplastik karsinom
  - Skuamöz hücreli karsinom
  - İğsi hücreli metaplastik karsinom
  - Adenoskuamöz karsinom

- Mukoepidermoid karsinom

\* Mikst epitelyal ve mezenkimal metaplastik karsinom

- Yağdan zengin karsinom
- Sekretuar karsinom
- Onkositik karsinom

### **Mezenkimal Tümörler**

- Hemanjiom
- Anjiomatosis
- Hemajioperisitom
- Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi
- Myofibroblastom
- Fibromatosis (agresiv)
- İnflamatuar myofibroblastik tümör
- Lipom
  - Anjiolipom
- Granüler hücreli tümör
- Nörofibrom
- Schwannom
- Anjiosarkom
- Liposarkom
- Rabdomyosarkom
- Osteosarkom
- Leiomyom
- Leiomyosarkom

### **Fibroepitelyal Tümörler**

- Fibroadenom
- Phylloides tümör
  - Benign
  - Borderline
  - Malign
- Periduktal stromal sarkom, low grade

- Meme hamartomu miyoepiteliyoma

### **Meme Başı Tümörleri**

- Meme başı adenomu
- Siringomatöz adenom
- Meme başı Paget hastalığı

### **Malign Melanom**

- Diffüz large B hücreli lenfoma
- Burkitt lenfoma
- Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT tip
- Foliküler lenfoma

### **Metastatik Tümörler**

#### **Erkek Meme Kanseri**

- Jinekomasti
- Karsinom
  - İnvaziv
  - İn situ

### **2.3.3. Moleküler ve İmmünohistokimyasal Sınıflama**

Meme kanserinde son zamanlarda yeni klasifikasyonlar yapılmaktadır (38).

Bu klasifikasyonlar hala geliştirilmekte olup dikkate alınan parametreler şunlardır:

- Histopatolojik tümör tipi
- Histopatolojik diferansiasyon
- Tümörün yaygınlığı, boyut, lenf noduna metastaz, uzak metastaz
- Biyolojik belirteçler (ER, PR, cErb-B2)
- Tümör genetiği

#### **Gen Ekspresyon Profiline Göre**

- Luminal A (hormon reseptör pozitif ve cErb-B2 negatif)
- Luminal B (hormon reseptör pozitif ve cErb-B2 pozitif)
- cErb-B2 pozitif

- Basal-like/bazal/bazaloid (hormon reseptör negatif ve cerb-B2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği)
- Null tip veya sınıflandırılmayanlar

Luminal A tipinde CK8 ve CK18 ile pozitif boyanma izlenir. Prognoz Luminal A'da en iyidir ve endokrin tedavi yeterli bulunmaktadır. Luminal B'de prognoz biraz daha kötüdür ve tamoksifene yanıt Luminal A tipine göre daha azdır. Ancak kemoterapiye yanıt iyidir. Bazaloid ve cErb-B2 pozitif grubun en kısa hastaliksız ve genel sağkalıma sahip olduğu, luminal özellik taşıyan tümörlerin ise daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (39).

#### 2.3.4. Karsinoma İn Situ

Kanser hücreleri, bazal membranı invaze edip etmemelerine göre in situ veya invaziv adını alırlar. İnsitu meme karsinomuda, tümöral hücrelerin duktal ve alveolar sınırlar içinde kaldığı ve stromaya invazyonunun olmadığı durumu ifade eder. Memenin in situ duktal karsinom (DKIS) ve in situ lobüler karsinomlarının (LKIS) karakteristik özellikleri Tablo 2.1'de belirtilmiştir (40).

**Tablo 2.1.** LKIS ve DKIS'in klinik ve patolojik özellikleri

ÖZELLİK	LKIS	DKIS
Yaş	44-47	54-58
İnsidans	%2-5	%5-10
Klinik bulgular	Yok	Kitle, ağrı, meme başı akıntısı
Mamografik bulgular	Yok	Mikrokalsifikasyonlar
Premenopozal	2/3	1/3
Senkron invaziv kanser insidansı	%5	%2-46
Multisentrisite	%60-90	%40-80
Bilateralite	%50-70	%10-20
Aksiller metastaz	%1	%1-2
Takip eden kanserler		
İnsidans	%25-30	%25-70
Lateralite	Bilateral	İpsilateral
Tanıya kadar geçen süre	15-20 yıl	5-10 yıl
Histoloji	Duktal	Duktal



Mamografi yaygın olarak kullanılmaya başlanmadan önce in situ kanserler tüm meme kanserlerinin %6'ından azını oluştururken 1:2 oranında DKIS tespit ediliyordu. Mamografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra in situ karsinom tüm meme kanserlerinin %45'inini oluştururken 2:1 oranında DKIS tespit edilmeye başlandı (40).

### **Duktal Karsinoma İn Situ (DKIS)**

Minör kanalları döşeyen epitelin proliferasyonu ile ayırte edilir ve lümende papiller bir tarzda büyür. Tüm DCIS' ların % 40-80'i multisentrik yerleşimlidir. Pik insidansı 40 ve 60 yaşlar arasındadır. Mamografide, olguların tama yakınında mikrokalsifikasyon varlığı izlenir (41). Histolojik olarak komedo karsinoma, solid karsinoma, kribriform karsinoma, mikropapiller karsinoma ve papiller karsinoma olmak üzere 5 alt tipi bulunur. Komedokarsinoma en malign tiptir ve bu tipte mikrokalsifikasyon varlığı daha sıktır. Mikrokalsifikasyonlar intraduktal hücrelerin nekrozuna sekonder oluşmuş kalsifikasyonlardır. DKIS'lı kadınlarda invaziv kanser gelişme riski 5 kat fazla olup DKIS'ın saptandığı aynı memede ve aynı kadranda gelişir. Bu durum DKIS'ın invazinin duktal karsinomun anatomik öncülü olduğunu düşündürmektedir (42).

### **Lobüler Karsinoma İn Situ (LKIS)**

Sadece kadın memesinde gelişir ve terminal duktus lobüler birimlerinden köken alır. En önemli tanısal özelliği, DKIS'dan farklı olarak mikrokalsifikasyon ile birliktelik göstermemesidir. LKIS ile ilişkili kalsifikasyonlar karakteristik olarak komşu dokularda oluşur ve bu LKIS'a özgüdür. Genel toplumda sıklığı %0,8-6 arası değişkenlik gösterir. Normal fibroglandüler parankim ya da benign meme değişikliklerinden ayırım yapabilmek güç olduğundan bu durum tanıda zorluk oluşturur. Genellikle rastlantısal bir bulgu olarak karşımıza gelir. Bu parankimal değişiklik sıklıkla multisentrik ve bilateral olarak izlenir (43). LKIS'lı hastaların %25-35'inde invaziv meme karsinomu gelişir. Bu invazinin kanserlerin %65'inin lobüler değilde duktal karsinom olması nedeniyle LKIS, invaziv meme kanseri için anatomik bir öncül değilde risk artışının bir göstergesi olarak kabul edilir (44).

### **2.3.5. İnvaziv Karsinom**

İnvaziv meme kanserleri duktal veya lobüler kökenli olarak tanımlanır. Önceleri lobüler terimi LKIS ile ilişkili invaziv kanseri tanımlamak için kullanılırken diğer tüm invaziv kanserler duktal olarak ifade ediliyordu. Günümüzde ise kendine özgü histolojik özellikleriyle tanımlanan meme kanseri türleri tanımlanmıştır. İnvaziv meme kanserlerinin %80'i özel tipte olmayan (NOS: Not Otherwise Specified) invaziv duktal karsinom olarak tanımlanır.

1) Meme başının Paget hastalığı

2) İnvaziv duktal karsinom

- %80 prodüktif fibrozisle birlikte adenokarsinom (skiröz, simpleks, NOS)
- %4 medüller karsinom
- %2 müsinoz (kolloid) karsinom
- %2 papiller karsinom
- %2 tübüler karsinom

3) %10 invaziv lobüler karsinom

4) Nadir kanserler (adenoid kistik, skuamöz hücre, apokrin)

### **Memenin Paget Hastalığı**

Meme başı ya da areoler epidermis hücrelerinden kaynaklanan, meme başında egzematöz erüpsiyon ve ülserasyonlarla seyirli bir hastalıktır. Muayenede ele gelen kitle olabilir veya olmayabilir. Yaygın olarak DKIS eşlik etmesine rağmen invaziv kanserde eşlik edebilir. Mamografide çoğunlukla meme başında anormallik izlenmez. Ancak Paget Hastalığında mamografik incelemenin temel amacı altta yatan meme karsinomunu dışlamaktır. Tanı meme başından sürüntü örneği veya biyopsi ile konur. Meme başından yapılan biyopside altta yatan DKIS hücreleri için tipik olan pagetoid özellikteki hücre topluluğu görülür. Yüzeysel yayılan melanomla karışabilir. Melanomda immünohistokimyasal olarak S-100 antijen, Paget hastalığında ise karsinoembriyonik antijen ile boyanma ayırt edilmelerini sağlar. Tedavide, tutulumun genişliği ve invaziv kanserin eşlik edip etmemesine göre lumpektomi, mastektomi veya modifiye radikal mastektomiden herhangi biri uygulanabilir (45).

### **Duktal karsinoma**

*Prodüktif fibrozla birlikte invaziv duktal meme karsinomu (skiröz, simpleks, NOS):* En sık izlenen invaziv meme karsinomu alt grubu olup tüm meme kanseri olgularının yaklaşık % 80' ini oluşturur. Terminal duktalobüler segmentten kaynaklanır. Sıklıkla perimenopozal veya menopozal kadınlarda tek bir solid kitle olarak görülür. Olguların %60'ında aksiller lenf nodu tutulumu vardır. Görüntüleme yöntemlerinde duktal karsinomların büyük çoğunluğu irregüler konturlu nodüler lezyon ya da spiküler konturlu kitle lezyonu olarak izlenir (46). Mamografik incelemede duktal invaziv karsinomlar, fokal lezyon oluşturduklarında yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenir. USG inceleme ile sıklıkla arkasında akustik gölgelenme gösteren hipoekoik yapıda izlenir. Varlığı halinde mikrokalsifikasyonlar, fokal lezyon içinde ya da komşuluğunda izlenebilir. Diffüz büyüme paterni gösteren duktal karsinomlarda, mamografide mikrokalsifikasyonun eşlik etme olasılığı düşüktür ve lokalize kitle lezyonu oluşmadığı sürece mamografi ya da USG ile malignite varlığı saptanamaz. Bu olguların tanısında MRG inceleme önemli bir yer tutar (46,47).

*Medüller karsinoma:* İnvaziv duktal karsinomanın özel bir alt grubudur ve BRCA-1 kalıtsal meme kanserinin sık görülen bir formudur. Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Yumuşak ve hemorajik yapıdadır. %50 oranında karakteristik olarak tümör çevresindeki dokuda DKIS gözlenir. Hormon reseptörü yaklaşık %10'unda pozitifdir. Mamografide düzgün konturlu ve yüksek dansiteli olarak, ultrasonografide ise hipoekoik yapıda izlenir. Çok büyük boyutlara ulaştığında santralde nekroz ile uyumlu kistik alan ve bu bölgede kalsifikasyon izlenebilir. NOS ve invaziv lobüler karsinoma göre prognozu daha iyidir (46,48)

*Müsinöz (kolloid) karsinoma:* Tipik olarak ileri yaşlarda izlenen ve müsinöz komponent üreten nadir ve özel bir duktal karsinoma alt grubudur. Tüm invaziv meme karsinomlarının %2'sinden sorumludur. Düzgün konturlu büyüme gösterir. %66'sında hormon reseptörü pozitifdir. Mamografide, düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon şeklinde izlenir. Mikrokalsifikasyon gelişimi oldukça nadirdir (49).

*Papiller karsinoma:* Tüm invaziv meme karsinomlarının %2'sinden sorumludur. Genellikle nodüler büyüme gösterir. Tipik olarak lezyonlar küçüktür ve nadiren 3 cm boyutuna ulaşır. Mamografide medüller ve müsinöz tip karsinomlara benzer şekilde düzgün sınırlı yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenirler. Ancak

farklı olarak sıklıkla mikrokalsifikasyon içerir. Ultrasonografik olarak görünür olduklarında duktus veya kist içerisine doğru büyüme gösteren nodüler lezyonlar olarak izlenirler (50).

*Tübüler karsinoma:* Sıklıkla radyal skar alanlarından kaynaklanır. Histolojik olarak iyi diferansiye parankim benzeri tubullerden oluşur. Mamografide büyük fibrotik alanlar ile birliktelik gösteren spiküler konturlu lezyonlar ve mikrokalsifikasyonların varlığı izlenir. İyi diferansiye bu grup karsinomların prognozu oldukça iyidir ve uzun süreli sağkalım neredeyse %100'e yakındır.

### **Lobüler karsinoma**

Tüm invaziv meme karsinomlarının %10'unu oluşturur. Tipik olarak diffüz büyüme paterni ya da yapısal distorsiyon oluşturarak büyürler. Ancak lobüle ya da spiküler konturlu kitle lezyonu düşük oranda oluşur. Çok nadir olarak düzgün konturlu kitle lezyonu olarak inceleme yöntemlerinde izlenebilir. Sıklıkla LKIS alanları taşırlar. İnvaziv lobüler karsinoma mamografik olarak mikrokalsifikasyon içermez ancak nadiren LCIS alanları komşuluğunda bulunan DCIS alanlarında mikrokalsifikasyon bulunabilir. Mamografik özelliklerinin silik olması nedeniyle saptanamayabilirler. Olguların büyük çoğunluğunda diffüz büyüme paterni gösteren bu grup lezyonlar ultrasonografik inceleme ile de saptanamaz. Lobüler invaziv karsinoma sıklıkla multisentrik, multifokal ya da bilateral olarak izlenir (46,51,52).

### **2.3.6. Evreleme**

Evrelemede tümör boyutu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak bölgelere metastaz varlığı (M) kriterleri kullanılır. Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür (53).

### **Primer Tümör (T)**

Patolojik ve klinik sınıflamalarda primer tümör tanımlaması aynıdır.

TX: Primer tümör saptanamamaktadır

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az

T1mic: En büyük boyutu 0.1 cm veya daha az olan mikroinvazyon

T1a: En büyük boyutu 0.1 cm'den büyük olan ancak 0.5 cm'yi geçmeyen tümör

T1b: En büyük boyutu 0.5 cm'den büyük olan ancak 1 cm'yi geçmeyen tümör  
T1c: En büyük boyutu 1 cm'den büyük olan ancak 2 cm'yi geçmeyen tümör  
T2: En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm'yi geçmeyen tümör  
T3: En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör  
T4: Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım  
T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı  
T4b: Meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri  
T4c: T4a ve T4b birlikte  
T4d: İnflamatuvar karsinom

### **Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Klinik sınıflandırma**

NX: Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır  
NO: Bölgesel lenf nodu metastazı yok  
N1: İpsilateral lenf nodlarına metastaz (fikse değil)  
N2: Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz  
N2a: Fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz  
N2b: Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz  
N3: Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nodları metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodları metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiler ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz  
N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodlarında metastaz  
N3b: İpsilateral internal mammaryal lenf nodlarında veya aksiller lenf nodlarında metastaz  
N3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

### **Patolojik sınıflama (pN)**

pNX: Bölgesel lenf nodları saptanamamakta

pN0: Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek inceleme yok

Not: İmmunohistokimyasal ya da moleküler yöntemlerle saptanabilen, 0.2 mm'den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri izole tümör hücreleri olarak tanımlanır. İzole tümör hücreleri proliferasyon veya stromal reaksiyon gibi malign aktivite kanıtlarını genellikle göstermez.

pN0(i-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, immunhistokimya negatif

pN0(i+): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, İmmunohistokimyasal yöntemle pozitif <0.2 mm tümör varlığı

pN0(mol-): Lenf nodu metastazı yok, negatif polimeraz zincir reaksiyonu

pN0(mol+): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif polimeraz zincir reaksiyonu

pN1: 1-3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz

pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm'den geniş, 2.0 mm'den geniş değil)

pN1a: 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b: Sentinel lenf nodunda internal mammaryal nodlarda mikroskopik metastaz

pN1c: 1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz

pN2: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı)

pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı yok iken, internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikular lenf nodlarında veya bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz veya internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastaz ile birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı) veya infraklavikular lenf nodlarına metastaz

pN3b: Bir veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı veya sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan mikroskobik hastalıkla birlikte üç veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz pN3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

### **Uzak metastaz (M)**

MX: Uzak metastaz bulunamıyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

"The American Joint Committee on Cancer" 2003 yılında aşağıdaki evrelemeyi önermiştir (Tablo 2.2) (53).

**Tablo 2.2.** Meme kanserinde TNM evrelemesi

<b>Evre 0</b>	Tis N0 M0
<b>Evre I</b>	T1 N0 M0
<b>Evre IIA</b>	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
<b>Evre IIB</b>	T2 N1 M0 T3 N0 M0
<b>Evre IIIA</b>	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
<b>Evre IIIB</b>	T4, herhangi bir N, M0
<b>Evre IIIC</b>	Herhangi bir T, N3, M0
<b>Evre IV</b>	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1 içeren tüm hastalar

### **2.3.7. Tanı**

#### **Fizik Muayene**

Amerikan Kanser Derneği, meme kanserinde erken teşhis için 20-40 yaşlarındaki asemptomatik kadınların her üç yılda bir, 40 yaşından sonra ise yılda bir memenin hekim tarafından fizik muayenesini önermektedir. Radyolojik tekniklerdeki gelişmelere rağmen mamografi ve ultrasonografide pozitif bulgusu olmayıp, sadece fizik muayene bulgusu ile ileri tetkik yapmak için hekimi kuşkulandıran malign vakaların varlığı fizik muayenenin önemini göstermektedir. Menstrual kanamadan sonraki hafta, premenopozal kadınlar için doku yoğunluğu ve hassasiyet yönünden fizik muayenenin en uygun olduğu zamandır.

### **Mamografi**

İlk mammografi uygulamalarında radyasyon dozu 1-4 rad iken, günümüzde iki yönlü mammografide bile 0,04-0,08 rad radyasyon dozu oluşmaktadır. Mamografi görüntülemesinde alınan radyasyon dozuyla ilişkili meme kanseri riskinde artış olduğu gösterilememiştir. Mamografi ile kraniokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) olmak üzere iki yönlü görüntü elde edilir. MLO grafi ile üst dış kadrant ve Spence'nin aksiller kuyruğu başta olmak üzere meme dokusunun büyük bir hacmi görüntülenirken, CC grafide ise memenin medial kısmı daha iyi değerlendirilmekte olup meme dokusu daha fazla sıkıştırılabilir. MLO ve CC grafiye ek olarak tespit edilmiş bir anormalliği olan hastada 90 derece lateral ve spot kompresyon gibi görüntülerde kullanılabilir. Deneyimli bir radyolog %10 yanlış pozitiflik ve %7 yanlış negatiflikle meme kanserini saptayabilir. 35 yaşında baseline mamografi, 40 yaşından sonra yıllık mamografi incelenmesi tavsiye edilmektedir. Meme kanseri taraması amacıyla mamografinin kullanılmaya başlanması meme kanseri mortalitesinde %33 azalma sağlamıştır (54).

Spiküler uzantıları olan veya olmayan solid kitle, meme dokusunda asimetrik kabalaşma ve mikrokalsifikasyon kümeleri meme kanserini düşündüren spesifik mamografi özellikleridir. Mamografi, meme kanseri tanısında % 85-90 oranla en duyarlı görüntüleme yöntemi olmasına rağmen seçiciliği düşüktür. Mamografinin özellikle lobüler karsinomu olanlarda ve dens meme dokusu olanlarda duyarlılığı düşmektedir. Bu nedenle, klinik olarak palpe edilebilen lezyonu olan hastalarda negatif mamogram, verilecek biyopsi kararını engellememelidir. Dens memelerde mamografinin meme kanserini saptama oranı tek başına % 48 iken, mamografi ve ultrasonografi birlikte kullanıldığında bu oran % 97 olarak saptanmıştır (55).



Mamografi ve ultrasonografi birlikte kullanıldığında yanlış negatiflerin oranı % 2.6 saptanmıştır (56). Mamografinin duyarlılığı,  $\geq 50$  yaş kadınlarda yağlı memede % 98, dens memede % 84,  $< 50$  yaş kadınlarda yağlı memede % 81, dens memede % 30-69 olarak gösterilmiştir (56).

Meme kompresyonuna bağlı ağrı, radyasyon varlığı, ek görüntülemelere ihtiyaç duyulabilmesi, periferdeki lezyonların görüntüleme alanına girmemesi, yetersiz kompresyon, dens memelerde değerlendirmenin güçleşmesi mamografinin dezavantajları olarak sayılabilir. Meme lezyonlarını değerlendirmede standartı sağlamak amacıyla, ACR (American College of Radiology) tarafından BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflaması yapılmış ve kullanımı yaygınlaşmıştır (57).

#### Mamografide BIRADS Sınıflaması:

BIRADS-0: Ek inceleme gereklidir.

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

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

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

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

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

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

BIRADS 4 grubu ayrıca 3 alt tipe ayrılır:

Kategori 4 a (Düşük malignite riski): Palpabl da olabilen kısmen düzgün sınırlı, USG'de fibroadenom görünümünde solid kitle, komplike kist veya olası abse. Biyopsi önerilir.

Kategori 4 b (Orta dereceli malignite kuşkusu): Kısmen düzgün, kısmen kötü sınırlı kitleler. Biyopsi önerilir.

Kategori 4 c (Klasik bulgular olmamakla birlikte yüksek malignite kuşkusu): Kötü sınırlı, irregüler, solid kitle veya yeni ortaya çıkmış ince pleomorfik kümeleşmiş kalsifikasyonlar. Biyopsi önerilir.

### **Ultrasonografi (USG)**

Radyasyon kullanılmaması, pratik ve tekrarlanabilir olması, girişimsel işlemlerde kolaylık sağlaması gibi avantajları varken, uygulayıcıya bağımlılığı, mikrokalsifikasyonlar ve 5 mm' den küçük lezyonları sınırlı göstermesi dezavantajlarıdır. Laktasyondaki kadınlarda, 30 yaş altı kadınlardaki palpabl kitlelerde, erkek memesi değerlendirmesinde ilk görüntüleme yöntemidir. Mamografik olarak normal dens memelerde yapılan 3860 olguluk bir çalışmada tarama ultrasonografisi ile saptanan kanser prevalansı % 0.25 bulunmuştur (58). Meme lezyonlarını değerlendirmede standart bir yaklaşımı sağlamak amacıyla, ACR (American College of Radiology) tarafından ultrasonografide tespit edilen lezyonların benign ve malign özellikleri belirlenmiş ve buna göre BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflaması yapılmıştır ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2.3) (59).

#### *Ultrasonografide BIRADS Sınıflaması:*

BIRADS-0: Ek incelemeler gereklidir.

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

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

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

BIRADS-4: Şüpheli bulgular: Kategori 3'ten fazla ancak kategori 5'ten daha az malignite riski taşıyan ve doku örnekleme gerektiren, fibroadenomlar ve diğer benign lezyonların özelliklerini göstermeyen lezyonlardır. Malignite oranı % 2-95 arasındadır.

BIRADS-5: Yüksek olasılıkla malign lezyonlar. Malignite olasılığı % 95 ve üstü olan ve kesin biyopsi endikasyonu bulunan lezyonlardır. Düzensiz sınırlı lezyon, lenf nodu metastazı gibi.

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

BIRADS 4 grubu ayrıca 3 alt tipe ayrılır:

Kategori 4 a (Düşük malignite riski): Palpabl da olabilen kısmen düzgün sınırlı, USG' de fibroadenom görünümünde solid kitle, komplike kist veya olası abse. Biyopsi önerilir.

Kategori 4 b (Orta dereceli malignite kuşkusunu) : Kısmen düzgün, kısmen kötü sınırlı kitleler. Biyopsi önerilir.

Kategori 4 c (Klasik bulgular olmamakla birlikte yüksek malignite kuşkusunu) : Kötü sınırlı, irregüler, solid kitle veya yeni ortaya çıkmış ince pleomorfik kümeleşmiş kalsifikasyonlar. Biyopsi önerilir.

**Tablo 2.3.** USG'de tariflenen lezyonların özellikleri (59)

LEZYON ÖZELLİĞİ	BENİGN	MALİGN
Şekil	Oval, yuvarlak	Düzensiz, multilobüle
Kenar	Düzgün, keskin kenarlı	Işınsal, düzensiz, belirsiz
Trasvers/AP çap oranı (US)	$\geq 1.4$	$< 1.4$
Kenar gölgesi	Var	Yok
Mikrokalsifikasyon	Yok, saçılmış, bölgesel	Küme, segmental, lineer
Posterior eko	Artmış, etkilenmemiş	Azalmış

## **Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Mamografik olarak meme dokusu yoğun yapıda olan ve meme koruyucu cerrahi planlanan hastalarda ameliyat öncesi multifokalite, multisentrite ve kontralateral olası tümör varlığının değerlendirilmesinde kullanılır. Mamografide saptanan düzensiz silik sınırlı asimetrik yoğun yapılar gibi şüpheli görünümünün daha iyi değerlendirilmesi amaçlanır. Kemoterapi alan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesine, tümörün tedavi öncesi ve sonrası boyutlarının regresyon ya da progresyon açısından karşılaştırılmasına olanak sağlar. Aksiller metastaz tespit edilen hastalarda primer tümör araştırmasında kullanılır. Ayrıca, meme kanseri nedeniyle ameliyat edilmiş hastalarda cerrahi ve radyoterapi nedeniyle oluşan skar dokularının nüks meme kanserlerinden ayırt edilmesinde kullanılır. Güçlü bir ailesel meme kanseri öyküsü olan veya bilinen bir genetik mutasyon taşıyan kadınlarda erken bir yaşta tarama yapmak gerekir. Ancak genç kadınlarda meme dokusu yoğun yapıda olması nedeniyle mamografi değerlendirilmesi sınırlıdır ve bu kişilerde de tarama amaçlı MRG kullanılabilir (60).

## **Meme Biyopsi Teknikleri**

Meme lezyonlarında meme kanseri tanısının veya dışlanması ancak patolojik incelemeyle kesinlik kazanması nedeniyle biyopsi tanıya ayrı bir öneme sahiptir.

Biyopsi Endikasyonları:

- Memede palpe edilen her kitlede (kist hariç)
- Meme başı (tek taraflı, tek porustan, spontan, seröz, seröz-kanlı, kanlı) akıntılarında
- Uygun tedaviye rağmen 15 gün içinde iyileşmeyen meme başı ve areoladaki ekzematiform lezyon, erezyon ve ülserasyonda
- Akut mastit belirtisi olan ancak gebe ya da laktasyonda olmayan kadınlarda 10 günlük antibiyotik tedavisinden sonra iyileşme olmaması durumunda
- Meme apsesi tanısı ile girişim yapılmış gebe ya da emzikli olmayan kadınlarda apse mevcutsa apse duvarından, apse yoksa deri ve meme dokusundan

- Meme apsesi belirtisi veren laktasyondaki kadınlarda apseye rastlanılmaması durumunda
- MMG ile gösterilen tüm şüpheli lezyonlarda
- Meme kisti aspirasyonunda kist sıvısında beklemiş kanın olması ya da sıvının tipik kist sıvısı olmaması halinde, aynı kistin boşaltıldıktan sonra iki kez daha dolması durumunda
- Aspire edilen kistin yerinde bir yoğunluk kalmışsa ve bu yoğunluk üç hafta sonra yapılan kontrolde hala devam ediyorsa

### **İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)**

Meme ve tiroid gibi yüzeysel organlar başta olmak üzere vücudun herhangi bir bölgesindeki kuşkulu lezyonlardan ultrasonografi eşliğinde görerek veya dokunarak ince bir iğne yardımıyla hücre örneği alınması ve incelenmesi yöntemidir. İİAB, ucuz, kolay, morbiditesi düşük ve çabuk sonuç elde edilmesi nedeniyle günümüzde palpe edilen veya edilemeyen lezyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İİAB için 22 nolu bir enjektör iğnesi, 10 cc' lik enjektör, 6 adet lamel ve % 95' lik alkol gereklidir. Deri alkolle temizlendikten sonra kitle iki parmak arasında tespit edilir. Enjektöre takılan iğne ile kitleye girilerek hücre aspire edilir. Lama püskürtülen materyal diğer bir lam aracılığı ile yayılır. Hemen % 95' lik alkol içinde 15 dakika tespit edilir ve kuruduktan sonra patoloji bölümüne gönderilir. Püskürtme, yayma ve tespit işlemi çok çabuk yapılmalıdır. Yayma kalitesi iyi olmayan, kötü boyanmış ve havada kurutulmuş preparatlarda mikroskopik değerlendirmelerde sorun yaşanmaktadır (61). İİAB'de yanlış negatiflik oranı %15-20'dir. Negatif sonuçlar klinik ve radyolojik bulgularla yeniden irdelenerek eğer gerekli görülürse İİAB tekrarlanmalı hatta gerekirse açık biyopsi yapmaktan kaçınılmamalıdır. İİAB'nin yanlış pozitif sonucu hemen hemen sıfırdır (62). Solid kitlelerde tanı koyma yeteneği tru-cut biyopsiye göre büyük oranda daha düşüktür. Bunun sebebi, İİAB'nin doku biyopsisi değil de, hücre biyopsisi olması ve çoğu zaman tanı için gerekli miktarda hücre elde edilememesidir (63).

### **Kesici İğne Biyopsisi (Tru-Cut, Core biyopsi)**

Kesici özellikte bir iğne ile kitle içerisinden uzun silindirik bir doku parçası alınarak yapılan biyopsi yöntemidir. USG eşliğinde tru-cut meme biyopsisi ilk olarak

Parker tarafından 1993 yılında tanımlanmıştır (64). Bu yöntemin spesifikliği %98, sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir. Bu işlem için farklı tipte ve kalınlıkta iğneler geliştirilmiştir. İğnenin kalınlığı arttıkça alınan dokuda inceleme daha kolay ve iyi yapılabilirken, kanama ve hematoma riskide artar. Tru-cut biyopsi ile tanı konması, tanı amaçlı cerrahi girişim sayısında azalmaya neden olmuştur. Tru cut biyopsi, iğne biyopsisine göre daha ayrıntılı tanı olanağı sağlar. İğne biyopsisi ile sadece sitolojik inceleme yapılabilirken bu yöntemle histolojik yorum ve immunohistokimyasal değerlendirme de yapılabilir (63). Bu sonuçlar genellikle cerrahi biyopsidekiyle aynıdır. Eğer radyolojik özellikleri malignite açısından çok şüpheli bir lezyonun tru-cut biyopsi sonucu benign gelirse tanının kesinleştirilmesi için cerrahi biyopsi yapılması gerekebilir. Eğer lezyon tümöral bir dokuya iğne yoluna tümör hücrelerinin implantasyonu göz ardı edilmemeli ve örneğin meme koruyucu ameliyat yapılacaksa bu iğne yolunun da eksize edilmesine önem gösterilmelidir (65,66).

### **Vakum Destekli Biyopsi**

Vakum destekli biyopsi, şüpheli meme lezyonlarının tanısında giderek artan sıklıkta kullanılan yeni bir biyopsi sistemidir. Aslında bir tür kor biyopsi tekniğidir. Ancak, vakum uygulaması ile iğnenin doku yakalama başarısı büyük oranda artmaktadır. Doku incelemesi için kor biyopsiden daha hacimli örnekler elde edildiğinden tanı güvenilirliği daha fazladır (67). Vakumlu biyopside lezyonun tümünü almak için yapılmasa da çok küçük lezyonlar bazen tümüyle çıkarılır. Lezyonun tamamen çıkarıldığı durumlarda biyopsi tanısı malign olarak bekleniyorsa lokalizasyonun tekrar rahatlıkla bulunabilmesi için biyopsi yerine metalik bir işaret yerleştirilir. Vakum destekli biyopsi, gerek stereotaksi gerekse ultrasonografi eşliğinde uygulandığında tanısal doğruluğu yüksek, komplikasyon oranı düşük bir biyopsi yöntemi olarak bildirilmiştir (68,69,70).

### **İnsizyonel Biyopsi**

Tanı amacıyla, memede yer alan büyük lezyonlardan cerrahi girişimle yeterli doku parçasının alınmasıdır. Parça çıkarılırken koter kullanımından olabildiğince kaçınılması tanı ve reseptör tayininin doğruluğunu artırır (71).

### **Eksizyonel Biyopsi**

Memedeki lezyonun tümünün cerrahi işlemlerle çıkarılmasıdır. Benign lezyonlarda tedaviyi de sağlarken, malign olan ve meme koruyucu ameliyat planlanan hastalarda da meme için gereken cerrahi işlemin tamamlanmış olmasını sağlar. Yapılacak insizyon, olası bir mastektomi ihtimali düşünülerek mastektomiye uygun eksizyon sınırları içinde yapılmalıdır. Özellikle küçük lezyonların eksizyonel biyopsilerinde termal hasarla reseptörlerin tahribatını önlemek için, koter kullanılmaması genellikle tavsiye edilen bir yoldur.

### **İğne Lokalizasyonu İle Eksizyonel Meme Biyopsisi**

Stereotaktik meme biyopsisi, palpe edilemeyen, mamografik olarak şüpheli lezyonlardan radyoloji kılavuzluğunda örneklerin alındığı bir minimal invaziv cerrahi yöntemidir. Her biri merkezden 15 derece açı yapan iki mamografik görüntü alınır. Hastanın memesinde üç boyutlu alanda biyopsi yapabilmesi için pozisyon üç açılı hale getirilir. Hasta stereotaktik masada karın üstü uzanır ve meme dokusu masadaki bir açıklıktan sarkacak şekilde, arkadan CCD (Charge Coupled Device) levhasına bastırılır. Bası yapan levhadaki açıklıktan biyopsi yapılacak alanın hizasını belirlemek için bir 'öncü' film çekilir. Sonra 15 derece sağa ve sola doğru film alınır ve biyopsi yapılacak lezyon her pozisyonda belirlenerek işaretlenir. Lokal anestezi ile 2 mm'lik bir cilt insizyonu sonrasında ucu kanca şeklinde bir stereotaktik iğne yerleştirilir. Cerrah, lokalizasyon telini klavuz kullanarak kuşkulu meme lezyonunu çıkarır. Ameliyat sonlandırılmadan spesmenin grafisi çekilerek lezyonun çıkarılmış olduğundan emin olunur. Endikasyonları arasında; palpe edilemeyen radyolojik yoğunluk, tek küme veya multipl mikrokalsifikasyon odağı, sadece bir mamografik görüntüde rastlanan şüpheli lezyon gibi doku tanısı gerektiren mamografik lezyonlarda ve sınırlı bir cerrahi girişim veya anesteziye izin veren ilave hastalıklar sayılabilir (72).

### **ROLL (Radioguided Occult Lesion Localisation)**

ROLL, palpe edilemeyen meme lezyonlarının lokalizasyon ve eksizyonunda uygulanan bir metoddur. İlk olarak İtalya'da Paganelli ve arkadaşları tarafından 1997' de tanımlanmıştır (73). Ameliyattan 24 saat önce, eğer lezyon mamografide görülüyorsa sterotaksik olarak, USG'de görülebiliyorsa USG rehberliğinde lezyon içine 0.3-0.5 ml serum fizyolojik ile dilüe edilmiş 1-1.5 mci Tc99m ile bağlanmış

olan Human Serum Albümin enjekte edilir. Ameliyat sırasında gamma probun en yüksek aktivite verdiği yerden yapılan insizyonla eksizyonel biyopsi yapılır ve biyopsi lojunda anlamlı aktivite kalmadığı kontrol edilerek operasyon sonlandırılır. Lezyon mamografide görünen bir lezyonsa spesmen grafisi çekilerek şüpheli dokunun tamamen çıkıp çıkmadığı kontrol edilir (74).

### **Mammotom**

Prob iğneler (8, 11, 14 gauge) kullanılarak yapılır. Dönen kesici aparatı ile kesilen doku vakum yardımıyla alınarak arka arkaya birden fazla örnekleme yapılır. Biyopsi yerindeki kan bir yandan vakumlanabilir. Duyarlılık % 87.5, seçicilik % 100' dür. Dezavantajı pahalı olması ve lezyonların tam evrenememesidir (75).

### **Sentinel Lenf Nodu (SLN) Biyopsisi**

Sentinel lenf nodu, primer tümör lokalizasyonunun lenfatik akımının drene olduğu lenf zincirinin ilk lenf nodudur. Eğer bu lenf nodunda metastaz yoksa bu bölgedeki diğer lenf nodlarında da olamayacağı ve ileri aksiller lenf nodu diseksiyonu gerekliliğinin ortadan kalkacağı düşüncesine dayanan bir tekniktir. İlk olarak 1970'li yıllarda penis kanserlerinde mavi boya ile SLN çalışmalarının öncülüğünü Cabanas yapmıştır. Morton ve arkadaşları, 1990' lı yıllarda malign melanomlu hastalarda, Giuliano ve arkadaşları ise meme kanserli hastalarda izosülfan blue boyası kullanarak SLN çalışmalarını başlattı. David Krag ve arkadaşları ise Tc99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloidini peritümöral enjekte edip gamma prob ile tespit edilebileceğini bildirmişlerdir (76).

Meme kanserli hastalarda sağkalımın belirlenmesi, lokal kontrolün sağlanması ve evreleme için gerekliliği nedeniyle lenf nodu tutulumunun tespiti ve varsa aksiller diseksiyon yapılması günümüzde halen önemini korumaktadır. Minimal invaziv cerrahi girişimlerin gün geçtikçe daha çok tercih edilmesi birçok hastalıkta olduğu gibi meme kanserli hastalarda da tanı ve tedavide daha farklı yöntemler araştırılmasına neden olmuştur. Meme kanserli hastalarda uygulanan aksiller diseksiyonun; seroma, enfeksiyon riski, sinir yaralanma riski, omuz hareketlerinde kısıtlılık, kolda ödem, skar oluşumu ve kötü kozmetik sonuç gibi yüksek morbiditeye sahip olması SLN üzerindeki çalışmaları hızlandırmıştır. Klinik olarak aksillası negatif olan ve T1-T2 primer meme kanserli hastalarda uygulanır.



T3,N0 kanserlerde de doğru sonuç vermesiyle birlikte bu kadınların %75'inde palpe edilemeyen lenf nodu metastazı vardır. Ameliyat sırasında radyoaktif kolloidin gamma probla saptanması ile izosülfan mavi boya(lenfazurin) görüntülemesinin birlikte uygulanması, bunların tek başına uygulanmasına oranla daha doğru sonuçlar vermektedir. Ameliyattan bir gün önce veya ameliyat sabahı 0,2-0,5 ml hacminde 0,5 mCi'lik 0,2 mikron Tc99 sülfür kolloid tümör alanına veya deri altına enjekte edilir. Deri altı enjeksiyonlar tümöre yakın veya subareolar olarak yapılır. Ardından ameliyat masasında izosülfan mavi boya enjekte edilir. Enjeksiyon hacmi 4-5 ml' dir. Bunun 1 ml'si tümör lokalizasyonundaki cilt altına uygulanır. Mavi boyanın verilmesinden sonra bekleme süresi genellikle 7-10 dk.' dir. Nadiren bu uygulama sonrasında alerjik reaksiyonlar görülebilir. Hastaya idrar renginin maviye boyanabileceğide hatırlatılmalıdır. Kolloid maddelerinin akım hızları boya gibi sabit değildir ve bu süre ortalama 2-6 saattir (73,77). Radyoaktif kolloid kullanmak güvenlidir ve radyasyona maruz kalma düzeyi çok düşüktür. Nonpalpable lezyonlarda radyolog lezyonu telle işaretlerken bir iğne ile radyoaktif kolloidi verebilir. SLN biyopsisinde % 3-5 yalancı negatiflik oranı kabul edilebilir değerdir (78).

### **2.3.8. Tedavi**

Meme kanseri tanısı konduktan sonra tedavi planı hastalığın evresine göre belirlenir. Radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi ve cerrahi tedavi uygunluğu hastayla beraber değerlendirilerek hastanın da tedavi planlanmasına katılımı sağlanmalıdır.

### **İn Situ Meme Kanseri (Evre 0)**

Sınırlı hastalık durumunda DKIS'lı hastalarda lumpektomi ve radyoterapi tavsiye edilirken iki ya da daha fazla kadranda DKIS bulunan hastalarda mastektomi gerekmektedir. Tüm DKIS'lı hastalarda adjuvant tamoksifen tedavisi düşünülür. Mastektomi yapılan hastalarda lokal nüks ve mortalite %2 iken, lumpektomi ve radyoterapi uygulanan hastalarda mortalite düzeyi değişmeyip lokal nüks oranı %9'a çıkar. Lokal nüksler daha çok ilk ameliyat bölgesinden kaynaklanır ve bundan yetersiz eksizyon sorumlu tutulur (79).

LKIS, invaziv hastalık gelişmesi için bir prekürsör olmayıp riskteki artışı ifade eden bir belirteç olarak kabul edilir. Bu nedenle LKIS tedavisi tamoksifenli veya tek başına takiptir. Amaç, bu hastalarda gelişebilecek invaziv kanseri erken yakalamaktır. LKIS'ta invaziv kanser riski her iki memede de arttığı için LKIS'ın çıkarılmasının bir anlamı yoktur (43,44).

### **Erken Evre İnvaziv Meme Kanseri (Evre 1, 2a, 2b)**

Bu grupta mastektomi, lumpektomi, lumpektomi ve adjuvant radyoterapi birlikteliği karşılaştırıldığında uzak hastaliksız ve genel sağkalım oranları mastektomiyle aynı bulunmuştur. Ancak lumpektomi sonrası radyoterapi verilmeyen hastalarda rekürrens oranı (%35), lumpektomi ve adjuvant radyoterapi uygulanan hastalardaki rekürrens oranına (%10) göre daha yüksek bulunmuştur. Aksillanın değerlendirilmesi şartıyla, lumpektomi ve radyoterapi tedavisi ile mastektomi tedavisi bu grupta eşdeğer olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle evre 1 ve 2 meme kanseri için meme koruyucu cerrahi desteklenmektedir (80).

Erken evre invaziv meme kanserinde aksillayı değerlendirmek için sentinel lenf nodu biyopsisi yapmak yaygınlık kazanmıştır. Sentinel lenf nodu bulunamaz veya metastaz ile tutulduğu anlaşılırsa aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılması gereklidir.

Erken evre invaziv meme kanseri hastalarında tüm nod pozitifse, 1cm'den büyük tüm kanserlerde, nod negatif ve 0,5cm'den büyük kanserlere olumsuz prognostik faktörlerde eşlik ediyorsa adjuvan kemoterapi verilir. Bu olumsuz prognostik faktörler arasında vasküler ya da lenfatik invazyon, yüksek nükleer grade, yüksek histolojik grade, HER2/neu aşırı ekspresyonu ve negatif hormon reseptörü durumu yer almaktadır. Tümör çapı 1 cm'den büyük ve hormon reseptörü pozitif kadınlarda tamoksifen tedavisi düşünülür (81,82).

### **Lokal İleri Meme Kanseri (Evre 3a, 3b)**

Klinik olarak tespit edilen uzak metastaz yoktur. Lokorejyonel ve uzak hastaliksız sağkalım sağlama amacıyla cerrahi tedaviye, radyoterapi ve kemoterapi kombine edilir. Evre 3a hastalardan ameliyat edilebilenlere modifiye radikal mastektomi uygulanır ve sonrasında adjuvant kemoterapi ile adjuvant radyoterapi verilir. Adjuvant kemoterapi uzak hastaliksız sağkalımı, adjuvant radyoterapi

lokorejyonel hastaliksız sağkalımı maksimum düzeye çıkarmak için kullanılır. Seçilmiş olgularda neoadjuvant kemoterapi verilerek tümör çapı küçültülmeye ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlanmaya çalışılabilir. Ameliyat edilemeyen evre 3a ve 3b meme kanserli hastalarda ise neoadjuvant kemoterapi verilip lokorejyonel tümör yükünü azaltarak ameliyat edilebilir duruma getirilmesi amaçlanır. Ameliyata uygun hale gelenlerde adjuvant kemoterapi ve adjuvant radyoterapi verilir (83,84).

#### **Uzak Metastazlar (Evre 4)**

Evre 4 meme kanserinde tedavi şifa sağlamaya yönelik olmasada sağkalımı uzatabilir ve yaşam kalitesini artırabilir. Bu amaçla sistemik tedavi planlanmakta olup cerrahi tedavinin yeri, lokal kontrolün zor olduğu kanama, ülserasyon, enfeksiyon gibi durumlarda palyatif amaçlı (tuvalet mastektomi veya salvage mastektomi) olmaktan öteye geçememektedir. Sitotoksik kemoterapi yerine daha az toksik olan hormonal tedaviler tercih edilir. Hormon reseptörü pozitif olanlar, sadece kemik veya yumuşak doku metastazı olanlar, sınırlı ve asemptomatik visseral metastazı olanlar primer hormon tedavisine uygun adaylardır. Hormon reseptörü negatif olanlarda, semptomatik visseral metastazı ve hormonoterapiye dirençli metastazları olanlarda ise sistemik kemoterapi endikedir. Kemik metastazlarından kaynaklanan ağrılarının tedavisinde ve patolojik kırıkların engellenmesinde radyoterapi kullanılır ve bifosfonatlarda tedaviye ek olarak düşünülebilir (85).

#### **İnternal Mamaryan Lenf Nodları**

İnternal mamaryan lenf nodlarında metastatik hastalık varlığı gizli kalabilir. Deri tutulumu olsun ya da olmasın ağrısız bir parasternal kitle şeklinde olabilir. Eğer tutulum varlığı ispatlanmışsa tedavide sistemik kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. Tutulumun olduğuna dair belirtinin olmadığı ancak memenin medial yüzünü tutan kanserler gibi tutulum riskinin yüksek olduğu hastalarda internal mammaryan lenf nodlarına radyoterapi uygulanması konusu ise tartışmalıdır. (86).

#### **Lokorejyonel Rekürrens**

Daha önce mastektomi yapılmış kadınlarda oluşan lokorejyonel nükste cerrahi rezeksiyon yapıldıktan sonra kemoterapi ve antiöstrojen tedavi değerlendirilir. Göğüs duvarına daha önce radyoterapi uygulanmamışsa adjuvant radyoterapi verilir. İlk operasyonda meme koruyucu cerrahi yapılmış olan hastalarda

oluşan lokorejyonel nükslerde ise yapılacak cerrahi tedavi mastektomidir. Kemoterapi ve antiöstrojen tedavi ayrıca değerlendirilir (87).

### **2.3.9. Prognostik Faktörler ve Biyobelirteçler**

Prognostik faktörler bir tümörün doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla kullanılan parametrelerdir ve hastalısız sağkalım ile ilişkili her türlü parametre prognostik faktör olarak kabul edilir.

#### **Aksiller Nod Tutulumu**

Klinik olarak tespit edilebilen meme kanserli hastaların %50'sinde aksiller nod tutulumu saptanır. Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodlarının metastatik tutulumu bilinen en güçlü prognostik faktördür. Hastalar, nod (-), 1-3 nod (+) ve >4 nod (+) olarak gruplanır. Tutulan lenf nodu sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki vardır (108).

#### **Tümör Büyüklüğü**

Nod negatif olanlarda en güçlü prognostik belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır (109). Tümör çapı arttıkça tutulan aksiller lenf nodu sayısında da artış olmakla birlikte tek başına da önemli prognostik faktördür (110).

#### **Tümör Grade**

Grad 1 iyi, grad 2 orta ve grad 3 kötü derecede diferansiye olmuş tümörleri tanımlar. Nükleer grade, tümör hücresinin çekirdek özelliklerini ve atipi düzeyini yansıtır. Histolojik grade, hücresel ve dokuyla ilişkili kriterleri değerlendirir (111).

#### **Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon**

Meme tümörlerinin yaklaşık üçte birinde lenfatik invazyon mevcuttur. Lenfatik invazyon, lenf nodu pozitifliğini arttırıcı bir risk faktörü olup kötü bir prognostik faktördür (112). Kan damarına invazyon, dört veya daha fazla lenf noduna metastazı olanlarda veya lenfatik invazyonu olanlarda daha sık görülür. Perinöral invazyon da çoğunlukla lenfatik invazyona eşlik eder(113).

#### **Östrojen ve Progesteron Reseptörleri**

Meme kanseri tedavisinde steroid reseptör durumu günümüzde de önemini korumaktadır. Östrojen reseptörü pozitif hastalarda hastalısız sağkalımın östrojen reseptörü negatif hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup hastalısız sağkalım avantajı 5 yılda %10'dur (114). Hem östrojen reseptörü hem de progesteron reseptör düzeyleri proliferasyon ölçümleri ile ters ilişkilidir. Östrojen reseptör düzeyleri yaş ile doğru orantılı olarak artarken, progesteron reseptör düzeyleri ise daha çok menopoz ile ilişkilidir (115).

### **Proliferasyon Ölçümleri**

Meme kanserinin gelişiminde artmış mitotik indeks, timidin işaretleme indeksi, PCNA nükleer proteini ve Ki67 yüksek oranları olumsuz prognostik faktörlerdir. Ayrıca diploid tümörler, anaploid tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler (116).

### **Apoptozis Göstergeleri**

Apoptoziste p53'e bağımlı ya da bağımsız faktörlerle tetiklenmiş değışiklikler meme kanserinde önemli prognostik ve prediktif biyobelirteçler olarak görülür. p53 ekspresyonundaki artışın yüksek histolojik grade, yüksek proliferatif fraksiyon, HER-2 ekspresyonunda artış, hormon reseptör negatifliğiyle ilişkili olduğu görülmüştür. Apoptozisi inhibe eden bcl-2'nin aşırı ekspresyonu ve bax/bcl-2 oranında azalma, yüksek histolojik grade, aksiller lenf nodu metastazları, hastalısız ve genel sağ kalım oranlarında azalmayla ilişkilidir. Apoptozisi indükleyen bax ekspresyonundaki azalma ise aksiller lenf nodu metastazları, kemoterapiye kötü yanıt ve genel sağ kalımda azalmayla ilişkilidir (117).

### **Anjiogenez Göstergeleri**

Kanser hücrelerinin büyümesi ve invazyon yeteneği için anjiogenez gerekmektedir. VEGF (vascular endothelial growth factor)'nin artmış ekspresyonu, mikrodamar yoğunluğunda artışla ve nod negatif hastalardaki nüks artışıyla ilişkili bulunmuştur (118).

### **Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri**

EGFR'nin aşırı ekspresyonu östrojen reseptör negatifliğiyle ve p53 ekspresyonundaki artışla ilişkilidir. HER-2, bağımsız ve olumsuz bir prognostik

faktördür. Normal meme epitelyal ve miyoepitelyal dokusunda %15-30 oranında eksprese olur. Tümör proliferasyonu, metastaz yeteneği ve ilaç direnci ile doğrusal ilişkilidir (119,120).

### **Hastaya Ait Özellikler**

Otuz beş yaş altındaki hastaların prognozu daha kötü seyretmektedir. Bu durum tümörün agresif biyolojik davranışı ile ilişkili olup hastalığın klinik olarak belirgin hale gelmesi daha çabuk olduğundan tanı daha genç yaşta konulmaktadır (121). Beyaz ırka kıyasla siyah ırkta ve Latin Amerikalılarda prognoz daha kötüdür (122).

### **2.3.10. Meme Koruyucu Cerrahi**

Meme koruyucu cerrahi, meme kanserinin tümörsüz cerrahi sınırdan rezeksiyonunu (segmental rezeksiyon, lumpektomi, kadrantektomi), aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesini ve adjuvant radyoterapi verilmesini içerir. Uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalar sonucunda meme koruyucu cerrahinin mastektomiye eşdeğer sağkalım sağladığı gösterilmiştir (80). Meme koruyucu cerrahinin kontrendikasyonları Tablo 2.4'te gösterilmiştir (88).

**Tablo 2.4.** Meme koruyucu cerrahinin kontrendikasyonları

1	Meme ya da göğüs duvarına radyoterapi öyküsü
2	Re-eksizyonlardan sonra cerrahi sınırlarda tümör varlığı veya cerrahi sınırlar hakkında kesin karar verilememesi
3	Lumpektomi sonrası meme kozmetik görünümü ciddi düzeyde bozulacak olanlar
4	Multisentrik hastalık
5	Radyoterapi alamayacak olanlar (gebelik, ulaşılabilirlik problemleri, uyum problemi oluşturan psikiyatrik ve diğer yandaş hastalıklar gibi)
6	Skleroderma veya diğer bağ dokusu hastalıkları
7	Mastektomi ile cerrahi profeksi yapılması uygun olan yüksek riskli hastalar

Yapılacak insizyon, olası bir mastektomi ihtimali de düşünülerek mastektomiye uygun eksizyon sınırları içinde yapılmalıdır. Biyopsi yapılan kısmın da çıkarılması önerilir. Patoloğun oryantasyonu için cerrahi sınırlar işaretlenerek frozen inceleme için patoloji laboratuvarına gönderilir. Meme koruyucu cerrahide tümörsüz cerrahi sınırların sağlanması lokal nüks riskini azaltan en kritik faktördür (8). Tümörün cerrahi sınıra olan mesafesinin minimum ne kadar olması gerektiği konusunda farklı görüşler olsada birçok cerrah, cerrahi sınıra 2 mm mesafede kanser hücresi belirlendiğinde o kenardan re-eksizyon yapmaktadır (8-12). Cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı veya yakınlığı varsa o kenardan re-eksizyon yapılarak yeni cerrahi sınır değerlendirilmesi için materyal frozen incelemeye gönderilir. Re-eksizyonlarla yeterli temiz cerrahi sınır sağlanamazsa mastektomi yapılmalıdır.

Memeye yapılan cerrahi girişimden sonra aksillanın değerlendirilmesi meme kanseri tedavisinde bir rutindir. Aksiller lenf nodlarının histolojik durumu meme kanserinin sonlanma şeklini belirleyen tek ve en önemli prognostik faktördür (89). Aksillaya cerrahi yaklaşım, lokal kontrolü sağlamak, hastalığın doğru olarak evrelendirilmesi ve adjuvant tedaviye yön vermek amacıyla yapılır (90). Aksiller diseksiyon evreleme için gerekli olup ameliyat sonrası verilecek olan adjuvant tedavinin planlanmasında yol göstericidir. Ayrıca lokal kontrol sağlanmasına da yardımcı olur. Level 1 ve 2 düzeyden yaklaşık olarak 10-15 lenf nodunun çıkarılması evreleme için yeterli görülmektedir. Ancak, aksiller diseksiyonun lenfödem, seroma oluşumu, sinir hasarı omuz hareketlerinde kısıtlılık, parastezi gibi komplikasyonlara neden olmasına rağmen hastaların büyük çoğunluğunun aksiller tedaviden anlamlı bir sağkalım avantajı elde etmiyor olması da özellikle erken evre meme kanserinde aksiller lenf nodu diseksiyonunun gerekliliğinin sorgulanmasına neden olmuştur (91, 92). Bu doğrultuda yapılan çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri, diğer aksiller lenf nodlarına yayılmadan önce genellikle level 1 seviyesinde olan sentinel lenf nodu veya nodlarına yayılır. Mavi boya ya da radyoaktif madde ile işaretli kolloid enjeksiyonu ile sentinel lenf nodu işaretlenmesi yapılabilir. Bu nodda tümör varsa işlem aksiller diseksiyona tamamlanır. Eğer bu nodda tümör yoksa aksiller diseksiyondan kaçınılır ve hasta gereksiz bir aksiller diseksiyon ile buna bağlı morbiditelerden korunmuş olur. Klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda

sentinel lenf nodu biyopsisi evreleme için oldukça güvenilir bir yöntem olarak kabul görmüştür (93,94).

## **2.4. Patolojik İnceleme**

### **2.4.1. Frozen İnceleme**

Frozen section (FS) yöntemi ilk kez 1895 yılında uygulanmış olup tanısal amaçlı kullanımı zaman içinde yaygınlaşarak cerrahi patolojide önemli bir yer edinmiştir (95). FS yöntemi, cerrahi işlem sürerken alınan doku örneklerinde hızlı tanı koyulmasını sağlayan bir tekniktir. Bu yöntem; tecrübe, klinik ve patolojik bilgi, iyi bir muhakeme, yöntemin kısıtlılıkları ve eksiklikleri gibi farklı faktörlerin etkisi altındadır (95). FS yönteminde doku örnekleri hızla dondurulduktan sonra, 5-8 mikronluk kesitler elde edilir. FS yöntemi için dokuların hiçbir tespit solüsyonuna konulmadan, taze halde patoloji laboratuvarına acil olarak iletilmesi gerekmektedir. Sağlıklı değerlendirilmenin sağlanabilmesi için dokuların 5-8 mm'den büyük olması gerekmektedir. İncelenen dokuların acil tanısı bazen uzayabilmekle birlikte genellikle 10-30 dakika içinde elde edilir. FS yönteminde, dokuda meydana gelen artefaktlar nedeniyle oluşan hata oranı, rutin parafin incelemeye göre daha fazladır. Yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçların toplam oranları % 0,9 ile % 6,3 arasında bildirilmektedir (96).

#### **FS Endikasyonları**

Frozen inceleme için endikasyonlar aşağıdaki gibidir (95,97-99).

- Preoperatif lezyon tanısı olmadığı zaman hızlı tanı koymak
- Lokal hastalığın yayılım uzanımını ve lokal rezeksiyon alanını saptamak
- Ameliyat sırasında şüpheli bulguları değerlendirmek
- Bilinen malign lezyonların rezeksiyon sınırlarını saptamak
- Çıkarılan dokuların tanı için yeterliliğini saptamak
- Dokuları tanımak (ör. vagus siniri, üreter, paratiroid bez gibi)
- Özel koşullar altında uygun şekilde işlemek için taze doku elde etmek

#### **FS'nin Olumsuzlukları**

FS yöntemi bir takım sınırlamaları barındırır. Parafin kesitlere oranla düşük histopatolojik ayrıntı izlenir (100). Kesitler daha kalındır ve parafin tekniğindeki



kadar çok sayıda örnek ve kesit alınmaz. Hücre ayrıntıları, fikse edilen dokular kadar net değildir (99). Hızlı dondurma işleminin kendisi de dokuya zarar verebilir ve hatalı yorumlara sebep olabilir (100). Zaman sıkıntısı ve hızlı yorumlama gereksinimi de frozen incelemenin doğruluğunu olumsuz yönde etkileyebilir. Lenf nodlarının primer neoplazileri, yumuşak dokunun primer tümörleri, memenin intraduktal papillomu, infiltrasyon göstermeyen malign tümörler, kolon ve rektumun papiller tümörleri gibi bazı lezyonlar frozen tekniği için uygun değildir (99,101-105). Palpabl meme lezyonlarının intraoperatif tanısında FS yönteminin güvenilirliği tartışmasızdır (98). Ancak, frozen incelemede duktal hiperplaziler ve intraduktal papillomların, in situ duktal karsinomlardan ayırımı çoğu zaman zordur. Ayrıca sklerozan adenozis, mikroglandüler adenozis ve radial skar gibi lezyonlar tübüler karsinom veya invaziv duktal karsinom ile karışabilmekte, invaziv lobüler karsinom kronik mastitle karışabilmektedir (98). Frozen incelemede en büyük güçlük papiller proliferasyonların değerlendirilmesinde yaşanmaktadır. Ayrıca cerrahi sınır yağ dokusu özelliğinde ise donma ve kesilme işlemi çok güçtür. Kalsifiye dokulara, kemik ve yağ dokusuna bu yöntem uygulanamamaktadır (95).

Mamografinin tarama amaçlı kullanımı ve radyolojik tanı yöntemlerinin ilerlemesi ile sayıları giderek artan küçük ve nonpalpabl lezyonlarda bu işlemin güvenilirliği tartışmalı olmakla birlikte, mammografi ile tespit edilen non palpabl 1 cm'den küçük lezyonlarda FS yönteminin uygulanmaması önerilmektedir. Radyolojik olarak mikrokalsifikasyon kümesi saptanıp kitlesi olmayan olgularda da FS önerilmemektedir (61,95,106).

#### **2.4.2. Parafin (Kalıcı) Kesit İnceleme**

Parafin takip ile inceleme histopatolojik tanı amacıyla rutin olarak kullanılır. Parafin inceleme için işlemden önce dokuların tespiti (fiksasyon) gereklidir. Tespit işlemi, doku hücrelerinin alındığı andaki şekil ve içeriklerinin korunmasını sağlar. Dokular hastadan alındıktan hemen sonra tespit işlemi uygulanmalıdır. Aksi halde dokuların otolize uğraması olasılığı artar. Tespit için farklı solüsyonlar kullanılmakla birlikte en sık kullanılan %10'luk formalin solüsyonudur. İdeal bir tespit için dokunun hacminin 10 katı miktarda tespit solüsyonunun kullanılması önerilir. Dokunun büyüklüğü arttıkça tespit süresi de artacaktır (96). Formalin solüsyonu dışında Zenker, Bouin, Carnoy solüsyonları gibi formüle tespit solüsyonları

kullanılabilir. Serum fizyolojik bir tespit solüsyonu olmayıp, rutin tanısal patolojik inceleme için dokular kesinlikle serum fizyolojik içinde gönderilmemelidir. Taze doku gerektiren bazı incelemeler için spesmen serum fizyolojikle ıslatılmış bez içerisinde süratle laboratuvara iletilebilir. Ancak bu uygulamada tespit değil dokuların kurumasını önlemek amacıyla. Patoloji laboratuvarına ulaştıktan sonra dokuların makroskopik olarak incelenmesi ve özelliklerinin tespiti yapılır. Ardından dokunun yaklaşık 12-24 saat sürebilecek farklı ortamlarda takip işleminden geçmesi sağlanır. Takip sonrasında örnekler parafin bloklar içine gömülür ve 5 mikronluk kesitler elde edilir. Hematoksilen-Eozin ile boyanıp mikroskopik incelemeye hazır hale getirilir. Gerekirse, histokimyasal özel boyalar ve immunohistokimyasal yöntemler uygulanarakta incelenebilir (107).

## **2.5. Tedavi Amaçlı Elektrikli Cihaz Kullanımı**

Bistüriye alternatif olarak farklı elektrikli cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlar, kanama kontrolünü daha kolay yapılabilmesi, az basınç uygulayarak veya hiç basınç uygulamadan kesebilmeleri nedeniyle cerrahide yaygın kabul görmüşlerdir. 200 kHz – 27 Mhz arasında yüksek frekanslı akım ve 15- 400 watt enerji üretebilen cihazlardır (123). Ameliyathanede direkt akım ve alternatif akım olmak üzere iki tür akım kullanılır:

*Direkt akım:* Elektronlar sadece bir yönde akar. Bir uçtan akan akım diğer bir uca dönerek devreyi tamamlar.

*Alternatif akım:* Elektron akımının yönü değişkendir. Bu değişimlerin frekansı her saniyedeki bir siklus, Hertz (Hz) olarak ifade edilir. 60 Hz' lik alternatif akım doku reaksiyonu veya hasarına yol açabilir. Elektron akımı da amper (amp) olarak ifade edilir.

### **2.5.1. Elektrocerrahi Üniteleri**

Zemin referanslı (toprak hatlı) jeneratörler ve ayrımlaştırılmış (izole edilmiş) jeneratörler olmak üzere günümüzde iki tip elektrocerrahi ünitesi bulunmaktadır.

#### **Zemin Frekanslı Jeneratörler**

Elektrik akımı dokuya temas ettikten sonra akım hastadan geçer ve dönüş elektrotu ile topraklanmış bir nesne aracılığıyla dönerek devreyi tamamlar. Hastalar genellikle yerden yalıtımlı bir yatak ile topraktan ayrılırlar. Ancak bu sistemde

elektrik akımı, ameliyat masası, elektrokardiyogram elektrotları, ameliyathane personeli ve çeşitli donanımlar gibi minimum dirençli bir geçiş yolunu seçerek alternatif yollardan geçebilir. Böyle bir durumda yoğunlaştırılmış bir akım veriliyor ise ve dönüş alanında akım yeterli düzeyde dağınmık değil ise dönüş elektrotunun dokuyu yakması ve alternatif akıma neden olan bölgelerde de yanık oluşması riski artar (124).

### **Ayrımlaştırılmış Jeneratörler**

Oluşabilen yanıklar nedeniyle zemin frekanslı jeneratörlere alternatif olarak geliştirilmiştir. Elektrik akımı hastadan geçer ve bir dönüş elektrotu ile jeneratöre tekrar döner. Dönüş elektrotunun zemine bağlanmaması nedeniyle alternatif akımlardan kaçınılmış olur (124).

### **2.5.2. Elektrocerrahi Ünitelerinin Dokulara Etkisi**

Elektrik akımı dokulardaki direnç nedeniyle ısı oluşumuna neden olurlar. Elektrokoter ince bir uçla dokuya temas ettirildiğinde oluşan elektrik akımıyla, elektrota yakın dokudaki hücreler arası sıvı ve kan, yüksek frekanslı akıma karşı gösterdikleri direnç yüzünden ısınırlar. Isı etkisiyle dehidratasyona bağlı kesi meydana gelir. Sonunda elektronlar dönüş elektrot yolu ile elektrocerrahi ünitesine geri döner. Açığa çıkan ısı akımın yoğunluğuna, zamana, elektrot boyutuna, doku iletkenliğine bağlıdır (123).

*Akımı Yoğunluğu:* Akımın büyümesi doku üzerinde o ölçüde daha büyük etki oluşturur. Oluşan ısı miktarı arttıkça doku üzerindeki termal hasarda artar.

*Zaman:* Cerrahın aktif elektrotu kullanma süresi, doku etkisinin büyüklüğüyle doğru orantılıdır.

*Elektrot Boyutu:* Dokuya temas eden elektrot boyutu ne kadar küçükse akım yoğunluğu o kadar yüksek olduğu ve doku ile temas yerinde yoğun bir ısınmaya neden olduğu belirtilmiştir.

*Doku İletkenliği:* Doku tiplerinin farklı elektriksel dirençleri vardır. Yağ ve kemik dokusu yüksek dirence sahip olup elektriği zayıf iletirken, kas ve deri dokusu ise düşük dirence sahip olup elektriği iyi iletirler.

### **2.5.3. Dalga Şekilleri ve Etkisi**

Elektrocerrahi ünitelerinin akım çıkışları farklı dalga formlarını (mod) dokuya iletmeye ayarlanabilir. Bunlar, kesim (cut), pıhtılaşma (coagulation) ve karıştırılmış (blend) akımdır.

### **Kesim (cut) modu**

Cihaz bu modda enerjiyi sürekli sinüs dalga formunda iletir. Çıkış voltajıyla güç arasındaki fark düşüktür. Aktif elektrodun ucu dokunun üzerinde ve temas halinde olmalıdır. Akım, bistüri kesisine benzeyen temiz bir doku kesisi oluşacak şekilde buharlaşmaya sebep olur. Kesi bölgesinde bir miktar ısınma olduğu için azda olsa kanama azalır ve sıcaklık çok yükselmediğinden dolayı yanık oluşmaz. Yara iyileşmesi hızlı olur ve daha az doku büzüşmesine neden olduğu için oluşacak skar miktarıda o oranda az olur (125).

### **Pıhtılaşma (coagulation) Modu**

Cihaz bu modda enerjiyi aralıklı dalga formunda iletir. Çıkış voltajı yüksek olmasına rağmen etkin güç düşüktür. Dokunun akıma maruz kaldığı süre kesim moduna göre daha azdır. Doku ile aktif elektrot arasında küçük kıvılcıklar oluşur ve daha fazla sıcaklık meydana gelir. Bu artan sıcaklık pıhtılaşmayla birlikte bir miktar yanık oluşmasına da neden olur. Dokuda oluşan büzüşme nedeniyle yara iyileşmesi kesim (cut) modunda yapılan kesiden daha yavaştır (126).

Fulgurasyon, daha büyük termal yayılım, ısınma ve nekroz oluşturmak için bir kıvılcım boşluğunu da kullanan temassız bir koagülasyondur. Fulgurasyon oluşabilmesi için aktif elektrod ucunu dokudan biraz yukarıda tutmak gerekmektedir.

Kurutma, doku ile doğrudan temasın yapıldığı dolayısıyla tüm elektrik enerjisinin doku içerisinde ısıya dönüştürülmesi ile sonuçlanan bir koagülasyon formudur. Kıvılcım oluşturulması sırasında önemli miktarda elektrik enerjisinin kaybolması nedeniyle kesme ve fulgurasyon akımlarından farklı bir durum oluşur. Daha derin bir nekroz ve daha büyük bir termal yayılım oluşur (125).

### **Karıştırılmış (blend) Mod**

Hem kesme hem de koagülasyon dalga formlarının birleşiminden oluşur. Akımın kesilmesi ve voltajın artırılması ile dalga formu kesintili hale gelir. Toplam enerji aynı kalır ancak akımın ve voltajın oranındaki değişimler hemostazı artırmak

için kullanılır. Farklı oranlarda kesim ve koagülasyon yüzdelerine göre karışım ayarları yapılabilir (125).

#### **2.5.4. Monopolar Elektrokoter**

Cerrahide en sık kullanılan yöntemdir. Dönüş elektrotu hastanın vücudunda cerrahi işlem yapılacak alandan başka bir yere yerleştirilir. Aktif elektrottan çıkan yüksek frekanslı akım, bütün vücuda dağıldıktan sonra dönüş elektrotu aracılığı ile cihaza geri döner. Aktif elektrotların uçları, ince veya kalın tel, iğne biçiminde, bıçak şeklinde, farklı çaplarda ve küre şeklinde olabilir. Bu küçültülmüş dokunma ucu, birim alandan geçen akımın en yüksek olduğu yerdir ve burada dehidratasyona sebep olacak düzeyde ısı meydana gelir. Pasif (dönüş) elektrotunun vücuda yapıştırıldığı yerde ısı oluşmaması için elektrod geniş yüzeylidir. Böylece birim alandan geçen akım miktarı düşük olacağından ısı oluşmaz. Dönüş elektrotu pasif olarak fonksiyon yaptığından sistem monopolar olarak isimlendirilmiştir. Yüksek frekanslı akımın pacemaker ile olan etkileşimi bu sistem için bir dezavantajdır. Ciddi aritmilere ve kardiyak arreste neden olabilir. Pacemaker konulan bölgeye yakın bölgede uygulanan monopolar elektrokoter myokardial yanığa sebep olabilir. Bu hastalarda monopolar elektrokoter kullanımından mümkün olduğunca uzak durulmalıdır (127,128).

#### **2.5.5. Bipolar Elektrokoter**

Hem aktif hem de pasif (dönüş) elektrotların alet ucu içinde yerleşmiş olduğu bir sistemdir. Monopolar koterdeki gibi akım tüm vücuda yayılmaz. Sadece aletin iki ucu arasında tutulan dokudan akım geçer (129). Araya giren dokuda uygulanan akımın niteliğine göre kesme, koterizasyon veya her ikisini birden gerçekleştirilebilir ancak bipolar koterler kesme işleminden daha çok kanayan alanları koterize etmek amaçlı kullanılırlar. Monopolar elektrokotere kıyasla lokalize bir alanda akım olduğu için çevre doku hasarında daha az olduğu düşünülür. Ancak, enerji dağılımının elektrodlar arasındaki dokuda sınırlı olmasına rağmen termal doku etkisinin daha da fazla olduğu yönünde görüşlerde vardır (130). Akımın devresini tamamlayacağı yolun kısa olmasından dolayı daha düşük bir voltaj ile dalga formu kullanır. Düşük güç ayarı nedeniyle monopolar elektrokotere kıyasla koagülasyon için gereken

sürenin fazlalığı, kömürleşme, dokuya yapışma bipolar elektrokoterin dezavantajları olarak sayılabilir (131).

### **2.5.6. Bipolar Damar Kapama Sistemi (LigaSure)**

LigaSure, 1-7 mm arasındaki çapa sahip damarların hemostazı için bağlamalara ve diğer hemostatik argümanlara alternatif bir yöntem olarak Valleylab (Tyco International Healthcare, Boulder, CO) tarafından üretildi (130,132). LigaSure'un, çapı 7mm'e kadar olan damarları güvenli bir şekilde kapadığı FDA (Food and Drug Administration) tarafından da onaylanmıştır (133). Bir mikroişlemci tarafından kontrol edilen kapalı elektriksel bir döngü tarafından üretilen radyofrekans enerjisi kullanılır. Yayılan bipolar enerji ile damar duvarındaki kollajen ve elastin lifleri, damar lümenini tıkayan tek bir yapı haline gelir. LigaSure ile kapatılmış damarların, normal sistolik basıncın en az üç katı basınca dayanıklı olduğu gösterilmiştir. Damarı kapamak için gerekli olan enerji cerrahi klemplere benzeyen forsepsler yoluyla olur. Sistemin güç kaynağı olan jeneratör sistemi, klemplerin ağzındaki doku tipini tanıyıp damarı etkili şekilde kapayacak uygun miktarda enerjiyi veren bir geri dönüşüm kontrollü cevap sistemine sahiptir. Sistem, bu şekilde belirlenen uygun güç seviyesini damar kapama işlemi tamamlanana kadar otomatik olarak devam ettirir (130,133-135).

LigaSure, oluşturduğu bipolar radyofrekans akımları maksimum 120 Vpms açık akım voltajında, 470 kHz'de ve maksimum 4.00 Apms kısa döngü akımında, maksimum 150 Watt olacak şekilde dağıtır. Bu akım, tutucu forseps izolasyonu yapılmış bir kablo aracılığı ile ulaşır (132). En son güç dağıtımının sona erdiği, kısa süre devam eden soğuma döngüsü başlar. Soğuma periyodu bittiği zaman jeneratörden işlemin bittiğini ifade eden bir ses sinyali gelir. Bu işlem dokunun özelliğine göre 1-6 saniye arasında değişiklik gösterir (130,132). Forsepsin açıldığında kalıcı kapama alanı kolaylıkla görülür (136). İnce dokularda LigaSure ile bir kez kapama yeterliyken, inferior mezenterik veya orta kolik arter gibi büyük arterlerde kesilecek yerin bir distaline birde proksimaline kapama uygulanması önerilir (133).

Domuz renal arter modelinde LigaSure ile kapatılan damarların(3-7 mm çapında) patlama basıncının 900 mmHg olduğu, bunun hemoklip ve iplikle bağlanarak kapatılan damar patlama basınçlarıyla eşit olduğu gösterilmiştir

(135,137). LigaSure kullanıldığında normal bir iyileşme sürecinin yaşandığı, açılmadıkları, postoperatif komplikasyon ve kanamaya neden olmadıkları yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (130,133,134,137). Kaygılardan biri olan termal yayılım ve buna bağlı komşu dokularda oluşan potansiyel zararın LigaSure kullanımında az olacağı bildirilmiştir. Ligasure damar kapama sistemi doku yığına veya damar yoğunluğuna göre uygun miktarda enerji verdiği için dolayı fazla enerji verilmediğinden termal yayılıma bağlı komşu doku hasarı sınırlıdır. Yaklaşık 0,5-2 mm boyunca komşu dokulara termal yayılım olmaktadır. LigaSure damar kapama sisteminin, açık veya kapalı operasyonlarda ameliyat süresini kısalttığı, kan kaybını azalttığı, komşu dokulara zararı ve yapışıklıkları azalttığı, operasyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (133,139-142).

### **2.5.7. Termal Yayılım**

Elektrokoterin aktif ucunun dokuya dokunması ile dokuda kesilmeye ve kesi yerindeki hücrelerde pıhtılaşmaya neden olur. Bu bölgede oluşan ve komşu dokuya yayılan ısıya “yan ısı” denir. Yan ısının fazla olması doku harabiyetinde artış ve yara iyileşmesinde gecikmeyi de beraberinde getirir. Yan ısı miktarı, elektrotun kalınlığı ile doğru, dokuyu geçme hızıyla ters orantılıdır. Etkili ve yanksız bir kesi için elektrot dokuyu en az 7 mm/sn hızla geçmelidir. Elektrotun doku ile teması 1-2 saniyeden fazla olmamalı ve aynı bölgedeki ardışık uygulamalarda, her uygulama arasında 10-15 saniyelik zaman aralığı bırakılmalıdır (143,144). Dokulardaki kısa süreli ısı artışları hücreler tarafından tolere edilebilirken, süre uzadıkça uygulanan tekniğe bağlı olarak hücre ölümü meydana gelir (145). Tedavi amaçlı kullanılan etkili ısı sıcaklık aralığı 40–80°C’dir. Bu aralıkta hücrede oluşan en önemli etki protein denatürasyonudur. (146,147).

## GEREÇ VE YÖNTEM

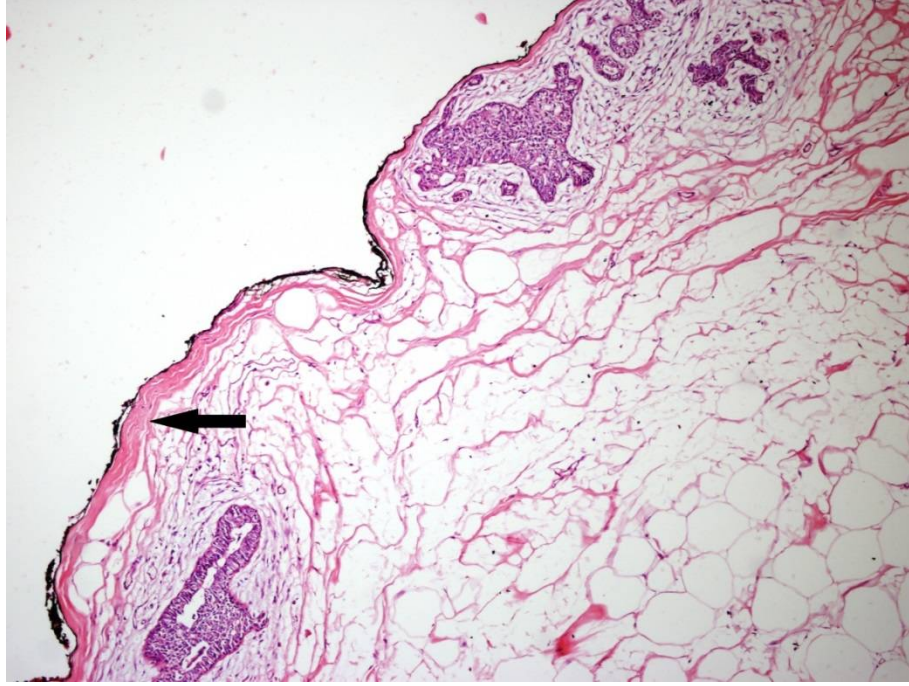
Bu çalışma Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra (Sayı:99950669/143) Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışmaya meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi planlanan 30 hasta alındı.

Lumpektomi yapılırken spesmenin süperior, inferior, lateral ve medial kenarlarının her biri bistüri, monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure'dan biri kullanılarak diseke edildi. Anterior yüzde cilt varlığı, posterior yüzde ise pektoral fasya varlığı ve spesmenin bunlarla olan değişken mesafe ilişkileri nedeniyle bu kenarlar değerlendirilmede kullanılmadı. Patoloğun değerlendirebilmesi için rutin olarak konan oryantasyon süturları ile cerrahi kenarlar işaretlendi ve spesmen frozen incelemeye gönderildi.

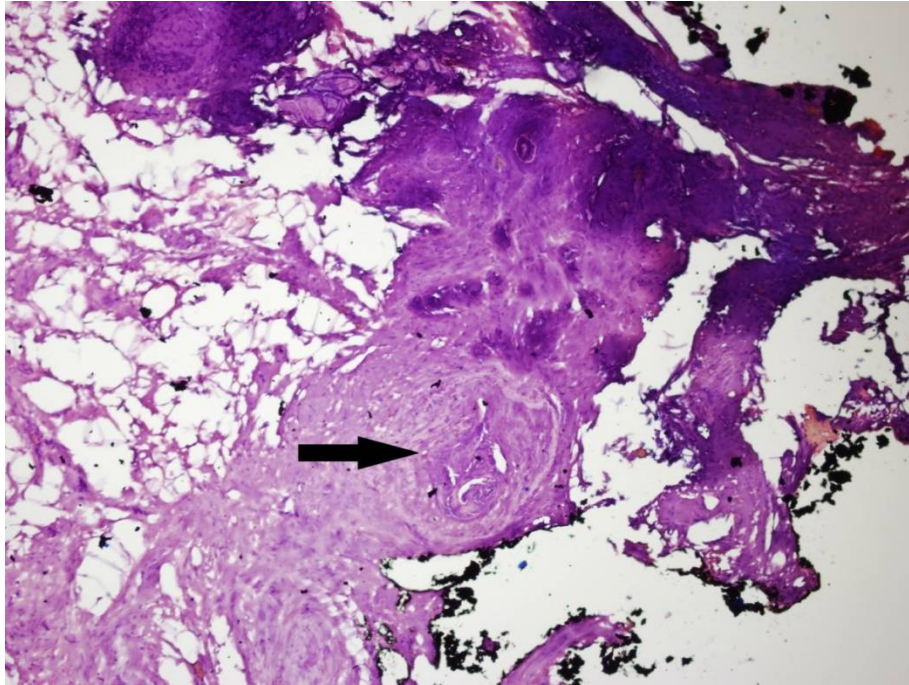
Yapılan işaretlemeler ve kodlamalar dikkate alınarak cerrahi sınırlar boya ile işaretlendikten sonra spreyleme yöntemi ile bouin solüsyonu kullanılarak doku boyasının fiksasyonu yapıldı. Meme dokusu kurulandıktan sonra tüm cerrahi sınırlardan örnekler alındı. Örnekleme sayısına ve tam lokalizasyonuna meme dokusunda palpasyon ile karar verildi. İntraoperatif değerlendirme için alınan örnekler, frozen cihazında -60 C'de dondurulduktan sonra frozen kesitler hazırlandı. Frozen kesitler alındıktan sonra arta kalan meme dokusu buzlanması geçinceye dek oda ısıda bekletildi. Fiksasyon için %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu içerisinde, doku örnekleme yapıldığı saat göz önüne alınarak 4-24 saat arasında bekletildi. Fiksasyon sonrasında frozen artanı meme dokusu yanısıra lumpektomi materyalinden yapılan çoklu yeni cerrahi sınır örnekleme ile birlikte doku takibi prosedürü takip edilerek kalıcı kesitler hazırlandı.

Bistüri, monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure ile diseke edilen cerrahi sınırların frozen ve kalıcı kesitleri incelendi. Denaturasyona bağlı kollajenin lifsi yapısındaki kayıp, duktus epitelindeki bazal membrandan ayrışma ve ödem, stoplazmik eozinofilinin artması, nükleer ezilme artefaktı ve nükleer elongasyon, damar endotelindeki ayrışma ve ödem termal hasar belirteçleri olarak kabul edildi (Şekil 1-3).

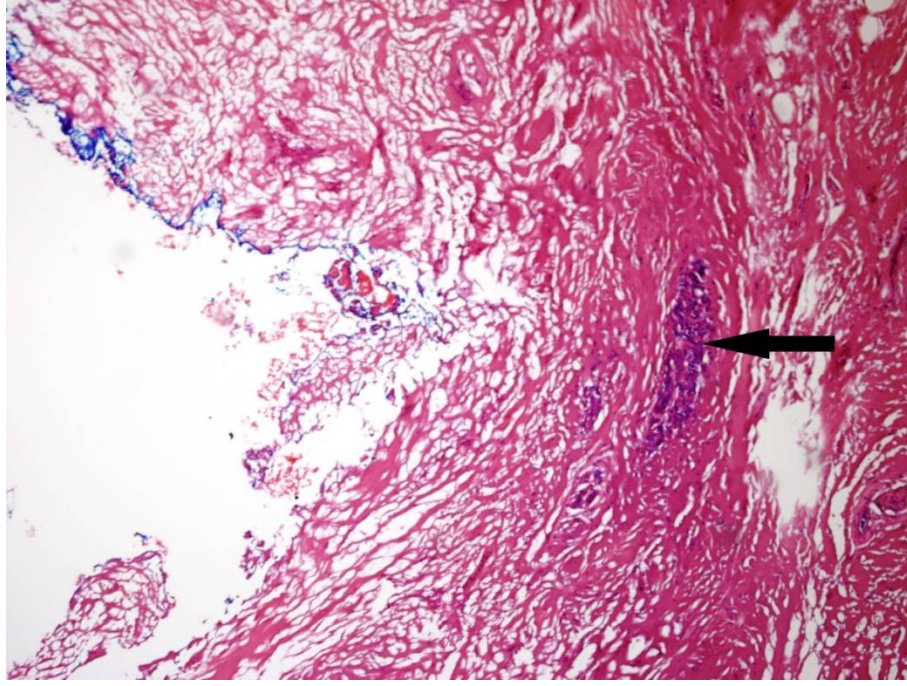




**Şekil 3.1.** Denaturasyona bağlı kollajenin lifsi yapısını kaybetmesi. Meme parankim yapısının etkilenmediği görülüyor (Parafin kesit).



**Şekil 3.2.** Hasar nedeniyle damar lümeni ve endoteli seçilemiyor (Frozen kesit).

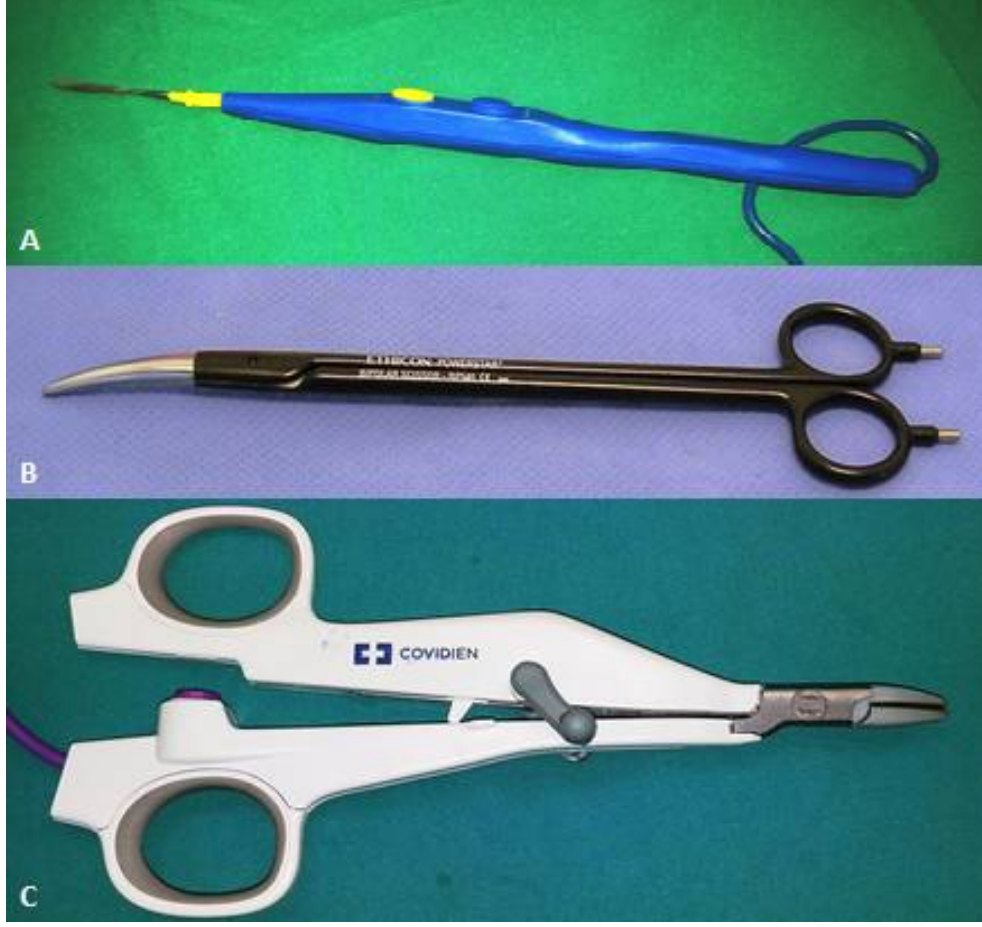


**Şekil 3.3.** İnce uzun hücreler, sitoplazmik eozinofilinin artışı ve elonge nükleer yapılar (Frozen kesit).

Tümüyle fibrolipomatöz komponenti içeren meme stromasının varlığına rağmen, cerrahi sınıra yakın meme parankimi olmayan alanlarda sadece konnektif dokunun kollajen liflerinin denatürasyonuna bağlı lifsi görünüm kaybı ve vasküler endotel hasarı değerlendirildi. Cerrahi sınırdan tamamen yağ dokusu olması, parankim veya stroma olmamasına nedeniyle toplam 3 kenar değerlendirilemediği için 3 hastanın verileri istatistiksel incelemeden çıkarıldı. Kesitler Olympus BX51 mikroskopta incelendi ve her cerrahi sınır için değerlendirmenin en iyi olduğu preparatlar seçildi. Olympus DP71 kamera ile görüntüler elde edildi. Alete bağlı oluşan hasar düzeyi, cerrahi sınırdan içeriye doğru hasar derinliğinin en fazla olduğu bölgede milimetre (mm) olarak ölçüldü. Ölçülen değerler ayrıca “etkilenme yok”, “düşük düzey ( $>0 - \leq 1$  mm) etkilenme” ve “yüksek düzey ( $>1$  mm) etkilenme” olarak üç grupta kategorize edildi.

Çalışmada 10 numara bistüri, Nextech Electrosurgical Pencil (Model HT-1-B), Force Triad Generator (Valleylab, Boulder, CO), bipolar makas (Ethicon BP540) ve LigaSure™ (Small Jaw Instrument) kullanıldı (Şekil 4).





**Şekil 3.4.** Çalışmada kullanılan elektrikli yöntemler. A) Monopolar koter kalemi. B) Bipolar makas. C) LigaSure™

Tüm hastalarda monopolar koter 35W pure cut modunda, bipolar koter 80W standart modda, LigaSure seviye 2’de kullanılarak spesmenler elde edildi. Tüm hastaların ameliyatı aynı ekip tarafından gerçekleştirildi.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki istatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı ve sütun grafiği için Microsoft Office Excel 2007 programı kullanıldı. Normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk’s testi ile değerlendirildi. Yöntemlerin hasar miktarı bakımından karşılaştırılması için Friedman iki yönlü varyans analizi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Hasar miktarlarının gruplandırılması sonucunda elde edilen kategorik değişkenlerin analizinde Cochran

Q ve McNemar testinden faydalanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure uygulamaları sonucunda elde edilen hasar ölçümleri Shapiro Wilk's testi ile değerlendirildiğinde normal dağılmadığı görüldü. Bu nedenle hasar ölçüm değerleri ortanca (ÇAG=Çeyreklikler arası genişlik) ile ifade edildi. Yaş, şikâyet, aile öyküsü, sigara kullanımı gibi kategoriik değişkenler sayı (yüzde) ile gösterildi. Bisturi kullanımında ölçülen hasar değerleri tüm hastalar için 0 mm olduğu için bisturi istatistiksel analizlerin dışında bırakıldı.

Çalışmaya katılan 30 kişinin 7'si (% 23.3) 40 yaş altında, 23'ü (% 76.7) 40 yaş ve üzerindedir. Aile öyküsü bulunan kişilerin oranı % 33.3 (n=10) iken, aile öyküsü bulunmayan kişilerin oranı % 66.7 (n=20)'dir. Hastalar içinde sigara kullanan 4 kişi bulunurken (% 13.3), sigara kullanmayan 26 (% 86.7) kişi vardır. Çalışmaya katılanların 28'inin (% 93.3) çocuğu bulunurken, 2'sinin (% 6.7) çocuğu bulunmamaktadır (Tablo 4.1).

Hastalar mamografi sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, mamografi bulgusu normal olanların oranı % 10.0 (n=3), malign şüpheli lezyon gözlenenlerin oranı % 63.3 (n=19), nodüler dansite gözlenenlerin oranı % 20.0 (n=6)'dir. 2 (% 6.7) hastada mamografi çekimi yapılmamıştır. Östrojen reseptörü negatif olan hastaların oranı % 13.3 (n=4) iken, pozitif olan hastaların oranı % 86.7 (n=26) 'dir. Progesteron reseptörü negatif olan 5 hasta (% 16.7) bulunurken, pozitif olan 25 hasta (% 83.7) bulunmaktadır (Tablo 4.2).

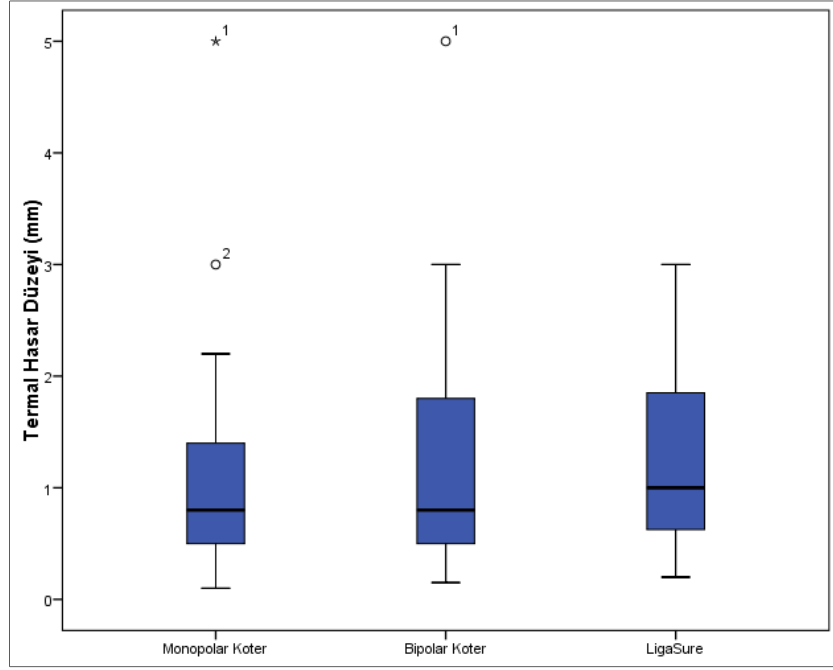
**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan kişilerin demografik özellikleri

<b>Demografik özellikler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yaş</b>		
40 yaş altı	7	23.3
40 yaş ve üstü	23	76.7
<b>Parite</b>		
Çocuklu	28	93.3
Çocuksuz	2	6.7
<b>Emzirme</b>		
Emzirmiş	27	90.0
Emzirmemiş	3	10.0
<b>Menapoz</b>		
Premenapozol	18	60.0
Perimenapozol	3	10.0
Postmenapozol	9	30.0
<b>HRT</b>		
Almış	3	10.0
Almamış	27	90.0
<b>OKS</b>		
Almış	7	23.3
Almamış	23	76.7
<b>Aile Öyküsü</b>		
Var	10	33.3
Yok	20	66.7
<b>Sigara</b>		
Kullanıyor	4	13.3
Kullanmıyor	26	86.7
<b>Başvuru Şikâyeti</b>		
Yok	5	16.7
Kitle	20	66.6
Diğer	5	16.7
<b>Muayene</b>		
Normal	5	16.7
Ele gelen kitle	16	53.3
Diğer	9	30.0

**Tablo 4.2.** Çalışmaya katılan kişilerin görüntüleme ve patoloji sonuçları

<b>Görüntüleme ve patolojik inceleme sonuçları</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ultrasonografi</b>		
Normal	1	3.3
Solid kitle	27	90.0
Diğer	2	6.7
<b>Mamografi</b>		
Normal	3	10.0
Malingnite kuşkulu bulgu	19	63.3
Nodüler dansite	6	20.0
Mamografi yok	2	6.7
<b>Patoloji</b>		
İnfiltratif duktal CA	27	90.0
İnfiltratif lobüler CA	1	3.3
Diğer	2	6.7
<b>Tümör Kadranı</b>		
Üst dış	19	63.4
Üst iç	7	23.3
Alt dış	4	13.3
<b>Östrojen Reseptörü</b>		
Negatif	4	13.3
Pozitif	26	86.7
<b>Progesteron Reseptörü</b>		
Negatif	5	16.7
Pozitif	25	83.3
<b>Grade</b>		
Grade 1	6	20.0
Grade 2	11	36.7
Grade 3	13	43.3
<b>Tümör Çapı</b>		
T1	21	70.0
T2	9	30.0
<b>cErbB2</b>		
Negatif	22	73.3
Pozitif	8	26.7

Monopolar koter kullanılan kenardaki hasar miktarı 0.10 mm ile 5.00 mm arasında değişmekte olup ortanca değeri 0.80 mm (ÇAG=1.00) olarak hesaplanmıştır. Bipolar koter ve LigaSure kaynaklı doku hasar değerleri ise sırasıyla 0.15 mm - 5.00 mm arasında ve 0.20 mm - 3.00 mm arasında değişmektedir. Bipolar koter ve LigaSure kullanılan kenarlardaki ortanca hasar miktarı sırasıyla 0.80 mm (ÇAG=1.30) ve 1.00 mm (ÇAG=1.40) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.1, Tablo 4.3).



**Şekil 4.1.** Termal hasar düzeylerinin 3 yöntem için dağılımı

Monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure arasında, oluşturdukları hasar bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2=5.891$ ,  $p=0.053$ , Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Monopolar koter, Bipolar koter ve Ligasure için doku hasar miktarları (mm)\*

	Monopolar koter	Bipolar koter	LigaSure	Test İstatistiği ( $\chi^2$ )	P
Ortanca (ÇAG)	0.80 (1.00)	0.80 (1.30)	1.00 (1.40)	5.891	0.053
Minimum	0.10	0.15	0.20		
Maksimum	5.00	5.00	3.00		

\*Friedman iki yönlü varyans analizi

Monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure arasında ikili olarak karşılaştırmalar yapıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.4).

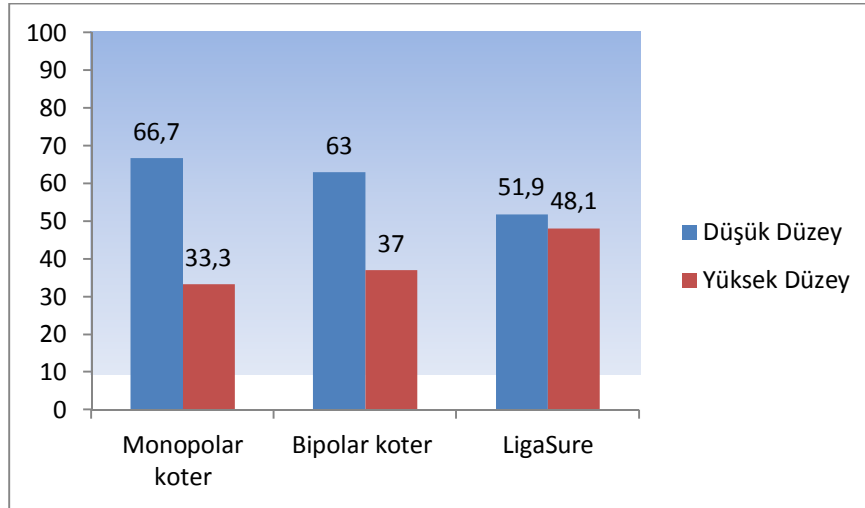


**Tablo 4.4.** Monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure hasar düzeylerinin ikili değerlendirilmesi\*

	<b>Bipolar Koter – Monopolar Koter</b>	<b>LigaSure – Monopolar Koter</b>	<b>LigaSure - Bipolar Koter</b>
<b>Z</b>	-0.691	-1.050	-0.801
<b>P</b>	0.489	0.294	0.423

\*Wilcoxon ilişkili İki Örneklem Testi

Dokulardaki hasar miktarı  $>0 - \leq 1$  mm olanlar “Düşük düzey etkilenme”,  $>1$  mm olanlar ise “Yüksek düzey etkilenme” başlığında kategorize edilerek değerlendirildiğinde; Monopolar koter kullanılan kenarların 18’unda (%66.7); Bipolar koter kullanılan kenarların 17’inde (%63) ve Ligasure kullanılan kenarların 14’inde (%51.9) düşük düzey etkilenme olduğu görülmüştür (Şekil 4.2). Dokulardaki hasar düzeyleri bakımından üç aletin birbirine benzer sonuçlar verdiği görülmüştür (Q=1.625, p=0.444, Tablo 4.5).



**Şekil 4.2.** Monopolar koter, Bipolar koter ve LigaSure ile eksize edilen dokularda hasar düzeylerinin dağılımı

**Tablo 4.5.** Monopolar koter, Bipolar koter ve LigaSure kullanımında düşük ve yüksek düzey etkilenen dokuların dağılımı\*

	<b>Monopolar koter n (%)</b>	<b>Bipolar koter n (%)</b>	<b>LigaSure n (%)</b>
Düşük Düzey Etkilenme	18 (66.7)	17 (63.0)	14 (51.9)
Yüksek Düzey Etkilenme	9 (33.3)	10 (37.0)	13 (48.1)

\*Cochran Q Test istatistiği Q=1.625, p=0.444

Monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure arasında kategorik ikili karşılaştırmalar yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.6-9).

**Tablo 4.6.** Monopolar koter ve bipolar koter hasar düzeylerinin ikili değerlendirilmesi\*

Monopolar koter	Bipolar koter	
	Düşük Düzey Etkilenme	Yüksek Düzey Etkilenme
Düşük Düzey Etkilenme	12	6
Yüksek Düzey Etkilenme	5	4

\*McNemar Testi

**Tablo 4.7.** Monopolar koter ve LigaSure hasar düzeylerinin ikili değerlendirilmesi\*

Monopolar koter	LigaSure	
	Düşük Düzey Etkilenme	Yüksek Düzey Etkilenme
Düşük Düzey Etkilenme	11	7
Yüksek Düzey Etkilenme	3	6

\*McNemar Testi

**Tablo 4.8.** LigaSure ve bipolar koter arasındaki hasar düzeylerinin ikili değerlendirilmesi\*

LigaSure	Bipolar koter	
	Düşük Düzey Etkilenme	Yüksek Düzey Etkilenme
Düşük Düzey Etkilenme	10	4
Yüksek Düzey Etkilenme	7	6

\*McNemar Testi

**Tablo 4.9.** Test istatistiği\*

	Monopolar Koter & Bipolar Koter	Monopolar Koter & LigaSure	LigaSure & Bipolar Koter
<b>P</b>	1.000	0.344	0.549

\*McNemar Testi

## TARTIŞMA

Meme ve aksillaya yönelik girişimler giderek daha az hacimleri kapsamakta ve erken evre meme kanserli hastalarda meme koruyucu cerrahi öncelikli olarak tercih edilmektedir. Memeden yapılan eksizyon materyalinde tümörsüz cerrahi sınırların sağlanması lokal nüks riskini azaltan en kritik faktördür (8). Memeye ek bir girişim yapmamak için, cerrahi sınırdaki tümörsüz mesafenin ne kadar olması gerektiği tartışma konusu olsa da birçok cerrah, cerrahi sınıra 2 mm mesafede kanser hücresi belirlendiğinde o kenardan re-eksizyon yapmaktadır. Cerrahın, intraoperatif frozen inceleme yöntemi ile yapılan cerrahi sınır değerlendirilmesine göre ek müdahale yapmama, re-eksizyon veya mastektomi gibi cerrahi tedaviye bambaşka yön veren kararlar alma durumunda olması, cerrahi sınırların frozen ile değerlendirilmesini etkileyen faktörlerin incelenmesine ayrıca önem kazandırmaktadır (8-12).

Hemostaz ve diseksiyon amaçlı aletlerin kullanımı sırasında hedef dokuda oluşan ısının artışına bağlı komşu dokuya yayılan ısının fazla olması, çevre doku harabiyetinde artış ve yara iyileşmesinde gecikmeyi de beraberinde getirir (145). Yan termal hasarın dokuda oluşturduğu bu değişiklikler, onkolojik cerrahideki cerrahi sınır değerlendirmesinde patoloj tarafından histopatolojik ayrıntıların net okunamadığı bir mesafe oluşmasına neden olmaktadır. Buna bağlı oluşabilecek yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar nedeniyle tedavi sürecindeki kararlar etkilenebilmektedir (158). Daha önce monopolar ve bipolar modalitelerinin değerlendirildiği farklı çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan meme cerrahisinde yapılan çalışmalar genellikle bu yöntemlerin kullanımına bağlı oluşan kanama miktarı, seroma miktarı, yara iyileşme bozuklukları ve postoperatif ağrı düzeylerinin karşılaştırılmasını içermektedir (14-19). Biz bu çalışmada, meme kanseri cerrahisinde yapılan lumpektomi sırasında kullanılan monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure'un cerrahi sınırlarda oluşturduğu hasar düzeylerini değerlendirmeyi ve karşılaştırarak birbirlerine olan olası üstünlüklerini belirlemeyi amaçladık.

Kullanımlarının kolay olması, tam bir insizyon sağlamaları, yan ısı oluşturmamaları, düşük maliyetli oluşları ve dokuya bir yapışmamaları gibi özelliklerine rağmen bistüriler, neden oldukları kanama ve buna bağlı oluşan operasyon sahasını zaman zaman net bir şekilde görememe nedeniyle yeni diseksiyon araçları arayışına neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda, kolay bir

diseksiyon, iyi bir hemostaz ve minimal doku yaralanmasının sağlanabilmesi amaçlanmış ve bu doğrultuda farklı metotlar geliştirilmiştir.

Monopolar koter yüksek frekanslı elektrik enerjisi kullanılan en eski koagülasyon yöntemidir. Koagülasyon ve diseksiyon amacı ile hastaya temas eden aktif elektrottan geçen akımın yine vücudun farklı bir bölgesine temas halinde olan pasif elektrot aracılığıyla cihaza ulaşması mekanizmasıyla çalışan bir sistemdir. Oluşan akım ilerlerken dokular direnç farklılıklarına göre ısınırlar. Lokal ısınmaya bağlı yan termal yayılımda artış olması, kıvılcım üretmesi ve akımın izleyeceği yolun değişkenlik göstermesi nedeniyle komşu organlarda yaralanma riski bulunmaktadır (148).

Geleneksel bipolar koterlerin, akımın iki elektrot arasında olması ve bu nedenle daha düşük akımlarda çalışabilme imkanı sağlamasından dolayı monopolar koterden daha güvenli olduğunu bildiren çalışmalar vardır. (149-151).

LigaSure (bipolar vessel sealing) teknolojisi radyofrekansla çalışan geliştirilmiş bir bipolar elektrocerrahi çeşididir. LigaSure damar kapama sistemi, tatbik edilen enerji dozunu düzenleyen doku tabanlı bir geri bildirim programı kullanmaktadır. Doku yığına veya damar yoğunluğuna göre uygun miktarda enerji verir ve oluşan sıcaklığı hedef dokuda sınırlı tutmayı amaçlar. Bu özelliklerinden dolayı yan termal hasar daha sınırlı olduğu yönünde çalışmalar vardır (133).

Dokuda oluşturduğu ısı artışı nedeniyle her üç yöntemde istenmeyen yan termal hasara neden olmaktadır. Farklı yöntemlerin oluşturduğu termal yayılım ve buna bağlı oluşan doku hasarını inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Lantis ve ark.'nın tavşanlarda monopolar koter (25W), geleneksel bipolar koter (40W), Harmonic Scalpel (level 3), ve Lazer (5W) enerjisini karşılaştırdıkları çalışmada, koagüle edilen damarların 0.5 cm proksimaline ısı probu yerleştirilerek yapılan ölçümlerle termal yayılım düzeyini ve ayrıca histolojik kesitlerde termal hasar düzeyini değerlendirilmiştir. Termal yayılım ve hasarın en yüksek monopolar koterle (12.17°C ve 2.94 mm), en az ise Lazer cihazıyla (0.61°C ve 1.37 mm) ölçülmüştür. Monopolar koterle oluşan termal yayılım ve hasar istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlayken diğer yöntemler arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (151). Ancak, doku hasarının mikroskopik olarak değerlendirilmesinde kullanılan kriterler ayrıntılı olarak belirtilerek tartışılmamıştır. Çalışmamızda ise, denaturasyona

bağlı kollajenin lifsi yapısındaki kayıp, duktus epitelindeki bazal membrandan ayrışma ve ödem, stoplazmik eozinofilinin artması, nükleer ezilme artefaktı ve elongasyonu, damar endotelindeki ayrışma ve ödem termal hasar belirteçleri olarak kabul edildi. Her kesitte cerrahi sınırdan içeriye doğru hasar derinliğinin en fazla olduğu bölge değerlendirilmeye alınarak mm olarak ölçüldü.

Landman ve ark.'nın domuzlar üzerinde yaptığı bir çalışmada renal ven ve arter geleneksel bipolar koter (40W), LigaSure (level 3), Trimax bipolar forceps (40W) ve Harmonic Scalpel (level 3) ile kesilmiş ve histopatolojik olarak elastik liflerdeki erime düzeyi baz alınarak yan termal hasar düzeyi değerlendirilmiştir. Geleneksel bipolar elektrokoterlerle oluşan yan termal hasar 2-6 mm, LigaSure ile oluşan 3-4 mm, Trimax bipolar forceps ile oluşan 1-5 mm, Harmonic Scalpel ile oluşan 0-1 mm olarak saptanmıştır (138). Diamantis ve ark. monopolar koter, bipolar koter, Harmonic Scalpel ve LigaSure modalitelerini tavşanlarda gastrik arter ve veni koagüle ederek etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırmışlardır. Monopolar koter maksimum gücün 8/10'unda ve koagülasyon modunda, bipolar koter maksimum gücün 8/10'unda, Harmonic Scalpel level 4'te ve LigaSure maksimum gücün %50'sinde kullanılmıştır. Hayvanlar gruplar halinde 3, 7, 14 veya 21 gün sonra öldürülerek koagülasyon bölgeleri ve bitişik mide duvarı histolojik olarak incelenmiştir. Dokudaki dejenerasyon, nekroz, lezyonun transmural uzanım düzeyi, mukozal iskemi ve sekonder inflamasyon derecesi (nötrofil düzeyi) değerlendirilerek termal hasar düzeyi yorumlanmıştır. Monopolar ve bipolar kotere göre Harmonic Scalpel ve LigaSure'da bu etki daha az görülmüştür. En fazla termal hasar monopolar koter grubunda, en az termal hasar ise LigaSure grubunda saptanmıştır (152). Karşılaştırmaların yapıldığı çalışmalar için alet güç ayarının ne olması gerektiği konusunda bir standart yoktur. Çalışmamızda ise alışageldiği şekilde monopolar koter 35W pure cut, bipolar koter 80W standart modda ve LigaSure seviye 2'de kullanılarak diseksiyon yapıldı.

Harold ve ark.'nın domuz arterleri üzerinde, Goldstein ve ark.'nın domuz ureterleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda LigaSure ve Harmonic Scalpel kullanımı sonucunda oluşan yan termal hasar, koagülasyon nekrozu düzeyi ölçülerek histomorfolojik olarak değerlendirmiştir. Her iki çalışmada da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (155,156). Lamberton ve ark.'nın

simüle laparoskopik ortamda sığır arterleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada LigaSure, plazmakinetik, Harmonic Scalpel ve EnSeal PTC sistemlerinin yanıl termal yayılımı, disektörün 2 mm mesafesine yerleştirilen ısı sensörüyle ölçülerek karşılaştırılmıştır. Harmonic Scalpel’da termal yayılım en düşük (49.9 °C) bulunmuştur (LigaSure için 55.5 °C, plazmakinetik için 64.5 °C, EnSeal için 58.9 °C) (154). Brzeziński ve ark.’nın çalışmasında 76 tiroidektomi vakasında cerrahi alana dik pozisyonda 80 cm mesafeye yerleştirilmiş bir termokamera ile 30W ve 50W gücünde yapılan koagülasyon sırasında grafler elde edilerek monopolar koter, bipolar koter ve ThermoStapler bipolar damar sızdırmazlık sisteminin kullanımı sırasında oluşan ısı değişiklikleri kıyaslanmıştır. 50W ile yapılan ölçümlerde üç alette de istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. 30W ile yapılan ölçümlerde ise en az termal yayılım ThermoStapler için tespit edilirken, monopolar ve bipolar koter arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir (157). Çalışmamızda, monopolar koter ve bipolar koterin cerrahi sınırdaki oluşturduğu termal hasar düzeyi ölçümlerinde, Brzeziński ve ark.’nın sonuçlarına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak, monopolar koterin daha fazla yan termal hasar yaptığı sonucuna varan bir çok çalışma vardır (151,152,153). Sonuçlar arasındaki bu farklılığa, kıyaslanan aletlerin güç ayarlarındaki değişkenliğin neden olabileceğine, güç ayarları benzer seviyelerde karşılaştırılan aletlerle yapılan çalışmalarla daha doğru sonuçlara ulaşılabileceğine inanmaktayız. Ayrıca, çalışmamızda monopolar koterle yapılan ölçümlerin istatistiksel olarak bipolar koter ve LigaSure ölçümleriyle benzer sonuçlanmasının, monopolar koteri koagülasyon yerine pure cut modunda kullanmış olmamızla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Ruidiaz ve ark. meme koruyucu cerrahide PlazmaBlade (PB) ve monopolar elektrokoterin oluşturduğu termal hasarın cerrahi sınır değerlendirmesi üzerine olan etkilerini histopatolojik olarak incelemişlerdir. Termal hasarın histopatolojik değerlendirilmesinde standart bir tanım ve yöntem olmaması nedeniyle kendi termal hasar değerlendirme modellerini tanımlamışlardır. Morfolojik olarak fibrokollajenöz hasarı, “denature kollajen” ve “bozulmamış doku” olarak 2 zonda, hücresel hasarı ise Zon 1: hücre yok, Zon 2: ciddi kollajen denaturasyonu ve nükleusları belirli olmayan bir kaç hücre yapısı, Zon 3: ince görünümlü bozulmuş hücresel yapılar, uzun nükleuslar ve lekeli kromatinler (hücreler net olmasada görülür ancak stroma ve

epitel belli değildir), Zon 4: termal hasarın olmadığı tüm yapıların ayrı ayrı tanımlanabildiği normal doku, olarak 4 zonda tariflemişlerdir. Cerrahi sınır değerlendirilmesinde fibrokollajenöz hasar incelenirken denature alanların, hücresel hasar incelenirken zon 1 ve zon 2'nin patoloğ tarafından hiç okunamayacağını, zon 3'ün ise patoloğ tarafından ancak %50'sinin görülebileceğini belirtmişlerdir. Buna göre düşük termal hasarlı bir alet yerine geleneksel elektrokoter kullanıldığında değerlendirilemeyen alandaki artışa bağılı %11 oranında yanlış negatif sonuç olduğunu öngörmüşlerdir (158). Çalışmamızda ise Patoloji ve İstatistik bölümüyle yapılan değerlendirme sonucunda, mm düzeyinde yapılan termal doku hasar ölçümleri ayrıca, "etkilenme yok",  $>0 - \leq 1$  mm ile "düşük düzey etkilenme" ve  $>1$  mm ile "yüksek düzey etkilenme" olarak üç grupta kategorize edilerek istatistiksel değerlendirilme yapıldı.

Mannelli ve ark.'nın larinks kanseri olan hastalarda yaptığı çalışmada larinks eksizyonu sonrası makroskopik olarak tümörsüz görünen mukozada monopolar koter, Harmonic Scalpel ve CO2 lazer ile kesiler yapılmış ve termal hasar histopatolojik olarak Ruidiaz ve ark.'nın termal hasar değerlendirme modeline göre değerlendirilmiştir. Diğer modalitelere göre monopolar koterde belirgin termal hasar tespit edilmiş (159).

Çalışmamızda, cerrahi sınırlardaki hasar düzey ölçümlerinin, kullanılan aletler dışında başka faktörlerden etkilenmesinden kaçınıldı. Bu amaçla, hastaya bağılı değişkenleri dışlamak için dört alette aynı hastada kullanılarak değerlendirildi. Alet kullanım farklılıklarına bağılı oluşabilecek etkileri dışlamak içinse tüm ameliyatlarda aynı ekip tarafından gerçekleştirildi. Tüm cerrahi kenar kesitlerinin histopatolojik incelenmesi, aynı patoloğ tarafından ve hangi cerrahi kenarda hangi aletin kullanıldığını bilmeden yapıldı.

Çalışma sonunda monopolar koter, bipolar koter ve LigaSure arasında cerrahi sınırları etkileme düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kullanılan diseksiyon yöntemine bağılı termal hasar düzeyinde değişiklikler olsa da, bunun sadece aletin teknik yapısına özgü bir durum olmadığını, aletin uygulanma süresi, doku özelliği ve damar yoğunluğunun yan termal hasar düzeyini etkileyebileceğini ve bu durumun çalışmalardaki farklı sonuçlarla ilişkili

olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu aletlerin farklı güç ayarları ve modlarda kullanıldığı karşılaştırma çalışmalarına da ihtiyaç olduğuna inanmaktayız.

Bistüri ile diseksiyon yapılan cerrahi sınırlarda hiç etkilenme tespit edilmedi. Diğer yöntemlerle oluşan termal hasar, cerrahi sınırdaki patolojik alanlar tarafından yeterli düzeyde okunamayan alanlar oluştururken, bistürinin kullanıldığı kenarlarda histopatolojik ayrıntılar net olarak değerlendirilebildi. Kanama ve buna bağlı cerrahi alanın zaman zaman net görülememesi gibi dezavantajları nedeniyle bistüri, çoğu zaman cerrahları farklı yöntem arayışına sevketsede, cerrahi sınırın değerlendirilmesinde yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için etkili bir yöntem olmayı sürdürmektedir.

Cerrahi sınırın meme başına yakın olması gibi, tek bir eksizyon yapıldıktan sonra re-eksizyon şansının olmadığı hastalar ayrı bir sorun teşkil etmektedir. Bu hastalarda diğer yöntemler kullanılsa bile, kısıtlı doku mesafesinin sorun oluşturduğu cerrahi kenarların bistüri ile diseksiyon edilmesinin, daha doğru bir değerlendirme ile gereksiz ek girişimlerden hastayı koruyabileceğini düşünmekteyiz.



## SONUÇ

Onkolojik cerrahide, kullanılan yönteme bağlı dokuda oluşan termal hasarın, cerrahi sınır değerlendirilmesinde yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bistüri ile diseksiyon, cerrahi sınırın doğru değerlendirilmesindeki başarısı nedeniyle yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlardan kaçınılmasını sağlayabilir.

Farklı enerji modalitelerinin oluşturduğu termal doku hasarı ile ilgili çalışmalar artmış olsa da, bunların meme koruyucu cerrahide cerrahi sınır değerlendirmesine olan etkileri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1) Stewart SL, King JB, Thompson TD, et al. Cancer mortality surveillance – United States, 1990-2000. *MMWR Surveill Summ* 53;1-108, 2004.
- 2) Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (Eds.). *Cancer medicine*. 7th ed. London: BC Decker Inc; 2006. p. 1584-1643.
- 3) Smith RA, Saslow D, Sawyer KA et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: Update 2003, *CA Cancer J Clin* 2003;53:141-169.
- 4) Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
- 5) Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52: 23-47.
- 6) T. R. Ministry of Health. Cancer Control Programme and Cancer Statistical in Turkey Publish No:618.
- 7) 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.
- 8) Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 Mar 1;88(3):553-64.
- 9) Corsi F, Sorrentino L, Bossi D, Sartani A, Foschi D. Preoperative localization and surgical margins in conservative breast surgery. *Int J Surg Oncol* 2013;2013:793819.
- 10) Amato B, Rispoli C, Iannone L, Testa S, Compagna R, Rocco N. Surgical margins of resection for breast cancer: current evidence. *Minerva Chir* 2012 Oct;67(5):445-52.
- 11) Deutsch M, Land SR, Begovic M, Wieand HS, Wolmark N, Fisher B. The incidence of lung carcinoma after surgery for breast carcinoma with and without postoperative radiotherapy. Results of National Surgical Adjuvant

Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trials B-04 and B-06. *Cancer* 2003 Oct 1;98(7):1362-8.

- 12) Blair SL, Thompson K, Rococco J, Malcarne V, Beitsch PD, Ollila DW. Attaining negative margins in breast-conservation operations: is there a consensus among breast surgeons? *J Am Coll Surg* 2009 Nov;209(5):608-13.
- 13) Gazioğlu E, Velidedeoğlu M, Çelik V. Proper Surgical Margin in Breast-Conserving Surgery and Margin Problems. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2013;6(2):52-60.
- 14) Kiyingi AK, Macdonald LJ, Shugg SA, Bollard RC. Harmonic dissection versus electrocautery in breast surgery in regional Victoria. *ANZ J Surg*. 2014 Apr 3.
- 15) Rohaizak M, Khan FJ, Jasmin JS, Mohd Latar NH, Abdullah SS. Ultracision versus electrocautery in performing modified radical mastectomy and axillary lymph node dissection for breast cancer: a prospective randomized control trial. *Med J Malaysia* 2013 Jun;68(3):204-7.
- 16) Currie A, Chong K, Davies GL, Cummins RS. Ultrasonic dissection versus electrocautery in mastectomy for breast cancer - a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2012 Oct;38(10):897-901.
- 17) Burdette TE, Kerrigan CL, Homa K. Harmonic scalpel versus electrocautery in breast reduction surgery: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg* 2011 Oct;128(4):243-249.
- 18) Fine RE, Vose JG. Traditional electrosurgery and a low thermal injury dissection device yield different outcomes following bilateral skin-sparing mastectomy: a case report. *J Med Case Rep* 2011 May 28; 5: 212.
- 19) Kozomara D, Galić G, Brekalo Z, Sutalo N, Kvesić A, Soljić M. A randomised two-way comparison of mastectomy performed using harmonic scalpel or monopolar diathermy. *Coll Antropol* 2010 Mar;34 Suppl 1:105-12.
- 20) Başoğlu M. Anatomy, Embriology, Histology and Physiology of Breast. *Turkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2010;3(3):1-7.
- 21) Cooper Sir AP. *The anatomy and disease of the breast*. Ed. Lea and Blanchard, Philedelphia 1845.

- 22) Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. Cancer of the breast. 4th edition. Ed. Donegan WL, Spratt JS, Philadelphia, 1995; 16-21.
- 23) Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic process of the breast cancer. *Ann Int Med* 1942;2:16-38.
- 24) Halsell JT, et al. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. *Ann Surg* 1965; 162: 221.
- 25) Hultborn KA, Lorsen KG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiologica* 1955; 43: 52.
- 26) Houvenaeghel G, Cohen M, Chereau Ewald E, Bannier M, Buttarelli M, Jauffret C, Lambaudie E. Breast cancer and axillary area: state of the art and perspectives. *Bull Cancer* 2013 Dec;100(12):1311-8.
- 27) Danforth DN, Findlay PA, McDonald HD et al: Complete axillary lymph node dissection for stage 1-2 carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 4:655-662, 1986.
- 28) Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). *Manual of clinical oncology*. 5th edition. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p233-5.
- 29) Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71(4):1258-65.
- 30) Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Ed.). *Breast cancer*. 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. p26-53.
- 31) 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 pres* 2008.
- 32) 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.
- 33) 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 Jul 20;360(9328):187-95.

- 34) 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.
- 35) 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 Oct 11;350(9084):1047-59.
- 36) Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J* 2007; 13(2): 172-9.
- 37) Tavasolli FA, Devilee P (eds). Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs WHO Classification of tumours IARC Press Lyon, 2003.
- 38) Tang P, Skinner KA, Hicks DG. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready? *Diagn Mol Pathol* 2009 Sep;18(3):125-32.
- 39) Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8(3):235-44.
- 40) Fryberg ER, Bland KI: Current concepts on the biology and management of in situ (Tis, *in situ*) breast carcinoma, in Bland KI, Copeland EM (eds): *The Breast*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, s1020.
- 41) Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004;182:101-10.
- 42) Duggal S, Robin J, Julian TB. Ductal carcinoma in situ: an overview. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013 Aug;13(8):955-62.
- 43) Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:55-60.

- 44) Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, Cutuli B, Ellis I, et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer* 2006 Sep;42(14):2205-11.
- 45) Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005; 40: 363-7.
- 46) Szabo BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Bone B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003;13:2425-35.
- 47) Liberman L, Morris EA, Dershaw D, Abramson AF, Tan LT. Ductal enhancement on MR Imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 2003;181:519-25.
- 48) Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance *Radiology* 1989;170:79-82.
- 49) Cyrta J, Andreiuolo F, Azoulay S, Balleyguier C, Bourgier C, et al. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: fine needle aspiration cytology findings and review of the literature. *Cytopathology* 2013 Dec;24(6):377-84.
- 50) Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, et al. Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology* 2003;65:311-5.
- 51) Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:55-60.
- 52) Schelfout K, Goethem MV, Kersschot E, et al. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14:1209-16.
- 53) Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast Cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003;21(17): 3244-8.
- 54) Hinneburg I. Recent controversies over mammography screening. *Med Monatsschr Pharm.* 2014 Aug;37(8):280-3.

- 55) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165-75.
- 56) Moy L, Slanetz PJ, Moore R, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. *Radiology* 2002;225:176-81.
- 57) American College of Radiology. BI-RADS®—**Mammography**. 1st ed. In: Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) atlas. 4th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
- 58) Ozdemir A, Kahraman E, Voyvoda NK. US screening in asymptomatic women with mammographically normal dense breasts. Oral presentation, Chicago RSNA 2005.
- 59) American College of Radiology. BI-RADS®— **Ultrasound**. 1st ed. In: Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) atlas. 4th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
- 60) Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL, Pijnappel RM, van den Bosch MA. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J Clin Oncol* 2014 May 10;5(2):61-70.
- 61) İlvan Ş. Cerrahi meme patolojisinde patoloğun yaşadığı sorunlar ve klinisyenlerin beklentileri. Cerrahi Meme Patolojisi Günleri, İstanbul 2005;4-7.
- 62) Painter RW, Clark WE. Negative findings on fine needle aspiration biopsy of solid breast masses. *Am J Surg* 1988;155:387-9.
- 63) McMahon AJ, Lutfy AM. Needle Core Biopsy of a Breast With a Spring-loaded Device. *Br J Surg* 1992;79:1042.
- 64) Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 1993;187:507-511.
- 65) Schwartz HS, Spengler DM. Needle tract recurrences after closed biopsy for sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4(3):228-36.
- 66) Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiol Clin N Am* 2000;38:791-807.

- 67) Gajdos C, Levy M, Herman Z, Herman G, Bleiweiss IJ, Tartter PI. Complete removal of nonpalpable breast malignancies with a stereotactic percutaneous vacuum-assisted biopsy instrument. *J Am Coll Surg* 1999; 189:237-240.
- 68) Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997;202:843-847.
- 69) Perez-Fuentes JA, Longobardi IR, Acosta VF, Marin CE, Liberman L. Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy: preliminary experience in Venezuela. *Am J Roentgenol* 2001;177:1459-1463.
- 70) Parker SH, Klaus AJ, McWey PJ, et al. Sonographically guided directional vacuumassisted breast biopsy using a handheld device. *Am J Roentgenol* 2001;177:405-408.
- 71) Scarborough MT. The biopsy. *Instr Course Lect.* 2004;53:639-44.
- 72) Tenekeci N, Topuzlu C, Müslümanoğlu M, Alatlı C, İğci A, et al. The role of stereotaxic localization in excisional biopsy of nonpalpable breast lesions. *Turkish Journal of Surgery* 1994;10(4):226-231.
- 73) Dauway EL, Gouliano R, Haddad F, Pends S, et al. Lymphatic mapping in breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:350-71.
- 74) Sajid MS, Parampalli U, Haider Z, Bonomi R. Comparison of radioguided occult lesion localization (ROLL) and wire localization for non-palpable breast cancers: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2012 Jun 15;105(8):852-8.
- 75) Steyaert L, Van Kerkhove F, Casselman JW. Sonographically guided vacuum-assisted breast biopsy using handheld mammotome. *Recent Results Cancer Res* 2009;173:43-95.
- 76) Krag DN, Harlow S. Current status of sentinel node surgery in breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2003 Dec;17(12):1663-6.
- 77) Cox CE, Salud C, arrinton MA. The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1759-77.
- 78) Manca G, Romanini A, Rubello D, Mazzarri S, Boni G, et al. A critical reappraisal of false negative sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014 Jun;58(2):105-13.



- 79)** Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al: Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 328:1581, 1993.
- 80)** 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.
- 81)** Mansour EG1, Gray R, Shatila AH, Tormey DC, Cooper MR, Osborne CK, Falkson G. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis--an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998 Nov;16(11):3486-92.
- 82)** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 352: 930-942, 1998.
- 83)** Barni S, Mandalà M. Locally advanced breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006 Feb;18(1):47-52.
- 84)** Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007 Dec;18(12):1927-34.
- 85)** Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2002; 20: 620–623.
- 86)** Manca G, Volterrani D, Mazzarri S, Duce V, Svirydenka A, Giuliano A, Mariani G. Sentinel lymph node mapping in breast cancer: a critical reappraisal of the internal mammary chain issue. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014 Jun;58(2):114-26.
- 87)** Farid G, Rasool MI. Locoregional recurrence after management of carcinoma breast. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15: 218-20.
- 88)** Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, et al; American College of Radiology; American College of Surgeons; Society of Surgical Oncology; College of American Pathology. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002 Sep-Oct;52(5):277-300.

- 89) Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 15:2345-2350, 1997.
- 90) Adjuvant therapy for breast cancer. NIH consensus statement 2000 Nov 1-3;17(4):1-35.
- 91) Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J et al, Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation, *New Engl J Med* 2002;347:567-75.
- 92) Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al, The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1999;35:1320-5.
- 93) Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010 Apr;251(4):595-600.
- 94) Kell MR, Burke JP, Barry M, Morrow M. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Apr;120(2):441-447.
- 95) Rosai J.: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. St. Louis The C.V. Mosby 2004. p. 9.
- 96) Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 1st ed. Mosby, New York 1996.
- 97) Acs g. Baloch zw. Livolsi va. Intraoperative consultation: an historical perspective. *Semin Diagn Pathol* 2002;19(4):190-1.
- 98) Challis d. Broadsheet number 41: frozen section and intra-operative diagnosis. *Pathology* 1997;29(2):165-74.
- 99) Horn rc. What can be expected of the surgical pathologist from frozen section examinations. *Surg Clin North Am* 1962;42:443-54.
- 100) Boriboonhirunsarn D, Sermboon. Accuracy of frozen section in the diagnosis of malignant ovarian tumor. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30(5):394-9.
- 101) Lerman RI, Pitcock Ja. Frozen section experience in 3,249 specimens. *Surg Gynecol Obstet* 1972;135(6):930-2.

- 102)** Nakazawa H, Rosen P, Lana N, Lattes R. Frozen section experience in 3000 cases. Accuracy, limitations, and value in residency training. *Am J Clin Pathol* 1968;49(1):41-51.
- 103)** Prey MU, Vitale T, Martin SA. Guidelines for practical utilization of intraoperative frozen sections. *Arch Surg* 1989;124(3):331-5.
- 104)** Scopa CD, Melachrinou M, Panagiotopoulou C, Grekou AN. Frozen section diagnosis: a quality control study. *Int Surg* 1990;75(3):195-7.
- 105)** Jennings ER, Landers JW. The use of frozen section in cancer diagnosis. *Surg Gynecol Obstet* 1957;104(1):60-2.
- 106)** Cheng L, Al-Kaisi NK, Liu AY, Gordon NH. The results of intraoperative consultations in 181 ductal carcinomas in situ of the breast. *Cancer* 1997;80(1):75-9.
- 107)** Wiśniewski JR. Proteomic sample preparation from formalin fixed and paraffin embedded tissue. *J Vis Exp* 2013 Sep 2;(79).
- 108)** Fisher B, Bauer M, Wickherman DL. Relation of number positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-8.
- 109)** Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grad for 22616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991;68:2142-9.
- 110)** Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75:65-71.
- 111)** Bath A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymphnode metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1918-22.
- 112)** Fischer ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6): Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986;57:1717-24.
- 113)** Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer* 1994;74:381-400.
- 114)** Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary Breast cancer. *Semin Oncol* 1988;15:20-5.

- 115)** Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:1102-9.
- 116)** Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606-16.
- 117)** Nicolopoulou-Stamati P, Tsipis A, Chelidonis G, Patsouris E, Athanassiadou P, Gonidi M, Athanassiadou AM. Prognostic value of COX-2, P53, and EZH-2 evaluated by quantitative image analysis in premalignant and malignant breast lesions. *Diagn Cytopathol* 2014 Oct 30.
- 118)** Yang W, Klos K, Yang Y, Smith TL, Shi D, Yu D. Erb B2 overexpression correlates with increased expression of vascular endothelial growth factors A, C, and D in human breast carcinoma. *Cancer* 2002;94:2855-61.
- 119)** Winstanley J, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, Holt S, et al. The long- term prognostic significance of c-HER-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991;63:447-50.
- 120)** Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neuoncoprotein expression in nodepositive breast cancer: The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994;73:2359-65.
- 121)** Elledge RM, Clark G, Chamnes GC, Osbome C. Tumor biologic factors and Breast cancer prognosis among white women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:705-12.
- 122)** Swanson GM, Ragheb NE, Lin C-S, Hankey BF, Miller B, Horn-Ross P, et al. Breast cancer among black and white women in the 1980's. *Cancer* 1993;72:788-98.
- 123)** Glover JL, Bendick PJ, Link WJ. The use of thermal knives in surgery: electrosurgery, lasers, plasma scalpel. *Curr Probl Surg* 1978;15:1.
- 124)** Moak E. Electrosurgical unit safety: the role of the perioperative nurse. *AORN J* 1991;53:744–752.
- 125)** Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP. Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. *J Am Coll Surg.* 2006 Mar;202(3):520-30.
- 126)** Goldwyn RM. Bovie: The man and the machine. *Ann Plast Surg* 1979;2:135–153.

- 127)** Levine PA, Balady GJ, Lazar HL, Belott PH, Roberts AJ: Electrocautery and pacemakers: Management of the paced patient subject to electrocautery. *Ann Thorac Surg* 1986;41:313-317.
- 128)** Zink RA, Staehler G, Laubenthal A, Markewitz A: Potential danger to pacemaker patients during transurethral operations. Clinical and experimental studies. *Urologe A* 1985;24:175-179.
- 129)** Korth K: TUR-P: “bipolar” resection technique using the suprapubic flow controller as neutral electrode. *J Urol* 1997;157: 96.
- 130)** Peterson SL, Stranahan PL, Schmaltz D, Mihaichuk C, Cosgriff N. Comparison of healing process following ligation with sutures and bipolar vessel sealing. *Surg Technol Int* 2002;10:55-60.
- 131)** Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:33-47.
- 132)** Campbell PA, Cresswell AB, Frank TG, Cuschieri A. Real-time thermography during energized vessel sealing and dissection. *Surg Endosc* 2003;17:1640–1645.
- 133)** Heniford BT, Matthews BD, Sing RF, Backus C, Pratt B, Greene FL. Initial results with an electrothermal bipolar vesselsealer. *Surg Endosc* 2001;15:799–801.
- 134)** Crawford ED, Kennedy JS, Sieve V. Use of the LigaSure™ Vessel Sealing System in Urologic Cancer Surgery. *Grand Rounds Urology* 1999;1:10-17.
- 135)** Kennedy JS, Stranahan PL, Taylor KD, Chandler JG. High burst strength, feedback-controlled bipolar vesselsealing. *Surg Endosc* 1998;12:876-878.
- 136)** Ligasure vessel sealing system service manual. ValleyLab, Boulder, Co, USA, 2002. p. 1-8.
- 137)** Kennedy JS, Stranahan PL, Buysse SP, Ryan TP, Pearce JA, Thomsen S. Large vessel ligation using bipolar energy: a chronic animal study and histologic evaluation. Paper presented at: 7th International Meeting of the Society for Minimally Invasive Therapy; 1995.
- 138)** Landman J, Kerbl K, Rehman J, Andreoni C, Humphrey PA, Collyer W, et al. Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrosurgery, harmonic

- scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. *J Urol* 2003;169:697-700.
- 139)** Dubuc-Lissoir J. Use of a new energy-based vessel ligation device during laparoscopic gynecologic oncologic surgery. *Surg Endosc* 2003;17:466–468.
- 140)** Palazzo FF, Francis DL, Clifton MA. Randomized clinical trial of Ligasure™ versus open haemorrhoidectomy. *British Journal of Surgery* 2002;89:154-57.
- 141)** Schulze S, Krisitiansen VB, Fischer-Hansen B, Rosenberg J. Sealing of the cystic duct with bipolar electrocoagulation. *Surg Endosc* 2002;16:342–344.
- 142)** Sengupta S, Webb DR. Use of a computer controlled bipolar diathermy system in radical prostatectomies and other open urological surgery. *A N Z J Surg* 2001;71:538–540.
- 143)** Gnanasekhar JD, Al-Duwairi YS. Electrosurgery in dentistry. *Quintessence Int* 1998;29(10):649-54.
- 144)** Bağcı EÇ, Bağcı A, Canpınar P. Protetik uygulamalarda elektrokoter kullanımı – II. Elektrokoterler ve teknik özellikleri. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2007;31(3):63-67.
- 145)** Li S, Chien S, Braremark P. Heat shock induced necrosis and apoptosis in osteoblasts. *J Orthop Res* 1999;17:891–9.
- 146)** Lepock JR. Cellular effects of hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003;19:252-66.
- 147)** Lee RC, Zhang D, Hanning J. Biophysical injury mechanisms in electrical shock trauma. *Ann Rev Biomed Eng* 2000;2:477–509.
- 148)** Harrell AG, Kercher KW, Heniford BT (2004) Energy sources in laparoscopy. *Semin Laparosc Surg* 11(3):201–209.
- 149)** Davidoff AM, Pappas TN, Murray EA, Hilleren DJ. Mechanisms of major biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1992;215:196–202.
- 150)** Ata AH, Bellemore TJ, Mesiel JA, Arambulo SM. Distal thermal injury from monopolar electrosurgery. *Surg Laparos Endos* 1993;3:323-7.

- 151)** Lantis JC II, Durville FM, Connolly R, Schwaitzberg SD (1998) Comparison of coagulation modalities in surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1998 Dec;8(6):381-94.
- 152)** Theodore D, Michael K, Antinios A. Comparison of monopolar electrocoagulation, bipolar electrocoagulation, ultracision, ligasure. *Surg Today* 2006;36:908-13.
- 153)** Lukas J. Hefermehl, Remo A. Largo, Thomas Hermanns, Cédric Poyet, Tullio Sulser, Daniel Eberli. Lateral temperature spread of monopolar, bipolar and ultrasonic instruments for robot-assisted laparoscopic surgery *BJU International* 2014 Aug;114(2):245-252.
- 154)** Lamberton GR, Hsi RS, Jin DH, Lindler TU, Jellison FC, Baldwin DD Prospective comparison of four laparoscopic vessel ligation devices. *Journal of Endourology* 2008 Oct;22(10):2307-12.
- 155)** Harold KL, Pollinger H, Matthews BD, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Comparison of ultrasonic energy, bipolar thermal energy, and vascular clips for the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *Surg Endosc* 2003;17:1228-1230.
- 156)** Goldstein SL, Harold KL, Lentzner A, Matthews BD, Kercher KW, Sing RF, et al. Comparison of thermal spread after ureteral ligation with the Laparo-Sonic ultrasonic shears and Ligasure system. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2002;12:61-63.
- 157)** Brzeziński J, Kałużna-Markowska K, Naze M, Stróżyk G, Dedecjus M. Comparison of lateral thermal spread using monopolar and bipolar diathermy, and the bipolar vessel sealing system ThermoStapler™ during thyroidectomy. *Pol Przegl Chir* 2011 Jul;83(7):355-60.
- 158)** Ruidiaz ME, Cortes-Mateos MJ, Sandoval S, Martin DT, Wang-Rodriguez J, et al. Quantitative comparison of surgical margin histology following excision with traditional electrosurgery and a low-thermal-injury dissection device. *J Surg Oncol* 2011 Dec;104(7):746-54.
- 159)** Mannelli G, Meccariello G, Deganello A, Maio V, Massi D, Gallo O. Impact of low-thermal-injury devices on margin status in laryngeal cancer. An experimental ex vivo study. *Oral Oncol.* 2014 Jan;50(1):32-9.