

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

**ORTA KARADENİZ BÖLGESİNDE MEME KANSERİ TESPİT EDİLEN
KADINLARDA MAMOGRAFİK YOĞUNLUK İLE MEME KANSERİ VE TÜMÖR
ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Volkan TÜMENTEMUR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Necati ÖZEN

SAMSUN

EYLÜL - 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürecimde bilgi, birikim ve sonsuz sabrıyla bana destek olan tez danıŐmanım Prof. Dr. Necati ÖZEN' e, genel cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan tüm değerli đretim üyelerine, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıŐtıđım araştırma gevlisi arkadaŐlarıma, bana zevkli bir çalışma ortamı sunan ve çalıŐmalarımın her evresinde desteklerini hissettiğim değerli çalışma arkadaŐlarım Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın servis, ameliyathane ve departmandaki tüm hemŐire, personel ve sekreter arkadaŐlarıma, tüm hayatım boyunca desteklerini benden hiç esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	III
GRAFİK LİSTESİ	III
KISALTMALAR	IV
TÜRKÇE ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	VI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. TARİHÇE	3
2.2. ANATOMİ	6
2.3. FİZYOLOJİ	14
2.4. MEME KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR	15
2.5. MEME KANSERİ İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	16
2.6. TANI	17
2.7. TÜMÖRÜN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	24
2.8. EVRELEME	29
2.9. MEME KANSERİNDE TEDAVİ	33
3. MATERYAL METOD	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	59

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 2.1: BIRADS sınıflaması	19
Tablo 2.2: Meme kanserinde evreleme sistemi	32
Tablo 4.1: Yaş grupları ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	45
Tablo 4.2: Menapoz durumu ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	46
Tablo 4.3: Aile öyküsü ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	46
Tablo 4.4: Patolojik tanı ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	47
Tablo 4.5: Tümör boyutu ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	48
Tablo 4.6: Tümör grade'i ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	48
Tablo 4.7: Lenfovasküler invazyon ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	49
Tablo 4.8: Luminal A ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	50
Tablo 4.9: Luminal B ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	50
Tablo 4.10: Triple negatiflik ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	51
Tablo 4.11: Her2 overekspresyonu ve mamografik yoğunluk karşılaştırması	51
Tablo 4.12: Mamografik yoğunluklar arasındaki değişkenler	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Meme anatomisi	7
Şekil 2.2: Memenin kan dolaşımı	8
Şekil 2.3: Memenin lenfatik sistemi	11
Şekil 2.4: Aksiller lenfatik sistem	12
Şekil 2.5: Aksillanın duvarları	13
Şekil 2.6: Mamografik yoğunluk tipleri	21

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1: Hasta dağılımı	44
-----------------------------------	----

KISALTMALAR

KKMM = Kendi kendine meme muayenesi

BIRADS = Breast Imaging Reporting and Data System

USG= Ultrasonografi

MRG= Manyetik rezonans görüntüleme

İİAB= İnce iğne aspirasyon biyopsisi

VDB= Vakum destekli biyopsi

KİB= Kalın iğne biyopsi

SLNB= Sentinal lenf nodu biyopsisi

ALND= Aksiler lenf nodu diseksiyonu

SBR= Scarff-Bloom Richardson

ER= Östrojen reseptörü

PR= Progesteron reseptörü

LCIS= Lobuler karsinoma in situ

DCIS= Duktal karsinoma in situ

RM= Radikal mastektomi

MRM= Modifiye radikal mastektomi

SM= Simple mastektomi

MKC= Meme koruyucu cerrahi

EBCTCG = Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

AI= Aromataz inhibitörü

LVI= Lenfovasküler invazyon

ÖZET

AMAÇ: Amacımız Orta Karadeniz Bölgesinde meme kanseri tespit edilen hastaların mamografik yoğunluk dağılımını belirlemek ve mamografik yoğunluğun meme kanseri ve tümör özellikleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde 2005 ve 2014 yılları arasında meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve hastanemizde mamografi filmi çekilmiş olan 467 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Karşılaştırılacak değişkenler Statistical Program for Social Science (SPSS) 15.0 versiyonu programından yararlanılarak kaydedildi. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR: Orta Karadeniz Bölgesinde tespit edilen meme kanseri vakalarının mamografik yoğunluklarını incelediğimizde hastaların %25.7'sinin BI-RADS 1, %39.6'sının BI-RADS 2, %22.9'unun BI-RADS 3, %11.8'inin BI-RADS 4 yapısında olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel çalışmalarda yaş, menapoz durumu ve luminal A tümörler mamografik yoğunluğun meme kanseri ve tümör özellikleri üzerine olan etkisinde bağımsız prediktif değerler olarak bulundu.

SONUÇ: Genç yaş grubunda ve premenapozal dönemde meme kanseri tanısı konulan hastalarda yüksek mamografik yoğunluğun görülmesi meme kanseri taramalarında mamografik dansitenin değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Ayrıca düşük mamografik yoğunluklarda luminal A tümörün daha yüksek oranda görüldüğü de çalışmamızda ortaya konulmuştur. Meme kanseri için bölgemizde uygulanan tarama ve takip programlarında bu bilgilerin akılda tutulmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Our aim is to determine mammographic density distribution of patients who were diagnosed with breast cancer in the Middle Black Sea Region and evaluate the effect of mammographic density on breast cancer and tumor characteristics.

MATERIALS AND METHODS: The records of 467 patients who were underwent surgery for breast cancer in On Dokuz Mayıs University School of Medicine General Surgery Department between 2005 and 2014 and taken mammography film in our hospital were retrospectively analyzed. The variables which will be compared were recorded using Statistical Program for Social Science (SPSS) 15.0 version. $p < 0.05$ was considered as the level of significance.

RESULTS: When we examined the mammographic density of breast cancer cases which were detected in Middle Black Sea Region, it was observed that 25.7% of patients were BI-RADS 1, 39.6% of those were BI-RADS 2, 22.9% of those were BI-RADS 3 and 11.8% of the those were BI-RADS 4. In the statistical studies; age, menopausal status and luminal A tumors were found as independent predictive values in the effect of mammographic density on breast cancer and tumor characteristics.

CONCLUSION: High mammographic density in patients who were diagnosed with breast cancer in young age group and premenopausal term shows the importance of the evaluation of mammographic density in breast cancer screenings. In addition, it has been demonstrated in our study that luminal A tumors were seen in higher rates in low mammographic density. In breast cancer screening and follow-up programs which were implemented in our region, we think that these informations would be useful to keep them in mind.

I.GİRİŞ :

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olup tüm kanserlerin %32'sini oluşturur. Kadınlarda kanserden kaynaklanan ölümlerde meme kanserinin akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı aldığı rapor edilmekte olup günümüzde ortalama 9 kadından biri meme kanseri riskiyle karşı karşıyadır. (1) Meme kanserinin sıklığı tüm dünyada artmakta iken, mortalitesi gelişmiş ülkelerde tanı ve tedavi için kullanılan yöntemlerin gelişmesine paralel olarak azalmakta düşük-orta gelirli ülkelerde artmaktadır.(2) Ortalama yaşam süresinin uzaması, yaşam tarzının (çevresel faktörler, beslenme, egzersiz, stres vs.) değişmesi, tarama çalışmalarının yaygınlaşması ve kanser olgularının bildirimindeki artışlar meme kanseri insidansında artışa başlıca sebepler olarak sayılabilir. (3)

Meme kanserinde mortaliteyi azaltmanın en etkin yöntemi erken tanıdır. Mamografi halen erken tanıda en başarılı görüntüleme yöntemi olmanın yanı sıra ucuz, kolay uygulanır ve kolay erişilebilir olma özellikleri ile tarama için en uygun yöntemdir. Taramada kullanılan teknik, küçük meme tümörleri için yüksek duyarlılıkta ve özgüllükte, maliyeti düşük ve güvenli olmalıdır. Mamografi bu kriterleri sağlayacak şekilde randomize kontrollü pek çok çalışmada kendini kanıtlamıştır. Mamografinin duyarlılığı meme parankimine bağlıdır. Duyarlılık yağ dokusu fazla olan memelerde yüksek (% 90- 95), dens memelerde ise düşüktür (% 60- 75). (4, 5)

Mamografik yoğunluk memede yağ dokusunun epitel ve stromal dokuya oranı anlamına gelir. Epitel ve stromal doku mamografide radiodense (beyaz) görünürken yağ doku radiolucent (siyah) olarak görünür. Kanser dokusu da mamografide radiodense görüldüğünden yüksek meme yoğunluğu yalancı negatiflik olasılığının artmasına sebep olarak tümörlü meme dokusunun tespitini daha zor hale getirir. (6, 7)

Mamografik meme yoğunluğu meme kanseri için belirlenmiş bir risk faktörüdür. Yüksek meme yoğunluğuna sahip kadınlar, düşük olanlarla karşılaştırıldığında meme kanseri için yaklaşık 3-4 kat daha fazla riske sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalarda görülen yüksek meme yoğunluğuyla birliktelik gösteren meme kanseri riskinin artışı; meme kanseri taramasında mamografik meme yoğunluğunun kullanımını desteklemektedir. Mamografik yoğunluğun kliniğe yansıtılması özellikle meme kanseri taramasında önem kazanmaktadır. Mamografik yoğunluk ölçümleri tarama tipinin ve sıklığının düzenlenmesinde, hastaya spesifik müdahalelerin belirlenmesinde önemli hale gelmiştir.(6-10)

Mamografik yoğunluk giderek artan bir oranda bir fenotip risk belirteci olarak kullanılsada meme yoğunluğu ve meme kanseri arasındaki ilişkinin biyolojik temeli halen tam olarak anlaşılamamıştır.(8). Biz bu çalışmamızda Orta Karadeniz Bölgesinde tespit edilen ve hastanemizde çekilmiş mamografi filmi bulunan hastaları retrospektif olarak tarayarak meme yoğunluğunun meme kanseri ve tümör özellikleri üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Memeye ilişkin tıbbi dökümanlardan, günümüze gelebilmiş en eski örnekler, XVIII. yüzyıla (MÖ. 1587–1328) ait Mısır papirusları arasında bulunmaktadır. Burada cerrahi müdahalenin yapıldığı 48 hasta anlatılmaktadır. Olgulardan 8'i tümörü düşündürmektedir. Bu olgular sert, dokunulduğunda soğuk, sıvı içermeyen bu nedenle abse ve inflamasyonlardan ayrılanlar olarak tarif edilmiş, tedavi olanağının da bulunmadığı belirtilmiştir (11)

Klasik Yunan tıbbında Hipokrat kanlı meme başı akıntısı ile gelen meme kanserli bir hastayı da tanımlamış ve menopoz ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemiştir (12). Tarihte ilk defa meme kanserini mastektomi ve aksiller küraj ile tedavi eden hekim Leonides (M.S. 100)'dir. Koterizasyon ve damar bağlama tekniklerini kullanarak memeyi eksize etmiştir.

Aynı asırda (M.S. 30.) Roma'lı Celsus iltihabın dört kardinal belirtisi tanımlamıştır. Ayrıca meme kanserinin 4 evresini; erken kanser, ülseriz kanser, ülserli kanser, karnabahar şeklinde ülserli kanser şeklinde tanımlamış ve adeta bugün TNM sınıflamasında T1,T2,T3,T4 tümörleri tarif etmiştir. Celsus erken kanser dışındaki meme kanserlerine cerrahi uygulanmaması gerektiğini savunmuştur (12). Roma imparatorluğunun yıkılmasından rönesansa kadar geçen dönem (M.S. 476-1500) ortaçağ olarak isimlendirilmiştir. Bu dönem Hippocrates ve onun izleyicisi olan Galenos'in etkisinde geçmiştir (13, 14). 3.asrın ortalarında Hıristiyan olduğu için Sicilya yöneticisi tarafından işkenceye tabi tutulmuş ve her iki memesi kısıkaçlarla koparılmış olan St. Agatha ortaçağ süresince meme hastalıklarının azizesi olarak kabul edilmiş ve iyileşmek için kadınların azizeye dua etmeleri istenmiştir (13, 14).

Ortaçağ'da Aegina'lı Paul (M.S. 625.) ve Milano'lu Lanfranc (M.S. 1250.) yazdıkları kitaplarda meme cerrahisi hakkında oldukça geniş bilgiler vermişlerdir. İspanya'da Yahudi hekim Maimonides, Razi ve İbn-i Sina'nın kitaplarını tercüme etmiştir. Razi meme kanserinin tüm olarak çıkarılabildiği durumlarda cerrahi tedavi ve alttaki dokuların koterizasyonunu önermiştir. Padua okulundan olan Andreas Vesalius kadavra üzerinde çalışarak ilk anatomi kitabını yazmıştır. Meme kanseri için mastektomi tavsiye etmiş ve kanamayı durdurmak için koter değil dikişler kullanılmasını önermiştir (12).

16.yüzyılın başlarında yaşamış olan ve devrinin en büyük cerrahı olarak kabul edilen Ambrose Pare yüzeyel ve küçük tümörlerin sadece eksizyon ile tedavi edilebileceğini ancak büyük tümörlere kurşun plakalar koyarak dolaşımının yavaşlatılması gerektiğini bildirmiştir.

Aksiller lenf nodüllerinin memedeki tümör nedeni ile büyüdüğünü fark ederek bunların çıkarılması gerektiğini belirtmiştir. Servetius aksiller glandlar ile birlikte pektoral kasında çıkarılmasını önermiştir. Rönesans döneminde Galenos teorileri geçerliliğini giderek yitirmiştir (12).

1757'de Henri LeDran'ın meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebileceği esasına dayanan tezi yayınlanmıştır. Bu tez Galen'in meme kanserini "humoral" etkenlerle açıklayan tezinin sonu olmuştur(13,14). W.Fabry ve J.Schulteus 16.yüzyılın sonlarında yazdıkları kitaplarda meme ameliyatının bütün teknik safhalarını detaylı bir şekilde anlatmışlardır. 17. ve 18.yüzyıl Avrupasında kanama ve infeksiyonlar nedeni ile meme ameliyatları tehlikeli ve ölümcül kabul edilmiş ancak deneyimli cerrahlar tarafından yapılması önerilmiştir. Bu dönemde memenin ve aksiller lenf nodüllerinin anatomisi ve ilişkisi anlaşılmış ve kanser ameliyatları sırasında çıkarılması kabul görmüştür. Paris'te bu dönemde J.L.Petit, B.Perilhe ve R.Wiseman memeyi, aksiller lenf bezlerini ve pektoral kası birlikte çıkararak ve yarayı primer olarak kapatan cerrahlardı (12-14).

C.Moore meme ve aksilla lenf nodüllerinin çıkarılmasının hastalığın yaygınlaşmasını engelleyeceğini savunmuş. W.M.Bank bu kuralı her hastada uygulamıştır. E.Kuster, R.von Volkman, L.Heidenhain, S.W.Gross meme, pektoral fasya ve kas ile birlikte aksiller içeriğin çıkarılmasını savunmuşlardır (12-14).

W.S.Halsted 1894'de Baltimor Johns Hopkins Hastanesi'nde radikal mastektomilerini uygulamıştır. Halsted radikal mastektomisinde prensip olarak meme, üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar ve aksiller doku bir bütün olarak çıkarılmakta ve cilt defektine greft ile kapatılmaktadır. C.D.Haagensen. N.Y. Presbyterian Hastanesinde memenin fizik muayenesini standardize etmiş, Columbia klinik sınıflamasını oluşturmuş ve inoperabilite kriterlerini koyarak radikal mastektominin lüzumsuz yere uygulanmasını engellemiştir. Bu çalışmalar TNM sınıflamasının esasını oluşturmuş ve 1954'de International Union Against Cancer ilk TNM sınıflamasını yapmıştır (12).

Radikal mastektomi tekniği; W.S.Handley'in meme kanserinin lenf yolları içinden merkezden lenf nodlarına doğru, sentrifugal olarak "permeasyon" yolu ile yayıldığı teorisi ile desteklenmiş ve Halsted'dan sonra yaklaşık 80 yıl süre ile dünyanın hemen hemen her yerinde uygulanmıştır.

Yirminci yüzyılın başında meme kanserinin hem tanısı ve hem de tedavisi konusunda çok büyük devrimler gerçekleştirecek olan iki buluş yapıldı. Bunların birinci X ışınlarının ve

daha sonra radyum'un keşfi, ikincisi ise over hormonları ile meme kanseri arasındaki ilişkinin saptanmasıdır (12,13). C.Roentgen 1895'de X ışınlarının dokuya penetre olduğunu ve kanser hücrelerini öldürdüğünü saptadı. 1896'da hem Amerika'da ve hem de Almanya'da meme kanseri olguları X ışınları ile tedavi edilmeye çalışıldı. 1895'de Pierre ve Marie Curie'nin radyumu keşfinden 30 yıl sonra Londra'da G. L. Keynes operabl meme kanserlerini ameliyat öncesi veya sonrası iyonize radyasyon ile tedaviye başladı (12,13).

A.Schinzinger 1899'da genç hastalar meme kanserinin gidişini yavaşlatmak için ooforektomi yapmayı önermişti. 1896'da G. T. Beatson meme kanserli 3 hastada ooperektomi sonrası tümörlerin gerilediğini bildirmiştir. Bu tarihten sonra birçok ülkede mastektomiye ooforektomi ilave edilmiş ve standart ameliyat haline gelmiştir (12,13).

1905'de H.Starling'in hormonları tanımlamasından sonra meme kanserinin tedavisine ilave edilen hormon ablatif ameliyatların yerini östrojenin yapımını veya etkileri azaltan veya yok eden preparatlar almıştır: LHRH antagonistleri, östrojen reseptör modülatörleri (tamoxifen) ve aromataz inhibitörleri gibi. Östrojen ve progesteronların reseptörlerinin 1967'de E.Jensen tarafından keşfi hormonal tedaviden yararlanabilecek hastaların saptanmasını sağlamıştır (13).

Yirminci yüzyılın başlarında radikal mastektomini daha da genişletilerek uygulanması denenmiş ve birçok cerrah tarafından subraklavikuler, mamma interna ve mediastinal lenf nodülü disseksiyonları uygulanmıştır. Ancak bu tür ameliyatların hastalara ciddi bir yarar sağlamadığı ve prognozu iyileştirmediği görülmüştür (12,13). Londra'da D.H.Patey ve R.S.Handley, "major pectoral kas tümör tarafından istila edilmedikçe çıkarılmamalı" tezini ortaya atmış ve modifiye radikal mastektomi tekniğini geliştirmiştir. Böylece radikal mastektominin olduğu büyük deformitelerin kısmen de olsa önüne geçilmiştir (12).

Yirminci yüzyılın ortalarında radikal cerrahi karşıtları çoğalmıştır. Danimarka'dan Kaae ve Johansen, Edinburg'dan McWhirter basit mastektomi + aksiller ışınlamayı savunmuşlardır (12). Cleveland'dan G.Crile, geniş cerrahi girişimlerin ölüm oranlarını azaltmadığını ileri sürerek sadece tümör ve aksiller lenf bezlerinin çıkarılması esasına dayanan konservatif cerrahiye savunmuş ve uygulamıştır (13). Gray 1939'da meme kanserinin erken lenfatik yayılmasının permeasyon yolu ile değil embolizasyon ile olduğunu kan damarları yolu ile yayılmanın uzak metastazlardan sorunlu olduğunu ileri sürmüştür (13).

Pittsburg'dan B.Fisher yaptığı uzun araştırmalardan sonra meme kanseri ile ilgili birçok teorinin yanlış olduğunu ileri sürmüştür. B.Fisher'e göre "meme kanseri sistemik bir

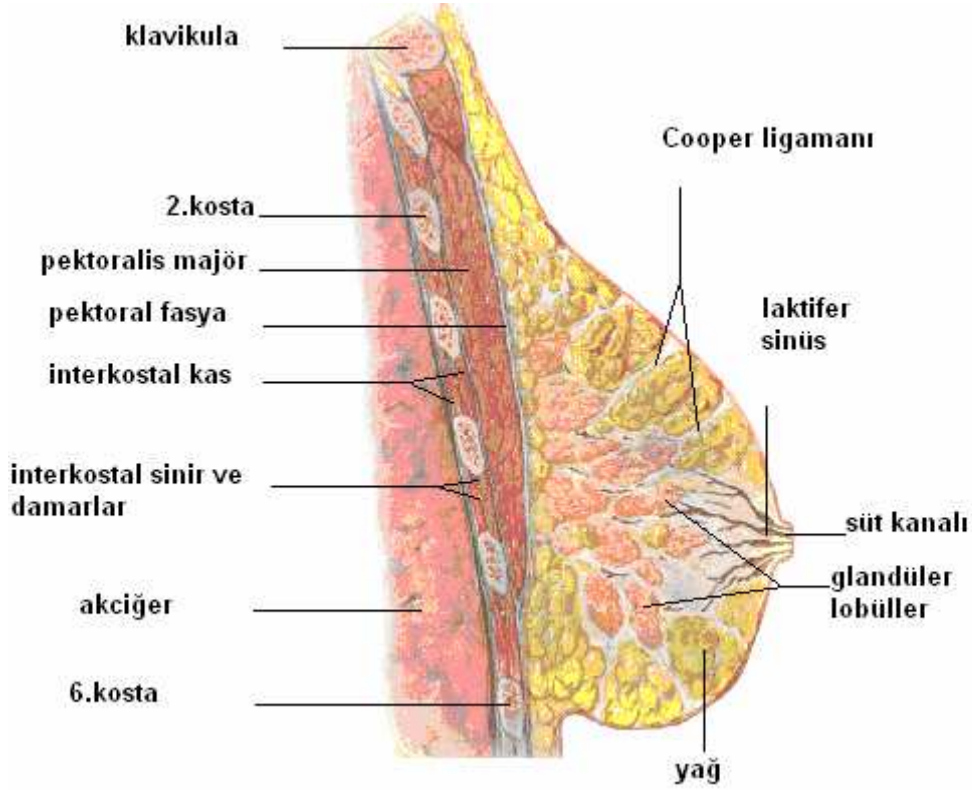
hastalıktır ve hastalığın nasıl seyredeceği beden ile kanser arasındaki biyolojik savaş sonucu belirlenir. Dolayısıyla yapılacak lokal tedavilerin şekli ve büyüklüğü şifa oranını etkilemez, sistemik tedavilerin uygulanması gerekir (13). Bu görüş çok sayıda kontrollü randomize çalışma yapılmasını sağlamış ve kemoterapinin önünü açmıştır. Birinci Dünya Savaşında kullanılan hardal gazının kemik iliği depresyonu yaptığının anlaşılması bugün uygulanan modern kemoterapinin temelini atılmasını sağlamış, böylece B.Fisher'in "etkili sistemik tedavi" önerisi gerçekleştirilmiştir (12).

Meme kanseri cerrahisinin yapılan çok sayıda randomize çalışma ile MRM ve meme koruyucu cerrahi ile eşit sonuçlar sağladığının gösterilmesinden sonra aksillanın tedavisi de gözden geçirilmiştir. Giderek daha çok sayıda hastaya erken dönemde tanı konulması aksiller lenf nodülü tutulumu azaltmış ve rutin aksiller disseksiyonu tartışılır hale getirmiştir. Guiliano 1994'de meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodülü biopsisinin sonuçlarını ve tekniği yayınlamış, bu tarihten sonra pek çok merkez sentinel lenf nodu biopsisi yapmaya başlamıştır (15).

2.2. ANATOMİ

2.2.1.Meme Anatomisi :

Meme reproduktif sistemin fonksiyonel yönden bir parçası olmakla beraber yapı ve gelişim açısından deriye bağlı bir çeşit apokrin bezdir. Meme dokusu üç temel yapıdan oluşur; cilt, cilt altı yağ dokusu ve meme dokusu (parankim ve stroma). Memenin yukarı-aşağı çapı ortalama 10–12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı yaklaşık 5–7 cm'dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150–200 gr ve laktasyonda ise 400–500 gr kadardır (16,17). Erişkin kadın memesi üstte, ikinci kosta ya da üçüncü kostonun üst sınırından başlayıp altta, altıncı kosta hizasında biter. Medial sınırı sternumun kenarında, lateral sınırı orta veya ön aksiller hattadır. Meme üst dış ucunda, m. pectoralis majör kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır (Spence'in aksiller kuyruğu). Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Bu nedenle lezyonlar daha sık üst dış kadranda görülür. Derin planda, memenin yaklaşık dörtte üçü m. pectoralis major üzerinde bulunur. Dışta m. serratus anterior'un altta kısmen m.serratus anterior ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter.



Şekil2.1:memenin anatomisi

Meme göğüs ön duvarında yüzeysel fasya içerisinde yer alır. Yüzeysel fasyanın yüzeysel veya subkütan tabakası hemen dermisen altındadır. Bu tabakadan başlayan fibröz lifler deriye ve meme başına uzanır. Bunlar memenin üst kısmında daha fazla gelişmiş olup Cooper ligamentlerini oluşturur(16-21). Cooper ligamentleri cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan ve meme parankimini saran, yönleri cilde dik olan ve meme dokusunu septalara ayıran fibröz bantlardır. Bunların uzanımlarına "Duret crestleri" denir. Cooper ligamentlerinin malign tümörlerle infiltre olması sonucu ya da herhangi bir nedenle gelişen fibrozis nedeniyle kısılması, deride karakteristik içeri çekilmeye neden olur (Portakal kabuğu görünümü, peau D'orange). Kanserin sekonder işaretlerinden olan ciltte retraksiyonun nedeni budur.

a-Memenin kan dolaşımı

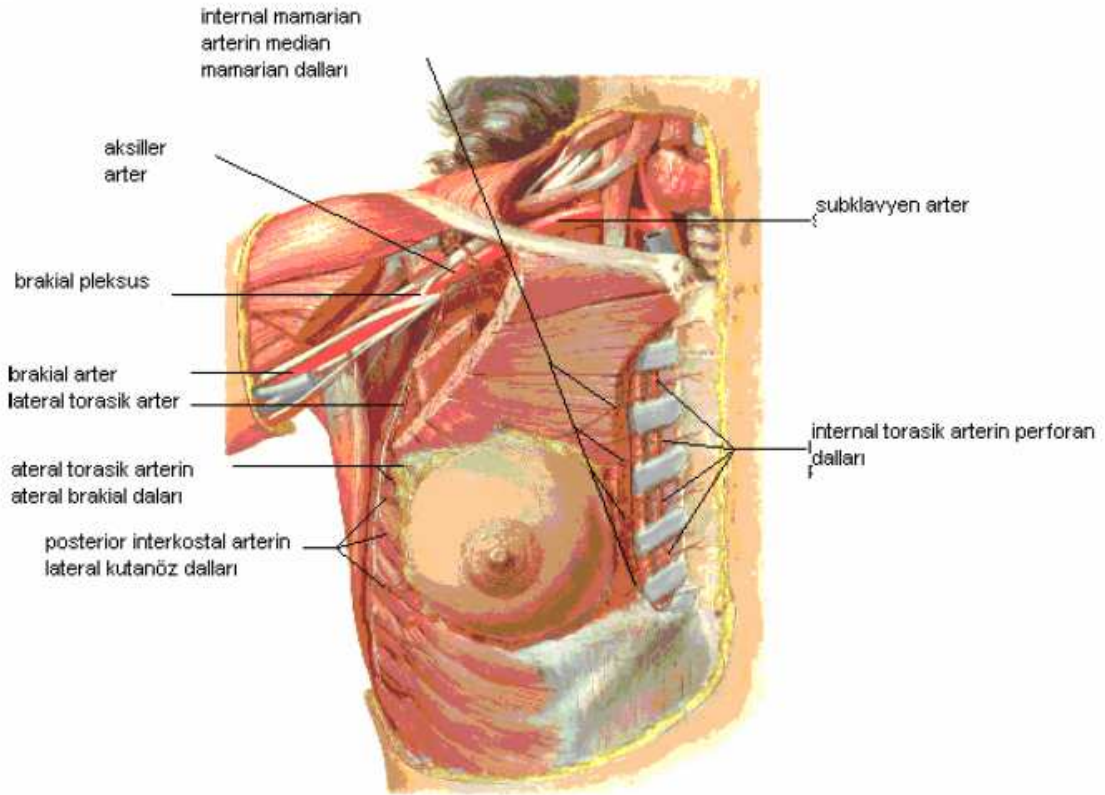
Arteryel dolaşım üç kaynaktan gelir;

1.İnternal torasik (internal mammary) arterin perforan dalları: Subklavian arterin bir dalı olan internal torasik arter, interkostal kasların arkasından sternumun lateral sınırı boyunca ilerler. Bu arterden çıkan perforan dallar (medial perforan arterler) ikinci, üçüncü ve dördüncü

interkostal aralıktan interkostal kasları ve pektoralis majör kasını geçerek memenin medial yarısının ve bu bölge cildinin kanlanmasını sağlarlar.

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

3. Aksiller arterin dalları daha çok üst dış kadranı ve memenin kuyruğunu besler. Başlıca dört adet dal vardır: Lateral torasik arter, süperior torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dalı, subskapular arter. Memenin yaklaşık olarak %60'ını internal torasik arterin perforan dalları, %30'unu da lateral torasik arter besler (19).(Şekil 2.2)



Şekil 2.2:memenin kan dolaşımı

b. Memenin Venleri

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

1. İnternal torasik venin perforan dalları: Memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar internal torasik vene, bu vende brakiosefalik vene katılır.

2. Aksiller vene dökülen dallar: Basilik ve brakial venler birleşerek aksiller veni oluştururlar. Aksiller arterin medialinde uzanan aksiller vene memeden bir ya da iki adet pektoral dal katılır. Aksiller ven birinci kostanın proksimalinde subklavian ven olur.

3.Üçüncü, dördüncü, beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları :Bu dallar arkada vertebral ven pleksusuna (Batson pleksusu), santralde ise azygos venine açılarak brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar. Bu venöz yollar ile ilerleyen metastatik emboli kalbe ve oradan da akciğerlere giderek, akciğerlerin kapiller yatağında kalır. Meme karsinomu bu şekilde akciğerlere metastaz yapar.

Meme karsinomunun diğer bir metastaz yolu ise vertebral ven pleksusudur (Batson pleksusu). Bu pleksus vertebrayı çevreleyerek sakrumdan kafa tabanına kadar uzanır. Torasik, abdominal ve pelvik organların venleri ile bu pleksus arasında bulunan venöz kanallarda valvül olmadığından dolayı kanın her iki yönde akımı mümkündür. Bu damarlar yoluyla metastatik emboli vertebralara ve santral sinir sistemine ulaşabilir.

c. Memenin Lenfatikleri

İki grup altında incelenebilir: 1. Yüzeysel lenfatikler (Deri lenfatikleri)

2. Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)

1. Yüzeysel lenfatikler (deri lenfatikleri)

Subepitelyal pleksus, dermal papillanın konnektif doku içine uzantıları nedeniyle papiller pleksus olarak da isimlendirilir. Areola altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Lenf sıvısını areola ve meme başından alır ve diğer pleksuslar ile bağlantı halindedir. Bu bağlantı laktifer duktuslarına da uzanmaktadır (22-24).

2. Parankimal lenfatikler (derin lenfatikler)

Memenin derin lenfatik drenajı genellikle üç yoldan olur;

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

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

C- Transpektoral yol: Pektoralis majör kasını delerek supraklavikuler nodlara ulaşır (22,23).

Memenin lenfatik drenaj sisteminin izlediği primer yol aksiller lenf gangliyonlarından geçer. Aksiller lenf nodları değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Patolojik anatomi ve tümör yayılımını gösteren en detaylı sınıflama Pickren tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre aksillar lenf ganglionları 6 grupta incelenmektedir. (16)

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

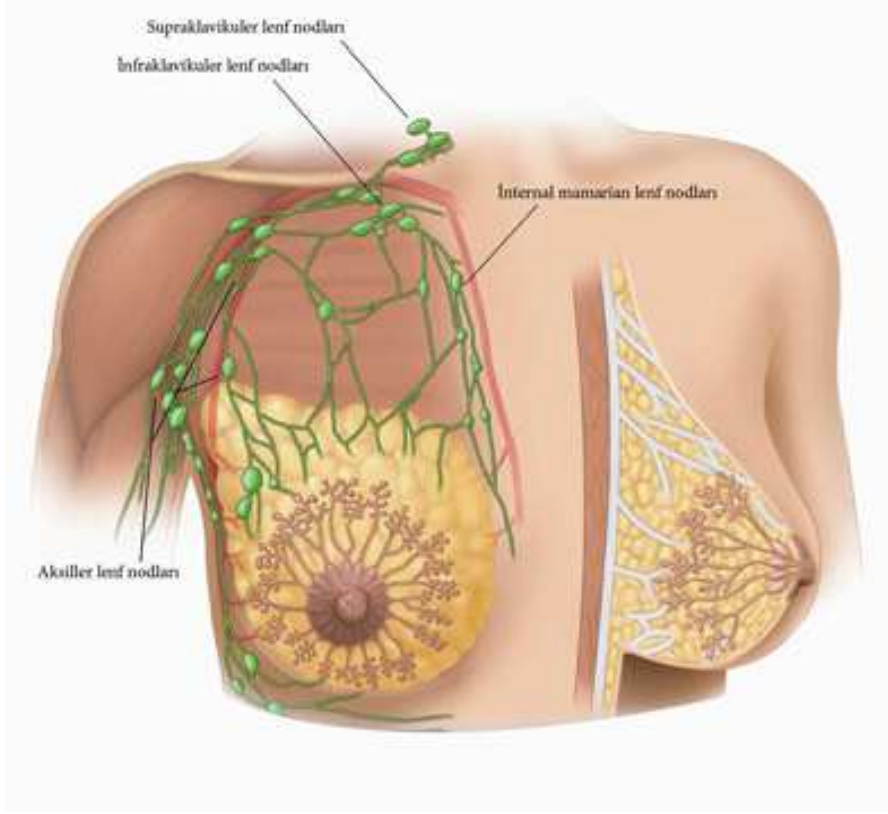
2- Eksternal mammaryan grup (anterior yâda pektoral grup): 4–5 lenf gangliyonundan oluşan bu grup pektoral minör kasının alt sınırı boyunca lateral torasik damarlara yakın olarak yerleşim gösterir. Lenf akımı bu lenf gangliyonlarından santral ya da subklavikuler lenf gangliyonlarına doğrudur.

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

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

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

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



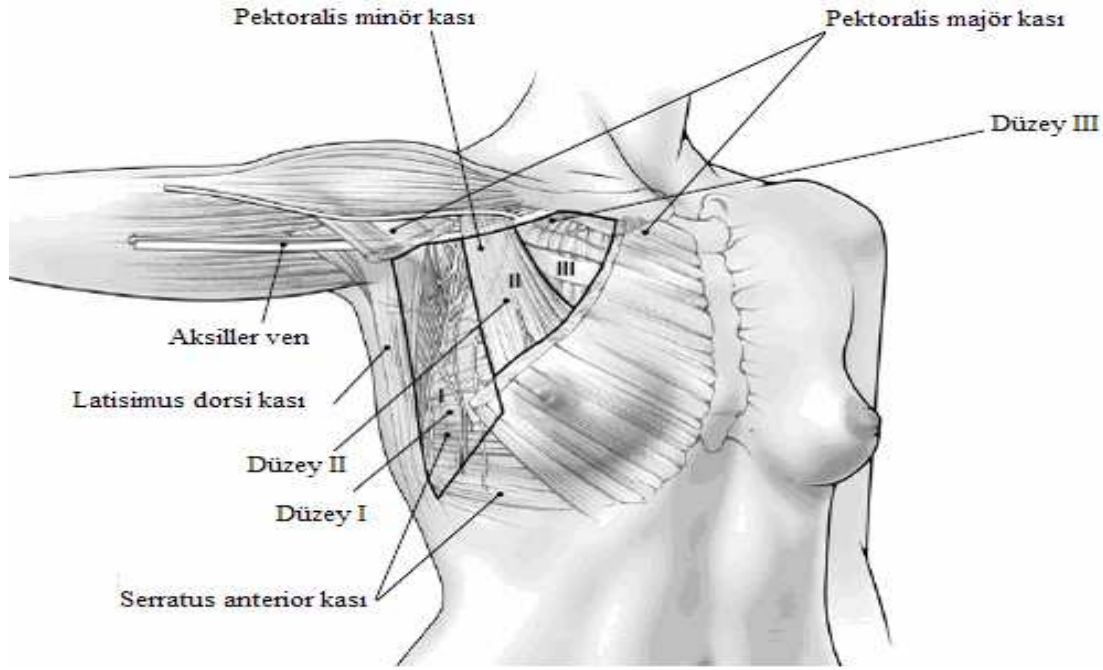
Şekil 2.3:memenin lenfatik sistemi

Ancak günümüzde en çok kullanılan ve gruplandırılması kolay olanı Berg tarafından yapılan ve aksiller lenf nodları seviye I,II ve III olmak üzere üçe ayrılan sınıflamadır(25)

I. seviye lenf nodları; m. pektoralis minörün lateral kenarının lateralinde yerleşen eksternal mammarian, skapular, aksiller ven ve santral aksiller grup lenf nodlarıdır.

II. seviye lenf nodları; m.pektoralis minör'ün arkasında yerleşen santral aksiller grup lenf nodlarıdır.

III. seviye lenf nodları; m. pektoralis minörün medial kenarının medialinde yerleşen subklavikular lenf nodlarıdır. M. pektoralis minörü çıkarmadan ya da kesmeden diseke edilmeleri zordur (şekil 2.5)



Şekil 2.4: aksiller lenfatik sistem

d. Memenin innervasyonu:

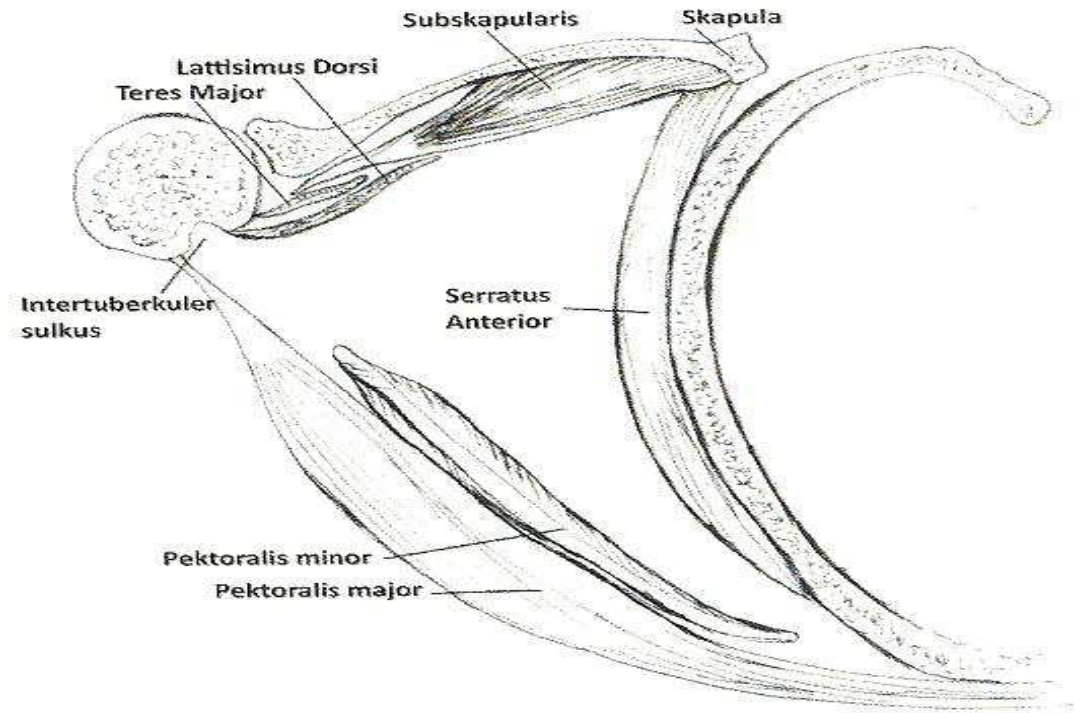
Memenin duysal inervasyonu başlıca 2.,3.,4.,5.,ve 6. interkostal sinirlerin anterior kutanöz dalları ile sağlanır (25-27). Bunlardan ikinci ve üçüncü interkostal sinirlerinin kutanöz dalları memenin üst bölümünün duysunu sağlarken, asıl duyu sinirleri dördüncü, beşinci ve altıncı interkostal sinir dallarıdır. Memenin superior bölümünde sınırlı bir alanın duysunu ise servikal pleksustan gelen dallar sağlar. Bunlar supraklavikuler sinirin anteromedial dallarıdır. Meme ve yüzeyindeki cilde sempatik sinir lifleri gönderen bu sinirlerin, damarlardaki kan akımı ve cildin ter bezlerinin sekretuar fonksiyonları üzerinde etkisi vardır. Memenin sekretuar fonksiyonları ise over ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır.

Aksiller disseksiyon sırasında genelde skapuler ve santral lenf nodlarından geçerek yol aldığı için torakodorsal sinirin korunması her zaman mümkün değildir. Özellikle dikkat edilecek sinir ise serratus anterior kasını inerve eden nervus torasikus longus'tur (Bell siniri). Aksiller disseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi serratus anterior'un felcine ve skapula alaata (kanat skapula) durumunun ortaya çıkmasına neden olur (26).

2.2.2. Aksilla Anatomisi

Aksiller çukur (fossa aksillaris) üçgen piramit biçimindedir. Piramidin üç yüzü ve aksillayı kapatan cildin oluşturduğu bir de tabanı vardır. Piramidin tepesinde serviko aksiller kanal adı verilen bir açıklık bulunmaktadır. Boyun bölgesinden gelerek kola giden damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Piramid şeklindeki aksillanın tabanını, hemen cildin altında bulunan aksiller fasya yapar.

Ön duvarını m. Pectoralis major ve minor ile fascia clavipectoralis yapar. Arka duvarı m.subscapularis, m.teres major ve m.latissimus dorsi oluşturur. Aksillanın iç duvarını m.serratus anterior ve interkostal kaslar oluşturur. Apeksi lig.costaclaviculare ile sonlanır. Burası aynı zamanda v.aksillaris'in toraksa girdiği ve v.subclavia olarak adlandırıldığı yerdir. Tabanı ise koltuk altı kıllı deri ve fascia axillaris tarafından kapatılmıştır. İçerisinde lenf nodüllerini barındıran gözeli yağ dokusu vardır.



Şekil 2.5: Aksillanın duvarları

Aksilla üst ekstremiteye giden büyük damarları ve sinirleri içerir. Bunlar ve aksillanın içerdiği diğer yapılar gevşek bir bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Damarlar ve sinirler aksiller kılıf adı verilen fasya tabakası içerisinde yer alırlar.

Aksiller arter aksilla içerisinde üç bölüme ayrılır:

Birinci bölüm: Pektoralis minör kasının medialinde yer alır, birinci ve ikinci interkostal aralıklar üzerinde kalan toraks duvarı bölümünün kanlanmasını sağlayan supreme torasik dalını verir.

İkinci bölüm: Pektoralis minör kasının posteriorundadır ve iki dalı vardır. Torakoakromial ve lateral torasik arter. Torakoakromial, akromial, klavikuler, deltoid ve pektoral dallarını verir. Lateral torasik arter ise pektoralis minör kasının lateral sınırından ve serratus anterior kasının yüzeysel sınırından geçer ve lateral mammaryen dallarını verir.

Üçüncü bölüm: Pektoralis minör kasının lateralinde bulunur. Bu bölümde aksiller arterin üç dalı vardır. Anterior ve posterior sirkumfleks humeral arterler ve subskapular arter. Subskapular arter, sirkumfleks skapular ve torakodorsal dallarını verir.

Aksiller ven ve dalları arterleri izlerler. Vena aksillaris Halsted ligamenti ile musculus latissimus dorsi tendonu arasında uzanır. Deltoid ve pektoralis majör kasları arasındaki oluktan geçen sefalik ven klavipektoral fasyadan geçtikten sonra aksiller ven ile birleşir. Aksilla diseksiyonunda üst sınır vena aksillaris'tir

2.3. FİZYOLOJİ

Meme glandı, parankimatöz doku, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir. Meme gelişmesi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortisol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir (27). Meme üzerine etkili bu hormonların etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Bazı hormonların insanda in vivo etkileri kesin değildir. Kesin olan östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını oluşturduğudur (25-27). Östrojenin meme üzerine etkisi sitoplazma ve çekirdekdeki reseptörlere bağlandıktan sonra görülür. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen hem de progesteron uyarır. Östrojen meme epiteli, özellikle de duktal epitelin

gelişiminde etkilidir (28).Progesteronun tek başına memeye etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiyasyonunda, lobülüs ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Prolaktin hipofizde yapılır. Hamileliğin son döneminde doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. Meme gelişiminin her safhasında önemlidir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Progesteronla birlikte lobülüs ve asinüs gelişmesini uyarır. Süt sekresyonunu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder.

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

2.4. MEME KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR

2.4.1 Kitle:

Kadınlarda görülen kanserler arasında meme kanseri ilk sırada yer alırken, kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (29).Meme kanseri genelde uzun ve sinsi bir seyre sahiptir.(30).Hastalığın çok önemli bir özelliği de heterojen karakterli oluşudur. Bu heterojenite gerek tanıda gerekse tedavi ve takipte daima göz önünde bulundurulmalıdır.

Meme kanserli kadınların %70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Hastaların % 33'ü memede palpe ettikleri kitle nedeniyle başvururlar. Tümör 1 mm³ hacme ulaştığında hematojen yolla yayılabilme yeteneği kazanır (31). Erken tanı konulan meme kanserinin 6- 10 yıllık bir geçmişinin olduğu düşünülmektedir. (32).

Kanser nedeni ile oluşan kitlelerin büyük çoğunluğu (% 49) üst-dış kadrandaır. Bunu % 17 ile santral kadranda takip eder, üst-iç kadranda % 16, alt dış kadranda % 12, alt-iç kadranda % 6'dır (33). Bu dağılım meme kadrandaının içerdiği meme dokusu ile paralellik gösterir. Meme dokusunun koltukaltı uzantısında da kansere rastlanır. Klinik ve laboratuvar kontrollerde bu bölge de göz önüne alınmalıdır. Kitle çoğu kez ağrısızdır ve kadın tarafından rastlantı sonucu bulunur. Kitle genelde serttir ve hareketsizdir; ancak etrafındaki meme dokusu ile birlikte hareket eder ve bu özelliği ile bir fibroadenomun hareketinden kolayca ayırt edilebilir. Daha çok kırklı yaşlardaki kadınlarda rastlanan medüller kanserler kenar ve yüzey düzgünlüğü ve mobil oluşları nedeni ile fibroadenomlara çok benzerler. Bu kanserleri

mamografik ve ultrasonografik özellikleri ile de fibroadenomlardan ayırt etmek mümkün olmayabilir. Müsinöz (kolloid) kanserler de bazen medüller kanserlere çok benzerler.

2.4.2 Meme başında ve cildinde çekinti:

Tümör Cooper bağlarını infiltre etmiş ise deri retraksiyonuna yol açar. Tümör lenf akımını yavaşlattığında ise meme derisinde portakal kabuğu (Peau D'orange) görünümünü kazandırır. Lenfatiklerin daha fazla tıkanması sonucu derinin beslenmesi bozulur, önce eritem oluşur ve zamanla beslenmesi daha da bozulan deride ülserasyonlar başlar. Memenin santral kadrındaki tümörlerde meme başı tümörün bulunduğu kadrana doğru çekilebilir.

2.4.3 Meme başından akıntı:

Meme kanserli kadınların yaklaşık % 10'unda ilk bulgu meme başında akıntı olmasıdır (34).Akıntının tek taraflı olması, kendiliğinden gelmesi, seröz ve/veya kanlı olması meme kanseri açısından daha anlamlıdır.

2.4.4 Meme başı ve areolada ekzematöz lezyon:

Meme kanserli hastaların % 2'si ise meme başı ve areolada ekzematiform bir lezyon ve erozyon, ileri dönemde ülserasyon bulguları ile klinik gösterir (35). Tariflenen bu lezyon Paget hastalığını akla getirmeli ve biyopsi yapılmalıdır.

2.4.5 Meme cildinde kızarıklık ve ödem:

Hastaların % 2-4'ü memede inflamasyon bulguları olan kızarıklık, kalınlaşma, ısı artışı, hassasiyet ile başvurabilir. Bu hastalarda inflamatuvar meme kanseri düşünülmelidir. Kesin tanı biyopsi ile konulmaktadır (36)

2.4.6 Memede ağrı:

Meme ağrısı oldukça sık görülen bir yakınmadır. Ancak meme kanserli hastalarda özellikle ilk dönemlerde ağrı yakınması yoktur (37).

2.5. MEME KANSERİ İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş, aile öyküsü, östrojen etkisi altında kalma süresi, hormonal tedavi alma öyküsü, benign meme hastalığı öyküsü, diyet ve çevresel faktörler gibi çok sayıda risk faktörü ile ilişkili olan meme kanserinin gelişiminde genetik yatkınlığın ve spontan mutasyonların da rol oynadığı bilinmektedir.

Yüksek risk;

- İleri yaş
- Geçirilmiş meme kanseri
- Kuvvetli aile hikayesi
- Biyopsi ile saptanan atipi ile birlikte proliferatif lezyon

Orta risk;

- Obezite (postmenopozal)
- Geçirilmiş over veya endometrium kanseri
- Göğüs üzerine radyasyon
- İlk gebelik yaşı >30 olması
- Hiç doğum yapmamış olmak
- Birinci derecede akrabada meme kanseri varlığı

Düşük risk;

- Alkol alımı
- Menarş yaşı 12 < olanlar
- Menopoz yaşı >55 olanlar

2.6. TANI**2.6.1. Meme Kanserinde Tarama:**

Amerikan Kanser Derneğine göre meme kanseri taramasında izlenecek yolu aşağıdaki gibi özetleyebiliriz. (38)

- * 20 yaş üstü kadınlarda her ay kendi kendini muayene,
- * 20-40 yaş arası kadınlarda her ay kendi kendini muayene ve 3 yılda bir klinik muayene,
- * 35 yaşında baseline mamografi,
- * 40-49 yaş arası kadınlarda her ay kendi kendini muayene, her yıl klinik muayene ve en az üç adet mamografi,
- * 50 yaş üstü kadınlarda her ay kendi kendini muayene, her yıl klinik muayene ve mamografidir.

2.6.2. Kendi Kendine Meme Muayenesi : (KKMM)

Kadınların, memelerini 'kendi kendine meme muayenesi' yöntemi ile kontrol etmeleri hem ucuz hem de risksiz bir yöntemdir. Mamografinin gelişmesi ve yaygınlaşmasından önce meme kanserinin büyük bir kısmı kadınlar tarafından saptanmakta idi. Dünyadaki birçok tıbbi organizasyon, meme kanserinin erken tanısını sağlamak için kendi kendine meme muayenesi yöntemini tavsiye etmektedir. Bu yöntemin kullanıldığı birçok tarama programında saptanan meme kanserlerinin, olmayanlardan daha düşük mortaliteye sahip oldukları tespit edilmiştir (38). KKMM yönteminde de bazı problemler vardır. Kadınların hepsi KKMM yöntemini aynı kalitede yapamamakta, terk etmekte hatta normal ve anormal yapıları fark edemediklerini ileri sürmektedirler. Bu sorunlar eğitimle giderilebilir.

2.6.3. Memenin Fizik Muayenesi :

Meme ca. taramasında fizik muayenenin önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Meme ca'nın erken belirlenmesi için Amerikan Kanser Derneği 20-40 yaşlarındaki asemptomatik kadınların her 3 yılda bir, 40 yaşından sonra ise her yıl memenin hekim tarafından fizik muayenesini önermektedir. Premenapozal kadınlar için fizik muayenenin hem yoğunluk hem de hassasiyet yönünden en uygun olduğu zaman menstruasyondan sonraki haftadır. (38)

2.6.4. Mamografi :

Mamografi, erken evrede meme kanserini saptayan ve asemptomatik kadınlarda taramada kullanılan memedeki kitleleri radyolojik olarak görüntüleyen en önemli tanı yöntemidir. Mamografi ile memedeki kitle elle hissedilebilecek boyuta gelmeden 2 yıl önce belirlenebilmektedir. (42) Kitlelerin elle hissedilemediği bu dönemde kanserin erken evrede olduğu ve henüz lenf tutulumunun olmadığı ifade edilmektedir. Mamografinin yalancı negatiflik oranı % 10-15 olmasına rağmen duyarlılığı % 85-90 olup oldukça yüksektir. Mamografide yanlış negatifliğin en sık sebebi yüksek meme yoğunluğudur. 35 yaş altındaki kadınların meme yoğunluğunun yüksek olması nedeniyle memedeki değişiklikleri belirlemede yetersiz kalabilen mamografinin 35 yaş üstü kadınlar için uygun bir yöntem olduğu belirtilmektedir. İlk mamografi uygulamalarında 1-4 rad doz kullanılırken bugünkü teknik ilerlemeler ile mamografi uygulamalarında 0,04-0,08 rad doz kullanılmakta ve bu da radyasyona bağlı kanser riskini en aza indirmektedir. 0,1 rad'lık dozun 35 yaş üstü kadınlarda milyonda 4 oranında kanser oluşturma riski yarattığı belirtilmektedir. (43)

Mamografi tarama amaçlı ve tanı amaçlı olarak kullanılmaktadır. Tarama amaçlı mamografinin en önemli faydası, meme kanserini erken safhada yakalayıp tedavi edilmesini sağlayarak bu hastalıktan olan ölümlerin azaltılabilmesidir. Uluslararası Kanser Araştırma

Merkezi (IARC) tarafından yapılan ve toplam 11 ülkeden 24 uzmanın katıldığı toplantı sonucunda, tarama amaçlı mamografinin meme kanserinden olan ölümlerin azaltılmasında oldukça etkili bir yöntem olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışma programı tarafından meme kanseri tarama programları değerlendirilmiş ve özellikle yaşları 50-69 arasında olan kadınların meme kanserinden olan ölümlerinin % 35,0 oranında azaltıldığına dikkat çekilmiştir. (44)

Mamografi raporlarındaki terminolojinin standardizasyonu, lezyonların standart kriterlere göre kategorizasyonu ve tarama mamografilerinde saptanan nonpalpabl lezyonların izlem protokollerinin belirlenmesi amacıyla “American College of Radiology” tarafından BIRADS sınıflaması (Breast Imaging Reporting and Data System) geliştirilmiştir (Tablo 2.1) BIRADS sınıflaması ile meme parankim yapısı ve saptanan lezyonlar tariflenir.

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

Tablo 1.1: BIRADS sınıflaması

Kategori 0: Mamografik değerlendirme yetersizdir. Tamamlanmamış inceleme anlamına gelir. Tarama mamografisi sonrası, ek bir mammografik teknik, dens meme yapısı nedeniyle başka bir görüntüleme yöntemi veya eski mammogramlarla karşılaştırma gerektiğinde kullanılmaktadır.

Kategori 1: Negatif

Yorum yapılacak bir bulgu yoktur. Memeler simetriktir; herhangi bir kitle, yapısal bozukluk veya kuşkulu kalsifikasyon yoktur.

Kategori 2: Benign bulgular

Negatif bir mamografidir. Ancak yorumlayan kişi tamamen benign olan bir lezyonu belirtmek isterse bu kategoriyi kullanır. Kalsifik fibroadenom, multipl sekretuar kalsifikasyonlar, yağ içerikli lezyonlar (yağ kisti, lipom, galatosel, karışık densiteli hamartomlar) gibi karakteristik görünümleri olan lezyonlar bu kategoride belirtilir. İntramammarian lenf nodu, implant, ameliyata bağlı yapısal bozulma da bu kategoride belirtilir. Malignite kuşkusu olan hiçbir bulgu yoktur.

Kategori 3: Benign olma olasılığı yüksek bulgu- Kısa aralıklarla takip önerilir.

Bu kategoride değerlendirilen bulgunun malign olma olasılığının çok düşük (<%2) olması gerekir. Takip süresi içinde değişiklik göstermemesi beklenir, ancak radyolog bu stabiliteyi göstermek ister. Kısa aralıklarla takibin güvenli ve yararlı olduğunu gösteren birçok çalışma vardır.

Benign olma olasılığı yüksek bir bulgu olarak 3 özel bulgu tanımlanmıştır.

*Kalsifiye olmamış keskin sınırlı solid kitle

*Fokal asimetri

*Küme yapmış yuvarlak (punktat) kalsifikasyon

Kategori 3 yorumu yapılmadan önce tüm ek incelemelerin yapılması gerekir. Ele gelen bir kitle olasılıkla benign olarak kabul edilmemelidir.

Bu kategorideki bir lezyon kısa aralıklarla (6 aylık) uzun dönemde (2 yıl ya da daha uzun) stabilitesi kanıtlanıncaya kadar takip edilmelidir. Eğer takip sırasında lezyonun boyutunda ve yaygınlığında değişiklik olursa biyopsi yapılmalıdır. Bu grup lezyonlarda bazen klinik veya hastaya bağlı nedenlerle takip yerine biyopsi de tercih edilebilir.

Kategori 4: Kuşkulu bulgu- Biyopsi önerilir.

Bu lezyonlar, kanserin karakteristik özelliklerini taşımazlar ancak malign olma olasılıkları kategori 3'den fazladır. Radyolog açısından biyopsi endikasyonu vardır. Biyopsi önerilen lezyonların büyük bir kısmı bu kategoride yer almaktadır. Bu kategori bazı merkezlerde, malign olma olasılıklarına göre 4A, 4B, 4C olarak alt gruplara ayrılarak kullanılmaktadır. 4A kanser şüphesi düşük, 4B orta derecede şüpheli, 4C ciddi şüpheli uyandıran ancak kanser için tipik olmayan lezyonlar için kullanılmaktadır.

Kategori 5: Büyük olasılıkla malign lezyon- Biyopsi ve uygun yaklaşım yapılmalıdır.

Bu lezyonların malign çıkma olasılığı çok yüksektir (>%95). Biyopsi ile histolojik tanı basamağı ayrı olarak yapılabileceği gibi, frozen ile çalışarak doğrudan ameliyat planlanabilir.

Kategori 6: Bilinen malignite- Uygun yaklaşım yapılmalıdır.

Bu kategori, biyopsi ile malignite tanısı konmuş ve kesin tedavi öncesi inceleme yapılacak hastalar için kullanılır.

BIRADS sistemine göre meme parankim yapısının tanımlanması:

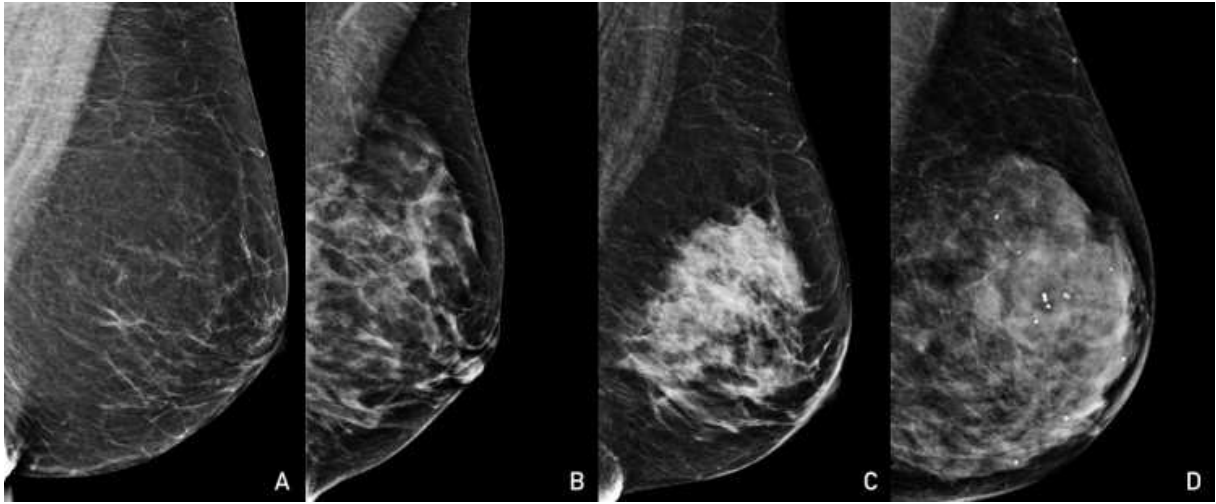
Tip 1 Yağ dokusundan zengin parankim yapısı. Bez dokusu yani glanduler doku tüm memenin % 25 'inden azdır.

Tip 2 Yağ ve fibroglanduler doku içeren meme yapısı. Bez dokusu memenin içinde seyrek ve dağınıktır ve tüm memenin % 25- 50 si bez glanduler dokudur.

Tip 3 Heterojen dens meme yapısı. Meme dokusu memenin içerisinde farklı alanlarda farklı yoğunluktadır ve tüm memenin % 51- 75' i glanduler dokudur.

Tip 4 Çok dens meme yapısı. Glanduler yapı tüm memenin % 75 ' inden fazladır.

Mamografinin duyarlılığı tip 1 ve tip 2 meme yapısında yüksek iken, tip 3 ve tip 4 memelerde duyarlılık daha sınırlıdır. (45)



Şekil 2.6: Mamografik yoğunluk tipleri (A=BI-RADS 1, B=BIRADS 2, C=BI-RADS 3, D=BI-RADS 4)

2.6.5.Meme Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, palpabl ve nonpalpabl lezyonların saptanması ve karakterizasyonu, klinik ve mamografik bulguların ileri değerlendirilmesi, girişimsel işlemlere kılavuzluk,

meme implantları ile ilişkili problemlerin değerlendirilmesinde önemlidir. Laktasyondaki kadınlarda, 30 yaş altı kadınlardaki palpabl kitlelerde, erkek memesi değerlendirmesinde ilk görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon kullanılmaması, ağrısız ve pratik olması, girişimsel işlemlerde kolaylık sağlaması gibi avantajları mevcuttur. USG' nin sınırlamaları ise uygulayıcıya bağımlılığı, mikrokalsifikasyonlar ve 5 mm' den küçük lezyonları göstermekte sınırlı olması ve uzun zaman gerektirmesidir.

Mamografik olarak normal dens memelerde yapılan 3860 olguluk bir çalışmada tarama USG' si ile saptanan kanser prevalansı % 0.25 bulunmuştur (46). Kullanıcı bağımlılığı, inceleme tekniğinin standardize edilmesi ve teknik olanaklar tarama sonografisinin başarısında önem kazanmaktadır.

2.6.6. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

Mamografi, meme US ve fizik muayene meme Ca'nın saptanması ve klinik meme anormalliklerini değerlendirmede temel modaliteler iken, çeşitli klinik durumlarda meme MRG ek görüntüleme modalitesi olarak günümüzde daha sık olarak kullanılmaktadır.

MRG endikasyonları: İmplantların değerlendirilmesi, mamografik ve sonografik olarak belirsiz lezyonların değerlendirilmesi, tek projeksiyonda görülen mamografik anormalliğin lokalizasyonu, fizik muayene ve mamografi bulgusu negatif olan ancak aksiller lenf nodu metastazları olan kadınlarda okült meme kanserini saptamak, ileri evre meme kanserinde neoadjuvan terapinin monitörizasyonu, MKC'nin takibi, meme ca. için yüksek riskli hastaların takibi sayılabilir.

İnvaziv meme kanserinde meme MRG, lezyon saptama ve evrelemede en duyarlı yöntem olup sensitivitesi %100'e yakındır. Ancak en önemli sınırlayıcılarından birisi de tüm mikrokalsifikasyonları göstermedeki duyarlılığının yetersiz olmasıdır.

2.6.7. Biyopsi

Memede oluşan lezyonların, özellikle meme kanserinin kesin tanısı ancak biyopsi ile konulabilir. Biyopsi çeşitlerini 6 sınıfa ayırabiliriz.

1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB): Pratik, ucuz ve komplikasyonları az bir yöntemdir. İnce kalibrasyonlu iğnelerle elde edilen örnek tanısal açıdan daha iyidir; ancak ince iğnelerle yoğun kistik sıvı aspire edilemeyebilir (47). Tanısal doğruluk oranı örnekleme kalitesine ve inceleyen sitopatoloğun deneyimine bağlı olarak %50–90 arasında değişir. Önemli dezavantajları; benign lezyonlarda spesifik tanı elde edilememesi, malign lezyonlarda ise in situ-invaziv kanser ayrımı ve evreleme yapılamaması, grade, reseptör durumu ve

onkogenlerin çoğunlukla belirlenememesidir. Yetersiz ve yanlış negatif tanı oranlarının yüksek olması da eleştirilmektedir (48). Perkütan biyopsi yöntemleri daha ucuz, daha az zaman alıcı ve daha az invazivdir, memede deformasyona neden olmaz ve sonraki mamografileri etkilemezler (49).

2. Tanı ve tedavi amaçlı kist aspirasyonu

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

4. Vakum destekli biyopsi: Nonpalpabl meme lezyonları ve mikrokalsifikasyonların tanısında giderek sıklığı artan bir biyopsi tekniğidir. VDB ile perkütan biyopsi tekniklerine göre daha büyük miktarlarda doku örnekleri elde edilmektedir (49). Bazen lezyonun tamamı dahi çıkarılabilir. Tek giriş tekniği sayesinde tru-cut biyopsiye göre daha fazla doku alması, histopatolojik tanı yetersizliğinin düşük olması, kozmetik bozukluğa yol açmaması, küçük lezyonların tamamen çıkarılabilmesi gibi avantajları vardır. Tüm iğne biyopsi yöntemleri arasında doğruluğu en yüksek (%99), buna karşın en pahalı olanıdır (50).

5. İnsizyonel biyopsi: Memede yer alan büyük lezyonlarda, tanıya varmak için, cerrahi yöntemle kitleden yeterli doku parçasının alınmasıdır. İnsizyonel biyopsi durumuna göre lokal ya da genel anestezi altında yapılabilir. Klinik olarak tümör düşünülüp neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda hem tanıyı kesinleştirmek hem de reseptör durumu ile prognozu etkileyen diğer parametreleri tayin için gerektiği kadar doku almak imkanı vardır. Parça çıkarılırken koter kullanılmamalıdır. Zira ısı, reseptörleri tahrip edebileceğinden reseptör tayini sağlıklı olmayabilir. Enflamatuvar kanser düşünülen durumlarda deriyi de içine alarak yapılacak insizyonel biyopsi başvurulacak tek yöntemdir.

6. Eksizyonel biyopsi: Bu biyopsi şeklinde kitlenin genellikle tümünün çıkarılması amaçlanır. Artık meme biyopsilerinde kitlenin belirli bir miktarının alınıp geri kalan kısmının bırakıldığı biyopsi şekli kullanılmamaktadır. Bu nedenle kuşkulu kitleden açık cerrahi ile biyopsi yapılacaksa kitlenin veya kuşkulu alanın tümü çıkarılmalıdır. Perkütan biyopsilerin açık biyopsilere göre bazı üstünlükleri vardır: İnvaziv olmaması, ucuz ve kolay uygulanabilir olması, komplikasyonlarının az olması, meme koruyucu cerrahiye daha uygun zemin

hazırlaması, kozmik sonuçlarının oldukça iyi olması önemli avantajlarından. Bu nedenlerle son on yılda açık meme biyopsilerinin sayısı azalmıştır. Perkütan biyopsiler güvenilirlik ve sonuçları açısından açık biyopsiler kadar etkilidir.

2.7. TÜMÖRÜN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

2.7.1. Primer Tümör Çapı

Tümör çapı aksiller lenf nodu metastazında bağımsız prediktif faktördür. Tümör büyüdükçe hastalık nüksünün arttığı ve klinik seyrin kötüleştiği birkaç çalışmada gösterilmiştir (51).Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır. Silverstein ve arkadaşlarının meme kanseri olan 1220 hastada yaptıkları araştırmada, tümör çapı ve aksiller lenf nodu metastazı varlığı ilişkisi değerlendirilmiş ve aksiller lenf nodu metastazı sıklığının 5 mm'nin altındaki tümörlerde %3,5 iken, 5–10 mm çapındaki tümörlerde %17'ye çıktığı bulunmuştur. Çalışmada tümör çapının hastalısız ve toplam sağkalım açısından da önemli bir prognostik etken olduğu bulunmuştur (52).

2.7.2. Lenfovasküler İnvazyon

Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesidir ve bu durumda da lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenf nodu metastazı görülme de lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametredir. İnvaziv karsinom çevresinde vasküler invazyon varlığı erken lokal rekürrens ve uzak metastazı öngören değerli bir bulgudur (53).

2.7.3. Aksiller Lenf Nodu Metastazı

ALND, meme ca'nın doğru olarak evrelendirilmesinde ve uygulanacak adjuvan tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Bu nedenle uzun süredir ALND meme kanseri cerrahi tedavisinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. ALND'na göre daha az invazif işlem olan SLNB nin önemi aksillanın durumunu göstermedeki güvenilirliğini belirleyen randomize-prospektif çalışmalar sayesinde arttı (54). Metastatik lenf nodu sayısındaki artış hastalık nedeniyle olan ölüm riskini arttırmaktadır. Klinik olarak aksillası pozitif olan hastaların %10-50'sinde aksiller lenf nodlarının reaktif olduğu, buna karşılık klinik olarak aksillası negatif olan hastaların %15-40'ında patolojik olarak aksiller lenf nodu metastazının olduğu saptanmıştır (55).

2.7.4. Tümörün Diferansiyasyon Derecesi

Grade patolojik değerlendirmenin standart bir parçasıdır ve hastalığın gidişini belirleyen güçlü bir belirteçtir (56). Tümör diferansiyasyon derecesinin belirlenmesinde birçok sistem olmasına karşın genellikle Scarff-Bloom Richardson (SBR) ve Fisher derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır. SBR pleomorfizm ve mitotik indekse önem verirken Fisher sisteminde nükleer derecelendirme, tübül veya gland formasyonu değerlendirilmektedir.

2.7.5. Tümörün Histopatolojik Sınıflandırılması: (57)

I-Epitelyal tümörler

A. Benign

1. İntraduktal papillom
2. Meme başı adenomu
3. Adenom
 - a) Tubuler
 - b) Laktasyon

B. Malign

1. Noninvaziv
 - a) İntraduktal (in situ duktal) karsinom
 - b) İn situ lobuler karsinom
2. İnvaziv
 - a) İnvaziv duktal karsinom
 - b) İntraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom
 - c) İnvaziv lobuler karsinom
 - d) Müsinöz karsinom
 - e) Medüller karsinom
 - f) Papiller karsinom
 - g) Tübüler karsinom
 - h) Adenoid kistik karsinom
 - i) Sekretuar (Jüvenil) karsinom
 - j) Apokrin karsinom

k) Metastatik karsinom

-Skuamöz tip

-İğsi hücreli tip

-Kartilaginöz ve osseöz tip

3. Meme başının Paget karsinomu

II. Mikst konnektif doku ve epitelyal tümörler

a) Fibroadenom

b) Filloides tümör

c) Karsinosarkom

III. Çeşitli tümörler

a) Yumuşak doku tümörleri

b) Deri tümörleri

c) Hematopoetik ve lenfoid doku tümörleri

IV. Meme displazisi/Fibrokistik hastalık

V. Tümöre benzer lezyonlar

a) Duktal ektazi

b) İnflamatuar psödötümör

c) Hamartom ve jinekomasti

2.7.5.1. Duktal Karsinoma In Situ (DCIS) :

Bazal membran invazyonu yapmamış intraduktal karsinomlardır. Daha çok postmenopozal kadınlarda görülürler ve tarama mamografilerin yaygınlaşmasıyla bugün meme malign hastalıklarının %30'unu teşkil etmektedir (58). Tedavi edilmediklerinde 10 yıllık izlemde DCIS tespit edilen bölgede %30-50 oranında invaziv duktal karsinom gelişir. Aksilla metastaz oranları %1-2 kadardır ve basit mastektomi ile %99 kür sağlansa da güncel yaklaşım, meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi minimal rekürrens riski ve kozmetik sonuç nedeniyle önerilmektedir (58) Değişik morfolojik türleri vardır, en sık görülenler; papiller, solid, kribriform, mikropapiller ve komedokarsinom alt gruplarıdır. İlk dördü nonkomedo olarak toplanır ve böylece iki başlık altında komedo ve nonkomedo olarak ayrılırlar. Komedokarsinom, oldukça büyük boyutlu (5 cm'yi aşan) ve en sık görülen tiptir.

Malignite potansiyeli diğer türlere göre daha yüksektir. Düşük östrojen reseptör pozitivitesi, artmış c-erbB-2 özellikleriyle daha agresif biyolojik özelliklere sahiptir (59).

2.7.5.2. Lobuler Karsinoma In Situ (LCIS):

Genellikle premenopozal kadınlarda başka nedenlerle yapılan biyopsilerde insidental olarak ortaya çıkar. Yaklaşık %30-40 oranında bilateral, %70 oranında multisentriktir (60). ER ve PR pozitif, c-erbB-2 negatif bulunur. Sadece biyopsi ile tedavi edilen olgularda 15 -20 yıl içerisinde yaklaşık %20-30 oranında karsinom gelişir. Gelişen invaziv karsinomların yaklaşık yarıya yakını karşı memededir, invaziv karsinomlar duktal ya da lobuler olabilir (61).

2.7.5.3. İnvaziv Duktal Karsinom:

Memenin en sık görülen, invaziv karsinomların %75'ini oluşturan kanser türüdür (61).

2.7.5.4. İnvaziv Lobüler Karsinom :

Multifokalite, multisentrisite ve bilateralite sıklığı invaziv duktal karsinoma göre daha yüksektir. Sitolojik özelliklerine göre ve infiltrasyon paterni farklı olan alt tipleri vardır. Bunlar klasik, alveolar, solid, pleomorfik ve mikst tiplerdir.

2.7.5.5. Müsinöz Karsinom:

Genellikle postmenopozal kadınlarda görülür ve meme karsinomlarının yaklaşık %1-6'sını oluşturur (61). Lenf ganglionu metastaz insidansı çok düşüktür.

2.7.5.6. Medüller Karsinom :

50 yaşından küçük kadınlarda daha sık görülür (60). Nekroz ve kanama sıktır. Makroskopik olarak fibroadenomla karışır, tümör hücreleri büyük ve pleomorfiktir.

2.7.5.7. Papiller Karsinom :

Genellikle in situ tümörlerdir. Daha çok postmenopozal kadınlarda görülür. Birçok olguda beraberinde papiller veya kribriform tipte DCIS vardır.

2.7.5.8. Tübüler Karsinom :

Sert kıvamlı, ortalama çapları 2 cm'den küçük, düzensiz sınırlı, iyi diferansiye ve prognozları iyi olan kanser türüdür.

2.7.5.9. Apokrin Karsinom:

Apokrin tipte epitelden oluşan ve çok seyrek görülen meme kanser tipidir.

2.7.5.10. Sekretuar(Jüvenil) Karsinom :

Özellikle ilk üç dekatta görülür, ilk iki dekatta görüldüğünde prognoz daha iyidir. Makroskopik olarak iyi sınırlı, vakuollü stoplazmalı görünüme sahiptir.

2.7.5.11. Adenoid Kistik Karsinom:

Sıklıkla subareolar bölgede kitle tarzında ortaya çıkar. Epitelyal ve myoepitelyal olmak üzere iki varyantı vardır, iyi prognoza sahiptir.

2.7.5.12. Metaplastik Karsinom:

Duktal karsinom ile metaplazik kısımlar arasında geçiş şekilleri vardır. Metaplastik karsinomlar genel olarak invaziv duktal kansere göre daha kötü prognoza sahiptirler (61).

2.7.5.13. Lipidden Zengin Karsinom :

Köpüksü sitoplazmalı hücreleri ile karakterize tümörlerdir. Lipid içeren hücrelerin tümörün en az %80'ini oluşturması gerektiği bildirilmektedir, prognozu kötü tümörlerdendir (61).

2.7.5.14. Paget Karsinomu :

Meme başında kısmen krutlu, egzamatoid lezyon şeklinde görülür. Tedavi ve prognoz tümörün invaziv olup olmadığına, boyutuna ve lenf ganglionların durumuna bağlıdır (61).

2.7.5.15. İnflamatuvar Karsinom :

Memede ödem, hiperemi ve hassasiyet ile karakterize tümörlerdir. Tümörün dermal lenfatiklere yaygın invazyonu bu görünüme neden olur. Hastaların çoğunda kötü diferansiye invaziv kanser şeklinde yapı vardır, tanı anında %75'inde aksiller lenf tutulumu vardır (60).

2.7.6. Östrojen, Progesteron Reseptörleri ve c-erb B2:

Östrojen reseptörü negatif olan tümörler, kötü diferansiye ve yüksek proliferasyon hızına sahiptirler ve hormonal tedaviye cevap vermezler. Yapılan çalışmalarda Östrojen Reseptörü (ER) (+) hastalarda ER (-) olanlara göre daha uzun bir hastaliksız sağkalım süresi olduğu gözlenmiştir. Nod negatif hastalarda progesteron reseptör (PR) durumunun belirleyiciliği net değildir. ER pozitifliği hastaliksız sağkalım için bir belirteç olarak görülmektedir.

Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren cerbB2, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neu onkogeninin hücre

proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğunu göstermiştir. Bu gen 17.kromozomda lokalizedir. c-erb B2 pozitifliği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak sağkalımda bir azalma ile c-erb-B2 pozitifliği arasında bir ilişki mevcuttur. c-erb-B2 'nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (62). Ayrıca konservatif tedaviden sonra gelişen lokal nüks ile c-erb-B2 ilişkisi araştırılmış, lokal nüks oranının c-erb-B2 pozitif tümörlerde negatiflere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (63). C-erb-B2 ekspresyonunun lokal nüks, hastalısız sağkalım, aksiller lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu ve meme kanserlerinde negatif bağımsız prognostik faktör olabileceğini belirten çalışmalar vardır

2.8. EVRELEME

Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır (64). T; tümör büyüklüğünü, N; bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu, M; ise uzak metastazları gösterir.

TNM SINIFLAMASI :

Primer Tümör: T

Tx: Değerlendirilemeyen primer tümör

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: İn situ karsinom

Tis(DCIS): Duktal karsinoma in situ

Tis(LCIS): Lobüler karsinoma in situ

TİS(Paget): Meme başında Paget hastalığı (primer başka tümör yok)

T1: En büyük çapı ≤ 2 cm tümör

T1mic: En büyük çapı $\leq 0,1$ cm (mikroinvaziv tümör)

T1a: Tümör çapı $> 0,1$ cm ancak $\leq 0,5$ cm

T1b: Tümör çapı $> 0,5$ cm ancak ≤ 1 cm

T1c: Tümör çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm

T2: Tümör çapı > 2 cm ancak ≤ 5 cm

T3: Tümör çapı > 5 cm

T4: Boyutu ne olursa olsun, göğüs duvarı veya cilde direkt yayılan tümör

T4a: Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

T4b: Ödem, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri, portakal kabuğu görünümü

T4c: T4a + T4b

T4d: Enflamatuvar karsinom

Bölgesel lenf nodları: N

Nx: Değerlendirilemeyen nodal tutulum

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Hareketli ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı

N2: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial nodal metastaz

N2a: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı

N2b: Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial nodal metastaz

N3: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı

N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

N3b: Klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

N3c: Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Bölgesel lenf nodları: pN

pNx: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

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

pN0(i+): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, immünohistokimyasal olarak pozitif, ancak tümör infiltrasyon alanı ≤ 2 mm

pN0(mol-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR negatif

pN0(mol+) Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR pozitif

pN1mi: Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı $> 0,2$ mm ancak ≤ 2 mm

pN1: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryal lenf nodunda mikrometastaz

pN1a: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu

pN1b: Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryal lenf nodunda mikrometastaz

pN1c: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik ve/veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryal lenf nodunda mikrometastaz

pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulumu olmaksızın internal mammaryal lenf nodlarında klinik ve radyolojik olarak görüntülenebilen tutulum

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2 mm

pN2b: Aksiller tutulum olmaksızın internal mammaryal lenf nodlarında klinik + radyolojik olarak belirgin tutulum

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak belirgin internal mammaryal lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammaryal lenf nodu metastazı + 3' ten fazla aksiller lenf nodu metastazı

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

pN3b: Klinik + radyolojik olarak belirgin internal mammaryal lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammaryal lenf nodu metastazı + 3' den fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3c: Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak metastaz: M

Mx: Değerlendirilemeyen uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

EVRE 0	T _{is} , N0, M0
EVRE I	T1, N0, M0
EVRE IIA	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0
EVRE IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
EVRE IIIA	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
EVRE IIIB	T4, herhangi bir N, M0 Herhangi bir T, N3, M0
EVRE IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

Tablo 2.2. Meme Kanserinde Evreleme Sistemi

TNM sınıflamasında aynı grupta olan tümörler farklı klinik seyirler gösterebilmektedir. Hastalığın prognozu ve tedaviye verdikleri cevap farklı olabilmektedir. TNM sisteminin meme Ca tedavi planlarındaki rolünün geçerliliğini yitirmeye başlaması alternatif çözüm

arayışına yolaçtı. Ayrıntılı moleküler analiz ile prognozun tahmininin güçleneceği, bireye özgü tedavi modellerini geliştirileceği çalışmalara yönelinildi. İlk kapsamlı ve çığır açan girişim 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (65). Daha sonraki çalışmalarla şekillenerek gen ekspresyon profillerine göre; birbirinden farklı patolojik ve klinik özellikler gösteren ve yaşam süreleri açısından da farklı olan 5 ana grup tanımlandı.(65,66)

1.Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif): Luminal hücre benzeri grubunun hepsi ER pozitifdir. Luminal A grubu en fazla ER ekspresyonu gösteren tümörlerdir. En sık görülen ve rekürrens oranının düşük olduğu gruptur.

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

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

4. Basal-like/bazal/bazaloid (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği): Bazal hücre benzeri grubun %95'i ER negatifdir ve %91'i yüksek grade'dir (67).

5. Null tip veya sınıflandırılmayanlar

Luminal hücre benzeri kanserlerin daha uzun sağ kalım oranları, bazal hücre benzeri ve HER2+ tümörlerin ise birden fazla ajanla yapılan neoadjuvan tedaviye daha yüksek oranda patolojik tam yanıt verdikleri gösterilmiştir (67,68).

2.9.MEME KANSERİNDE TEDAVİ:

2.9.1. Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

2.9.1.1. Radikal Mastektomi:

Tarihsel önemi dışında uygulama alanı olan bir tedavi yöntemi değildir. Girişim, tüm meme dokusu, pektoralis major ve minör kası ile birlikte aksiller dokunun çıkarılması esasına dayanır. Kol ödemi, flep nekrozu ve hematoma fazla olması, rekonstrüksiyonun uygun olmaması nedeniyle günümüzde, cerrahları radikal mastektomiden uzaklaştırmıştır.

2.9.1.2. Modifiye Radikal Mastektomi:

İlk kez 1948'de Patey ve Dyson tarafından yapılmıştır (69). Pektoralis majör ve minor kasları korunurken level 1 ve 2 koltuk altı lenf diseksiyonu ile birlikte tüm meme dokusu ve pektoral majör kasının fasyasının çıkarılması esasına dayanır. Rekonstrüksiyon için uygun olması, morbiditenin düşük olması, kozmetik yönden iyi sonuçlar vermesi, ameliyat süresinin kısa olması nedeniyle giderek radikal mastektominin yerini almıştır.

Modifiye radikal mastektomi endikasyonları:

- 1- Evre I-II tümörlerde
- 2-Evre III tümörlerde (ancak m.pektoralis majör'e fikse olmayan ve kitlesel aksiller metastazı olmayanlarda)
- 3- Değişik kadranlarda hastalığın mamografik olarak saptanması durumlarında
- 4- Konservatif tedavi ile emniyetli sınır sağlanamayan lezyonlarda
- 5- Büyük tümör, ancak küçük memeye sahip olanlarda
- 6- Hastanın tercih etmesi durumunda
- 7-Gerek tümör büyüklüğü, gerekse lokalizasyon bakımından, tümör çıkarıldıktan sonra kozmetik yönden uygun şeklin sağlanamaması durumunda
- 8- Tümörün yaygın intraduktal komponenti olması
- 9- Postoperatif dönemde hastayı takip etme zorluğunun olması
- 10-Radyoterapiye kontrendike bir durumun olması (hamilelik, ileri akciğer hastalığı)
- 11- Tümörün 5 cm'den büyük olması
- 12- Memeye daha önceden radyoterapi yapılmış olması
- 13- Ciddi kollajen bir hastalığın varlığı
- 14-Multifokal, multisentrik lezyonların olması ve mamografide diffüz mikrokalsifikasyonların bulunması hallerinde modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılabilir.

2.9.1.3.Simple Mastektomi

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

Simple mastektomi (SM) endikasyonları:

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

2.9.1.4. Profilaktik Mastektomi:

Endikasyonları (70);

A) Meme kanseri olmayan hastalarda bilateral profilaktik mastektomi endikasyonları;

- Bilateral multifokal DCIS varlığı
- Tek taraflı DCIS veya LCIS ile birlikte karşı memede atipik duktal hiperplazi (ADH)
- Bilateral ADH ve premenopozal 1.derece meme kanserli akraba
- Bilateral orta ve yüksek riskli proliferatif meme dokusu ve 2 veya daha fazla 1. Derece akrabada premenopozal bilateral meme kanseri bulunması
- Yukarıdaki seçeneklerden birisi ile birlikte BRCA-1 gen mutasyon varlığı

B) Meme kanserli hastalarda karşı memeye profilaktik mastektomi endikasyonları;

- Diğer memede DCIS, LCIS veya ADH varlığı
- Bir veya daha fazla birinci derece akrabada meme kanseri varlığı
- Bu iki faktörün birlikte olması

2.9.1.5. Subkutan Mastektomi:

Estetik görünüm için meme derisi ve memebaşı areola kompleksinin bırakılarak sadece deri altı meme dokusunun meme alt kısmından girilerek çıkarılması yöntemidir. Daha çok profilaktik mastektomi için kullanılır.

2.9.1.6. Kurtarma (Salvage) Mastektomi:

Kurtarma mastektomisi daha önce koruyucu tedavi yapılmış hastalarda nüks veya aynı memede yeni kanser geliştiği zaman yapılır. Eğer, ilk tedavide aksiller diseksiyon veya aksillaya radyoterapi uygulanmış ise girişim total mastektomi şeklinde yapılır.

2.9.1.7. Meme Koruyucu Cerrahi:

MKC, memenin bütünlüğünün korunması ve tümörlü dokunun çevre sağlam dokuyla birlikte çıkarılmasını amaçlar. Meme koruyucu cerrahi lumpektomi, segmental rezeksiyon, kadranektomi ve tilektomi tekniklerinin hepsine birden verilen ortak addır.

-Segmentel Mastektomi: Tümör üzerindeki küçük deri parçası ve tümör dokusu ile etrafında sağlam cerrahi sınır sağlayacak meme dokusunun çıkarılmasıdır.

-Lumpektomi: Meme kanseri en az 1 cm'lik bir temiz cerrahi sınır elde etmeye yetecek kadar normal görünümlü meme dokusuyla birlikte eksize edilir.

-Kadranektomi: Tümörün bulunduğu meme kadranının üzerindeki deri ve altındaki pektoral faysa ile çıkarılmasıdır.

-Tiletomi: Kitlenin etrafındaki meme dokusuyla birlikte geniş şekilde çıkarılmasıdır.

MKC kararı verilirken göz önünde bulundurulması gereken önemli hususlar:

- 1- Hastanın tercihi
- 2- Tıbbi nedenler
- 3- Kozmetik sonuçlar
- 4- Hastanın yaşı
- 5- Tümörün boyutu ve sayısı
- 6- Aksiller lenf nodlarının durumu
- 7- Histopatolojik bulgular
- 9- Mamografik bulgular
- 10- Postoperatif radyoterapi
- 11- Adjuvan kemoterapi ve hormonoterapi

Meme koruyucu cerrahi tedavinin gelişmesindeki en önemli etken, mastektominin hastalar tarafından reddedilmesi olmuştur. Gerek sistemik tedavideki ve radyoterapideki gelişmeler, gerekse erken tanı olanaklarının artışı ile meme koruyucu cerrahi tedaviye uygun olguların oransal olarak artışı da rol oynamıştır. MKC yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlanması yapılması standart bir uygulamadır. MKC sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalıma olan katkısı randomize çalışmalarla gösterilmiştir(71,72).

2.9.1.8. Mastektomi Sonrası Komplikasyonlar

A) Erken komplikasyonlar

a) Pnömotoraks: İnterkostal aralıkta kanama kontrolü yaparken paryetal plevranın delinmesi sonucu oluşur.

b) İnfeksiyon: Enfeksiyona hazırlayıcı etken olarak ileri yaş, uzun süren drenaj, kötü beslenme, diyabet ve seroma sayılabilir. Etken olarak en çok stafilokok ve streptokoklara rastlanmaktadır.

c) Cilt nekrozu: Yara kenarı ve fleplerde görülebilir. Neden olarak cilt fleplerinin ince olarak hazırlanması, ameliyat sonrası flepler üzerine sıkı bandaj ve diyabet sayılabilir.

d) Seroma (Lenfösel): Mastektomi sonrası sık görülen komplikasyonlardan biridir.

e) Sinir hasarı: N. Thoracicus longus' un kesilmesi skapula alata oluşmasına, N. Toracodorsalis' in kesilmesi kolun addüksiyon ve iç rotasyon hareketlerinde kısıtlanmaya neden olur.

B) Geç komplikasyonlar

a) Lenfödem: Mastektomi sonrası % 4-30 oranında görülür.(73) Lenfödem oluşumunda koltuk altına radyoterapi alması, aksillar venin çıplak bir şekilde diseke edilmesi, enfeksiyon gelişmesi, lenfatik venöz bağlantıların azlığı neden olarak gösterilebilir.

b) Post mastektomi ağrı: İnterkostobrakial sinirin kesilmesine bağlı olarak göğüs duvarında ağrı hissedilir, bazen sinir ucunda nörinom gelişir.

2.9.1.9. Cerrahi Uygulanmayan Hastalar :

Meme kanseri varlığında hastalık bazen inoperabl kabul edilir ve bu durumda hastaya radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir. Ancak tedavide iyi yanıt alınan hastalarda daha sonra cerrahi yöntem uygulanabilir, bu nedenle günümüzde inoperabl teriminden çok kürabilite kavramı daha çok kullanılmaktadır.

Columbia Sınıflamasına Göre İnoperabilite Kriterleri (74)

- Meme derisinin 1/3'den daha fazlasını tutan ödem,
- Satellit deri nodülleri,
- İnflamatuvar tipte meme kanseri,
- Kanıtlanmış supraklaviküler lenf nodu metastazı,
- Parasternal tümör nodülleri,
- Kol ödemi,
- Uzak metastazlar,
- Lokal yayılıma ait kötü bulgulardan en az 2 veya daha fazlasının olması
 - Deri ülserasyonu,
 - Meme derisinin 1/3'ten daha azını tutan ödem,

- Tümörün göğüs duvarına solid fiksasyonu,
- Aksillada boyu 2.5 cm ve üzerindeki çapta lenf nodlarının varlığı,
- Aksiller lenf nodlarının cilde veya derindeki yapılara fiksasyonu olarak belirtilmiş

2.9.1.10. Aksiller Değerlendirme

Aksiller değerlendirme meme kanseri tedavisinin ayrılmaz bir ögesidir. Aksiller değerlendirmenin amacı:

- 1-Prognostik değerlendirme
- 2-Evreleme
- 3-Tedavi planlaması
- 4-Lokal kontrolü sağlamak
- 5-Olası sağkalım etkisidir.

Meme kanserinde aksillanın durumu en önemli prognosik faktördür (67,68).On yıllık sağkalım nod negatif hastalarda %70, 1-3 lenf nodu pozitif olanlarda % 40 ve 4 ve daha fazla lenf nodu pozitifliği olanlarda %20 olarak saptanmıştır (75).Lenf nodlarında tutulum olması ve tutulan lenf nodu sayısı adjuvan kemoterapi ve RT'ye karar vermekte kullanılan prognostik faktörlerdir. Aksillada metastatik lenf nodu saptandığında bu lenf nodlarının çıkarılması hastalığın lokal kontrolü açısından çok önemlidir.

Aksiller değerlendirmenin amaçları dikkate alındığında, bu amaçla kullanılacak yöntemin sahip olması gereken özellikler de kendiliğinden şekillenmektedir. Kullanılacak yöntem aksilladaki lenf nodlarının durumunu doğruluk oranı çok yüksek olacak biçimde ortaya koyabilmeli ancak mortalite, morbidite ve maliyeti düşük olmalıdır. Aksiller değerlendirme amacıyla klinik değerlendirme, mamografi, aksiller USG, PET, immünosintigrafi, sampling, ALND, SLNB gibi yöntemler kullanılmıştır. Fizik muayene sonucunda yapılan klinik evrelendirmede tümör içermediği düşünülen lenf nodlarının % 22-45'inde patolojik inceleme sonucunda metastatik oldukları saptanmıştır. Başka bir çalışmada fizik muayene sonucunda yanlış pozitiflik oranı %27, yanlış negatiflik oranı %39 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak klinik muayene tek başına aksiller değerlendirme yapmakta yetersiz ve güvenilmezdir. Aksillanın USG ile değerlendirilmesinde aksiller lenf nodu metastazı için duyarlılığı %56-72 arasında, özgüllüğü ise % 70-90 arasında değişmektedir (76).PET ise lezyon boyutu küçüldükçe güvenilirliğini yitirmektedir. Radyolojik yöntemlerin hiç birisi lenf nodlarının histolojik incelemesi kadar etkin ve doğru sonuçlar vermemektedir.

Aksiller değerlendirme yöntemleri:

Günümüzde histolojik araştırmaya dayalı ALND ve SLNB aksiller değerlendirmede kullanılan rutin yöntemlerdir. ALND'un neden olduğu komplikasyonlar ve morbidite nedeniyle gereksiz ALND'u engelleyecek morbiditesi düşük aksiller değerlendirme yöntemi arayışları devam etmektedir.

a.Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND):

Günümüzde ALND klinik ve radyolojik olarak aksillası pozitif olan, SLNB sonucunda lenf nodu metastazı saptanan ve SLNB başarısız olan hastalarda uygulanmaktadır. Zaman içinde ALND endikasyonlarının sınırlandırılması yanında diseksiyon genişliği de düzey 1-2-3'den düzey 1-2 haline dönüştürülmüştür. En sık tutulan lenf nodları düzey I'de yer alırlar. Aksillası pozitif olan hastaların %90'dan fazlasında düzey I lenf nodlarında tutulum vardır. Bu hastaların % 60'ında ise sadece düzey I'de tutulum söz konusudur.Düzye I-II ALND ile lokal nüks oranları oldukça düşüktür (77).Aksillanın durumunun sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için en az 10 lenf nodunun çıkartılması önerilmektedir (78).

NSABP - 04'e göre ALND'nun gecikmiş olarak yapılması erken yapılmasına göre sağkalımı anlamlı olarak etkilememekte ve lokorejyonel kontrolde ise hafif bir artış sağlamaktadır (55).ALND'un lenf nodu tutulumu olan hastalarda lokal nüksü azalttığı bildirilmiştir (79).

ALND komplikasyonları:

Komplikasyonlar omuz hareketlerinde kısıtlılık, kolda ödem, ağrı, hissizlik-karınalanma hissi ve güçsüzlüktür (80). ALND sonrası uzun dönem sekeller arasında hayat kalitesini en fazla bozan kolda lenfödemdir. Lenfödem hastanın hayatının herhangi bir döneminde, minör bir travmanın tetiklemesi ile gelişebilir. ALND genişliğinin, pozitif lenf nodu sayısının ve radyoterapi yapılıp yapılmadığının komplikasyon oranlarını etkilediği ileri sürülmektedir. ALND genel anestezi gerektirir, dren kullanılması gerekir, ağrı ve omuz hareketlerinde kısıtlılık nedeniyle normal hayata dönüş gecikir. ALND sırasında gelişen cerrahi komplikasyonlar ise aksiller ven yaralanması, trombozu ve aksillada yer alan sinirlerde yaralanmalardır.

b. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi :

ALND klasik olarak hastalığın evrelendirilmesi, prognoz tayini, lokal tümör kontrolünü sağlamak ve adjuvan tedaviye yön vermek amacıyla uygulanmaktadır. T1/T2

tümörü olan hastaların yaklaşık olarak %70'inde ALND'nu sonrası histopatolojik inceleme negatif olmaktadır (81).Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki SLNB gibi daha konservatif girişimler sayesinde de aksillayı doğru olarak evrelendirmek mümkün olmaktadır.

Aksillası negatif olan hastalarda ALND lokal nüks ve sağkalım açısından avantaj sağlamamaktadır. ALND'dan daha az invazif bir yöntem olan SLNB bu sayede aksiller değerlendirmede yerini almıştır. Düzey 3'de skip metastaz oranı %2-3 olduğu içindüzey 1-2 ALND yapılanlarda yalancı negatiflik oranı % 2-3'dür. SLNB yalancı negatiflik oranı da % 2-5 arasındadır (82).

Sentinel lenf nodu primer tümörden ayrılıp lenfatik dolaşıma katılan hücrelerin ilk ulaştığı lenf nodu ya da lenf nodu grubudur (83).İşlem sadece bu lenf nodu grubunun çıkarılmasını içermektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisinde amaç özetle; primer tümörün drene olduğu ilk lenf nodunu doğru olarak tespit etmek, cerrahi olarak çıkarmak, metastaz olup olmadığını doğru olarak saptamak, metastaz yoksa diseksiyonu sonlandırmaktır. SLN pozitif gelenlerde ise tamamlayıcı ALND yapılmaktadır.

SLNB için kullanılan yöntemler:

Vital boyalar: Primer tümör çevresine, subareolar veya areola etrafına enjekte edilen boyanın tümör hücreleri ile aynı lenfatik yolu kullanarak aynı lenf noduna ulaşması ve SLN'nu gözle görünebilecek şekilde boyaması esasına dayanır.

Radiofarmasötikler: Primer tümör, areola çevresi ya da biyopsi kavitesi çevresine enjekte edilen radiofarmasötik lenfatik dolaşıma girip SLN'nda tutulur. İntraoperatif Gamma prob yardımıyla radyoaktivitenin en yüksek saptandığı aksiller lenf nodu bölgesi SLN olarak kabul edilir ve çıkarılır.

SLNB komplikasyonları:

SLNB'den sonra kolda hissizlik, ağrı, lenfödem ve omuz ekleminde hareket kısıtlılığı gibi yakınmalarının gelişme olasılığı vardır. Ancak ALND'a oranla daha az olduğu gösterilmiştir ve hastaların günlük hayata uyumu daha kolay olmaktadır.

2.9.2. Meme Kanserinde Radyoterapi

Meme Ca'nın multimodel tedavisinde radyoterapi, primer tedavi veya adjuvan tedavi olarak önemli bir yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir. Bu durum, hem MKC, hem de mastektomi sonrası yapılan radyoterapi için geçerlidir. Evre I ve evre II meme kanserlerinin meme koruyucu cerrahi

tedavisinde postoperatif radyoterapi ile birlikte, radikal cerrahi tedavilerle benzer oranda toplam sağkalım olasılığı bildirilmektedir.(84)

2.9.3. Meme Kanserinde Kemoterapi:

Evre I-III meme kanseri ameliyatı sonrası adjuvan kemoterapi kullanılmasını belirleyen parametreler, aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, yaş, menopozal durum, östrojen, progesteron reseptör durumu ve tümörün grade derecesidir.

2.9.4. Meme Kanserinde Endokrin Tedavi

a) Antiöstrojen tedavi:

İyi diferansiye duktal ve lobüler invaziv kanserlerin %90'dan fazlasında hormon reseptörleri saptanır. Tamoksifen en sık kullanılan antiöstrojen ilaçtır. Antiöstrojen etkisini sitozoldeki ER'üne bağlandıktan sonra meme dokusuna östrojen girişini engeller. Özellikle hormon duyarlı erken evre meme kanserinde cerrahi sonrası adjuvan tedavi ve ileri evre meme kanserinde palyatif amaçlı olarak kullanılmaktadır (85).

Tamoksifen kullanımının uzun vadeli ender görülen riski endometrium kanseridir. Bu yüzden tamoksifen tedavisi genellikle 5 yıl sonra kesilir. Önceden antiöstrojene maruz kalan kadınlarda tavsiye edilen ikinci seçenek hormon tedavileri ise, menopoz sonrası kadınlar için aromataz inhibitörleri, menopoz öncesi kadınlar için progestinler, androjenler ya da yüksek dozda östrojen yer alır (86).

b) Aromataz İnhibitörleri:

Aromataz enzimi; androjen, androstenedion ve testesteronu östrojene çeviren bir enzimdir. Bu nedenle aromataz inhibitörleri meme kanseri tedavisinde kullanılır (87). Premenopozal kadınlarda over hiperstümlasyonuna neden olduklarından kullanılmazlar. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta ve hem de tamoksifenden daha etkin gözükmektedir (88).

c) Östrojenler:

ER'lerini işgal ederek östrojen etkisini azaltır. Uzun süre farmakolojik dozda kullanılması sıvı retansiyonu, tromboembolik komplikasyonlarda artma, stres inkontinans ve çekilme kanamalarına neden olduğu için günümüzde kullanılmamaktadır.

d) Androjenler:

Androjen reseptörlerini işgal ederek östrojen ve etkisinde azalmaya neden olurlar, östrojenden daha az etkilidir.

e) Progestinler:

Progestinlerin anti-tümör etkisi tamamıyla anlaşılacakla beraber, ER ve PR azalmasına katkı sağladığı, östrojen üretiminde baskılanma yarattığı ve artmış östrojen döngüsüne sebep olduğu belirtilmektedir (89).

f) Antiprogestinler:

Progesteron östrojen kadar meme epitelinin proliferasyonunu stimüle eder, bu etkisi nedeniyle antiprogesteron tedavisinin meme kanseri tedavisinde etkili olduğu düşünülmüştür.

2.9.5. Anti-HER2/neu Antikor Tedavisi

Her-2/neu eksprese eden tümörü olan hastalarda kanser diğer hastalara göre daha agresif seyretmektedir, ayrıca hastalısız sağ kalım da kısadır (90). ilk FDA onayı almış ilaç olan Trastuzumab, Her-2/neu proteinine karşı geliştirilen bir murin-insan kimerik monoklonal antikordur. Her-2/neu aşırı ekspresyonu olan meme kanseri olan hastalar antikor tedavisi (trastuzumab) eklenmesinden yarar görürler (91).

III. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde 2005 ve 2014 yılları arasında meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve hastanemizde mamografi filmi çekilmiş olan 467 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaş altı hastalar, erkek hastalar ve mamografi sonuçlarında standardizasyon sağlamak amacıyla hastanemizde mamografi filmi çekilmeyen hastalar dahil edilmedi.

Hastanemizde çekilen mamografi filmleri iki yönlü standart mamogramları (mediolateral oblik ve kraniokavdal) içermektedir. Mamografi filmleri deneyimli radyologlar tarafından değerlendirilerek mamografik meme yoğunlukları Amerikan Radyoloji Koleji tarafından 1993 yılında mamografi bulgularının raporlanmasında kullanılan terminolojiyi standardize etmek amacıyla kabul edilen ‘ ‘ Breast Imaging Reporting and Data System ‘ ‘ (BI-RADS) tanımlama sistemi ile 4 grupta değerlendirildi.

Hastaların demografik bilgileri, hastanemizde çekilmiş olan mamografi sonuçları ve ameliyat piyesi patoloji sonuçları detaylı olarak incelendi. Hastaların yaşı, aile öyküsü, menapoz durumu tümörlerin histolojik tipi, boyutu, grade'i, lenfovasküler invazyonu , östrojen ve progesteron reseptörlerinin durumu, c-erb-B2 pozitifliği detaylı olarak incelenerek kaydedildi. Hormon reseptör durumu ve c-erb-B2 pozitifliğine göre hastalar Luminal A (hormon reseptör pozitif, c-erb-B2 negatif) ,Luminal B (hormon reseptör pozitif, c-erb-B2 pozitif) , triple negatif (hormon reseptör negatif, c-erb-B2 negatif) , Her2 overekspresyonu (hormon reseptör negatif, c-erb-B2 pozitif) olmak üzere 4 subgruba ayrıldı.

Hastaların değerlendirilen özellikleri, patoloji raporları ve radyoloji raporları bilgilerinin olduğu hasta kayıtlarından ve OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sistemi (Nucleus) kayıtlarından elde edilmiştir.

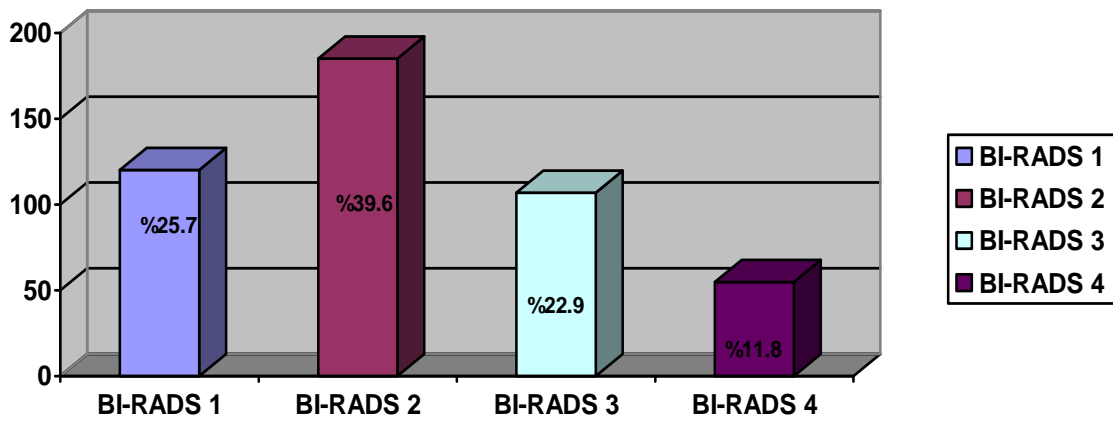
İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Karşılaştırılacak değişkenler Statistical Program for Social Science (SPSS) 15.0 versiyonu programından yararlanılarak bilgisayara kaydedildi. Kategorik olan veriler sayı, yüzde olarak ifade edilirken ölçümle elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, nümerik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Meme kanseri nedeniyle hastanemizde ameliyat edilen ve hastanemizde mamografi filmi çekilmiş olan toplam 467 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların meme yoğunlukları BI-RADS tanımlama sistemine göre tip 1 yağ dokudan zengin meme, tip 2 yağ ve fibroglanduler doku içeren meme, tip 3 heterojen dens meme yapısı ve tip 4 çok dens meme yapısı olmak üzere 4 ana gruba ayrılarak incelendi.

Çalışmamıza dahil edilen 467 hastanın meme yoğunlukları BI-RADS tanımlama sistemine göre sınıflandırıldığında 120 (%25.7) hasta BI-RADS 1, 185 (%39.6) hasta BI-RADS 2, 107 (%22.9) hasta BI-RADS 3 ve 55 (%11.8) hasta da BI-RADS 4 kategorisinde bulunmaktaydı.



Grafik.4.1:hasta dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların ortanca yaşı 50 (23-87), ortalama yaşı 51.23 (SS=12.05) olarak hesaplandı. Hastalar 40 yaş altı, 40-49 yaş arası, 50-59 yaş arası, 60 yaş ve üstü olmak üzere yaşlarına göre 4 gruba ayrıldı ve mamografik yoğunluklarına göre karşılaştırıldı. Hastaların 79'u (%16.9) 40 yaş altında, 154'ü (%32.9) 40-49 yaş arası, 121'i (%25.9) 50-59 yaş arası, 113'ü (%24.1) 60 yaş ve üzerindeydi. 40 yaş altındaki hastaların 10'u (%12.7) BI-RADS 1, 21'i (%26.6) BI-RADS 2, 26'sı (%32.9) BI-RADS 3, 22'si (%27.8) BI-RADS 4 meme yapısında iken 60 yaş ve üstünde ki hastaların 53'ü (%46.9) BI-RADS 1, 44'ü (%38.9) BI-RADS 2, 12'si (%10.6) BI-RADS 3, 4'ü (%3.5) BI-RADS 4 meme

yapısında tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel çalışmada yaşla birlikte meme yoğunluğunun azaldığı görüldü ve anlamlı bulundu. ($p<0.01$, tablo 4.1)

Yaş	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	Toplam	p
40 yaş altı	10 (% 12.7)	21 (% 26.6)	26 (% 32.9)	22 (% 27.8)	79	< 0.01
40-49y	25 (% 16.2)	63 (% 40.9)	42 (% 27.3)	24 (% 15.6)	154	
50-59y	32 (% 26.4)	57 (% 47.1)	27 (% 22.3)	5 (% 4.1)	121	
60 yaş ve üstü	53 (% 46.9)	44 (% 38.9)	12 (% 10.6)	4 (% 3.5)	113	
Toplam	120	185	107	55	467	

Tablo 4.1: Yaş grupları ve mamografik yoğunluk karşılaştırması.

Hastalar menapoz durumuna göre premenapozal ve postmenapozal olarak ikiye ayrıldı. Hastaların 173' ü (% 37.1) premenapozal, 294'ü(% 62.9) postmenapozal dönemdedi. Premenapozal dönemdeki hastaların % 13.3'ü BI-RADS 1, %34.1'i BI-RADS 2, %31.8'i BI-RADS 3, %20.8'i BI-RADS 4 meme yapısındayken, postmenapozal dönemdeki hastaların %33'ü BI-RADS 1, %42.9'u BI-RADS 2, %17.7'si BI-RADS 3 ve %6.5'u BI-RADS 4 meme yapısındadır. Yapılan istatistiksel çalışmada premenapozal dönemdeki meme kanseri vakalarının meme yoğunluklarının postmenapozal dönemdeki hastalara göre daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.01$, tablo 4.2)

Menapoz	BI-RADS 1	BI-RADS 2	BI-RADS 3	BI-RADS 4	Toplam	p
Postmenapozal	97 (%33)	126 (%42.9)	52 (%17.7)	19 (%6.5)	294	<0.01
Premenapozal	23 (%13.3)	59(%34.1)	55 (%31.8)	36 (%20.8)	173	
Toplam	120	185	107	55	467	

Tablo 4.2: Menapoz durumu ve mamografik yoğunluk karşılaştırması.

Hastalar 1. veya 2. derece yakınlarında meme kanseri öyküsü olması durumuna göre aile öyküsü pozitif ve aile öyküsü negatif olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 68 (%14.5) hastanın 1. veya 2. derece yakınında meme kanseri öyküsü varken 399 (%85.5) hastada aile öyküsü mevcut değildi. Aile öyküsü olan hastaların 16'sın da (%23.5) meme yapısı BI-RADS 1, 26'sı (%38.2) BI-RADS 2, 17'si (%25) BI-RADS 3, 9'u (%13.2) BI-RADS 4 olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel çalışmada aile öyküsünün meme yoğunluk grupları arasında fark göstermediği bulundu. (p=0.92, tablo 4.3)

Aile öyküsü	BI-RADS 1	BI-RADS 2	BI-RADS 3	BI-RADS 4	Toplam	p
Aile öyküsü (+)	16 (%23.5)	26 (%38.2)	17 (%25)	9 (%13.3)	68	0.92
Aile öyküsü (-)	104(%26.1)	159 (%39.8)	90 (%22.6)	46 (%11.5)	399	
Toplam	120	185	107	55	467	

Tablo 4.3: Aile öyküsü ve mamografik yoğunluk karşılaştırması.

Çalışmaya katılan hastaların patoloji raporları incelenerek patoloji tiplerine göre sınıflandırıldı. Buna göre 467 hastanın 409'unu (%87.5) invaziv duktal karsinom, 17'sini (%3.6) invaziv lobuler karsinom, 21'ini (%4.4) duktal karsinoma instu ve kalan 20'sini de (%4.2) diğer patolojik tipler (papiller ca. , nöroendokrin ca. ,apokrin ca. , musinöz ca. , lobuler karsinoma instu) oluşturmaktaydı. Yapılan istatistiksel çalışmada patolojik tiplerin mamografik yoğunluklar arasında bir fark oluşturmadığı görüldü. (p=0.33, tablo 4.4)

Patoloji	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	Toplam	p
İnvaziv duktal ca.	108 (% 26.4)	161 (% 39.4)	92 (% 22.5)	48 (% 11.7)	409	0.33
İnvaziv lobuler ca.	3 (% 17.6)	8 (% 47.1)	6 (% 35.3)	0 (% 0)	17	
Duktal karsinoma instu	2 (% 9.5)	8 (% 38.1)	6 (% 28.6)	5(% 23.8)	21	
Diğerileri	7 (% 35)	8 (% 40)	3 (% 15)	2 (% 10)	20	
Toplam	120	185	107	55	467	

Tablo 4.4: Patolojik tanı ve mamografik yoğunluk karşılaştırması

Çalışmamıza katılan hastaların patoloji raporları incelenerek tümör boyutları belirlendi. İnsitu karsinomları hariç tutarak kalan 446 invaziv kanser vakasını TNM sınıflamasına uygun olarak T 1, T 2 ve T 3 tümör şeklinde sınıflandırdık ve mamografik yoğunluklarla karşılaştırdık. 446 invaziv meme kanseri hastasının 235 'i (%52.6) T 1 tümör, 188'i (%42.1) T 2 tümör, 23'ü (% 5.1) T 3 tümör boyutlarına uygun olduğu belirlendi. Yapılan istatistiksel çalışmada tümör boyutunun mamografik yoğunluklar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü. (p=0.56, tablo 4.5)

Tümör boyutu	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	Toplam	p
T 1	65 (%27.6)	79 (%33.6)	61 (%25.9)	30 (%12.7)	235	P=0.056
T 2	50 (%26.5)	85 (%45.2)	37 (%19.6)	16 (%8.5)	188	
T 3	3 (%13)	13 (%56.5)	3 (%13)	4 (%17.4)	23	
Toplam	118	177	101	50	446	

Tablo 4.5: Tümör boyutu ve mamografik yoğunluk karşılaştırması

Çalışmaya katılan hastaların patolojik tümör gradeleri incelendi. Hastaların 54'ü (%11.5) grade 1, 241'i (%51.6) grade 2, 172'si (%36.8) grade 3 olarak belirlendi. Yapılan istatistiksel çalışmada tümör grade'nin mamografik yoğunluk grupları arasında fark göstermediği bulundu. (p=0.23, tablo 4.6)

Grade	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	Toplam	p
Grade 1	10 (%18.5)	18 (%33.3)	16 (%29.6)	10 (%18.5)	54	0.28
Grade 2	67 (%27.8)	91 (%37.8)	57 (%23.7)	26 (%10.8)	241	
Grade 3	43 (%25)	76 (%44.2)	34 (%19.8)	19 (%11)	172	
Toplam	120	185	107	55	467	

Tablo 4.6: Tümör grade'i ve mamografik yoğunluk karşılaştırması

Çalışmaya katılan hastaların patoloji raporları incelenerek lenfovasküler invazyon pozitif ve lenfovasküler invazyonu negatif olmak üzere iki grup oluşturuldu. Hastaların 208'inin (%44.5) lenfovasküler invazyonu mevcut iken 259'unun (%55.4) lenfovasküler invazyonu yoktu. Lenfovasküler invazyonu (+) olan hastaların 56'sı (%26.9) BI-RADS 1, 83'ü (%39.9) BI-RADS 2, 46'sı (%22.1) BI-RADS 3, 23'ü (%11.1) BI-RADS 4 meme yapısında iken lenfovasküler invazyonu (-) olan hastaların 64'ü (%24.7) BI-RADS 1, 102'si (%39.4) BI-RADS 2, 61'i (%23.6) BI-RADS 3, 32'si (%12.4) BI-RADS 4 meme yapısında olduğu belirlendi. Yapılan istatistiksel çalışmada lenfovasküler invazyonun mamografik yoğunluk grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı bulundu. (p= 0.92, tablo 4.7)

Lenfovasküler invazyon (lvi)	BI-RADS 1	BI-RADS 2	BI-RADS 3	BI-RADS 4	Toplam	p
Lvi (+)	56 (%26.9)	83 (%39.9)	46 (%22.1)	23 (%11.1)	208	0.92
Lvi (-)	64 (%24.7)	102 (%39.4)	61 (%23.6)	32 (%12.4)	399	
Toplam	120	185	107	55	467	

Tablo 4.7: Lenfovasküler invazyon ve mamografik yoğunluk karşılaştırması.

Çalışmamıza katılan hastalar hormon reseptör pozitiflikleri ve c-erb-B2 (her/2-neu) pozitifliklerine göre 4 ana grupta toplanarak incelendi. Buna göre 255 hasta (%54.6) luminal A (hormon reseptör pozitif, c-erb-B2 negatif), 105 hasta (%22.4) luminal B (hormon reseptör pozitif, c-erb-B2 pozitif), 56 hasta (%11.9) triple negatif (hormon reseptör negatif, c-erb-B2 negatif) ve 51 hasta (%10.9) her2 overekspresyonu grubuna dahil oldu.

Luminal A (+) olan 255 hastanın 76'sı (%29.8) BI-RADS 1, 105'i (%41.2) BI-RADS 2, 49'u (%19.2) BI-RADS 3, 25'i (%9.8) BI-RADS 4 meme yapısındaydı. Çalışmamızda luminal A pozitifliği düşük mamografik yoğunluğu olan hastalarda daha fazla görülmüş ve yapılan istatistiksel çalışmada luminal A reseptör yapısının mamografik yoğunluk grupları arasında anlamlı bir ilişki oluşturduğu tespit edilmiştir. (p= 0.02, tablo 4.8)

Luminal A	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	Toplam	p
Pozitif	76 (%29.8)	105 (%41.2)	49 (%19.2)	25 (%9.8)	255	0.02
Negatif	44 (%20.8)	80 (%37.7)	58 (%27.4)	30 (%14.2)	212	
Toplam	120	185	107	55	467	

Tablo 4.8: Luminal A ve mamografik yoğunluk karşılaştırması.

Luminal B (+) olan hastaların 20'si (%19) BI-RADS 1, 42'si (%40) BI-RADS 2, 26'sı (%24.8) BI-RADS 3, 17'si (%16.2) BI-RADS 4 meme yapısındaydı. Yapılan istatistiksel çalışmada luminal B grubunun mamografik yoğunluk grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı bulundu. (p=0.189, tablo 4.9)

Luminal B	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	Toplam	p
Pozitif	20 (%19)	42 (%40)	26 (%24.8)	17 (%16.2)	105	0.189
Negatif	100(%27.6)	143 (%39.5)	81 (%22.4)	38 (%10.5)	362	
Toplam	120	185	107	55	467	

Tablo 4.9: Luminal B ve mamografik yoğunluk karşılaştırması

Triple negatif olan hastaların 13'ü (%23.2) BI-RADS 1, 21'i (%37.5) BI-RADS 2, 13'ü (%23.2) BI-RADS 3 ve 9 'u (%16.1) BI-RADS 4 meme yapısında olup yapılan istatistiksel çalışmada triple negatiflik mamografik yoğunluk grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır. (p=0.747 ,tablo 4.10)

Triple (-)	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	Toplam	p
Triple (-)	13 (%23.2)	21 (%37.5)	13 (%23.2)	9 (%16.1)	56	0.747
Triple (-) değil	107(%26)	164 (%39.9)	94 (%22.9)	46 (%11.2)	411	
Toplam	120	185	107	55	467	

Tablo 4.10: Triple negatiflik ve mamografik yoğunluk karşılaştırması

Her2 overekspresyonu grubunda olan 51 hastanın 11'i (%21.5) BI-RADS 1, 17'si (%33.3) BI-RADS 2, 19'u (%37.2) BI-RADS 3, 4'ü (%7.8) BI-RADS 4 meme yapısında tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel çalışmada Her2 overekspresyonu grubunun mamografik yoğunluk grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. (p=0.07, tablo 4.11)

Her2 overeksp.	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	Toplam	p
Pozitif	11 (%21.5)	17 (%33.3)	19 (%37.2)	4 (%7.8)	51	0.07
Negatif	109(%26.2)	168 (%40.3)	88 (%21.1)	51 (%12.2)	416	
Toplam	120	185	107	55	467	

Tablo 4.11: Her2 overekspresyonu ve mamografik yoğunluk karşılaştırması

Yaş	<0.01
Menopoz	<0.01
Aile öyküsü	0.92
Patolojik tipi	0.33
Patolojik tümör evresi (boyut)	0.06
Grade	0.28
Lenfovasküler invazyon	0.92
Luminal A	0.02
Luminal B	0.189
Triple negatiflik	0.747
Her2 overekspresyonu	0.07

Tablo 4.12: Mamografik yoğunluklar arasındaki değişkenler

V. TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda mamografik olarak yüksek yoğunluğa sahip kadınların aynı yaştaki düşük yoğunluğa sahip kadınlara göre meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 2- 6 kat arasında artış göstermektedir. Bu risk mamografik olarak meme yoğunluğunun belirlenmesinden sonra en az 10 yıl devam etmektedir. (92- 96) McCormak ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir meta-analizde mamografik yoğunluk yüzdesinin > %75 olduğu kadınlarda yoğunluk yüzdesinin < %10 olanlarla karşılaştırıldığında meme kanseri riskinin 4- 5 kat yüksek olduğu bulunmuştur. (97) Her ne kadar bu güçlü ilişki kısmen çok yoğun memelerde tümör tespitinde artan zorluklarla açıklanabilse de aynı zamanda kollajen ve stromal büyüme faktörlerinin stimulusları altında artmış proliferasyonla da ilişkili olabileceği belirtilmiştir. (98)

Çalışmamıza katılan meme kanseri tespit edilmiş 467 hastanın %25.7'si BI-RADS 1 meme yoğunluğunda iken %39.6 sı BI-RADS 2, %22.9'u BI-RADS 3, %11.8'i ise BI-RADS 4 meme yoğunluğunda tespit edilmiştir. Marina Pollan ve arkadaşlarının (99) İspanya'da yapmış oldukları çalışmada tespit edilmiş meme kanseri vakalarının %43.2'si BI-RADS 1 iken BI-RADS 2 meme yoğunluğu %32, BI-RADS 3 %18.3 ve BI-RADS 4 %5 oranında görülmüştür. Vanja Tesic ve arkadaşlarının (100) Hırvat toplumunda yapmış oldukları bir çalışmada ise BI-RADS 1 oranı %38.5 iken BI-RADS 2 oranı %45.1, BI-RADS 3 ve BI-RADS 4 ün toplam oranı ise %16.3 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza katılan hastalarda mamografik olarak yüksek yoğunluğa sahip kadınların benzer çalışmalara oranla daha fazla olması bölgesel özelliklere bağlanabilir.

Yapılan çalışmalar ilerleyen yaşla birlikte mamografik yoğunluğun azaldığını göstermiştir.(92) Çalışmamızda 40 yaş altındaki meme kanserli hastaların %12.7'si BI-RADS 1 ,%27.8'i BI-RADS 4 meme yapısında iken 60 yaş ve üzerinde ki hastaların %46.9'u BI-RADS 1, %3.5'u BI-RADS 4 meme yapısında görülmüştür. Çalışmamıza katılan hastalarda ileri yaş grubundaki meme kanseri olgularının meme yoğunluğunun daha düşük olduğu, daha genç yaş gurubundaki hastaların ise meme yoğunluğunun daha yüksek olduğu görülmüş ve anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan hastaları menapoz durumlarına göre premenapozal ve postmenapozal dönem olarak ikiye ayırdık ve mamografik yoğunluklar ile karşılaştırdık. Hastaların %37'sinin premenapozal ve %63'ünün postmenapozal dönemde olduğu görüldü. Marina Pollan ve arkadaşlarının (99) yaptığı çalışmada ise benzer bir şekilde meme kanserli hastaların %37'1'i premenapozal , %62.9'u postmenapozal dönemdeydi. Menapoz durumuna

göre mamografik yoğunlukları karşılaştırdığımızda premenapozal dönemdeki hastaların %13.3'ü BI-RADS 1, %34.1'i BI-RADS 2, %31.8'i BI-RADS 3, %20.8'i BI-RADS 4 meme yoğunluğunda olup postmenapozal dönemdeki hastaların %33'ü BI-RADS 1, %42.9'u BI-RADS 2, %17.7'si BI-RADS 3 ve %6.5'u BI-RADS 4 meme yoğunluğunda olduğu görülmüştür. Yaptığımız karşılaştırma sonucunda ise premenapozal dönemde görülen meme kanseri hastalarının meme yoğunluklarının postmenapozal dönemdeki hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ve anlamlı bulundu.

Çalışmamıza katılan hastaların dosyaları detaylı olarak incelendi ve aile öyküleri değerlendirildi. Hastalar 1. ve/veya 2. derece yakınlarında meme kanseri olması durumuna göre aile öyküsü var (+) ve aile öyküsü (-) olmak üzere 2 gruba ayrılarak mamografik yoğunluklarla karşılaştırıldı. Çalışmamızda 1. ve 2. derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olan hastalar %14.5 oranında iken aile öyküsü olmayanlar %85.4 oranındaydı. Vanja Tesic ve arkadaşlarının (100) yapmış olduğu çalışmada ise 1. ve 2. derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olan hastalar % 18.6 iken, ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan hastalar %81.3 oranında görülmekteydi. İki sonucun birbirine yakın olduğu görüldü. Çalışmamızda aile öyküsü (+) olan hastalarda BI-RADS 1 meme yoğunluğu %23.5 oranında iken BI-RADS 2 %38.2, BI-RADS 3 %25, BI-RADS 4 %13.3 oranında görülmüştür. Aile öyküsü olan ve olmayan hastaları mamografik yoğunluklar ile karşılaştırdığımızda ise aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamıza katılan hastaları histopatolojik tiplerine göre sınıflandırdığımızda invaziv duktal karsinom %87.5, invaziv lobuler karsinom %3.6, duktal karsinoma insitu %4.4 ve diğerleri (apokrin ca., meduller ca., papiller ca., metaplastik ca.,nöroendokrin ca.) %4.2 oranında görülmüştür. Meme kanserinin histopatolojik tipleri incelendiğinde literatürde en sık invaziv duktal karsinom (%70-80) görülmektedir.(101) Çalışmamızda ise invaziv duktal karsinom %87.5 oranında görülmüş ve literatür ile uyumlu bulunmuştur. İnvaziv lobuler karsinom görülme sıklığı ise literatürde %2-15 arasında değişmektedir.(102) Çalışmamızda invaziv lobuler karsinom %3.6 oranında görülmüş olup literatür ile uyumludur. Geçmişte duktal karsinoma insitu görülme oranı %3-5 arasında değişirken günümüzde mamografik tarama yöntemlerinin yayılmasıyla birlikte bu oran %16'lara kadar çıkmaktadır.(102) Çalışmamızda ise duktal karsinoma insitu görülme oranı %4.4 olup literatürün altında kalmıştır. Olgularımızı seçerken yalnızca hastanemizde mamografisi bulunan hastaları dahil etmemiz bölgemizdeki insitu karsinom oranının düşük çıkmasına sebep olmuş olabilir. Marina Pollan ve arkadaşlarının (99) yapmış olduğu çalışmada meme kanseri olguları invaziv kanserler ve duktal karsinoma insitu olarak ayrılmış ve mamografik yoğunluğun patolojik

subtipler arasında benzer bir etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda ise histopatolojik tipler invaziv duktal karsinom, invaziv lobuler karsinom, duktal karsinoma insitu ve diğerleri şeklinde ayrılmış ve mamografik yoğunluklar ile karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızın sonucunda da patolojik subtiplerin meme yoğunlukları arasında fark oluşturmadığı görülmüştür.

Çalışmamıza katılan hastaların patoloji raporlarını inceleyerek tümör boyutlarını belirledik. İnsitu karsinom vakalarını hariç tutarak kalan 446 invaziv meme kanseri olgusunun tümör boyutlarını TNM sınıflamasına uygun şekilde T 1 tümör (tümör çapı 2 cm ve altında), T 2 tümör (tümör çapı 2 cm'den başlayan 5 cm ve altında), T 3 tümör (tümör çapı 5 cm'in üstünde) şeklinde sınıflandırdık. Meme yoğunluğu yüksek olan kişilerde tümör boyutunun daha ileri evrelerde tespit edilebileceğini düşünerek tümör boyutu ve mamografik yoğunluğu karşılaştırdık. T 1 tümörlerin %61.2'sinde BI-RADS 1 ve BI-RADS 2, %38.6'sında BI-RADS 3 ve BI-RADS 4 meme yapısı görülürken T 3 tümörlerin %69.5'inde BI-RADS 1 ve BI-RADS 2, %30.4'ünde BI-RADS 3 ve BI-RADS 4 meme yapısı görülmüştür. Çalışmamızda beklentilerimizin aksine tümör boyutu ve mamografik yoğunluklar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Mamografik yoğunluğu yüksek olan hastalarda tümör tespitinin zor olmasından dolayı tümörün tespit anında gradenin daha yüksek olabileceğini düşünerek çalışmamıza katılan hastaların mamografik yoğunluklarını tespit edilen tümörün histolojik gradeleri ile karşılaştırdık. Çalışmamızda grade 1 tümörlerin %18.5'inin BI-RADS 1, %33.3'nün BI-RADS 2, %29.6'nın BI-RADS 3 ve %18.5'nin BI-RADS 4 olduğu buna karşılık grade 3 tümörlerin %25'nin BI-RADS 1, %44.2'nin BI-RADS 2, %19.8'nin BI-RADS 3 ve %11'nin BI-RADS 4 olduğu görüldü. Beklentilerimizin aksine grade 1 tümörlerde meme yoğunluğu yüksek olan BI-RADS 3 ve BI-RADS 4 grubunun grade 3 tümörlere oranla daha fazla olduğu görüldü. Çalışmamız sonucunda tümör grade'i ve mamografik yoğunluk arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

Hastaların patoloji raporları incelenerek lenfovasküler invazyon durumuna göre sınıflandı. Çalışmamıza katılan hastaların %55.4'ünde lenfovasküler invazyon negatif, %44.6'sında lenfovasküler invazyon pozitif olduğu görüldü. Lenfovasküler invazyon (+) olan hastalarda BI-RADS 1 meme yoğunluğu %26.9, BI-RADS 2 %39.9, BI-RADS 3 %22.1, BI-RADS 4 %11.1 oranında görülürken lenfovasküler invazyonu (-) olan hastalarda BI-RADS 1 %24.7, BI-RADS 2 %39.4, BI-RADS 3 %23.6, BI-RADS 4 meme yoğunluğu ise %12.4 oranında görülmüştür. Lenfovasküler invazyon durumuna göre meme yoğunlukları gruplarının birbirine çok yakın değerlerde olduğu görüldü. Hastaların lenfovasküler invazyon

durumu ve mamografik yoğunluklarını karşılaştırdığımızda ise lenfovasküler invazyonun mamografik yoğunluklar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı.

Çalışmamıza katılan hastaları östrojen/ progesteron reseptör pozitifliği ve c-erb-B2 pozitifliğine göre luminal A, luminal B, triple negatif ve her2 overekspresyonu olmak üzere 4 alt gruba ayırarak inceledik. Hastaların %54.6'sının luminal A tümör olduğu görüldü. Diğer subtipler ise sırasıyla luminal B %22.4, triple negatif tümörler %11.9 ve her2 overekspresyonu %10.9 oranında görüldü. Daha önce yapılmış olan bazı çalışmalarda temel olarak östrojen/progesteron reseptörü pozitif olan meme kanseri hastalarında mamografik yoğunluğun daha düşük olduğu ileri sürüldü.(103-105) Bizde bölgemizde tespit edilen meme kanseri hastalarının mamografik yoğunluklarını reseptör yapılarına göre belirlenen subtiplerle karşılaştırdık.

Luminal A tümörler tüm meme kanserlerinin %30'unu oluşturmaktadır ve en sık görülen subtiptir.(106) Çalışmamızda ise luminal A tümörler tüm meme kanseri vakalarının %54.6'sını oluşturmaktadır. Bu oran literatürün üzerinde olup bölgemizde de en sık görülen subtiptir. Marina Pollan ve arkadaşlarının (99) yapmış olduğu çalışmada luminal A kategorisi ve mamografik yoğunluk arasında güçlü bir bağ bulunmuştur. Bu çalışmaya göre düşük mamografik yoğunluğu olan hastalarda luminal A tümör görülme ihtimalinin daha yüksek olduğu ve istatikselsel olarak da anlamlı olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda luminal A tümörlerin %29.8'i BI-RADS 1, %41.2'si BI-RADS 2, %19.2'si BI-RADS 3 ve %9.8'i BI-RADS 4 meme yapısındadır. Luminal A tümörleri ve mamografik yoğunlukları karşılaştırdığımızda diğer çalışmalarla uygun olarak düşük meme yoğunluğu olan BI-RADS 1 ve BI-RADS 2 kategorilerinde daha sık olarak görülmüş ve istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur.

Luminal B tümörler tüm meme kanserlerinin %20'sini oluşturmaktadır.(106) Bizim çalışmamızda ise %22.4 oranında görülmüş olup literatürle uyumludur. Çalışmamızda luminal B tümörlerin %19'u BI-RADS 1, %40'ı BI-RADS 2, %24.8'i BI-RADS 3 ve %16.2'si BI-RADS 4 meme yapısındadır. Luminal B tümörler ve mamografik yoğunluk arasında yaptığımız karşılaştırmada istatikselsel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

Her 2 overekspresyonu olan tümörler tüm meme kanseri vakalarının %15-20'sini oluşturmaktadır.(106) Bizim çalışmamızda ise %10.4 oranında görülmüş olup literatürün altında kalmıştır. Yaghjyan L ve arkadaşlarının (109) yapmış olduğu çalışma ve benzer iki çalışmada (107,108) yüksek mamografik yoğunluğun her 2 overekspresyonu riskini arttırdığı görülmüştür. Marina Pollan ve arkadaşlarının (99) yapmış olduğu çalışmada mamografik yoğunluğun %50'nin üzerinde olduğu (BI-RADS 3 ve BI-RADS 4) hastalarda her 2

overekspresyonu görülme ihtimali %16.2 olup meme yoğunluğunun artışının her 2 overekspresyonu riskini arttırdığını desteklemektedir. Bizim çalışmamızda ise mamografik yoğunluğu %50'nin üzerinde olan hastaların (BI-RADS 3 ve BI-RADS 4) %14.1'in de her 2 overekspresyonu olup mamografik yoğunluğu %50'nin altında olan hastalarda (BI-RADS 1 ve BI-RADS 2) her 2 overekspresyonu görülme yüzdesi %9.1'dir. Yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı sonuç çıkmasa da çalışmamızdaki veriler göz önünde bulundurulduğunda yüksek mamografik yoğunluğun her 2 overekspresyonu ile birliktelik gösterdiğini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.

Triple negatif tümörler tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır. (106) Çalışmamızda ise %11.9 oranında görülmüş olup literatür ile uyumludur. Phipps AI ve arkadaşları (107) ile Ma H ve arkadaşlarının (108) yapmış oldukları çalışmalarda yüksek mamografik yoğunluğun triple negatiflik riskini arttırdığı ortaya konmuştur. Marina Pollan ve arkadaşlarının yapmış olduğu (99) çalışmada mamografik yoğunluğu %50'nin üzerinde olan hastalarda triple negatif tümör görülme ihtimali %19.4 iken yüksek mamografik yoğunluğun triple negatiflik riskini arttırdığını desteklemektedir. Çalışmamızda ise mamografik yoğunluğun %50'nin üzerinde (BI-RADS 3 ve BI-RADS 4) olduğu hastalarda triple negatif tümör görülme oranı %14.1 ,mamografik yoğunluğun %50'nin altında olduğu hastalarda (BI-RADS 1 ve BI-RADS 2) triple negatif tümör görülme oranı %9.1 dir. Triple negatiflik ile mamografik yoğunluklar arasında yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı bir fark çıkmamasına rağmen sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır.

VI. SONUÇ

Orta Karadeniz bölgesinde mamografik yoğunluğun meme kanseri ve tümör özellikleri üzerine etkisini değerlendirdiğimiz çalışmada yaş, menapoz durumu ve luminal A tümörler bağımsız prediktif faktörler olarak bulundu.

Genç yaş grubunda ve premenapozal dönemde meme kanseri tanısı konulan hastalarda yüksek mamografik yoğunluğun görülmesi meme kanseri taramalarında mamografik dansitenin değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Düşük mamografik yoğunluklarda luminal A tümörün daha yüksek oranda görüldüğü çalışmamızda ortaya konulmuştur. Buna karşılık anlamlı sonuç çıkmasada yüksek mamografik yoğunluğun meme kanserinde kötü prognostik faktörlerden olan triple negatiflik ve her 2 overekspresyonu üzerine etkisi göz ardı edilemez.

Her ne kadar yüksek mamografik yoğunluk meme kanseri tanısını güçleştiriyor olsa da günümüzde altın standart yine de mamografidir. Meme MR yüksek riskli ve yüksek yoğunluklu mamografiye sahip kadınlarda tanıya yardımcı olarak kullanılabilir.

Meme kanseri için bölgemizde uygulanan tarama ve takip programlarında bu bilgilerin akılda tutulmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

VII. KAYNAKLAR

- 1- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo P. Cancer Statistics. *Cancer J Clinicians* 2000; 50: 7-33.
- 2- Ferlay j, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.
- 3- Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, Azavedo E, Harford J. Guidline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries. *Cancer* 2008;113:2221-2243.
- 4- Zackrisson S, Andersson I, Janson L, Manjer J, Garne JP: Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*, 332:689-692, 2006
- 5- Karesen R, Jensen HH, Sauer T, Schlichting E, Skaane P, Wang H: Logistic of referral, diagnostic assessment and treatment of patients with breast symptoms and signs. *Scandinavian Journal of Surgery*, 2002; 91:232-238.
- 6- McCormack VA, dos Santos Silva I Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a metaanalysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(6):1159–1169.
- 7- Yaffe MJ Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res* 2008; 10(3):209.
- 8- Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(16):1224–1237
- 9- Brower V. Breast density gains acceptance as breast cancer risk factor. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(6):374–375.
- 10- Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E, Vogel V, Shepherd J, Vachon C, Smith-Bindman R, Kerlikowske K. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):384–398.
- 11- Donegan WL. History of breast cancer in breast cancer. DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis and L. Norton. Editors. DC Decker Inc. Ontario 2006; 1–14.
- 12- Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer in The Breast, KI Bland and EM Copeland III. Saunders – Elsevier, St. Louis 2004:3-18.

- 13- Sanders-Goebel S. Crisis and Controversy: Historical patterns in breast cancer surgery. *CBMH/BCHM* 1991;8:77-99.
- 14- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenter JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
- 15- Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-6.
- 16- Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, Eds. *Diseases of the breast*. New York: Lippincott-Raven 1996: 1–14
- 17- Ross MH, Romrell LJ. *Histology. A text and atlas*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.
- 18- Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. *Diseases of the breast*. 3th Ed. London: Saunders Co 1986: 1–46.
- 19- Harris JR, Hellman S, Henderson IC. *Breast diseases*. 2nd. Philadelphia: Lippincott JB 1991: 1–13.
- 20- Romrell LI, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, Eds. *The breast comprehensive management of benign and malignant diseases*. 2nd Ed. London: Saunders Co 1998: 19–37.
- 21- Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*, Chapter 1, 12, 14, 34, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1–22, 253–6, 325–64, 627–52.
- 22- Cengiz A. Meme Lenfatik Sisteminin Anatomisi ve Fiziyojisi. Editörler: Uras C. Aydoğan F. *Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi*. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul 2007: 7–14.
- 23- Ünal G. Memenin Cerrahi Anatomisi. Meme Hastalıkları. Editörler: Ünal G, Ünal H. *Nobel Tıp Kitapevleri* 2001: 10–28.
- 24- Güllüoğlu MG, İplikçi A. Meme Anatomisi. Meme Kanseri Editörler: Topuz E, Aydın A, Dinçer M. *Nobel Tıp Kitapevleri* 2003: 1–12.
- 25- Ung O, Tan M Chua B, Barraclough B. Complete axillary dissection: a technique that still has relevance in contemporary management of breast cancer. *ANZ J Surg* 2006; 76: 518–521.
- 26- Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. *Disease of the breast*. 3rd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders: 1986; 516-76.
- 27- Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, eds. *The breast comprehensive management of benign and malignant disease*. 2nd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders: 1995;16-21.

- 28- Kirby IB, Coppeland EM. Breast. Principles of surgery, vol 1. Eds. Seymour IS, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. 6th edition. Mc Graw Hill, New York: 1994;531:93.
- 29- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics 2000. CA Cancer Clin 2000;50:7-33.
- 30- Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. Cancer 1982;49:751-8.
- 31- Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow-up procedures cancer. Cancer 1990;66:1351-62.
- 32- Skrabonek P. False promises of breast cancer screening. Lancet 1985;3:316- 20.
- 33- Spratt JS, Donegan W. Cancer of the breast. Philadelphia W.BSaunders 1971;133.
- 34- O'grady LF, Lindfords KK. The palpable breast mass in: breast disease. Boston: Brown Co. 1995
- 35- Rimer BK. Breast Cancer Screening. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S(eds). Diseases of The Breast, Philadelphia. Lippincott Co. 1996
- 36- Sheen-Chen SM, Chen HS, Chen WJ, et al. Paget disease of the breast an easily overlooked disease. J Surg Oncol 2001;76:261-5.
- 37- McArthur C, Smith A. The symptom presentation of breast cancer: is pain asymptom? Community Med 1983;5:220-3.
- 38- Shapiro S, Venet W, Strax P. Current results of the breast cancer screening randomized trial: the health insurance plan of great New York study, In: screening for breast cancer. Toronto, Sam Huber Publishing, 1998
- 39- Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği, Birinci Baskı. İzmir, İnan Basım 2005: 41.
- 40- Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials. Lancet, 1993; 341: 973.
- 41- Anderson I. Mammographic screening and mortality from breast cancer: malmö mammographic screening trial. Brit J Med 1998; 943-8.
- 42- Gürbüz, C. Kadınlar İçin Meme Sağlığı Bilgileri, Türkiye Meme Vakfı Yayınları, İstanbul, 2003
- 43- Rızalar, S. ve Altay, B. Meme Kanseri Olan Kadınların Erken Tanı Uygulamaları. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi(2010),5 (14):73-87
- 44- Topal U. Meme Kanseri Taraması. (Ed. Engin K.) Meme Kanseri, Bursa, Nobel Tıp Kitapevleri, 2005

- 45- American Collage of Radiology Breast imaging raporting and data system (BI-RADS).4 edition.Reston (VA): American Collage of Radiology;2003.
- 46- Ozdemir A, Kahraman E, Voyvoda NK. US screening in asymptomatic women with mammographically normal dense breasts. Oral presentation, Chicago RSNA 2005.
- 47- Dershaw DD. Equipment, technique, quality assurance and accreditation for imaging-guided breast biopsy procedures. *Radiol Clin N Am* 2000; 38: 773–89.
- 48- Ariga R, Bloom K, Reddy VB, et al. Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpablebreast masses with histopathologic correlation. *Am Surg* 2002; 184: 410–3.
- 49- Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy: state of the art at the millenium. *AJR* 2000; 174: 1191–9.
- 50- Brem RF, Schoonjans M, Goodman SN, et al. Nonpalpable breast cancer: percutaneous diagnosis with 11- and 8-gauge stereotactic vacum-assisted biopsy devices. *Radiology* 2001; 219: 793–6.
- 51- Rosen P, Groshen S, Siago P. A long-term follow-up stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-60.
- 52- Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, et al. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of breast by using a comcination of T category and palpability. *J Am Coll Surg.* 1985; 180: 700-4
- 53- Nime F, Rosen PP, Thaler H. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 1: 25-30.
- 54- Kopans DB: Updated results of the trails of screening mammography. *Surg Clin North Am* 1997; 6: 233.
- 55- Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y. Association between extent of axillary lymph-node dissection and survival in patients with stage-I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 140–9.
- 56- Clement CG, Boracchi P, Andreola S. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992;69:1396-403.
- 57- Azzopardi JG, Chepick OF, Hastmann WH, et al: The World Health Organization histological typing of breast tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;78: 806-16.
- 58- Meijnen P, Oldeburg HS Peterse JL, et al. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol.*2008;15: 235-43

- 59- Tuzlalı S, Cabioğlu N, Memenin in situ duktal karsinomlarında c-erbB-2 ve anjiogenez özellikleri. *Türk Patol Der* .1999; 15: 38-43
- 60- Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology* vol:2 eighth edition, St.Louis ,Mosby.1996
- 61- Tavassoli FA: *Pathology of the Breast*, second ed, Stamford, Connecticut, Appleton and Lange,1999; 12: 36-41
- 62- Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889 -95
- 63- Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. Results of two open-label, multicenter Phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759 -69
- 64- Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
- 65- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor sub types in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418–23.
- 66- Pusztai L, Ayers M, Stec J, et al. Gene expression profiles obtained from fine-needle aspirations of breast cancer reliably identify routine prognostic markers and reveal large-scale molecular differences between estrogen-negative and estrogen-positive tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2406–15.
- 67- Sotiriou C, Neo SY, Mc Shane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10393–8.
- 68- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85.
- 69- Patey DH, Dyson WH: The prognosis of carcinoma of breast in relation to the type of operation performed. *Br.J. Cancer* 1948; 2: 7
- 70- Lopez MJ, Porter KA: The current role of prophylactic mastectomy. *Surg Clin N Am*. 1996 ;76: 231-42
- 71- Alexanian A , Sucorpiglione N, Apollone G. Breast cancer surgery in 30 Italian General Hospitals, *Euro. J. Surg* 1993; 19: 123-9.
- 72- Fowble M. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer, In: Fowble B, Goodman RL, Glick JH (Eds.). *Breast Cancer Treatment-A Comprehensive Guide to Management*, St Louis, Mosby Yearbook, 1991.

- 73- Goffman TE, Laronga C, Wilson L, Elkins D. Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients risk in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J.*2004; 122: 536-41
- 74- Handley, RS: Comparision of the TNM and Columbia method's .Haagenson. *İseases of the Breast* 3th edition.
- 75- Gervasoni JE, Taneja C. Axillary dissection in the context of the biology of lymph node metastases. *Am J Surg* 2000; 180:278-83.
- 76- Berg MD, Birdwell MD. *Diagnostic Imaging Breast: Amirsys eds. Sydney* 2007;31:721-53.
- 77- Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level-I and –II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer* 1992;8A:1415-18.
- 78- Keshtgar MRS, Baum M. Axillary dissection over the years: where to from here? *World J Surg* 2001; 25:761-6.
- 79- Haffy G. Ward BA. Is breast-conserving surgery with radiation superior to mastectomy in selected patients? *Cancer J Sci Am* 1997;3:2-3.
- 80- Foster RS Jr. The biological and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1996;5:79-104.
- 81- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
- 82- Bembenek A, Schlag PM. Lymph node dissection in breast cancer. *Langenbeck's Arch Surg* 2000;385:236-45.
- 83- Haigh PI, Giuliano AE. Role of sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Med* 2000;32:51-6.
- 84- Çakmak, A, Serin M. Meme Kanserlerinde Adjuvan Radyoterapi, *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 1996; 1: 17–22.
- 85- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer *J. Clin Oncol* 2003;21(17): 3357-65
- 86- Campos SM, Winer EP : Hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer . *Oncology.* 2003; 64: 289-300
- 87- Gose PE, Yow O. An overview of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Current Oncology.*2001; 8(2): 1-9

- 88- Cinieri S, Orlando L, Fedele, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gailen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2007; 18: 63-5.
- 89- Kettel LM: Clinical application of the antiprogestins *Clin Obstet Gynecol* .1995; 38:921-34
- 90- Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol.* 2007; 8(3):235-44.
- 91- Volpi A, Nanni O, Depaola E, et al: HER -2 expression and cell proliferation: Prognostic markers in patients with node –negative breast cancer *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2708-12
- 92- Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:670–5.
- 93- Tice JA, Cummings SR, Ziv E, Kerlikowske K. Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94:115–22.
- 94- Vacek PM, Geller B. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:715–22.
- 95- Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, et al. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:386–95.
- 96- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:227–36.
- 97- McCormak VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk; a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-69
- 98- Provenzano PP, Inman DR, Eliceiri KW, Keely PJ: Matrix density-induced mechanoregulation of breast cell phenotype, signaling and gene expression through a FAK-ERK linkage. *Oncogene* 2009, 28:4326-4343.
- 99- Pollán, Marina, et al. "Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study." *Breast Cancer Res* 15.1 (2013): R9.
- 100- Tesic, Vanja, et al. "Mammographic density and estimation of breast cancer risk in intermediate risk population." *The breast journal* 19.1 (2013): 71-78.

- 101- Degnim AC, Reynolds C, Pantvaitya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005; 190: 543–50.
- 102- International Histological Classifications of tumours. In: World Health Organization. *Histological Typing of Breast Tumors*, 2nd ed. Geneva: World Health Organizations 1982:19.
- 103- Conroy SM, Pagano I, Kolonel LN, Maskarinec G: Mammographic density and hormone receptor expression in breast cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Epidemiol* 2011, 35:448-452.
- 104- Ding J, Warren R, Girling A, Thompson D, Easton D: Mammographic density, estrogen receptor status and other breast cancer tumor characteristics. *Breast J* 2010, 16:279-289.
- 105- Olsen AH, Bihrmann K, Jensen MB, Vejborg I, Lynge E: Breast density and outcome of mammography screening: a cohort study. *Br J Cancer* 2009, 100:1205-1208.
- 106- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breastcancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1736–1747. (PMID:21709140)
- 107- Phipps AI, Buist DS, Malone KE, Barlow WE, Porter PL, Kerlikowske K, O’Meara ES, Li CI: Breast density, body mass index, and risk of tumor marker-defined subtypes of breast cancer. *Ann Epidemiol* 2012, 22:340-348.
- 108- Ma H, Luo J, Press MF, Wang Y, Bernstein L, Ursin G: Is there a difference in the association between percent mammographic density and subtypes of breast cancer? Luminal A and triple-negative breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18:479-485.
- 109- Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, Vachon C, Tamimi RM: Mamographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor charecteristics. *J Natl Cancer Inst* 2011, 35:448-452