

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. ABDURRAHMAN YURTARSLAN
ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ BÖLÜMÜ
Şef: Uzm. Dr. Işın PAK**

**EKSİZYONEL MEME BİYOPSİLERİNDE CERRAHİ SINIRLARIN PARAFİN
TAKİPLİ DOKU KESİTLERİ VE İMPRINT SİTOLOJİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Emel DİK**

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. S. Çiğdem IRKKAN

ANKARA 2010

ÖNSÖZ

*Bilgisi, tecrübeleri, mesleğine olan aşkı ve disiplinli çalışma prensipleriyle ilerideki meslek hayatıma ışık tutacak olan sayın klinik şefim DR. Işın PAK'a,
Pratik düşünmeyi ve patolojinin ince ayrıntılarını görmeyi öğreten değerli şef yardımcımız Dr. Süleyman Demir'e,*

Her zaman sorunlarımızı dinleyen ve yardımcı olan, çalışkanlığıyla, iyi niyetiyle, mesleğini uygulama yöntemleriyle örnek aldığım sevgili şef yardımcımız Dr. Çiğdem Irkkan'a,

Bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan bölümümüz baş asistan ve uzmanlarına,

İyi ve kötü günlerimde yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarından dolayı teknisyen arkadaşlarıma,

*Desteklerini, sevgilerini ve sabırlarını hiç eksik etmeyen ve her zaman yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma
teşekkür ederim...*

İÇİNDEKİLER

TABLULARIN LİSTESİ	i
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	ii
RESİMLERİN LİSTESİ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	5
2.1 MEME EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ	5
2.2 MEME KANSERİ	10
2.2.1 İNVAZİV MEME KARSİNOMU (TANIM)	10
2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ	11
2.2.3 ETİYOLOJİ	12
2.2.4 MEME KANSERİNDE TEDAVİ	16
2.2.5 MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER	18
2.2.5.1 FİZİKSEL ETKENLER	19
2.2.5.2 KLİNİK ÖZELLİKLER	19
2.2.5.3 PATOLOJİK ÖZELLİKLER	20
2.2.5.4 MOLEKÜLER PROGNOSTİK FAKTÖRLER	31
2.2.5.5 CERRAHİ SINIRLAR	32
2.3 EKSİZYONEL MEME BİYOPSİ (LUMPEKTOMİ, PARSİYEL MASTEKTOMİ) MATERYALLERİNİN PATOLOJİK ÖRNEKLEMESİ VE CERRAHİ SINIRLARIN PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ	33
2.3.1 CERRAHİ SINIRLARIN İNTRAOPERATİF DEĞERLENDİRİLMESİ	36
2.3.2 İMPRİNT (DOKUNDURMA) SİTOLOJİSİ	37
2.4 İN SİTU KARSİNOM	38
3-GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1 ARAŞTIRMA GRUBUNUN TANIMLANMASI	42
3.2 HİSTOMORFOLOJİK VE SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME	42
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
4-BULGULAR	47
4.1 CERRAHİ SINIRLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE PARAFİN	

TAKİPLİ KESİTLER VE İMPRİNT SİTOLOJİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	47
4.2 OLGULARDA KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE CERRAHİ SINIR DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ	50
4.3 CERRAHİ SINIR DURUMUNUN REEKSİZYON VEYA MASTEKTOMİ YAPILAN OLGULARDA REZİDÜ TÜMÖR BULUNMASI İLE İLİŞKİSİ	56
5-TARTIŞMA	59
6-SONUÇLAR	65
7-KAYNAKLAR	67



TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1: WHO 2002 Meme tümörleri histolojik klasifikasyonu	11
Tablo 2: Modifiye Bloom-Richardson histolojik gradeleme sistemi	22
Tablo 3: Meme kanserlerinde TNM evreleme sistemi	29
Tablo 4: İntraoperatif imprint sitolojisi ile cerrahi sınır sonuçları	37
Tablo 5: Van Nuys prognostik indekse göre skorlama sistemi	41
Tablo 6: Parafin takip ve imprint sitolojiye göre cerrahi sınır yönünden olguların dağılımı	47
Tablo 7: Histolojik değerlendirmeye göre imprint sitoloji ile cerrahi sınır değerlendirmesinin tanısal performans düzeyleri	50
Tablo 8: Parafin takipli kesitler ile CS'de tümör saptanan ve saptanmayan gruplara göre olguların yaş, tümör boyutu, tümör dışı DKIS oranı ve DKIS tipi yönünden dağılımı	52
Tablo 9: İmprint sitoloji ile CS'de tümör saptanan ve saptanmayan gruplara göre olguların yaş, tümör boyutu, tümör dışı DKIS oranı ve DKIS tipi yönünden dağılımı	54
Tablo 10: İnvaziv tümörü olan olgularda parafin takipli kesitler ve imprint sitoloji ile CS'de tümör saptanan ve saptanmayan grupların tümör grade'i yönünden karşılaştırılması	55
Tablo 11: Parafin takipli kesitler ve imprint sitoloji ile değerlendirilen cerrahi sınır durumunun büyüme paterni ile ilişkisi	56
Tablo 12: Rezidü tümör içeren ve içermeyen gruplarda parafin takip ve imprint sitoloji ile cerrahi sınır durumunun karşılaştırılması	57
Tablo 13: İnvaziv tümörlerde büyüme paterni ile rezidü tümör arasındaki ilişki	58

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1: Mürekkepli yüzeylere dik kesiler atılarak örnekleme yöntemi	35
Şekil 2: Materyale tanjansiyel kesiler atılarak örnekleme yöntemi	35
Şekil 3: Rezidü tümör içeren ve içermeyen gruplarda parafin takip ve imprint sitoloji ile cerrahi sınır durumunun karşılaştırılması	57

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim 1 A: Parafin takipli kesitte cerrahi sınır pozitifliği (hyalinize stromaya sahip İnvaziv Duktal Karsinom)	48
Resim 1B: Aynı olguda imprint sitolojide benign sitolojik bulgular	48
Resim 2A: Parafin takipli kesitte cerrahi sınırda pozitifliği (İnvaziv Duktal Karsinom)	48
Resim 2 B: Aynı olguda imprint sitoloji ile malign sitolojik bulgular	48
Resim 3 A: Parafin takipli kesitte negatif cerrahi (Duktal Karsinoma İn Situ, 0.1 cm'den yakın mesafede)	49
Resim 3 B: Aynı olguda imprint sitoloji ile malign sitolojik bulgular	49
Resim 3 C: Aynı olgunun reeksizyon materyalinde saptanan Müsinöz Karsinom	49

ÖZET

EKSİZYONEL MEME BİYOPSİLERİNDE CERRAHİ SINIRLARIN PARAFİN TAKİPLİ DOKU KESİTLERİ VE İMPRİNT SİTOLOJİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Emel DİK

Erken evre meme kanserinde, lokal tedavi olarak meme koruyucu rezeksiyon (meme koruyucu tedavi) ve radyoterapi kombinasyonu standart tedavi haline gelmiştir. Birçok çalışma pozitif marjinli hastalarda büyük oranda lokal rekürrens olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, meme koruyucu tedavide negatif cerrahi marjin elde etmek esas amaçtır. MRI ve ultrason gibi gelişmiş preoperatif görüntüleme tekniklerine rağmen, çoğu çalışmada erken evre meme kanserlerini bile kapsayan parsiyel mastektomi materyallerinde pozitif marjin oranı %25-50 oranında değişmektedir. Pozitif marjin sonuçları hastalar, cerrahlar ve sağlık sistemi için önem göstermektedir.

Extensif in situ komponent ve margin invazyonu koruyucu tedavi sonrası lokal rekürrens için en önemli faktörlerdir. Özellikle klinik olarak palpable lezyonu olan genç hastalarda, extensif in situ komponentli ve lobüler subtipli hastalarda yetersiz marjin nedeniyle hastaların %20-30 gibi önemli bir kısmına cerrahi re-eksizyon yapılmaktadır. Rezeksiyon marjininin intraoperatif değerlendirilmesi direkt rezeksiyon yapılmasına olanak sağlamaktadır ve bu şekilde cerrahi re-eksizyon oranı, kozmetik, psikolojik ve ekonomik zararlar azaltılmaktadır. Klinik pratikte en yaygın kullanılan yöntem, bazen X-Ray bulgular ile birlikte makroskopik değerlendirmedir ve buna göre amaç en az 1 cm kalınlığında lezyonsuz doku rimi içerecek şekilde temiz marjinle eksizyondur. Frozen kesit ile marjin değerlendirmesi pahalı bir işlemdir, zaman almaktadır, adipöz doku alanları nedeniyle ve aşamalı olarak doku kaybına yol açtığı için zorluklar oluşturmaktadır.

Tümör içeren lumpektomi marjinlerinin değerlendirilmesinde kabul gören bir metod imprint sitolojisidir (dokundurma preparat); sitolojik lamlarda tümör hücrelerinin mevcudiyeti veya yokluğu değerlendirilmektedir. Hızlı, maliyet olarak uygun, kolay uygulanan bir yöntemdir. Bu çalışmada meme kanserli hastalarda lumpektomi spesmeninin durumunu değerlendirmek için mevcut deneyimlerimiz doğrultusunda imprint sitolojisini kullandık. Bu çalışmanın amacı meme kanserli hastalarda lumpektomi materyallerinde cerrahi rezeksiyon marjinlerini değerlendirmek için imprint sitolojinin tanısal kesinliğini ölçmektir. Bu çalışma,

A.Y. Onkoloji hastanesinde, 1 ocak 2009 ve 17 kasım 2009 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülmüştür. İmprint sitoloji sonuçları, altın standart olarak kabul edilen histolojik bulgular ile karşılaştırılmıştır. Toplamda, 50 rezeksiyon materyalinden elde edilen 300 imprint sitoloji camı kontrol edilmiştir. Sitolojik bulgulara göre tanısal katagoriler pozitif veya negatif olarak belirlenmiştir. Bu vakalar içinde, her iki yöntem ile 21 vakada pozitif ve 22 vakada negatif bulgu tespit edilmiştir. Sadece 7 vakada imprint sitoloji ile histolojik kesit arasında uyumsuzluk olmuştur.

Bizim çalışmamızda imprint sitoloji sensitivitesi %84, spesifisitesi %88, pozitif prediktif değer %87,5 ve negatif prediktif değer %84,6 tespit edilmiştir. Bu çalışma imprint sitolojinin meme kanserli hastaların rezeksiyon marjinlerinin değerlendirilmesinde güvenilir tanısal uygulama olarak kullanılabileceğini göstermiştir.



ABSTRACT

EVALUATION AND COMPARISON OF MARGINS WITH IMPRINT CYTOLOGY AND PERMANENT SECTIONS IN EXCISIONAL BREAST BIOPSIES

Dr. Emel DİK

Local treatment combining wide breast-conserving resection and radiotherapy. (Breast-Conserving Therapy) has become the standard treatment for early stage breast cancer. Many studies show that local recurrence is significantly higher in patients with a positive margin excision. Therefore, achieving negative surgical margins during BCT is an essential goal in breast cancer treatment. Despite improved preoperative imaging techniques, such as breast MRI and ultrasound, many studies report positive margin rates of 25 to 50 per cent for partial mastectomy, even in early stage breast cancer patients. The consequences of a positive margin are significant for patients, the surgeons, and the healthcare system.

Extensive in situ component and invasion of the margins the main factor of local recurrence after conservative treatment. This explains why a large number of patients up to 20 or 30% undergo surgical re-excision for inadequate margins in particular young patients with a clinically palpable lesion, and presenting with an extensive in situ component or a lobular subtype. An intra-operative assessment of resection margin status enables directed resections to be made, thus reducing the deferred surgical re-excision rate and cosmetic, psychological and economic prejudice. The most widely used technique in clinical practice is gross examination, which is sometimes verified by an X-ray examination, with a margin of clearance of healthy tissue at least 1 cm thickness. Frozen section margin assessment has disadvantages as it is time-consuming, costly and difficult to perform in an adipose region and is also a source of material loss.

An accepted method to evaluate the lumpectomy margins for presence of tumor is the use of imprint cytology (also called touch-prep), which is assessment of the presence or absence of the tumor cells by cytological preparation. This is a rapid, cost effective, and easy procedure.

In this study, we present our experience using imprint cytology for evaluation of the status of lumpectomy specimens in breast cancer patients. The objective of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of imprint cytology for assessment of surgical resection margins in lumpectomy margins of patients with breast carcinoma. This controlled prospective study was conducted at the A.Y. Oncology Hospital between January 1, 2009 and November 17, 2009. The results of imprint cytology were compared with the histological findings of the corresponding permanent sections of the same cases as the gold standard.

Overall, we reviewed 300 cytology imprint slides, which were obtained from 50 resection specimens. Diagnostic categories of positive and negative were used to interpret cytological findings. Among these cases, with both of these techniques, 21 cases were reported positive and 22 cases were negative. Only six cases of lumpectomy showed discrepancy between the result of imprint cytology and the permanent sections of the same cases.

In our study, imprint cytology showed a sensitivity of 84%, specificity of 88%, with positive predictive value of 87,5%, and negative predictive value of 84,6. This study demonstrates that imprint cytology can be used as a reliable diagnostic procedure for the evaluation of the status of resection margins in breast cancer patients.



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Meme karsinomu kadınlarda en sık görülen solid epitelyal malign tümördür. Herhangi bir yaşta görülebilmektedir; en sık 45-60 yaş arası görülmektedir, 20 yaş altında ve 80 yaş üstünde nadirdir. Çoğu gelişmiş ülkede yüksek insidans ve mortalite bildirilmiştir. Klasik olarak meme karsinomu, in situ karsinoma ve invaziv karsinoma olmak üzere başlıca iki patolojik kategoriye ayrılmaktadır (1)

İnvaziv meme karsinomu kadınlardaki tüm karsinomların %22'sini oluşturmaktadır. İnvaziv meme karsinomu çevre dokuya invazyon ve uzak bölgelere metastaz yapma özelliği gösteren malign epitelyal tümörlerin bir grubudur. Bu tümörlerin çoğunluğu adenokarsinomlardır ve meme parankim epitelinden, özellikle terminal duktal lobüler ünit (TDLÜ) epitelinden köken almaktadırlar. Meme karsinomları kendilerine özgü prognostik ve klinik karakteristikleri olan çeşitli morfolojik fenotiplere ve spesifik histopatolojik tiplere ayrılmaktadır. Erken evrede saptandığında hastalık prognozu iyidir (2).

Duktal karsinoma in situ (DKIS), invaziv adenokarsinomdan farklı olarak duktusların bazal membranını aşmayan ve mikroskopik stromal invazyon yapmayan malign epitelyal hücre proliferasyonu ile karakterizedir (1).

1960'lara kadar meme karsinomunun primer tedavisinde en çok kullanılmış olan mastektomi yerini zamanla, kısmi mastektomi, kadrenektomi veya primer radyoterapi ve aksiler diseksiyon veya sentinal lenf nodu haritalaması ile kombine edilmiş lumpektomiye bırakmıştır. Tedavi modalitelerine lenf nodu metastazı ve yaygın hastalığı olan olgularda adjuvant hormonoterapi ve kemoterapinin eklenmesi sonucu ise patolojik prognostik parametreler farklı anlamlar kazanmıştır.

10 yılı aşkın bir süredir prospektif olarak yürütülen gözlemlerde meme koruyucu tedavinin erken evre meme kanserinde mastektomiye eşdeğer survi sağladığı kanıtlanmıştır ve günümüzde standart tedavi halini almıştır. Birçok çalışma pozitif marjinli hastalarda büyük oranda lokal rekürrens olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, meme koruyucu tedavide negatif cerrahi marjin elde etmek esas amaçtır. MRI ve ultrason gibi gelişmiş preoperatif görüntüleme tekniklerine rağmen, çoğu çalışmada erken evre meme

kanserlerini bile kapsayan parsiyel mastektomi materyallerinde pozitif marjin oranı %25-50 oranında değişmektedir (3).

Pozitif rezeksiyon marjini ile meme koruyucu tedavi sonrası rekürrens riski arasındaki ilişki çoğu çalışmada bildirilmesine rağmen, en az rekürrens riski gösteren rezeksiyon marjin mesafesi bilinmemektedir. Bu belki de kanserin bazı hastalarda multifokalitesi ve heterojenitesi nedeni ile olmaktadır. Yaş, ekstensif intraduktal komponent, grade, boyut, histolojik tip gibi rekürrens riskini belirleyen farklı faktörler tespit edilmiştir. Ek olarak değişik tipte adjuvan medikal ve radyasyon tedavileri farklılıklar oluşturmaktadır (4).

DKIS'da negatif patolojik sınırın tanımına ilişkin önemli fikir ayrılıkları bulunmaktadır. Tartışma hastalığın heterojenliğinden, hiperplastik durumların spektrumunu ayırt etmedeki güçlüklerden, sınırın yerleşimiyle ilgili anatomik sorunlardan ve DKIS'de prognostik faktörlere ait ileriye yönelik verilerin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. 10 mm'den geniş sınırlar, yaygın olarak negatif kabul edilmektedir, ancak aşırı olabilir ve daha az optimum kozmetik sonuca yol açabilir. 1 mm'nin altındaki sınırlar yetersiz kabul edilmektedir. Patolojik sınırlar 1-10 mm iken, daha geniş sınırlar, genellikle daha düşük rekürrens hızlarıyla ilişkilidir. Bununla beraber, memenin fibroglandüler sınırında (toraks duvarı veya deri) yakın cerrahi sınırlar (<1mm), yeniden cerrahi eksizyonu zorunlu kılmaz; ancak, tutulan lumpektomi alanına daha yüksek boost radyasyon dozu için bir endikasyon olabilmektedir (5).

Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda cerrahi marjin intra-operatif veya post-operatif olarak eş zamanlı frozen kesit veya sitolojik tekniklerle incelenmiştir. Sitolojik metodlar; kazıma, smear teknikleri ve dokundurma (imprint) preparasyonlarını içermektedir (6). Tümör-negatif margin elde etmek için çoğu zaman güvenilir bir metod olan multiple intra-operatif frozen kesit ile tümör marjini değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu tekniğin birçok sınırlamaları vardır. Teknik olarak, memenin yağlı dokusunun dondurulması ve yeterli kesitler almak zordur. Frozen kesit incelemesi zahmetli ve zaman alan bir işlemdir. (7).

İmprint (dokundurma) sitolojisi, dokunun kesi yüzeyi üzerine temiz preparatların güçlüce bastırılması ile elde edilen sitoloji yöntemidir. Kolay, hızlı ve ucuz bir yöntemdir. Sitoloji yeterli ise hızlı tanı verilmesini sağlamaktadır. İmprint sitolojisinde bulgular

aspirasyon biyosilerinde elde edilen materyaller ile benzerlik göstermektedir. Değerlendirme için alıştırma ve tecrübe gereklidir. Tecrübeli kişiler bile küçük bir kanser odağı varlığında zorlanabilmekte veya tanımayabilmektedir.

Çeşitli merkezlerdeki otörler tarafından bir görüş birliğine varılmıştır; spesivite yaklaşık %100 olup, yanlış-pozitif kanser tanısı çok nadirdir. Sensitivite %80-85 arasında değişmektedir (8).

Bununla beraber, bu işlem tek başına uygulandığında, patoloğların sitoloji konusundaki deneyimlerinin kısıtlı olması ve havada kuruma sırasında artefakt oluşması gibi teknik problemleri içermektedir (3).

Bizim çalışmamız, SBAY Ankara Onkoloji hastanesinde, 1 Ocak 2009 ve 17 Kasım 2009 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülmüştür. Bu çalışmada meme kanserli hastalarda lumpektomi spesmenlerinin marjin durumunu değerlendirmek için mevcut deneyimlerimiz doğrultusunda imprint sitolojisi kullanılmış ve imprint sitoloji sonuçları, altın standart olarak kabul edilen histolojik bulgular ile karşılaştırılmıştır. Toplamda, 50 rezeksiyon materyalinden elde edilen 300 imprint sitoloji lamı incelenmiştir. Sitolojik bulgulara göre tanısal kategoriler pozitif veya negatif olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın amacı:

- 1) Olgularda, klinikopatolojik parametreler ile cerrahi sınır durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek,
- 2) İmprint sitoloji ve parafin takipli kesitlerde cerrahi sınır durumunu karşılaştırmak ve meme kanserli hastalarda lumpektomi materyallerinde imprint sitolojinin cerrahi rezeksiyon marjinlerini değerlendirmedeki tanısal kesinliğini araştırmak,
- 3) Cerrahi sınır durumunun rezeksiyon veya mastektomi yapılan olgularda rezidü tümör bulunması ile ilişkisini araştırmaktır.

1- GENEL BİLGİLER

2.1 MEME EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ ve HİSTOLOJİSİ

Meme glandları meme tomurcuğu ya da süt çizgisinden gelişmektedir. Süt çizgisi ilk olarak 5 haftalık fetusta aksilla ile uyluğun üst medial bölgesi arasında uzanmaktadır. İnsanlarda, bu çıkıntıların çoğu gelişmez ve fetal dönemde gelişim görülmez. Persistans gösteren meme çizgisi segmentleri ektopik meme dokusuna neden olmaktadır.

15. haftada göğüs duvarında meme bölgesinde epitelyal stalk çevresinde mezenkimal yoğunlaşmalar ile meme tomurcuğu oluşmaktadır. Mezenşim içerisinde gruplar halindeki solid epitel sıralarının gelişimi ile meme lobları oluşmaktadır. Fetal dermisen papiller tabakası büyüyen epitel kordonlarının üzerini örtmektedir ve en sonunda duktusları ve lobülleri çevreleyen vaskülarize stromayı oluşturmaktadır. Fetal memede, meme tomurcuğu formundaki epitelyal hücreler; meme gelişiminde östrojen etkisine benzer şekilde mitojen ve diferansiyasyon faktörü olan transforming growth factor α (TGF- α)'yı salgılamaktadırlar. Meme tomurcuğunu çevreleyen fibröz dokuda hücre-matriks etkileşimini düzenleyen proteinleri içeren TGF- β 1 içeriği fazladır. Meme tomurcuğundaki hücrelerin bazal tabakası bazal membran proteini tip IV kollojen tarafından oluşturulmaktadır. Fetal gelişimin erken dönemlerinde Ki67 ile ölçülen proliferatif aktivite indeksi meme tomurcuğunun epitelyal ve stromal hücreleri içeren boyun kısmında en yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Fetal meme gelişimi meme duktuslarında ve lobüler tomurcuklarında keratin 14, 18,19 ve Aktin ekspresyonu ile olmaktadır.

Gebeliğin 23. ve 28. haftaları arasında bazal hücreleri oluşturan myoepitelyal hücreler ortaya çıkmaktadır. Myoepitelyal hücreler meme glandlarının bazal membranının yapı taşları olan Laminin, Tip IV kollojen, Fibronektin ve bunların yanısıra metalloproteinazlar, büyüme faktörleri...vb faktörlerin salgılanmasında önemli role sahiptirler.

Meme dokusu içine uzanan retiküler dermisten orjin alan daha az sellüler ve daha kollajenize stroma, meme parankimini deriye bağlayan Cooper asıcı ligamentini oluşturmaktadır.

Fetal meme glandlarının erken evrelerde gelişimi steroid hormonlardan etkilenmezken 15. haftadan sonra meme gelişimi büyük ölçüde testesteron etkisindedir. Gebeliğin son haftalarında fetal meme maternal ve plasental steroid hormonlara ve prolaktine duyarlı hale gelmektedir.

Apoptoz inhibe edici proteini üreten bcl-2 geni fetal memede maksimum düzeydedir. Bcl-2 reaktivitesi doğumdan sonra ve normal yetişkin memesinde kaybolmaktadır.

Doğumdan sonra meme gelişimi puberteye kadar durmaktadır. Pubertede siklik östrojen ve progesteron sekresyonun başlangıcı ile adolesan kadın meme gelişimi başlamaktadır. Östrojen etkisine cevap olarak duktuslarda büyüme, duktusların epitelinde kalınlaşma ve periduktal stroma diferansiasyonu olmaktadır.

Büyüme hormonu ve glukokortikoidler de duktal büyümeye katkıda bulunmaktadır. Bu periyod esnasında lobuloalveolar diferansiasyon insülin, progesteron ve büyüme hormonu etkisinde olmaktadır. Lobüler yapılar terminal duktus formunda solid hücre kümelerinden oluşmaktadır. Meme glandüler diferansiasyonunun büyük kısmı pubertede olmaktadır fakat bu süreç en az bir dekat ve gebelik döneminde de devam etmektedir. Adolesan erkek memesi fibroadipöz doku ve küçük küboidal hücre tabakası ile döşeli duktuslardan oluşmaktadır.

Anatomik olarak meme süperfisyal fasya içinde yerleşimlidir. Cooper ligamenti fibröz uzantılar şeklinde dermisten meme içinde uzanarak memeyi deriye ve meme başına bağlamaktadır. Memenin üst yarısında Cooper ligamentleri daha yoğundur. Parankimal lezyonlara bağlı asıcı ligamentte distorsiyon veya kontraksiyon sonucu meme başı retraksiyonu veya deri çöküntüleri oluşabilmektedir. Meme, müskülökonnektif doku yatağına oturmuş, fibroadipöz doku (facia süperfisiyalisin derin ve yüzeysel katları) ile sarılı bir gland sisteminden oluşur. M.pectoralis major, m. serratus anterior ve m.obliquus abdominus externus kaslarının üzerine oturur. Genellikle 2.-6. kostalar arasında ve midaksiller hat ile sternum arasında yer alır.

Santral yerleşimli meme başı (papilla mammae), areola mammae denilen sirküler, pigmente alan ile çevrilidir. Meme başı tepesi, apertura ductuli lactiferi denilen 15-20 delikle delinmiştir. Areolada deri altı dokusu yoktur, yüzeyinde glandula areolares denilen yağlı salgı

yapan bezler vardır. Ayrıca bu bölgede sirküler ve longitudinal dizilmiş düz kaslar mevcuttur. Meme başı ve areola duyu sinirleri açısından çok zengindir (9).

Meme 15-20 tane lobdan oluşur. Bunları makroskopik olarak tespit etmek mümkün değildir. Bu loblar meme başı etrafında radyal olarak dizilmişlerdir. Ayrıca bu loblar lig. Suspensorium mammae (Cooper ligamentleri) tarafından kısmen birbirinden ayrılırlar. Her lob bağımsız olarak meme başına açılan, kendine ait toplayıcı kanal sistemine sahip, başlı başına bir bezdir. Yani her bir lob ayrı bir ductus lactiferous ile meme başına açılır. Bunlar meme başına gelmeden önce genişleyerek sinus laktiferousları oluştururlar. Loblar, dens interlobar fibröz septa ile meme parankiminin fonksiyonel ünitesini temsil eden lobüllere ayrılır. Lobül ise toplayıcı bir kanal etrafında toplanmış 10 ile 100 arası, terminal duktal lobüller üniteden meydana gelir. Terminal duktal lobüller ünite (TDLU) ise en distalde alveoller, alveollerin açıldığı intralobüller duktuslar ve onların açıldığı intralobüller duktuslardan oluşur.

Dukto-lobüller sistem kolumnar/basıklaşmış şekilli lüminal hücreler ile onları kesintisiz olarak çevreleyen myoepitel (lüminal hücrelere adhezyon molekülleri ve gap junctionlarla bağlı olan) hücreleri ve fibröz proteinlerin hidrate polisakkaritlere gömülmesi ile oluşan bazal membrandan oluşur. Myoepitel terminal duktusta kesintiye uğrayabilir. Bazal membran myoepitelere hemidesmozomlar ve fokal adezyon molekülleri ile bağlanır. . Lobüllerin çevresindeki stroma çevreye göre daha dens- sellüler görünümde olup, kollajenden ve retiküler lifler ile damar yapılarından zengindir. İtralobüller stroma alcian bleu (+) mukoid karakterdedir. Myoepitel hücreleri glikojen içeren, şeffaf sitoplazmalı, dens- bipolar nükleuslu ve sitoplazmalarında abondan kontraktıl fibriler apparatuslar içeren hücrelerdir. İntermediate hücreler ise, kolumnar şekilli, soluk eozinofilik sitoplazmalı hücreler olup, myoepitel ve lüminal hücrelerin prekürsörü oldukları düşünülür. Meme başına açılan toplayıcı duktus dışındaki duktuslar iki sıralı epitelle döşeliyken, toplayıcı duktusun bi kısmı çok katlı yassı epitelle döşeli olabilir (10). Laktifer sinüse girmeden önce döşeyici epitel skuamo- kolumnar bileşke yaparak distalde kolumnar epitelle devam eder. Skuamöz epitelin laktifer sinüs veya daha distale doğru uzanması skuamöz metaplazi olarak kabul edilir ve patolojiktir.

Hem meme stroması hem de TDLU'nun histolojisi duyarlı olduğu steroid hormon değişimleri nedeniyle, menstruel siklus, gebelik, laktasyon ve ekzojen hormon kullanımına göre değişiklikler gösterir. Menstrual hormonal siklus etkilerine göre; östrojenik fazda

glandüler sistem hücrel proliferasyona girer, siklusun sonunda ise belirgin sekretuar aktivite görülür. Bu değişikliklerle bağlantılı olarak, siklusun yaklaşık sonuna doğru, intralobüler konnektif doku sıvı bağlayarak kapasitesini artırır.

Post menstrual fazda, sellüler stromada, iki- üç katlı soluk eozinofilik sitoplazmalı epitelle döşeli dar lümene sahip asiniler izlenir. Folliküler fazda, biraz daha az sellüler bir stromada, bazofilik sitoplazmalı kolumnar şekilli lüminal hücreler, az sayıda soluk eozinofilik sitoplazmalı intermediate hücreler ile küçük nükleuslu şeffaf sitoplazmalı myoepitel hücreleri olmak üzere 3 farklı hücre tipi seçilebilir. Luteal fazda, stroma yoğunluğu azalmış olup, lobüllerin boyutunda ve terminal duktal yapıların sayısında artış izlenir. Sekretuar fazda, nispeten ödemli stromada, açık ve lümenleri sekret ile dolu asinilerin, apokrin sekresyona sahip lüminal hücreler ile döşeli olduğu görülür (9, 10, 11, 12).

Gestasyon sırasında, fetal meme glandı, maternal orijinli hormonal stimulusya bağlı olarak, doğum sonrası regrese olacak olan sekretuar aktivite işaretleri gösterir. Puberteye kadar inaktif dönemde olan meme bezi pubertede, hormonların etkisi altında, gland duktuslarında uzama ve dallanma ile kısmi bir maturasyonuna kavuşur. Bu dönemde, laktiferöz kanal sisteminin gelişimi ve çevreleyen konnektif ve adipöz doku proliferasyonu ile eşzamanlı oluşan lobülasyon işlemi (tübuloalveoler gelişim) gerçekleşir.

Laktasyon periodu ve gebelik sırasında kadın memesi tam maturasyonua ulaşır. Bu dömenlerde, değişik hormonların etkisi altında, asiner hücreler belirgin sekretuar differansiasyona giderken lobüller genişler ve sayıca artar. İnterlobüler septalar belirgin olarak inceler. Laktasyon dömeninde ortalama büyüklükteki bir memenin ağırlığı 500 gr'ı geçebilir (10, 13). Laktasyon periyodu sonrası bu değişiklikler geri döner.

Meme arteriel sirkülasyonu internal torasik arter, aksiller arter ve interkostal arterlerden dallanmaktadır. Torasik arter dalları arteriel sirkülasyonun major kaynağıdır. Meme içerisine dağılan arteriel damar dalları duktal sistem ile paralel değildir.

Yüzeyel venleri, v.thoracica interna, v.aksillaris ve v.interkostalis'lere dökülürler.

V.interkostalisler vertebral venöz sistemle bağlantıda olduğundan, bu yol meme tümörlerinin kemiklere ve sinir sistemine metastaz yapmasına sebep olur.

Lenfatik sistem yapısının ise tümör yayılımında direkt etkisi vardır. Meme lenfatik sistemi, kütanöz ve parankimal olarak ikiye ayrılır. Kütanöz lenfatik sistemin lateral grubu, nodi lymphatici pectoralise, süperior grubu, nodi lymphatici pectoralise, Rotter lenf nodları aracılığıyla da subclavian nodlara, medial grup, nodi lymphatici parasternalise ve karşı memeye, inferior grup ise karın ön duvarı ve karaciğer lenfatiklerine dökülür (9,10, 13, 14, 15).

2.2-MEME KANSERİ

2.2.1-İnvaziv Meme Karsinomu (Tanım)

Çevre dokulara invazyon ve uzak organlara belirgin metastaz eğilimi ile karakterize bir grup malign epitelyal tümördür. Büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır ve meme parankim epitelinden, özellikle de terminal duktus lobüler ünit (TDLU) ten köken aldıklarına inanılır. Meme karsinomları, belirgin prognostik veya klinik karakterlere sahip, bir dizi morfolojik fenotip ve spesifik histopatolojik tipler sergilerler (2). Memenin en sık görülen invaziv kanseri, infiltratif duktal karsinom olup (%60-75), herhangi bir spesifik alt tiplendirme yapılamayan grup (not otherwise specified) NOS olarak ifade edilir. *World Health Organisation* (WHO) tarafından meme tümörleri 8 ana gruba ayrılmıştır (2).

Tablo 1: WHO 2002 Meme tümörleri histolojik klasifikasyonu

<p><u>EPİTELYAL TÜMÖRLER</u> İnvaziv duktal karsinom, NOS Mikst tip karsinom Pleomorfik karsinom Osteoklastik dev hücre içeren karsinom Koryokarsinomatöz özellikler gösteren karsinom Melanositik özellikler gösteren karsinom İnvaziv lobuler karsinom Tübüler karsinom İnvaziv kribriform karsinom Medüller karsinom Müsinöz karsinom ve bol müsinli diğer tümörler Müsinöz karsinom Kistadenokarsinom ve kolumnar hc.'li müsinöz kars. Taşlı yüzük hücreli karsinom Nöroendokrin tümörler Solid nöroendokrin karsinom Atipik karsinoid tümör Küçük hücreli/ "oat cell" karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom İnvaziv papiller karsinom İnvaziv mikropapiller karsinom Apokrin karsinom Metaplastik karsinom "Pure"epitelyal metaplastik karsinomlar Skvamöz hücreli karsinom Spindle hücre metaplazili adenokarsinom Adenoskuamöz karsinom Mukoepidermoid karsinom Mikst epitelyal/mezenşimal metaplastik karsinomlar "Lipid rich" karsinom Sekretuar karsinom Onkositik karsinom Adenoid kistik karsinom Asinik hücreli karsinom "Glikojen rich" berrak hücreli karsinom Sebasöz karsinom İnflamatuar karsinom</p>	<p>Lobuler neoplazi İntraduktal proliferatif lezyonlar Mikroinvaziv karsinom İntraduktal papiller neoplaziler Benign epitelyal proliferasyonlar</p> <p><u>MYOEPİTELYAL TÜMÖRLER</u> Myoepitelyozis Adenomyoepitelyal adenozis Adenomyoepitelyoma Malign myoepitelyoma</p> <p><u>MEZENKİMAL TÜMÖRLER</u></p> <p><u>FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER</u> Fibroadenom Filloides tümör Benign Borderline Malign Periduktal stromal sarkom, düşük dereceli Mammary hamartom</p> <p><u>MEME BAŞININ TÜMÖRLERİ</u> Meme başı adenomu Syringomatöz adenom Meme başının paget hastalığı</p> <p><u>MALİGN LENFOMA</u></p> <p><u>METASTATİK TÜMÖRLER</u></p> <p><u>ERKEK MEMESİNİN TÜMÖRLERİ</u></p>
--	---

2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ

İnvaziv meme kanseri, kadında en sık görülen kanserdir. Meme kanseri insidansı, birçok epitelyal tümör gibi, yaşla birlikte hızla artmaktadır. 25 yaşın altında nadirdir, en sık 45- 74 yaşları arasında görülür (16). Kadınlarda, meme kanseri gelişme riski tüm yaşam boyunca (0-110 yaş) % 7-10 arasındadır. Tüm meme kanserleri içinde erkek meme kanseri oranı ise % 1 civarındadır (17). Meme kanseri tüm kadın kanserlerinin % 22'sini, hatta

gelişmiş ülkelerde ise % 26'sını oluşturur. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkeleri ile Avustralya yüksek risk altındaki ülkeler olup bu coğrafi lokalizasyonlarda, 75 yaş altındaki kadınların % 6'sında invaziv meme kanseri görülmektedir. Meme kanseri riski, daha az gelişmiş ülkelere sahip Afrika, Güney ve Doğu Asya'da ise zengin ülkelerdekini üçte biri kadardır. Düşük insidansa sahip tek zengin ülkenin Japonya olduğu bildirilmektedir. Göçmenler üzerine yapılan bir çalışmada ise, bir kaç kuşak sonrasında, yerleşilen ülkenin diyet alışkanlıkları ve yaşam tarzına uyum sağlandığı ve meme karsinomu görülme oranlarının da benzer şekilde evrildiği, dolayısı ile genetik faktörlerden çok çevresel şartların daha etkili olduğu belirtilmiştir (18).

Erken 1980'lerden beri hastalık riski, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yükselmektedir (2).

2.2.3 ETYOLOJİ

Meme kanseri etiyolojisi multifaktoriyel olup, yaş, aile öyküsü, genetik predispozisyon, geçirilmiş meme karsinomu öyküsü, proliferatif meme hastalıkları, ekzojen - endojen endokrin faktörler, diyet- obezite, sedanter hayat tarzı, coğrafi yerleşim, sosyoekonomik durum, radyasyon, alkol kullanımı ve meme dansitesi gibi faktörleri içerir. Reprodüktif ve hormonal faktörler arasında erken menarş, geç menapoz, düzenli ovüler menstrüel sikluslar, oral kontraseptif kullanımı, post menapozal hormon replasman tedavisi, nulliparite ve ilk full-term gebeliğin ileri yaşta olması yer almaktadır (19, 20, 21, 22, 23).

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki sex steroidleri (androjenler, östrojenler, progesteronlar) meme tümörü gelişmesinde önemli role sahiptir. Östrojen fazlalığı hipotezi esastır, meme kanseri riskinin direkt olarak meme dokusunun östrojen maruziyetine bağlılığını şart koşar. In vitro çalışmalarda, östrojen fazlalığında, artmış meme hücre proliferasyonu ve apoptozis inhibisyonu saptanmıştır. Hayvan çalışmaları, östrojen hâkimiyetinde meme tümör gelişimi oranlarında artış olduğunu göstermiştir. Yüksek plazma testosteron, androstenedion, östron, östradiol ve düşük sex hormon bağlayıcı globulin seviyeleri gözlenen postmenapozal kadınlarda meme kanseri riski yüksektir. (21, 24).

Diğer bir majör teori, östrojen + progesteron hipotezidir. Bu hipoteze göre tek başına östrojene maruz kalan, ekzojen hormon kullanmayan postmenapozal kadınlarda oranla, plazma

ve dokularda östrojenle kombine progesteron yüksekliği saptanan kadınlarda risk daha yüksektir. Bu teori, folliküler fazla karşılaştırıldığında menstrüel siklusun luteal fazındaki meme epitel hücrelerindeki proliferasyon artışı ile desteklenmektedir (24).

Ekzojen hormon maruziyeti etyolojide rol oynayan başka bir önemli faktördür. İki majör tip ekzojen hormon alımı meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur: oral kontraseptifler ve postmenapozal hormon replasman tedavisi (25). Çalışmalar bu ekzojen alımların bitiminden 1-2 yıl sonra, bu hormonlara maruz kalmış olanlardaki riskin azaldığını göstermiştir. Bazı yazarlar ise özellikle puberteye yakın bir dönemden itibaren uzun dönemli oral kontraseptif kullanımının meme bezinde yüksek proliferatif aktivite ve dolayısıyla genetik hasara yatkınlığı artırması nedeniyle daha yüksek riske neden olduğunu ifade etmiştir (26, 27).

İnfertilite de, muhtemelen emzirme işlemi olmamasından dolayı, risk faktörü gibi görünmektedir.

Epidemiyolojik bilgiler, meme kanserinin, hayvansal yağ ve proteinden zengin yüksek kalorili diyetle birlikte fiziksel aktivite yoksunluğu ile karakterize batı tipi yaşam tarzını benimsemiş, zengin toplumların hastalığı olduğunu desteklemektedir. Şişmanlık veya obezitenin farklı kanser türlerinde farklı mekanizmalar ile kanserojen etki yarattığı düşünülmektedir. Bu mekanizmaları etkileyen faktörler şeker-yag metabolizması, immün mekanizma, insülin ve östradiolü de içeren pek çok hormon düzeyi, insülin like growth faktör-1 gibi hücre proliferasyonunu ve büyümesini düzenleyen faktörler ve hormonların dokulara etkilerini artıran veya azaltan seks hormon bağlayıcı protein miktarlarıdır. Çocukluk ve adolesan çağda başlayan sağlıksız beslenme alışkanlığı, fiziki aktivite yoksunluğu ve kilo alma; başta kanser olmak üzere erişkin yaşta oluşabilecek pek çok hastalığa zemin hazırlar. Şişmanlık ve obezite postmenapozal meme kanseri riskini artırırken, kilo kaybının meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (28). Diyetteki total yağ, özellikle de doymuş hayvansal yağ miktarı da yine muhtemelen riski artırmaktadır. Kırmızı et, diğer bir risk faktörüdür. Fazla miktarda meyve ve sebze tüketimi meme kanseri riskini azaltmaktadır . Meyve ve sebzeler, kompleks yiyecekler olup, çok sayıda koruyucu vitamin, mineral, lif, karatenoid ve indol, sterol, fenol, flavanoid gibi aktif maddeler içerdiğinden kansere karşı koruyucudur (29).

Düzenli fiziki aktivite, kalori alımı ile harcanması arasındaki dengeyi sağlayarak başta meme kanseri olmak üzere, kolon, endometriyum ve prostat kanseri riskinde azalma

sağlar(30). Bu, öncelikle seks hormon düzeyleri olmak üzere, insülin ve prostoglandinler gibi pek çok hormon düzeyinin dengelenmesi ve immün sistemin desteklenmesi sayesinde olur.

Günlük alkol alımı da meme kanseri gelişimi için risk faktörüdür ve alkol alımının azaltılması meme kanseri riskini azaltır (28, 31). Tam olarak hangi mekanizma ile olduğu anlaşılamamasına rağmen; alkolün indüklediği kanda sirküle edilen östrojen ve diğer hormon düzeylerinde artış, folat düzeyinde azalma ve alkol veya metabolitlerinin meme dokusuna direkt etkileri, bu nedenler arasında olabilir denmektedir.

BRCA1 ve BRCA2, genom bütünlüğünün korunmasında görevli, hücre siklus kontrolünü, apopitozu ve DNA tamirini regüle eden tümör süpresör genlerdir. BRCA1 için daha fazla miktarda ve daha erken yaşta olmak üzere, BRCA-1 ve BRCA-2 genlerindeki mutasyonlar, taşıyıcılar için ömür boyu meme ve over kanseri açısından artmış risk anlamı taşır. Kanser predispozan genetik mutasyonlar tüm meme ve over karsinomlarının % 5 ile 10'undan sorumluyken, bu olguların yarısında BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu vardır. Ayrıca BRCA1 mutasyon taşıyıcısı karsinom olgularında sıklıkla atipik medüller karsinom şeklinde presente olan yüksek gradeli ve az miktarda karsinoma in situ içeren tümörler görülürken, BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında, daha az tübül formasyonu görülür (9,32). Sigara kullanımının, anti -östrojenik etkisi nedeniyle, bu olgularda karsinom riskinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (32). BRCA1 mutasyonu taşıyıcı kadınlarda 35 yaş öncesi meme kanseri görülme riski yüksekken; özellikle 5 yılın üzerinde oral kontraseptif kullananlarda bu risk daha da artar (33). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının genetik penetransları oldukça fazla değişkenlik gösterir, bu da BRCA ilişkili kanser riskinin, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerle modifiye edilebileceğini göstermektedir (9, 34).

Epstein Bar virüs (EBV), human mammary murine virus (MMTV) ve human papilloma virus (HPV) meme kanseri etyolojisinde sorumlu tutulan ajanlardır (35). Bir çalışmada, meme karsinomu olgularında HPV-DNA araştırılmıştır. Benign meme lezyonları olan, fibroadenom, fibrokistik değişiklikler veya filloides tümörde HPV DNA tespit edilemezken, meme karsinomu olgularında % 29.4'lük (%66.6 HPV 16, % 20 HPV18 ve % 13.4'ü HPV16 ve HPV18 pozitif) pozitifite tespit edilmiştir. Dolayısıyla meme karsinomu ve viral etyoloji hala aydınlatılması gereken bir sahadır (36).

Proliferatif meme hastalıklarından, adenozis, mastit, basit apokrin metaplazi, skuamöz metaplazi, fibrozis, atipisiz fibroadenom ve duktal ektazide meme karsinomu riskinde artış yoktur. Atipisiz orta veya şiddetli epitelyal duktal hiperplazi, atipisiz soliter papillom, kompleks fibroadenom ve sklerozing adenozisde 1.5-2 kat artmış meme karsinomu riski varken; atipili hiperplazide, özellikle ailede meme karsinomu öyküsü varsa, premenopozal dönemde, her iki memede 4-5 kat artmış meme karsinomu riski vardır (1, 9). Meme karsinomu ile ilişkili olan, nulliparite, yüksek kalorili beslenme, iyonize radyasyon, ilk doğumun ileri yaşta olması ve geç menapoz gibi pek çok faktör proliferatif meme hastalıkları riskini artırırken takip eden meme karsinomu gelişimi ile ilişkiyi de pekiştirir (37, 9).

2.2.4 MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Kavramsal olarak, meme kanseri tedavisi lokal hastalığın cerrahi, radyasyon tedavisi veya her ikisiyle tedavisini ve sistemik hastalığın sitotoksik kemoterapi, endokrin tedavi, biyolojik tedavi veya bunların kombinasyonlarıyla tedavisini kapsar. Çeşitli lokal ve sistemik tedavilere ihtiyaç duyulması ve bunların seçimi, bir takım prognostik ve prediktif faktörlere dayanmaktadır. Bu faktörler arasında tümör histolojisi, primer tümörün klinik ve patolojik özellikleri, aksiller lenf düğümü durumu, tümörün hormon reseptör içeriği, tümörün CerbB2 durumu, saptanabilir metastatik hastalık bulunup bulunmaması, kişide eşlik eden hastalık durumları, hastanın yaşı ve menopoz durumu yer alır. Özellikle mevcut tedavi seçenekleri arasında sağkalım oranlarının eşdeğer olduğu durumlarda, hastanın tercihi, karar verme sürecinin başlıca unsurudur (5).

Meme koruyucu tedavide, memeye radyasyon uygulanması, kozmetik problemler, negatif marjinli lumpektomi elde etmek, hastalığın optimal lokorejyonel kontrolü ve minimal doku rezeksiyonu arasındaki dengeyi etkileyen faktörlerdir. Bazı tümörlerde birtakım özelliklere bağlı (ekstensif in situ komponent gibi) marjin kontrolünde güçlükler yaşanmaktadır ve re-eksizyon materyallerinde bile pozitif marjinler saptanmaktadır (38).

İn situ karsinomda tedavinin amacı invaziv hastalığın ortaya çıkmasını önlemek veya hala memeye lokalize iken, invaziv bir bileşen gelişmiş ise tanı koymaktır. Duktal Karsinoma

İn Situ'lu ve mamografide veya diğer görüntülemelerde, fizik muayenede veya biyopside yaygın hastalık (yani, 2 veya daha fazla kadranda hastalık) kanıtı saptananlarda, lenf düğümü diseksiyonu olmaksızın total mastektomi gerekir. Daha sınırlı hastalığı olan ve ilk eksizyonla veya re-eksizyonla negatif sınırların sağlandığı hastaların büyük çoğunluğunda, meme koruyucu tedavi veya total mastektomi uygun tedavi seçenekleridir. Mastektomi maksimum lokal kontrol sağlamakla birlikte, mastektomiyle elde edilen uzun süreli sağkalım, eksizyon ve tüm meme ışınlanması ile elde edilen sağkalıma eşdeğer görülmektedir.

Hastanın yaşı, tümörün boyutu, tümörün grade'i ve sınır genişliği gibi birçok faktör rekürrens riskini etkiler. 10 mm'nin üstündeki sınırların yeterli ve 1 mm'nin altındaki sınırların yetersiz olduğu konusunda bir görüş birliği yoktur. Sınır genişliği konusunu daha da karmaşık hale getiren, daha dar tümörsüz sınırların yeterli lokal kontrol sağlayabildiği pektoral faysa ve yüzeysel deri cerrahi sınırlarının aksine fibroglandüler sınırın olumsuz etkisidir.

Lokorejyonel tedavi:

Bazı randomize çalışmalar aksiller lenf düğümü diseksiyonuyla birlikte mastektomi veya lumpektomi, aksiller diseksiyon ve tüm meme ışınlanmasıyla birlikte meme koruyucu tedavinin evre I ve evre II meme kanserli kadınların çoğunda tıbbi olarak eşdeğer primer tedavi seçenekleri olduğunu belgelemektedir. Randomize çalışmalarda tümör yatağına ek ışınlamanın, özellikle 50 yaş altındakilerde, nüksleri azalttığı gösterilmiştir. Pozitif aksiller düğümler, lenf damar tutulumu ya da yakın sınırları olan hastalarda yarar ortaya konulmuştur. (5)

Meme koruyucu tedavinin kullanılması, memeye veya toraks duvarına daha önce orta veya yüksek dozda radyoterapi uygulanmış olanlarda, gebelerde, gebelik sırasında radyoterapi uygulanmasına gerek duyulacaklarda, mamografide yaygın kuşkulu veya malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar olanlarda, tatminkar kozmetik sonucun tek bir insizyon yoluyla lokal eksizyon yapılarak sağlanamayacağı yaygın hastalığı olanlarda ve pozitif patolojik sınır bulunanlarda mutlak olarak kontrendikedir (5). Patolojik olarak pozitif sınırı olan hastalarda negatif patolojik sınır elde etmek üzere re-eksizyonlar yapılabilir. Re-eksizyonlar sonrasında sınırlar hâlâ pozitifse, o zaman optimum lokal hastalık kontrolü için mastektomi gerekir. (5)

Klinik evre IIA ve evre IIB büyük tümörleri ve T3N1M0 tümörleri olan ve tümör büyüklüğü dışında meme koruyucu tedavi ölçülerini karşılayan ve meme koruyucu tedavi uygulamasını isteyen kadınlarda ameliyat öncesi kemoterapi düşünülmelidir (5). Ameliyat öncesi kemoterapi verilmesi öngörülen hastalarda, meme tümörüne kor veya İİAB yapılmalı ve klinik olarak şüpheli aksiller lenf düğümlerinde kor veya İİAB düşünülmelidir. Patolojik inceleme yanı sıra ER/PR ve HER2 durumu gözden geçirilmelidir.

Lenf düğümü negatif olup da 5cm'den büyük primer tümörler, cerrahi sınıra 1 mm'den yakın veya pozitif cerrahi sınırlı tümörlerde yüksek lokal rekürrens oranı öngörülmektedir. Bu hastalarda toraks duvarına radyoterapi tavsiye edilir.

Evre III hastalığı olanlarda, negatif patolojik sınır elde etmenin ve uzun süreli kontrol sağlamanın mümkün olduğu hastalar ölçülü bir cerrahi yaklaşım ile tedavi edilebilirler.

Evre IV lokal hastalıkta; yalnızca lokal nüksü olan hastalarda, mastektomi veya meme koruyucu tedavi uygulanmaktadır.

Evre IV sistemik hastalık: Meme kanserlerinin sistemik nükslerinin tedavisi sağ kalımı uzatır ve yaşam kalitesini artırır, ancak tedavi edici değildir. Bu nedenle, sitotoksik tedavilerden en az toksik endokrin tedavilerin kullanılması tercih edilir.

2.2.5 MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Tıbbi prognoz; hastanın tahmin edilebilir sağlığıyla ilgili farklı parametreleri (öngörü - prediction- modellerini) veya beklentileri içermektedir. Meme kanserinin prognozunu belirleyen çeşitli etkenler bulunmaktadır. Özellikle erken evre meme kanserinde prognostik faktörlerin saptanması, seçilecek tedaviyi belirlemektedir.

Erken evre meme kanserlerinde adjuvan kemoterapinin uygulanıp uygulanmaması ve seçilecek kemoterapi biçimi, patolojik materyalde belirlenecek olumsuz prognostik faktörlere göre yapılmaktadır (41).

Meme kanserlerinde prognostik faktörlere yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır, ancak belirtilen bu faktörler yine de yetersiz kalmakta ve yeni prognostik faktörlerin belirlenmesi için çalışmalar sürdürülmektedir.

2.2.5.1 FİZİKSEL ETKENLER

Erken yaşta ortaya çıkan meme kanseri kötü prognostik faktördür. İlk mutasyon menarşdan sonraki on senede olduğu için, erken manifestasyon hızlı dubling time ve agresif tümör demektir. 30 yaş öncesi kadınlarda daha sonraki yaş gruplarına göre koruyucu cerrahi girişim uygulanmış ise daha fazla nüks görülmüştür. Yaşam süresi daha az, karşı memede ikinci primer tümör ya da vücudun başka bir yerinde ikinci primer tümör görülme oranındaki artış istatistiki yönden anlamlı bulunmuştur (41).

Siyah ırkda meme kanseri daha ileri evrelerde bildirilmiştir.

5 yıl sağ kalım 70 kg. dan az olanlarda %67, şişmanlarda %49 olarak saptanmıştır. Aksiller lenf düğümü metastazları normal kilolularda %35, şişmanlarda %44, nüksler normal kilolularda %8, şişmanlarda %41 izlenmiştir (42, 43, 44). Yağlı besinlerle beslenme, şişmanlık, alkol meme kanseri için risk faktörleridir (45).

2.2.5.2 KLİNİK ÖZELLİKLER

Medialde yerleşimli tümörlerde daha kötü prognoz bildirilmiştir.

Tümöre eşlik eden sistemik hastalıklar, kemoterapiyi güçleştirmektedir ve prognozu kötü yönde etkilemektedir.

Birinci derecedeki akrabalarında meme kanseri olanlarda 1.5-3 kat risk artışı, ikinci derece akrabalarında meme kanseri olanlarda %50 daha sık meme kanseri izlenmektedir ve bilateral meme kanseri gelişme riski artmaktadır, daha erken yaşlarda meme kanserinin oranında artış izlenmektedir (41).

2.2.5.3 PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Tümör boyutu ve Büyüme Şekli

Tümör boyutu önemli prognostik faktördür. Tümör boyutu arttıkça, aksiller lenf düğümü metastazı da artmakta, yaşam süresi azalmaktadır. 1 cm ve daha küçük tümör çaplarında bile (T1a ve T1b) aksiller lenf nodu tutulumu açısından tümör boyutu önemli prognostik faktördür. Tümör boyutu için en objektif ölçüt patolojik materyaldeki ölçüttür ve ölçülen en büyük çap tümör boyutunu vermektedir. Patolojik tümör boyutu ölçümleri çeşitli şekillerde yapılmaktadır. Bazı patologlar makroskopik ölçüme göre, bazıları invaziv ve in situ komponentin birlikte mikroskopik ölçümüne göre ve bazıları da sadece invaziv komponentin mikroskopik ölçümüne göre tümör boyutunu hesaplamaktadır. İnvaziv tümör boyutu değerlendirmesinde, makroskopik tümör boyutu ile mikroskopik tümör boyutu her zaman uyumlu değildir. İnvaziv komponentin çapı klinik olarak önemlidir ve patolojik tümör boyutu evrelemesi (pT) sadece invaziv komponentin ölçümüne göre yapılmaktadır (2). İnvaziv komponentin makroskopik boyutu ile mikroskopik boyutu arasındaki bu uyumsuzluk, öncelikle mikroskopik ölçüme dayalı patolojik evrenin kullanılması gerektiğine işaret etmektedir. Tümör boyutu için klinik-patoloji arasındaki uyum %54, klinik-radyoloji arasındaki uyum %59'dur (41).

Tümörün büyüme şekli ve sınırlarının özelliği prognozla ilişkilidir. Meme kanserlerinin yaklaşık %75'i infiltratif büyüme göstermektedir. 10 yıllık yaşama süresi düzgün sınırlı tümörlerde %80 ve infiltratif tümörlerde %38 olarak saptanmıştır. Mamografik olarak infiltratif görünümlü karsinomlarda, istatistiksel olarak önemli derecede aksiller lenf nodu metastaz sıklığında artış saptanmıştır. Aynı zamanda infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerin boyutları daha büyük olmaya meyillidir (47). Nekroz içeren ve infiltratif sınırlı tümörler daha agresif davranış göstermektedir (48).

Multisentrik tümörler

Multisentrik (iki tümörün sınırları arasındaki uzaklık 5 cm'den az ise multifokal, 5 cm'den çok ise multisentrik) gelişen tümörlerde nüks daha sık, prognoz daha kötüdür (9, 41).

Multisentrik tümörlerin görülme oranı %9'dan 75'e kadar değişmektedir. Meme koruyucu cerrahide lokal nüksler açısından önemlidir.

Tümörün yerleşimi

Üst dış kadran ve meme başı çevresinde yer alan tümörlerde aksiller lenf düğümlerinde metastaz yaklaşık %50, diğer kadrandaki tümörlerde ise %35-40 arasında değişmektedir.

İç kadranda yer alan tümörlerin internal mammarian lenf nodlarına metastaz yaptıkları ve daha kötü prognoz gösterdikleri belirtilmektedir.

Tümör tipi

Meme karsinomları iyi prognoz gösteren ve kötü prognoz gösteren gruplara ayrılmaktadır. Tümör tipi önemlidir ancak tümörün evresini etkilememektedir. Tübüler karsinom, müsinöz (kolloid) karsinom ve adenoid kistik karsinom gibi tümör tipleri, genellikle düşük grade'li tümörlerdir, aksiller lenf nodu metastazı yapmazlar veya nadir yaparlar ve rölatif olarak iyi prognoz göstermektedirler (46). Düşük grade'li karsinomlar yüksek grade'li karsinoma oranla daha iyi prognoz göstermektedirler. Taşlı yüzük hücreli karsinom, inflamatuvar karsinom, karsinosarkomlar kötü diferansiye ve agresif tümörlerdir. En agresif tümörlerden biri olan inflamatuvar karsinomda 5 yıllık yaşam oranı %11'dir. İnflamatuvar karsinomlu hastalarda, kemoterapi kullanımının sağkalım üzerine etkisi kanıtlanmamıştır (46).

Tümör derecesi

1950'de Bloom, tübül formasyonu derecesi, nükleus boyut, şekil, regülaritesine göre hücre derecesi ile nükleer hiperkromazi ve mitotik aktiviteyi içeren 3 faktöre dayalı grade'leme metodunu kullanmıştır (64,65). Bu değerlendirmeye göre tümörleri, low, moderate ve high grade olarak derecelendirmiştir. 5 yıllık yaşam oranları, grade I tümörlerde %80, grade II tümörlerde %38 ve grade 3 tümörlerde %13 bildirilmiştir. Birkaç yıl sonra, Bloom ve Richardson bu grade'leme metodunu modifiye etmişlerdir (66).(Tablo 2)

Tablo 2: Modifiye Bloom-Richardson Histolojik Gradeleme Sistemi

Tübül formasyonu			
Skor 1: Tümörün çoğunluğu (>%75)			
Skor 2: Orta derecede (%10-%75)			
Skor 3: Çok az veya yok (<%10)			
Nükleer pleomorfizm			
Skor 1: Küçük uniform nükleuslar (normal duktus epitel hücresine benzer)			
Skor 2: Boyut ve değişkenlikte orta derecede artış (normal duktus epitel hücresinin 1.5-2 katı)			
Skor 3: Belirgin boyut ve şekil farklılığı (normal duktus epitelyum hücresinin 2 katından büyük)			
Mitoz sayısı ((10 BBA'da) (Olympus BX51, x400 görüntü alan çapı 0,55mm)			
Skor 1: ≤ 8 mitoz			
Skor 2: 9-17 mitoz			
Skor 3: ≥18 mitoz			
Toplam Skor:	Grade I: 3-5	Grade 2: 6-7	Grade 3: 8-9

Black ve Colleagues, tübül formasyonunun prognostik önemini değerlendirmişlerdir ve sadece morfolojiye dayalı nükleer özelliklerin önemli prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Nükleer grade'leme sistemini 5 katagoride ele almışlardır. Kötü differansiye veya anaplastik neoplazmlar için grade 0-1 ve iyi differansiye tümörler için grade 4 şeklinde derecelendirme yapmışlardır (67, 68). Lenf nodu tutulumu olmayan infiltratif duktal karsinomlarda, tübül formasyonunun olmayışı ve artmış mitoz sayısının survi için önemli prediktör faktörler olduğu gözlenmiştir (69, 70).

Bloom ve Richardson ile Black ve Colleagues'in nükleer grade'leme sistemini içeren 2 histolojik metod prognozu belirlemede faydalı bulunmuştur (46).

Nottingham Prognostik İndeks (NPI); lenf nodu evresi, tümör boyutu ve histolojik grade'i içeren 3 prognostik faktöre göre değerlendirilmektedir.

$$NPI = \text{Boyut(cm)} \times 0.2 + \text{Lenf nodu evresi (1-3)} + \text{Grade (1-3)}$$

Klinik uygulamada gruplar, skor <3,4 => olumlu, skor 3,4-5,4 => orta, skor >5,4 => kötü prognostik grup şeklinde ayrılmaktadır. 15 yıllık yaşam oranları, olumlu grupta %80, orta grupta %42 ve kötü grupta %13 bildirilmiştir (1).

Aksiller lenf düğümü tutulumu

Meme kanserlerinde en önemli prognostik belirleyici aksiller lenf düğümü durumudur. Tümör boyutu ile aksiller lenf düğümü metastazlarının görülme oranı, tutulan lenf düğümü sayısı ve prognoz arasında ilişki bulunmaktadır. 1 cm'den küçük tümörlerde aksiller lenf düğümü (ALD) (+)'liği ortalama %60 bulunmuştur.

Lenf düğümlerinin durumunu belirlemede klinik ve patolojik bulgular her zaman uyumlu değildir. Klinik olarak aksilla negatif olgularda, mikroskopik incelemede occult metastaz görülme oranı %9-33 arasında değişmektedir. Bu nedenle en objektif ölçüt patolojik incelemedeki bulgulardır. Lenf düğümü tutulumu için patolojik incelemedeki sayı ve boyut temel alınmalıdır.

Lenf düğümünde metastazın mikroskopik ya da makroskopik olması, metastatik lenf düğümü sayısı, boyutu, perikapsüler invazyon ve tutulan lenf düğümlerinin düzeyi de önemlidir.

Fisher ve ark. hastalısız yaşam süresinin doğrudan pozitif lenf düğümü sayısı ile ilişkili olduğunu gözlemişler, lenf düğümü negatif olgularda 5 yıllık yaşam süresini %78, 10 yıllık yaşam süresinin %65 olduğunu bulmuşlardır.

Lenf düğümü pozitif olgularda 5 yıllık yaşam süresi, metastatik lenf düğümü sayısı 1-3 olanlarda %62,4 ve daha çok olanlarda ise %35 saptanmıştır. 4'den fazla aksiller lenf düğümü pozitifliği ve kapsül dışı invazyonu olanlarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir.

İnternal mammarian lenf düğümü tutulumu kötü prognozu göstermektedir, 5 yıl sağ kalım yalnız aksiller lenf nodu pozitif ise %55, yalnız internal mammarian lenf nodu pozitif ise %50, hem aksiller lenf nodu hem de internal mammarian lenf nodu pozitif ise %13 bildirilmiştir.

Vasküler invazyon

Meme kanserinde vasküler invazyonun prognostik değeri ile ilgili farklı görüşler bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda klinik gidişle ilişki tespit edilmemiştir. Bazı çalışmalarda ise vasküler invazyonun, rekürrens ve uzun dönem sağkalım için prediktör olduğu belirtilmiştir.

Bu durum raporlarda belirtilen vaküer invazyon sıklığındaki farklılıklara ve gerçek damar invazyonu ile artefaktif yarıklanmalar arasındaki ayırimdan kaynaklanan problemler nedeni ile olabilmektedir. Çeşitli hasta subgruplarında yapılan çalışmada kesin olarak sıklığını tespit etmek zordur. Yapılan çalışmalarda vasküler invazyon sıklığı %34-54 arasında değişmektedir (1).

Tümör embolileri sıklıkla ince duvarlı kanallar ile ilişkilidir ve çoğu zaman bu boşlukların lenfatik veya venül olup olmadıkları anlaşılammaktadır ve genel olarak vasküler invazyon terimi kullanılmaktadır. Vaküer invazyon, tümör içinde değil, tümöre komşu dokuda değerlendirilmelidir (1).

Tümör çevresindeki kan ve lenf damarı invazyonu, özellikle aksiller lenf düğümü negatif olgularda en önemli prognostik faktörlerdendir. Lenf nodu negatif hastalarda, vasküler invazyon ile erken rekürrens arasında ilişki tespit edilmiştir ve aksiller lenf nodu tutulumundan bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir (1)

Anjiogenesis

Meme kanserlerinde angiogenesis (yeni damar oluşması) faktör 8 ile araştırılmıştır. Aksiller lenf nodu metastazı olan olgularda, daha çok vaskülarizasyon olduğu ve bunun tümör boyutu ve tümör dercesi ile birlikte arttığı belirtilmiştir (49). Anjiogenesis aksiller lenf düğümleri ve uzak metastazları göstermede bağımsız prognostik faktördür (50).

Perinöral invazyon

Tümörün sinir içine veya çevresine invazyonu perinöral invazyon olarak tanımlanmaktadır. Belki de meme dokusunda sinir sayısının çok olmamasına bağlı olarak bu durum invaziv meme karsinomlarında sık değildir. İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %10'unda perinöral invazyon saptanmıştır. High grade tümörlere eşlik etmektedir ve sıklıkla lenfatik tümör embolileri ile ilişkilidir, ancak bağımsız prognostik önemi kanıtlanmamıştır (9).

Ekstensif intraduktal komponent (EIDK)

Tümörün en az %25'ini, invaziv tümör içindeki ve çevresindeki intraduktal karsinom komponentinin oluşturması Ekstensif İntraduktal Karsinom olarak tarif edilmektedir (9, 38). Komedo intraduktal karsinom ve ekstensif intraduktal komponent içeren invaziv karsinomlarda, lumpektomi ve radyasyon tedavisi sonrası memede daha sık rekürrens olmaktadır. EIDK'da lokal rekürrens oranındaki artış, eksizyon marjinde veya kalan memede karsinom varlığı ile açıklanmaktadır (9).

Ekstensif intraduktal karsinom içeren invaziv meme karsinomu lokal rekürrens prediktörü olarak ilk 1984'de Schnitt ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir. Radyoterapi ve eksizyonel biyopsi ile tedavi edilmiş, yüksek nükleer grade/ yüksek mitotik indeks içeren ve EIDK içeren invaziv meme karsinomlu vakalarda 5 yıllık takipte önemli derecede artmış lokal rekürrens riski tespit etmişlerdir (51).

Yapılan çalışmalarda tespit edilen rekürrens riskinde artışın sebepleri açık değildir. Ancak bu durum, EIDK içeren tümörlerin, EIDK içermeyen tümörlere oranla radyasyon tedavisine daha fazla rezistans göstermesi ile açıklanmaktadır (52).

Bazı çalışmalarda, tümör içinde yaygın DKIS bulunan olgularda lenf düğümü metastazlarının daha az ve prognozun daha iyi olduğu gözlenmiştir (53, 54). Tümör içinde yaygın DKIS varlığında, tümör çevresinde ve memenin diğer kadrantlarında multisentrik tümör gözlenmiştir (55).

Meme başı ve areola tutumlu

Morimoto ve ark. 141 olgudan 31'inde meme başı ya da areola tutulumu izlemişler ve bunların %82'sinde meme başı duktuslarında in situ karsinom, %7'sinde stromal invazyon, %11'inde hem stromal invazyon hem de meme başı duktuslarında in situ karsinom tespit etmişlerdir. Meme başı ve areola tutulumu, tümörün büyüklüğü, tümörün areolaya uzaklığı ve histolojik türü ile ilişkili bulunmuştur.

Meme başı tutulumu en çok intraduktal karsinomda olmak üzere %80, daha sonra ekstensif intraduktal komponent içeren invaziv duktal karsinomda olmak üzere %30

izlenmiştir. Bu gözlemler, meme koruyucu cerrahide bu özelliklerin de dikkate alınması gerekliliğini göstermektedir.

Deri tutulumu: Evreyi etkiler, kötü prognostik faktördür.

Aksiller lenf düğümü değişiklikleri

İmmün yanıt ile ilgilidir. Kortikal ve medüller bölgede lenfosit baskınlığı, sinüs histiositozis ile birlikte iyi prognozu, germinal merkez belirginleşmesi orta derece prognozu, lenfosit azalması kötü prognozu göstermektedir. Sinüs histiositozis ile birlikte folliküler hiperplazi olduğunda prognoz daha iyidir. Değişiklik göstermeyen lenf düğümlerinin prognoza etkisi germinal merkez belirginleşmesindeki gibi bulunmuştur.

Stromal özellikler

Meme karsinomlarında stromal bağ doku miktarı değişkendir. Bu bulguların prognostik önemi belirsizdir, yayınlanmış datalar çelişkilidir. Subjektif ve semikantitatif bazı çalışmalarda, stromal fibrozis prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Kısa-uzun dönem sağkalımı çok değiştirmedeği görülmüştür (1).

Büyük oranda stroma içeren tümörlerde daha iyi prognoz bildirilmiştir. Ekstensif fibrozis low grade ve high grade duktal karsinomların her ikisinde de olabilmektedir ve bu nedenle stromal fibrozis bağımsız prognostik bilgi sağlamaktadır (1).

Meme karsinomlarında bir başka stromal özellik de elastik liflerdir. Meme dokusunda elastik lifler özellikle benign lezyonlarda duktuslar çevresinde, damarların çevresinde ve stromada izlenmektedir. Tümör derecesi arttıkça elastozis azalmaktadır. Elastozis özellikle iyi prognoz gösteren spesifik tümör tipleri ile ilişkilidir. Bu durum, tümörde elastik liflerin varlığının bağımsız prognostik faktör olmadığına işaret etmektedir (1).

İnflamatuar hücre infiltrasyonu

Bazı çalışmalara göre belirgin mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu yüksek histolojik grade ile ilişkili bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu bulgunun prognostik önemi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar klinik gidişi kötü yönde etkilediğini bazıları ise klinik gidişi iyi yönde etkilediğini bildirmiştir (2).

Tümör nekrozu

İnvaziv meme karsinomlarında fokal nekroz odakları göreceli olarak yaygın bir durumdur. Mikroskopik olarak nekroz, sitoplazmik detayların kaybolduğu, karyoreksis, piknozis ve karyolizis gibi nükleer değişiklikleri içeren, genellikle nötrofil infiltrasyonunun eşlik ettiği sahalardan oluşmaktadır. İnvaziv duktal karsinom NOS'da yaygın nekroz varlığında, tümör sıklıkla high grade'dir ve bazal fenotip ile ilişkilidir (1)

Nekroz içeren karsinomlarda, yüksek mortalite oranı ve aksiller lenf nodu metastazı insidansında artış bildirilmiştir (48) Bir çalışmada, evre II kanserlerde tümör nekrozunun erken nüks görülme oranını arttırdığı ve yaşam süresini kısalttığı belirtilmiştir.

Evre

Patolojik evre ile klinik evre her zaman uyumlu değildir. Örneğin klinik, radyolojik tümör boyutu ile patolojik tümör boyutu her zaman uyum göstermez, yine klinik olarak inflamatuvar karsinom düşünülen olgularda her zaman derideki lenfatiklerde tümör embolisi görülmez. Klinik lenf düğümü (+) olgularda patolojik incelemede LD (+) liği %37, klinik LD (-) olgularda patolojik LD (+) liği %38 saptanmıştır. Bu nedenle klinik evrelemede ortalama %32 yanlışlık olabilmektedir.

Meme karsinomunda, en çok kullanılan evreleme sistemi, *International Union against Cancer* (UICC) ve *American Joint Commission on Cancer* (AJC) ortak oluşturdukları; tümör boyutu (T), lenf nodu (N) ve metastaz durumu'nu (M) ifade eden 'TNM' sistemidir. (51) Amerika Birleşik Devletlerinde NCI tarafından yürütülen SEER programı 1988- 2001 yılı verilerine göre, 302763 hastanın 5 yıllık takibine dayanan istatistiklerde, relatif sağ kalım oranları; Evre 0 ve Evre 1 hastalarda %100, Evre 2 hastalarda %86, Evre 3 hastalarda, %57 ve Evre 4 hastalarda %19.9 bulunmuştur.

Tablo 3: Meme Kanserlerinde TNM Evreleme Sistem

<p>Primer tümör (T)</p> <p>TX: Primer tümör değerlendirilemiyor</p> <p>T0: Primer tümöre ait bulgu yok</p> <p>Tis: Tis(DCIS), Tis(LCIS), Tis(Paget)</p> <p>T1: Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm</p> <p>T1mic Mikrovazyon (en büyük çapı ≤ 0.1 cm)</p> <p>T1a: 0.1 cm $<$ en büyük çapı ≤ 0.5 cm</p> <p>T1b: 0.5 cm $<$ en büyük çapı ≤ 1 cm</p> <p>T1c: 1 cm $<$ en büyük çapı ≤ 2 cm</p> <p>T2: 2 cm $<$ tümörün en büyük çapı ≤ 5 cm</p> <p>T3: Tümörün en büyük çapı > 5 cm</p> <p>T4: Tümörün çapına bakılmaksızın, aşağıda belirtilen şekillerde, göğüs duvarına veya cilde</p> <p>direkt uzanım varsa</p> <p>T4a: Göğüs duvarına ulaşmış</p> <p>T4b: Meme derisinde ödem (peau d'orange dahil) veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri</p> <p>T4c: T4a ve T4b birlikte</p> <p>T4: İnflamatuvar karsinom</p> <p>Bölgesel lenf nodları (N)</p> <p>NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor</p> <p>N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok</p> <p>N1: Aynı taraf aksillada, hareketli (sabit olmayan, çevreye yapışık olmayan) lenf nodlarında metastaz</p> <p>N2: Aynı taraf aksillada, hareketsiz lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammary lenf nodlarında metastaz</p> <p>N2a: Birbirine veya çevre yapılarla yapışıklık gösteren aksiller lenf nodlarında metastaz</p> <p>N2b: Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda sadece klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammary lenf nodlarında metastaz</p> <p>N3: İpsilateral infraklavikuler veya supraklavikuler lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin internal mammary lenf nodları ve aksiller lenf nodlarında birlikte metastaz</p> <p>N3a: İnfraklavikuler lenf nodlarında metastaz</p> <p>N3b: Aksiller ve internal mammary lenf nodlarında birlikte metastaz</p> <p>N3c: Supraklavikuler lenf nodlarında metastaz</p>	<p>Uzak metastaz (M)</p> <p>MX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor</p> <p>M0: Uzak metastaz yok</p> <p>M1: Uzak metastaz var</p> <p>Bölgesel lenf nodlar (pN)</p> <p>pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor</p> <p>pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok</p> <p>pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm $<$ tümörün en büyük çapı ≤ 2 mm)</p> <p>pN1: 1-3 ipsilateral aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya kln. olarak belirgin olmayan fakat sentinal lenf nodu diseksiyonu ile saptanan internal mammary lenf nodlarında metastazs</p> <p>pN1a: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinin en büyük çap > 2 mm)</p> <p>pN1b: Sentinal lenf nodu diseksiyonu ile saptanan internal mammary lenf nodlarında metastaz)</p> <p>pN1c: pN1a ve pN1b birlikte</p> <p>pN2: 4-9 ipsilateral aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda, klinik olarak belirgin internal mammary lenf nodlarında metastaz</p> <p>pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinin en büyük çapı > 2 mm)</p> <p>pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda, klinik olarak belirgin internal mammary lenf nodlarında metastaz</p> <p>pN3: ≥ 10 ipsilateral aksiller lenf nodunda veya ipsil. infraklavikuler lenf nodlarında veya klinik olarak belirgin internal mammary lenf nodları beraberinde aksiller lenf nodlarında veya kln. olarak belirgin olmayan internal mammary lenf nodları beraberinde 3'ten fazla aksiller lenf nodunda veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz</p> <p>pN3a: ≥ 10 aksiller lenf nodunda (en az 1'inin en büyük çapı > 2 mm) veya infraklavikuler lenf nodlarında metastaz</p> <p>pN3b: Klinik olarak belirgin internal mammary lenf nodları beraberinde en az 1 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya klinik olarak belirgin olmayan internal mammary lenf nodları beraberinde 3'ten fazla aksiller lenf nodunda metastaz</p> <p>pN3c: Supraklavikuler lenf nodlarında metastaz</p>
--	---

KEMİK İLİĞİ MİKROMETASTAZLARI

Meme kanseri olgularında tanı anında %90-95 konvansiyonel yöntemlerle metastaz gösterilememektedir, ancak 5 yıl sonra nüksler ortalama %50 sıklıktadır ve bunların %57'si kemiklerde dir. Aksiller lenf nodu pozitif olgularda %32 kemik iliği metastazı ve aksiller lenf düğümü negatif olgularda %24 kemik iliği metastazları saptanmıştır.

Kemik iliği mikrometastazı prognozu belirleyen önemli etkidir. Aksiller lenf düğümü tutulumu olan olguların %24'ünde ve aksiller lenf nodu tutulumu olmayan olguların %19'unda kemik iliği mikrometastazları saptanmıştır.

STEROİD RESEPTÖRLER

Östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) pozitifliği daha iyi prognozu göstermektedir ve bağımsız prognostik faktörlerdir.

İyi diferansiye meme kanserlerinde (Grade I), steroid reseptör pozitifliği daha çoktur ve yaşla birlikte de artar, ilginç olarak da steroid reseptör pozitifliği daha iyi prognoz gösteren medüller, papiller karsinomlarda daha azdır.

Tümör derecesi arttıkça ER (+) liği azalmaktadır.

Premenopozal dönemde lenf düğümü (-) olgularda ER (-) ise kötü prognoz olarak bildirilmekte, bazıları da bunun etkili olmadığını ileri sürmektedir.

ER (+) tümörlerde daha çok kemik metastazları, ER (-) tümörlerde ise daha sık iç organ metastazları görülmektedir.

ER (+) hastalar kemoterapiye daha iyi yanıt verirler ve bu yanıt %60-70'tir. Geniş serilerde 5 yıllık hastaliksız yaşam ER (+) olgularda daha uzun bulunmuştur.

2.2.5.4 MOLEKÜLER PROGNOSTİK FAKTÖRLER

CerbB2 onkoprotein (neu, HER-2)

Meme kanserlerinde %15-33 pozitif bulunmaktadır. Birçok araştırmacı C-erb B2 pozitifliğinin kötü prognostik faktör olduğunu belirtirken bazıları da ilişkili olmadığını belirtmektedirler.

Tsuda ve ark. C-erbB2 pozitifliğinin tümör boyutu ve aksiller lenf düğümünden bağımsız prognostik faktör olduğunu, histolojik derece, mitoz, nükleer derece ile ilişkili olmadığını gözlemişlerdir.

EGFR

Birçok araştırmacı EGFR pozitifliğinin liğinin kötü prognostik faktör olduğunu bazıları da ilişki bulunmadığını bildirmektedir.

Hücre kinetikleri: Aksilladan bağımsız prognostik faktörlerdir.

Thymidine Labeling Index (TLI)

Tümörlerde S-faz hücre oranını göstermektedir. Meme kanserlerinde TLI ortalaması %5-7'dir. Düşük TLI daha iyi prognozu, yüksek TLI daha kötü prognozu göstermektedir.

Flow Cytometry (Akım sitometri): DNA için spesifik boyalar (Acridine-Orange, Feulgen) kullanılarak daha iyi açıklamaktadır. Floresans en çok G2 fazda, sonra S-fazda ve en az da G1 fazda bulunmuştur. S-faz TLI ile eşdeğerdir. S-faz %9-13 arasında değişmektedir.

DNA indeks 1 olursa diploid ve benign popülasyonu, DNA indeks 2 olursa hiperdiploid popülasyonu göstermektedir.

5 yıllık yaşam süresi diploid ve düşük S-fazda %90, diploid ve yüksek S-fazda %70 ve anöploid olgularda %74 olarak bildirilmektedir. Diploid olgular daha iyi diferansiyedir, steroid reseptörleri pozitifdir ve daha iyi prognoz gösterirler, ancak prognoz ile doğrudan ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.

P53 gen mutasyonu

Tümör süpresör gen P53'ün spesifik mutasyonu ile kısa yaşam süresi ve tedaviye olumsuz cevap arasında kuvvetli ilişki bulunmaktadır (2).

Ki67

Tümörde belirgin Ki67 pozitifliği tümörün daha agresif olduğunu göstermektedir. Tümörün diferansiyasyon derecesi, damar invazyonu, lenf düğümü metastazları ile doğrudan ilişkili, ER pozitifliği ile ters ilişkilidir.

Cathepsin D

Bu enzimin artış gösterdiği olgularda daha agresif gidiş ve daha kısa yaşam süresi gözlenmiştir.

2.2.5.5 CERRAHİ SINIRLAR

Cerrahi sınırdaki tümörün bulunması sağkalımı etkilemektedir, lokal nüks açısından önemlidir.

Meme koruyucu cerrahide kanser şüphesi olan dokuyu rezeke etmek ve negatif cerrahi sınırlı lumpektomi elde etmek temel amaçtır. Memenin herhangi bir yerinde rezidüel mikroskopik tümör odaklarının sonraki radyasyon tedavisi ile kontrol altına alınacağı beklenmektedir. Pozitif marjin saptandığında mikroskopik tümör varlığı daha problemlidir; teorik olarak lumpektomi skarı zemininde hipoksik ortamdaki kanser hücreleri radyasyon tedavisine rölatif olarak rezistans gösterecektir (38, 72). Negatif cerrahi sınır elde etmekteki başarısızlık agresif tümör belirteci olabilmektedir.

Cerrahi sınır durumu lokal kontrolle ilişkili olduğu halde universal bir optimal tümör-serbest marjin ölçütü yoktur. Klinik pratikte en yaygın yaklaşım tümörün çevresindeki 1 cm kalınlığında doku rimi ile rezeksiyonudur ve bu patolojik analizde en az 1-5 mm'lik mikroskopik marjin sağlamaktadır.

Bazıları cerrahi sınır ile tümör arasında 5 mm'lik mesafeyi, bazıları da birkaç yağ hücresi ya da ince fibröz bağ dokusunun bulunmasını negatif kabul etmektedir (38, 71,72).

Çeşitli çalışmalar; koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilen invaziv meme kanserli hastalarda, mikroskopik incelemede eksizyonun cerrahi sınırlarında karsinom varlığının lokal rekürrens için bağımsız ve önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (56, 57). Bu nedenle, mikroskopik cerrahi sınır durumu, bu tedavi yaklaşımı için uygun hastaları belirlemede major faktördür.

2.3 Eksizyonel Meme Biyopsi (lumpektomi, parsiyel mastektomi) Materyallerinin Patolojik Örneklemesi ve Cerrahi Sınırların Patolojik Değerlendirilmesi

Eksizyonel meme biyopsi materyallerinin değerlendirilmesinde, dikkatli bir makroskopik inceleme önemli bir faktördür. Bütün meme eksizyonlarının boyutları ölçülmelidir; eğer palpable tümör varsa boyutları ölçülmelidir ve materyal üzerinde deri, faysa veya kas varsa tümör ile ilişkisi belirtilmelidir. Makroskopik olarak, tümör şüphesi uyandıran herhangi bir kitle ile eksizyonun cerrahi sınırları arasındaki uzaklık kayıt edilmelidir (37).

Cerrahi sınır değerlendirmek için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Eğer cerrahi sınırlar cerrah tarafından ayrılmamışsa, sağlam doku fragmanı içeren tek parça halindeki spesmenlerin mikroskopik cerrahi sınırlarının doğru bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Spesmene daha önce kesi atılmışsa veya spesmen birden fazla parça halinde ise cerrahi sınırları değerlendirmek zordur veya imkansızdır. İdeal olan, cerrah tarafından spesmenin yönlerinin sütün, klips veya çizim ile oryante edilmesidir. Spesmenin yönlerinin bilinmesi, bir sonraki cerrahi işlem için, bütün biyopsi sahasının re-eksizye edilmesi yerine cerrahi sınırı pozitif belirli bölgenin bilinmesi açısından faydalıdır. İlâveten, eğer pozitif cerrahi sınır tabanı veya deriyi içeriyorsa bir sonraki cerrahi işlem gerekli olmayabilir (37). Çeşitli cerrahi sınır değerlendirme metodları tarif edilmiştir ve bu metodlar subjektiftir ve örnekleme hatalarına neden olabilmektedir. Tüm vakalar için tek ve optimal bir metod belirlenmemiştir (58).

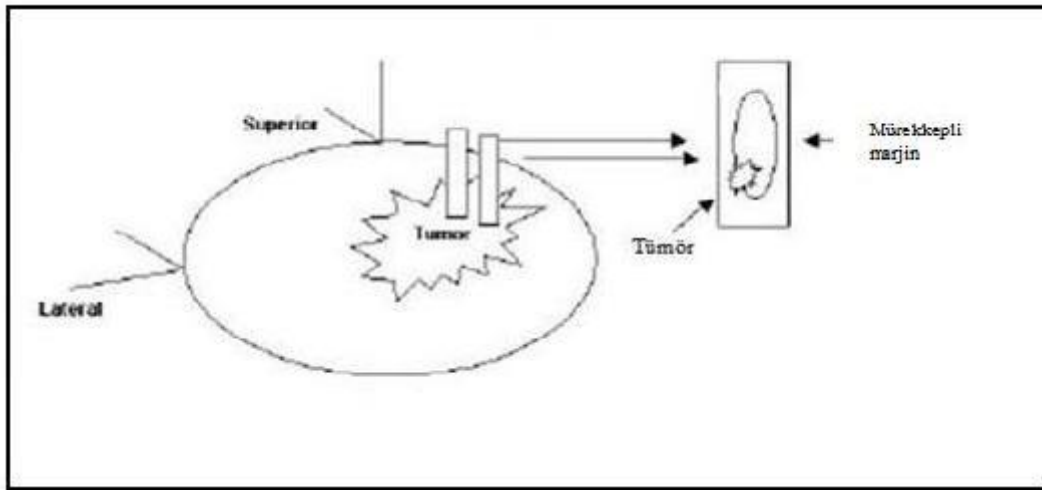
Cerrahi sınır değerlendirmede zorluk oluşturan ana sorunlardan biri meme kanserinin büyüme paternidir. Medüller ve müsinöz karsinom gibi nadir görülen histolojik tipler dışındaki meme tümörleri irregüler sınırlı ve komşu meme parenkimine parmaklı çıkıntılar oluşturan kitleler ile karakterizedir. Aynı zamanda değişik miktarlardaki in situ komponent varlığında cerrahi sınır değerlendirmesi daha problemlidir çünkü vakaların çoğunda, karsinoma in situ kitle oluşturmamaktadır ve spesmenin makroskopik incelemesinde

seçilememektedir. Spesmen radyografisi, tümörün uzanımı ve marjin durumu hakkında patoloğa yol göstericidir (58).

En yaygın kullanılan metotta, spesmen yüzeyi kurutulur, sonra insoluble mürekkep ile boyanır ve kesit almadan önce tekrar kurutulur. Mürekkebin sabitlenmesi için spesmen, alkol veya asetik asite daldırılabilir.

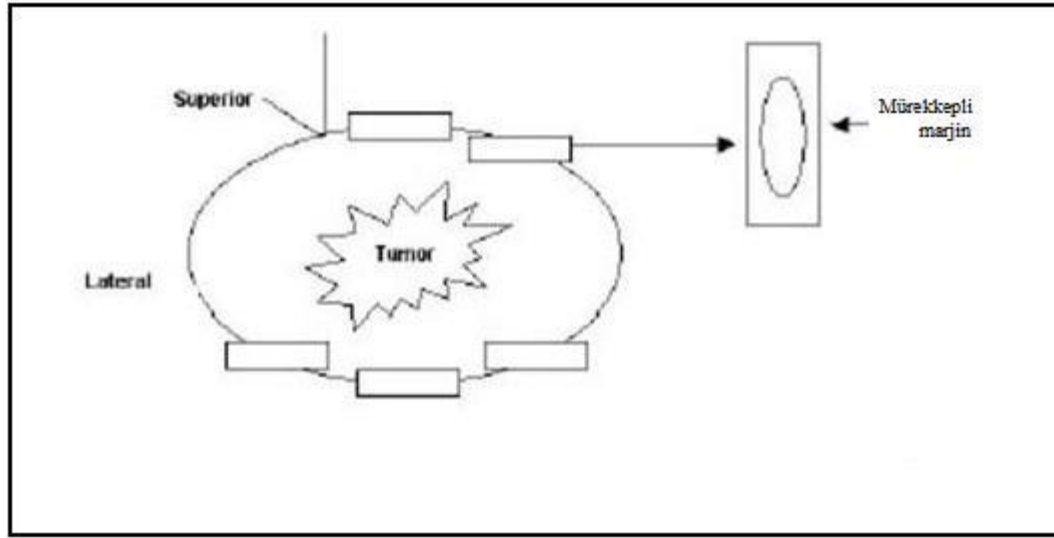
Eğer spesmenin yönleri belirtilmiş ise, her bir kenar için farklı renkte mürekkepler kullanılabilir. Mürekkepli yüzeye dik kesiler atılarak doku örneklenir. Bu yöntem ile histolojik olarak mürekkepli marjin ile karsinom arasındaki mesafe ölçülebilmektedir (37). (Şekil 1)

Şekil 1: Mürekkepli yüzeylere dik kesiler atılarak örnekleme yöntemi



Bazı otörler, histolojik inceleme için, tanjansiyel yapılan kesilerden elde edilen ve spesmenin tüm yüzeylerinin veya bir kısmının sıyırılması ya da soyulması ile elde edilen cerrahi sınır örneklemesini tavsiye etmektedir (59, 60). Bu metoda göre, histolojik kesitlerde cerrahi sınırın herhangi bir yerinde tümör hücreleri mevcudiyetinde, cerrahi sınır pozitif olarak değerlendirilmektedir. Bu metodun avantajı, birkaç kesit ile, spesmen yüzeyinin büyük bir oranının değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır. Bununla birlikte, bu metod ile gereğinden fazla cerrahi sınır pozitifliği saptanabilmektedir (61). (Şekil 2)

Şekil 2: Materyale tanjansiyel kesiler atılarak örnekleme yöntemi



Hemen hemen bütün klinik çalışmalarda, lokal rekürrens riski ile cerrahi sınır durumu arasındaki ilişki, mürekkepli yüzeylere dik kesiler atılarak elde edilen örneklerde değerlendirilen cerrahi sınırlar temel alınarak belirlenmiştir. Farklı yöntemlerle değerlendirilen cerrahi sınır sonuçları arasında uyum olmayabilmektedir (37).

2.3.1 Cerrahi Sınırların intraoperatif değerlendirilmesi

Cerrahi sınırlar intraoperatif olarak frozen kesit veya sitolojik teknikler ile incelenebilmektedir. Cerrahi sınırın intraoperatif değerlendirilmesi büyük bir avantaj sağlamaktadır; eğer gerekli görülürse reeksizyon yapılabilir, hasta ikinci bir işlemin zorluğundan ve maliyetinden kurtarılmaktadır. Ayrıca, tek eksizyon ile meme koruyucu tedavi sonrası kozmetik sonuçların daha iyi olduğu bilinmektedir (40).

Sitolojik metodlar; kazıma (scrape), smear tekniklerini ve dokundurma preparasyonlarını içermektedir. Frozen kesitte dondurmaya bağlı artefaktlar nedeni ile sellüler detayları değerlendirmede sitoloji daha üstün bulunmuştur. Meme koruyucu cerrahi sonrası kavite duvarlarının analizi post-operatif re-eksizyon oranını azaltmaktadır, ancak bu işlem uzun sürmektedir ve pahalıdır. 1991’de, intraoperatif rezeksiyonların cerrahi sınırlarını impirint sitoloji ile değerlendirmeyi Cox başlatmıştır. Saarella’nın çalışmasında belki de multifokal tümör içeren hastalar seçilmediği için sensitifite ve spesifite kötü sonuçlanmıştır. Buna ilaveten, takip eden 3,5 yıllık periyotta, Cox meme koruyucu tedavide intraoperatif

dokundurma sitolojisi sonrası lokal rekürrensi %2,7 tespit etmişken bu oran frozen section sonrası %14,6 tespit edilmiştir (39).

Meme kanserli hastalarda, frozen ile histolojik kesit incelemede, bazı limitasyonlar mevcuttur;

- Patolog makroskopik olarak şüpheli bölgeleri seçerek belirli bölgelerden kesit almaktadır ve spesmenin tüm yüzeyleri teknik olarak incelenememektedir.
- Frozen kesitler spesmene zarar vermektedir ve materyal kaybı nedeni ile sonraki histolojik inceleme doğru yapılamamaktadır.
- Bu teknikte preparatlarda donmaya bağlı artefaktlar olabilmektedir.
- Adipoz doku zor donmaktadır, yağlı materyallerde irregüler yüzeylere bağlı olarak yağ lobülleri arasına sızmakta ve yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır.
- Daha pahalı, zaman harcayan ve iş gücü kaybına neden olan bir tekniktir (3,4,6,7).

2.3.2 İmprint (Dokundurma) Sitolojisi:

Dokunun kesi yüzeyi üzerine temiz preparatların güçlüce bastılması ile elde edilen sitoloji yöntemidir. Sitoloji yeterli ise hızlı tanı verilmesini sağlamaktadır. Preparatların bulguları aspirasyon biyopsilerinde elde edilen materyaller ile benzerlik göstermektedir (8).

İmprint sitoloji ile değerlendirmede sensitifite %38-100 arasında ve spesifite %69-100 arasında değişmektedir (40).(Tablo 4)

Tablo 4: İntraoperatif İmprint Sitolojisi ile Cerrahi Sınır Sonuçları

Otörler	Sensitifite(%)	Spesifite(%)	Doğruluk(%)
Cox ve ark.	100	97	97
Ku ve ark.	100	97	98
Gal	83	100	97
Klimberg ve ark.	100	100	100
Cox ve ark.	99	100	97
England ve ark.	82	69	73
Saarella ve ark.	38	85	78
Cramer ve ark.
Tohnosu ve ark.	96	90	92

İmprint sitoloji ile değerlendirme birtakım avantajlar sağlamaktadır;

- Spesmenin tüm yüzeylerinin değerlendirilmesini sağlamaktadır.
- Spesmenin yapısını bozmaz ve sonraki histolojik incelemenin kalitesini etkilemez.
- Kolay, hızlı, ucuz bir yöntemdir (3,4,6,7, 39).

Bununla birlikte klasik dokundurma preparasyonlarında bazı sınırlamalar vardır;

- Kurumaya bağlı artefaktlar ve materyalin yüzeyinde koter etkileri nedeni ile hücrelerin kalitesinde bozulmaktadır.
- Sitopatolojistlerin bu konuda deneyimleri çoğu zaman azdır .
- İn situ lezyonların marjinleri daha irregülerdir, sitolojide hücre kohezyonu in situ lezyonlarda benign karakterde olabilmekte iken invaziv tümörlerde malign hücrelerin büyük kümelenmeleri mevcuttur. Bu nedenle tek bir meme duktusunu kapsayan malign hücrelerin birkaç izole neoplastik hücre şeklinde imprint sitoloji ile tanımlanması zordur.
- Adipöz doku nedeni ile camların dokundurulmasında yetersizlik, doku katlarının tümörü saklaması nedeni ile yanlış negatifliklere neden olabilmektedir.
- Lezyonun invaziv-veya non-invaziv natürü ve boyutu hakkında bilgi sağlamamaktadır (3,4,6,7, 39,40).

2.3 İN SİTU KARSİNOM

Duktal karsinoma in situ

Duktal karsinoma in situ (DKIS), invaziv adenokarsinomdan farklı olarak, duktusların bazal membranını aşmayan ve stromal invazyon yapmayan malign epitelyal hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Lokal eksizyon sonrası (radyoterapi ile birlikte veya radyoterapi olmadan) DKIS'nun prognozu, grade ve tümör biyolojisi gibi faktörlere bağlı değişkendir. Koruyucu cerrahi uygulanmış DKIS'lu hastalarda, genç yaş ve cerrahi sınırdaki tümör varlığı, high grade tümör, nekroz ve büyüme paterni gibi faktörlere bağlı olarak yüksek

rekürrens riski içermektedir. Aynı zamanda rekürrens gösteren DKIS'larda benzer genetik profil bildirilmiştir.

DKIS farklı yapısal paternlere ayrılmaktadır. Tek bir lezyonda farklı paternlerin görülmesi klasifikasyonda zorluklara neden olmaktadır.

Sitolojik olarak high grade DKIS'larda rekürrens ve invaziv karsinoma progresyon daha olası bir durumdur. 1990'larda DKIS klasifikasyonu için, grade veya grade ve yapı/diferansiasyona dayalı çeşitli sistemler geliştirilmiştir. Henüz optimum bir sistem mevcut değildir.

DKIS grade'ini belirlemek için biyolojik markerlar kullanılmıştır. High grade DKIS sıklıkla HER2, P53 pozitif ve ER, PR, bcl-2 negatiftir. Low grade DKIS HER2, P53 negatif ve ER, PR, bcl-2 pozitifdir, düşük proliferatif indeks göstermektedir. Bu markerlar ve grade arasındaki ilişki invaziv karsinomlarda da benzer özelliktedir.

Farklı grade'e sahip DKIS'larda genetik farklılıklar mevcuttur ve bu durum invaziv karsinoma progresyonun farklı yollarını akla getirmektedir. İnvaziv karsinomlarda, in situ komponentin ve invaziv komponentin grade'i uyumludur.

DKIS grade'leme sistemlerinin çoğunluğu nükleer grade'i baz almaktadır ve 3 kategoriye ayırmaktadır. Van Nuys sistem, nükleer grade ve nekrozu kombine kullanmaktadır. "The European Pathologists Working Group" hücre polarizasyonu/diferansiasyonu ve nükleer grade'i kombine kullanmaktadır. "The National Health Service Breast Screening Programme of UK" ve WHO nükleer grade'i kullanmışlardır (1).

Geleneksel olarak DKIS'da mastektomi ile %98-99 oranında kür sağlanmaktadır. Günümüzde 3-4 cm'den küçük çapta DKIS'lar daha çok koruyucu cerrahi ile tedavi edilmektedir. Bazen kozmetik sebeplerden dolayı memenin daha büyük parçaları için de aynı işlem yapılabilmektedir.

İlk çalışmalarda, mastektomiye oranla meme koruyucu cerrahide daha yüksek rekürrens oranları tespit edilmiştir. Sonuç olarak rekürrensi etkileyen birtakım faktörler belirlenmiştir.

High grade DKIS'da lokal eksizyon sonrası daha yüksek oranda rekürrens bildirilmiştir. Aynı zamanda büyüme paterni ve nekroz varlığının da klinik önemi bildirilmiştir.

Bununla birlikte, rekürrens için en önemli prediktör eksizyonun tam olarak yapılmasıdır. Eksizyonun cerrahi sınır mesafesi büyüdükçe rekürrens riski azalmaktadır. DKIS'lar genellikle monofokal ve nadiren 10 mm'yi aşan aralıklara sahip skip lezyonlar şeklindedir. Eksizyonda normal doku ile birlikte yeterli cerrahi sınır mesafesi elde edilmiş ise çoğu vakada hastalık eradike edilmektedir.

DKIS odakları çevresinde normal doku rimi içeren optimum cerrahi sınır mesafesi için söz birliği sağlanamamıştır. Bazı merkezler 20 mm genişliğinde cerrahi sınır mesafesi önerirken bazıları 1-2 mm'lik cerrahi sınır mesafesini yeterli bulmaktadır. Nottingham, ortalama 58 aylık takipte, 10 mm'lik cerrahi sınır mesafesi ile eksizyon yapılan DKIS'larda lokal rekürrens oranını %6 bildirmiştir ve diğer araştırmacılar da cerrahi sınırı mesafesi ile ilgili benzer sonuçlar elde etmişlerdir (1).

DKIS için meme koruyucu cerrahi sonrası lokal rekürrensi ve radyoterapiye cevabı belirleyici prediktör gösterge olan Van Nuys Prognostik İndeks (VNPI); tümör boyutu, tümör grade'i, nekroz varlığı ve eksizyonun cerrahi sınır mesafesine göre belirlenmektedir. VNPI sayısal olarak skor 3-9 arasında derecelendirilmektedir. DKIS'lu hastalar VNPI'e göre; skor 3,4 (low VNPI) ; skor 5,6,7 (intermediate VNPI) ve skor 8,9 (high VNPI) olarak 3 kategoriye ayrılmıştır ve bunlara göre rekürrens-hastaliksız sağkalım oranlarında farklılıklar gözlenmiştir (9). (Tablo 5)

Klinikopatolojik bir çalışmada; DKIS için meme koruyucu cerrahi yapılan 237 hasta VNPI yönünden incelenmiştir. Eksizyonun cerrahi sınır mesafesi, tümör grade'i veya nükleer grade lokal rekürrens için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Cerrahi sınır mesafesinin grade'e oranla 3 kat daha fazla lokal rekürrens için prediktör faktör olduğu tespit edilmiştir ve meme-koruyucu cerrahi ile tedavi edilen DKIS'lu hastalar için lokal rekürrensin en önemli prediktörünün eksizyonun cerrahi sınır mesafesi olduğuna karar verilmiştir (62).

Birbaşka çalışmada; VNPI'e göre tümör boyutu ve cerrahi sınır durumuna bağlı olarak rekürrens oranlarında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. High histolojik grade'li lezyonlarda rekürrens oranlarında anlamlı bir artış saptanmamıştır ancak high grade skor 3 lezyonlarda

nekroz içermeyen skor 1 lezyonlara oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (63).

Tablo 5: Van Nuys Prognostik İndekse Göre Skorlama Sistemi

Özellik	Skor		
	1	2	3
Tümör boyutu (mm)	<15	16-40	>40
Marjin (mm)	>10	1-9	<1
Patolojik grade	1	2	3
Nekroz	-	+	+/-
Nükleer Grade	1-2	1-2	3

Arch Surg 1991; 126: 424-426

3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Grubunun Tanımlanması

Bu çalışmada, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde 1 ocak 2009 ve 17 kasım 2009 tarihleri arasında, 37 adet İnvaziv Duktal Karsinom, 6 adet Duktal Karsinoma İn Situ, 2 adet İnvaziv Lobüler Karsinom, 1 adet Solid Papiller Karsinom, 1 adet İnvaziv Mikropapiller, 1 adet Metaplastik Karsinom ve 2 adet Tübüler Karsinom tanısı almış, eksizyonel biyopsi uygulanmış 50 olgu incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgular, tümörden bir bütün halinde halinde eksize edilen ve tümör tipi ve boyutu konusunda bir şüphe olmayan olgulardan seçilmiştir.

Olgularda; yaş, tümör boyutu, tümörün büyüme paterni , tümörün histolojik tipi, histolojik grade, in situ karsinomun invaziv tümör çevresindeki miktarının cerrahi sınır durumu ile ilişkisi değerlendirilmiştir . Ayrıca cerrahi sınır durumları imprint sitoloji ve parafin takipli kesitlerde değerlendirilmiş ve iki teknik arasındaki uyum/uyumsuzluk araştırılmıştır. Ayrıca, 32 adet olguda re-eksizyon veya mastektomi uygulanmıştır ve bu olguların ilk eksizyon materyallerindeki cerrahi sınır durumu ile ikinci eksizyon materyallerinde rezidü tümör bulunması durumu karşılaştırılmıştır.

3.2 HİSTOMORFOLOJİK ve SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışma prospektif olarak yürütülmüştür ve materyallerin cerrahi sınırlarından örneklenen imprint sitoloji preparatları ile materyallerden alınan parafin takipli dokuların hematoxilen & eozin (HE) kesitleri eş zamanlı olarak değerlendirilmiştir.

Parafin takipli doku kesitlerinin hazırlanma koşulları: İncelenen olgulara ait eksizyonel biyopsi (lumpektomi, parsiyel mastektomi) materyallerinin dış yüzeyleri mürekkep ile boyanmıştır ve materyallere dik kesiler atılarak örnekleme yapılmıştır. Örneklenen parçalar; %10'luk tamponlu nötral formalinde, 6-12 saat fikse edilmiş, rutin takip işlemi sonrası parafin bloklara gömülmüş ve 5 mikron kalınlığında kesitler alınıp rutin olarak HE ile boyanmıştır.

Sitoloji preparatlarının hazırlanma koşulları şöyledir: Formolsüz, taze gönderilen eksizyonel biyopsi materyallerinin 6 kenarına temiz preparatlar güçlüce bastırılarak sitolojik örnekleme yapılmıştır. Preparatları boyama işlemi; oda ısısında havada kurutulduktan sonra May Grunwald solüsyonunda 7 dakika bekletme, suda 2-3 kez yıkamadan sonra %8'lik giemsa'da 30 dakika bekletme, suda 3-4 değişim yıkandıktan sonra havada kurutma ve xylolde 2 dakika bekletmeden sonra havada kurutma şeklinde yapılmıştır.

Patolojik ve Klinik Parametreler:

Hasta yaşı

Hasta yaşı 2 grup altında ele alınmıştır.

- a) ≤ 50 yaş
- b) > 50 yaş

Tümör Çapı

Tümörlerin en büyük çapları belirlenmiş invaziv ve in situ olgular birlikte değerlendirilmiş, en büyük tümör çapına göre gruplandırılmışlardır.

- a) < 2 cm
- b) 2-5 cm
- c) > 5 cm

Histolojik Grade

İnvaziv tümörler Modifiye Bloom Richardson gradeleme sistemine göre 3 grup altında değerlendirilmiştir.

- a) Grade I
- b) Grade II
- c) Grade III

İnvaziv tümöre eşlik eden DKIS'nun invaziv tümör çevresindeki miktarı

İnvaziv tümör çevresindeki DKIS miktarı 3 grup altında incelenmiştir.

- a) DKIS yok
- b) DKIS az, invaziv tümör çevresinde az miktarda DKIS içerenler
- c) DKIS çok, invaziv tümör çevresinde yaygın DKIS içerenler

İn Situ Tümörün Tipi

İn situ karsinomun eşlik ettiği invaziv tümörler ve in situ karsinomlar birlikte ele alınmıştır ve in situ karsinom tipleri 4 grupta incelenmiştir.

- a) Solid tip DKIS
- b) Kribriform tip DKIS
- c) Komedo tip DKIS
- d) Papiller tip DKIS

Tümörün büyüme şekli

İnvaziv tümörler büyüme paternlerine göre 2 grup altında katagorize edilmişlerdir.

- a) İnfiltratif sınırlı büyüme paterni
- b) Düzgün sınırlı büyüme paterni

Parafin takipli kesitlerde cerrahi sınır durumuna göre olgular iki şekilde sınıflandırmıştır

- a) Cerrahi sınır pozitif: Tümör hücrelerinin tam olarak cerrahi kesi hattında izlendiği tümörler
- b) Cerrahi sınır negatif: Tümör hücrelerinin cerrahi hattın bir fibroblast kadar az bile olsa uzak olduğu tüm olgular

Cerrahi sınır negatif olgularda tümörün cerrahi sınıra en yakın mesafesi belirtilmiştir.

Re-eksizyon veya mastektomi uygulanan olgular 2 grup altında incelenmiştir

- a) Rezidü tümör içerenler
- b) Rezidü tümör içermeyenler

Sitolojik Değerlendirme

Sitolojik incelemede; malign hücrelerin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak tanısal kategori malign veya benign olarak 2 grup altında ele alınmıştır.

- a) Benign: Genellikle hiposellüler özellikte, temiz zemine sahip, çoğunlukla koheziv hücre kümeleri ve relatif olarak düzenli tabakalar şeklinde, nadiren tek tek görünen, düzgün nükleer membrana, ince-düzenli kromatine sahip, küçük ve atipisiz değişik hücre popülasyonları içeren preparatlar benign olarak değerlendirilmiştir.
- b) Malign: Üç boyutlu (birkaç hücre tabakası üst üste gelmiş) tabakalar, gevşek gruplar ve bu grupların periferlerinde tek tek ve gruplardan bağımsız duran atipik hücreler malign kabul edilmiştir. İzole tümör hücreleri çeşitli görünümde izlenmiş olup genellikle nükleus/sitoplazma oranında değişiklik, irregüler nükleer kontur, nükleer hiperkromazi, çoğunlukla belirgin büyük ve multiple nükleol gibi nükleer atipi ile karakterize kanser için klasik bulguları sergilemişlerdir. Bu bulguların yanı sıra myoepitel hücrelerinin yokluğu önemli tanısal ipucu sağlamıştır.

3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirilmiştir. Parafin takipli kesitlerde ve imprint sitoloji ile değerlendirilen cerrahi sınır bulgularının dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı McNemar testiyle, parafin takipli kesitler ve imprint sitoloji ile cerrahi sınır bulgularının uyumlu olup olmadığı ise Kappa Katsayısı hesaplanarak incelenmiştir.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4-BULGULAR

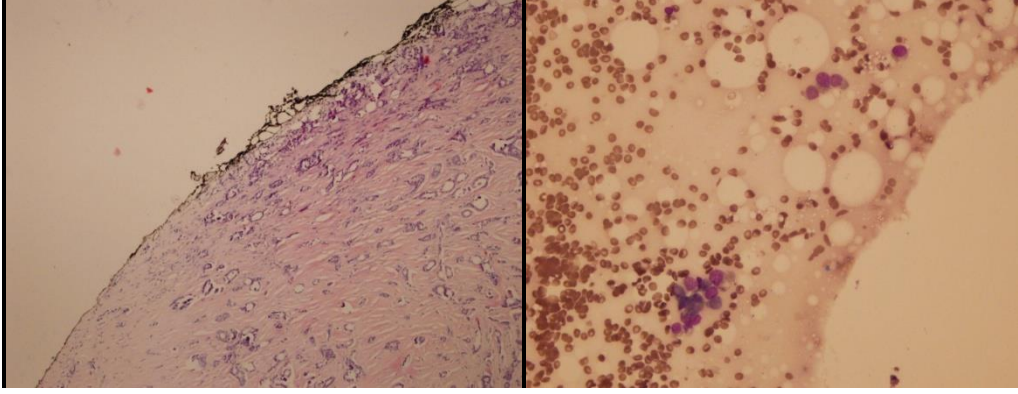
4.1-Cerrahi sınırların değerlendirilmesinde parafin takipli kesitler ve imprint sitoloji yöntemlerinin karşılaştırılması

Çalışmada incelenen 50 olgunun cerrahi sınırları; 21 olguda her iki yöntem ile pozitif, 22 olguda her iki yöntem ile negatif olarak değerlendirilmiştir. 7 adet olguda cerrahi sınır (CS) durumu her iki yöntemde farklı olup; 4 adet olguda imprint sitoloji ile negatif, parafin takipli kesitler ile pozitif ve 3 adet olguda imprint sitoloji ile pozitif parafin takipli kesitler ile negatif tespit edilmiştir.

Parafin takipli kesitlerde olguların %50'sinde CS'de tümör pozitif iken imprint sitoloji ile olguların %48'inde CS'de tümör pozitifdir. Parafin takip ve imprint sitoloji ile CS yönünden olguların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=1,000$). 4 olguda imprint sitolojiye göre CS tümör negatifken parafin takipli kesitlerde tümör pozitifdir. 3 olguda ise imprint sitoloji ile CS tümör pozitifken parafin takipli kesitlerde tümör negatifdir. Parafin takipli kesitler ve imprint sitoloji ile CS bulgularının istatistiksel olarak yeterince uyumlu olduğu görülmüştür ($Kappa=0,720$, $p<0,001$). (Tablo 6)

Tablo 6. Parafin Takip ve İmprint Sitolojiye Göre Cerrahi Sınır Yönünden Olguların Dağılımı

İmprint CS	Parafin Takipte CS		
	Negatif	Pozitif	Toplam
Negatif	22 (%44)	4 (%8)	26 (%52)
Pozitif	3 (%6)	21 (%42)	24 (%48)
Toplam	25 (%50)	25 (%50)	50 (%100)

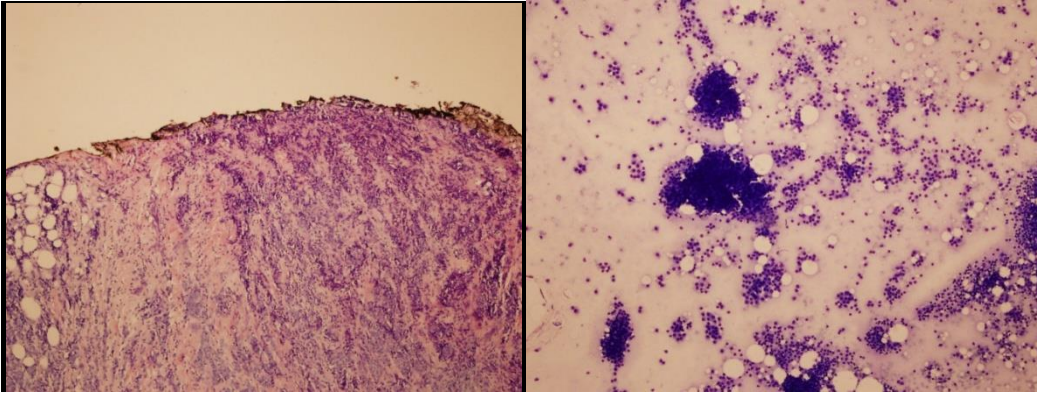


A

B

Resim 1: A. Parafin takipli kesitte cerrahi sınır pozitifliği (hyalinize stromaya sahip İnvaziv Duktal Karsinom)

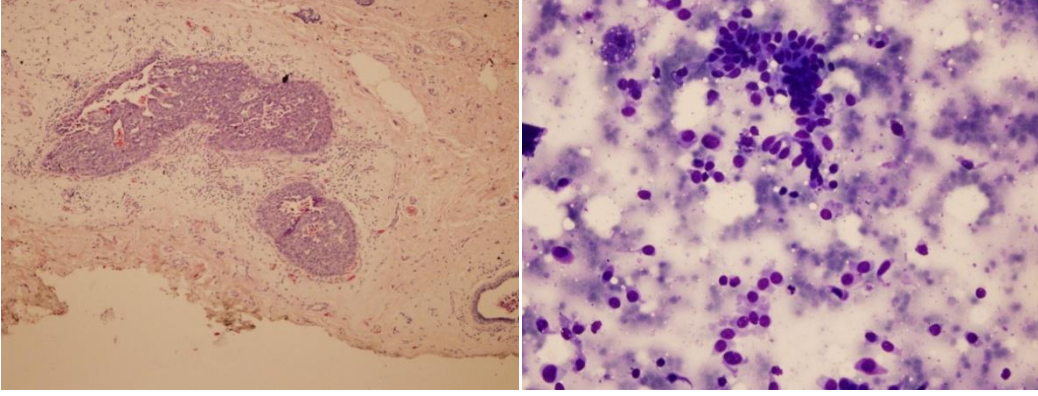
B. Aynı olguda imprint sitolojide benign sitolojik bulgular



A

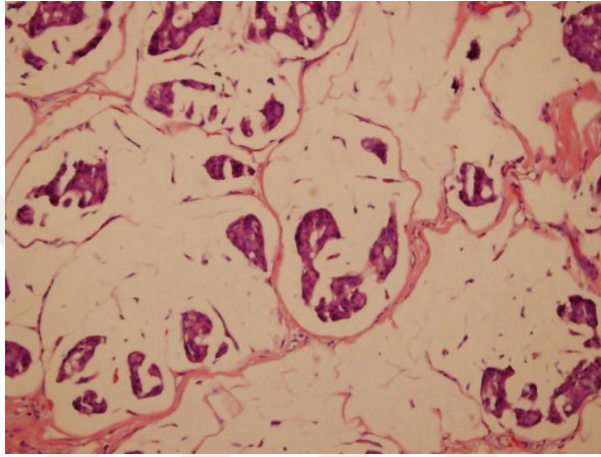
B

Resim 2: A.Parafin takipli kesitte cerrahi sınırdaki pozitifliği (İnvaziv Duktal Karsinom) **B.** Aynı olguda imprint sitoloji ile malign sitolojik bulgular



A

B



C

Resim 3: A. Parafin takipli kesitte negatif cerrahi (Duktal Karsinoma İn Situ, 0.1 cm'den yakın mesafede) **B.** Aynı olguda imprint sitoloji ile malign sitolojik bulgular **C.** Aynı olgunun reeksizyon materyalinde saptanan Müsinöz Karsinom

İmprint sitolojisi ile histolojik inceleme arasındaki korelasyon %86, sensitivite %84 ve spesifite %88 tespit edilmiştir. Pozitif prediktif değer %87,5 ve negatif prediktif değer %84,6 saptanmıştır. 4 olguda yalancı negatiflik ve 3 olguda yalancı pozitiflik bulunmuştur. (Tablo 7)

Tablo 7. Histolojik Değerlendirmeye Göre İmprint Sitoloji ile Cerrahi Sınır Değerlendirmesinin Tanısal Performans Düzeyleri

Göstergeler	Tanımlar	İmprint
Olgu Sayısı	N	50
Sensitivite	GP/(GP+YN)	21/25 (%84,0)
Spesifite	GN/(GN+YP)	22/25 (%88,0)
YP Oranı	YP/(GN+YP)	3/25 (%12,0)
YN Oranı	YN/(GP+YN)	4/25 (%16,0)
PPD	GP/(GP+YP)	21/24 (%87,5)
NPD	GN/(YN+GN)	22/26 (%84,6)
Korelasyon	(GP+GN)/(N)	43/50 (%86,0)

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Prediktif Değer, NTD: Negatif Prediktif Değer.

4.2-Olgularda klinikopatolojik parametreler ile cerrahi sınır durumu arasındaki ilişki

Olguların yaşları 35 ile 80 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $53\pm 11,2$ yıl olarak saptanmıştır. Olguların yarısı 50 yaşın üzerindedir. İnvaziv tümörü olan 44 olgudan %16'sı Grade I, %40'ı grade II ve %44'ü grade III tümöre sahiptir. Tümör boyutu ortancası 2,5 (minimum-maksimum: 0,5-6) cm olarak saptanmıştır. Olguların %28'inde tümör boyutu 2 cm'den az, %68'inde 2-5 cm arasında ve %4'ünde 5 cm'den fazladır. Olguların %22'sinde tümör dışı DKIS negatifken %46'sında az miktarda, %16'sında belirgin miktarda bulunmuştur. Olguların %64'ü solid, %36'sı kribriform, %16'sı komedo, %10'u papiller, %8'i ise diğer tipte in situ duktal karsinom tipine sahip bulunmuştur.

Parafin takipli kesitlerde cerrahi sınırları pozitif bulunan olguların cerrahi sınır negatif bulunan olgulara göre hasta yaşı istatistiksel olarak anlamlı oranda 50 ve altında bulunmuştur ($p=0,048$). Parafin takipli kesitlerde cerrahi sınırlarda tümör saptanan olgularla tümör

saptanmayan olgular arasında tümör boyutu, tümör dışı DKIS oranı ve DKIS tipi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo)

Tablo 8. Parafin Takipli Kesitler ile CS’de Tümör Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların Yaş, Tümör Boyutu, Tümör Dışı DKIS Oranı ve DKIS Tipi Yönünden Dağılımı

Değişkenler	Negatif	Pozitif	p
Yaş Grupları			0,048
<i>≤50 yaş</i>	9 (%36,0)	16 (%64,0)	
<i>>50 yaş</i>	16 (%64,0)	9 (%36,0)	
Tümör Boyutu			1,000
<i><2 cm</i>	7 (%28,0)	7 (%28,0)	
<i>≥2 cm</i>	18 (%72,0)	18 (%72,0)	
İnvaziv Tümör Dışı DKIS Oranı			0,450
<i>Yok</i>	5 (%22,7)	6 (%30,0)	
<i>Az</i>	14 (%63,6)	9 (%45,0)	
<i>Belirgin</i>	3 (%13,6)	5 (%25,0)	
İn Situ Tipi			
Komodo			1,000
<i>Yok</i>	19 (%82,6)	18 (%81,8)	
<i>Var</i>	4 (%17,4)	4 (%18,2)	
Kribriform			0,626
<i>Yok</i>	13 (%56,5)	14 (%63,6)	
<i>Var</i>	10 (%43,5)	8 (%36,4)	
Solid			0,815
<i>Yok</i>	7 (%30,4)	6 (%27,3)	
<i>Var</i>	16 (%69,6)	16 (%72,7)	
Papiller			0,665
<i>Yok</i>	21 (%91,3)	19 (%86,4)	
<i>Var</i>	2 (%8,7)	3 (%13,6)	

İmprint sitoloji ile cerrahi sınırı pozitif bulunan olguların cerrahi sınırı negatif bulunan olgulara göre hasta yaşı istatistiksel olarak anlamlı 50 ve altında bulunmuştur ($p=0,024$). İmprint sitoloji ile cerrahi sınırdaki tümör saptanan olgularla tümör saptanmayan olgular arasında tümör boyutu, tümör dışı DKIS oranı ve DKIS tipi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 9)



Tablo 9. İmprint Sitoloji ile CS'de Tümör Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların Yaş, Tümör Boyutu, Tümör Dışı DKIS Oranı ve DKIS Tipi Yönünden Dağılımı

Değişkenler	Negatif	Pozitif	p
Yaş Grupları			0,024
<i>≤50 yaş</i>	9 (%34,6)	16 (%66,7)	
<i>>50 yaş</i>	17 (%65,4)	8 (%33,3)	
Tümör Boyutu			0,278
<i><2 cm</i>	9 (%34,6)	5 (%20,8)	
<i>≥2 cm</i>	17 (%65,4)	19 (%79,2)	
İnvaziv Tümör Dışı DKIS Oranı			0,950
<i>Yok</i>	6 (%26,1)	5 (%26,3)	
<i>Az</i>	13 (%56,5)	10 (%52,6)	
<i>Belirgin</i>	4 (%17,4)	4 (%21,1)	
İn Situ Tipi			
Komedo			0,443
<i>Yok</i>	21 (%87,5)	16 (%76,2)	
<i>Var</i>	3 (%12,5)	5 (%23,8)	
Kribriiform			0,807
<i>Yok</i>	14 (%58,3)	13 (%61,9)	
<i>Var</i>	10 (%41,7)	8 (%38,1)	
Solid			0,482
<i>Yok</i>	8 (%33,3)	5 (%23,8)	
<i>Var</i>	16 (%66,7)	16 (%76,2)	
Papiller			0,169
<i>Yok</i>	23 (%95,8)	17 (%81,0)	
<i>Var</i>	1 (%4,2)	4 (%19,0)	

İnvaziv tümörü olan olgularda histolojik inceleme ile değerlendirilen cerrahi sınırlarda tümör saptanan olgularla tümör saptanmayan olgular arasında tümör grade'i yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). İnvaziv tümörü olan olgularda imprint sitoloji ile saptanan cerrahi sınır pozitifliği prevalansı grade 3 tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,042$). (Tablo 10)

Tablo 10. İnvaziv Tümörü Olan Olgularda Parafin Takipli Kesitler ve İmprint Sitoloji ile CS'de Tümör Saptanan ve Saptanmayan Grupların Tümör Grade'i Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler	CS Negatif	CS Pozitif	p
İmprint			0,036
Grade I	7(%29,2)	1(%5,0)	
Grade II	11(%45,8)	8(%40,0)	
Grade III	6(%25,0)*	11(%55,0)*	
Parafin			0,290
Grade I	5(%22,7)	3(%13,6)	
Grade II	11(%50,0)	8(%36,4)	
Grade III	6(%27,3)	11(%50,0)	

*Cerrahi sınır negatif grup ile cerrahi sınır pozitif arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,042$)

İnvaziv tümörü olan 44 olguda tümörün büyüme paterni ile cerrahi sınır pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Parafin takipli kesitlerde saptanan cerrahi sınır pozitifliği prevelansı büyüme paterni açısından infiltratif sınırlı tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). İmprint sitoloji ile saptanan cerrahi sınır pozitifliği prevelansı büyüme paterni açısından infiltratif sınırlı tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). (Tablo 11)

Tablo 11. Parafin Takipli Kesitler ve İmprint Sitoloji ile Değerlendirilen Cerrahi Sınır Durumunun Büyüme Paterni ile İlişkisi

Parafin Takipte CS			
Büyüme Paterni	Negatif	Pozitif	Toplam
Düzensiz Sınırlı	9 (%20,4)	1 (%2,3)	10 (%22,7)
İnfiltratif Sınırlı	13 (%29,6)	21 (%47,7)	34 (%77,3)
Toplam	22 (%50,0)	22 (%50,0)	44 (%100)

İmprint CS			
Büyüme Paterni	Negatif	Pozitif	Toplam
Düzensiz Sınırlı	9 (%20,4)	1 (%2,3)	10 (%22,7)
İnfiltratif Sınırlı	15 (%34,1)	19 (%43,2)	34 (%77,3)
Toplam	24 (%54,5)	20 (%45,5)	44 (%100)

4.3-Cerrahi sınır durumunun reeksizyon veya mastektomi yapılan olgularda rezidü tümör bulunması ile ilişkisi

50 olgudan 32'sinde re-eksizyon veya mastektomi uygulanmıştır. Her iki yöntemden en fazla biriyle cerrahi sınır pozitifliği tespit edilen 5 vakanın dördünde rezidü saptanmış ve birinde rezidü tümör görülmemiştir.

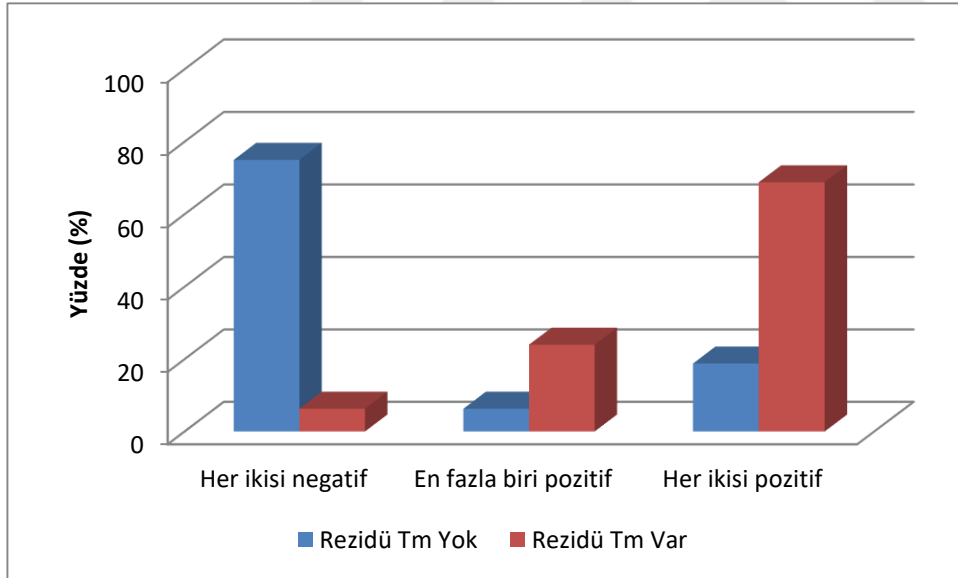
Rezidü tümör bulunmayan grupta rezidü tümör bulunan gruba göre hem parafin takipli kesitlerde hem de imprint sitoloji ile cerrahi sınır negatifliği anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0,001$). Rezidü tümör bulunmayan grup ile rezidü tümör bulunan grup arasında parafin takipli kesit veya imprint sitoloji yöntemlerinden biri ile cerrahi sınır pozitifliği saptanması bakımından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,333$). Rezidü tümör

bulunan grupta rezidü tümör bulunmayan gruba göre hem parafin takipli kesitlerde hem de imprint sitoloji ile cerrahi sınırdaki tümör görülme durumu anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmüştür (p=0,004). (Tablo 12)

Tablo 12. Rezidü Tümör İçeren ve İçermeyen Gruplarda Parafin Takip ve İmprint Sitoloji ile Cerrahi Sınır Durumunun Karşılaştırılması

	Rezidü Tm (-) (n=16)	Rezidü Tm (+) (n=16)	p
Her ikisi negatif	12 (%75,0)	1 (%6,3)	<0,001
En fazla biri pozitif	1 (%6,3)	4 (%24,0)	0,333
Her ikisi pozitif	3 (%18,8)	11 (%68,8)	0,004

Şekil 3: Rezidü Tümör İçeren ve İçermeyen Gruplarda Parafin Takip ve İmprint Sitoloji ile Cerrahi Sınır Durumunun Karşılaştırılması



İnvaziv tümörü olan ve reeksiyon yapılan 27 olguda tümörün büyüme paterni ile rezidü tümör bulunması arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Rezidü tümör prevelansı büyüme paterni açısından infiltratif sınırlı tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,021$). (Tablo 13)

Tablo 13. İnvaziv Tümörlerde Büyüme Paterni ile Rezidü Tümör Arasındaki İlişki

Rezidü Tümör			
Büyüme Paterni	Pozitif	Negatif	Toplam
Düzenli Sınırlı	1(%3,7)	7(%26)	8 (%29,6)
İnfiltratif Sınırlı	12(%44,5)	7 (%26)	19 (%70,4)
Toplam	13 (%48,2)	14 (%51,8)	27 (%100)

5-TARTIŞMA

Erken evre meme kanserinde, lokal tedavi olarak meme koruyucu rezeksiyon (meme koruyucu tedavi) ve radyoterapi kombinasyonu standart tedavi haline gelmiştir. Cerrahi sınır pozitif hastalarda yüksek lokal rekürrens oranları meme koruyucu cerrahide negatif cerrahi sınır elde etmenin önemini vurgulamaktadır. Meme tümörlerinde lokal rekürrens riskini minimize edecek cerrahi sınır genişliği bilinmemektedir, bununla birlikte mikroskopik cerrahi sınır en az 2 mm olduğunda koruyucu cerrahi ve radyasyon tedavisi sonrası 10 yıllık dönemde lokal rekürrens oranlarının %7'den az olacağı olası görülmektedir (7).

Çalışmamızda opere edilen hastalarda ortalama yaş $53 \pm 11,2$ olarak belirlenmiştir (35-80). Tümörlerin ortalama boyutu 2,5 cm'dir. Histolojik olarak, vakaların %88'i invaziv ve %12'si in situ karsinom içermektedir.

Çalışmamızda, hem histolojik inceleme ile hem de imprint sitoloji ile cerrahi sınırdaki tümör saptanan olgularla tümör saptanmayan olgular arasında tümör boyutu, tümör dışı DKIS oranı, DKIS tipi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Histolojik inceleme ve imprint sitoloji ile cerrahi sınırlarda tümör saptanan olgularda tümör saptanmayan olgulara göre hasta yaşı anlamlı oranda 50 ve altında bulunmuştur ($p = 0,048$ ve $p = 0,024$). Ayrıca invaziv tümörü olan olgularda imprint sitoloji ile saptanan cerrahi sınır pozitifliği prevelansı grade 3 tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,042$).

264 kişilik bir vaka serisi üzerine yapılan bir çalışmada, 50 yaş altında olanlarda ve histolojik incelemede tümör boyutu 2 cm'den büyük (T2) olanlarda, tümör nükleer grade'i 1 veya 2 olanlarda, ekstensif in situ komponent içeren invaziv karsinomlarda cerrahi sınır pozitifliği daha yüksek oranda bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre, eksizyonel meme biyopsilerinde büyük tümör boyutu (> 2 cm) ve multifokalitenin önemli derecede pozitif marjin nedeni olduğu belirtilmiştir ($p < 0,05$) (73). Biz çalışmamızda bu değişkenlerden hasta yaşını cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili bulduk. Olgu sayımızın daha az olması bu ilişkiyi ortaya çıkaramamış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca daha az olgu sayısı ile hasta yaşı

faktörünün cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkisini bulmuş olmamız, bu ilişkinin ne kadar güçlü olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda invaziv karsinom tanı 44 olguda, hem histolojik inceleme ile hem de imprint sitoloji ile saptanan cerrahi sınır pozitifliği prevelansı büyüme paterni açısından infiltratif sınırlı tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0,002$ ve $p<0,001$). İnfiltratif büyüme paterni gösteren ve her iki yöntem ile eksizyon cerrahi sınırları negatif olan 8 tümör hyalinize stromaya sahip bulunmuştur. Bu tümörlerin infiltratif sınırlarına rağmen stromaları nedeni ile çevre meme dokusuna oranla daha sert palpasyon bulgusu verdiği ve bu durumun temiz cerrahi sınırla eksize edilmelerine olanak sağladığı düşünülmüştür. Düzgün sınırlı büyüme paterni gösteren 10 adet olgunun 9 adetinde her iki yöntem ile cerrahi sınırlar negatif saptanmıştır. Düzgün sınırlı büyüme paterni gösteren ve her iki yöntem ile cerrahi sınırı pozitif bulunan 1 olguda ise ekstensif intraduktal komponent izlenmiştir ve cerrahi sınırda pozitifliğe duktal karsinoma in situ komponentinin neden olduğu düşünülmüştür.

Ayrıca invaziv tümörü olan ve reeksizyon yapılan 27 olgu içinde; rezidü tümör prevelansı büyüme paterni açısından infiltratif sınırlı tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,021$). İnvaziv tümörlerde infiltratif büyüme paterninin daha çok cerrahi sınır pozitifliği ve rezidü tümör insidansına neden olacağı öngörülebilir.

Çalışmamızda, 50 olgudan 32'sinde reeksizyon veya mastektomi uygulanmıştır. Bu olguların %50'sinde (16/32) rezidü tümör saptanmıştır ve bu olguların %68'i (11/16) hem histolojik hem de sitolojik olarak pozitif cerrahi sınıra sahiptir. Rezidü tümör içeren grupta hem histolojik inceleme ile hem de imprint sitoloji ile cerrahi sınırda tümör pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır ($p=0,004$).

Literatürde, lumpektomi spesmenlerinde tümör ile cerrahi sınır arasındaki optimum mesafe hakkında bir görüş birliğine varılmamıştır. Bir çalışmada, negatif cerrahi sınır mesafesi ile lokal rekürrens arasında direkt ilişki olmadığını bildirilmektedir (74).

Bizim çalışmamızda, reeksizyon yapılan olguların %44'ü (14/32) ilk eksizyon materyallerinde parafin takipli kesitlerde negatif marjine sahiptir. Bu olgulardan 12'sinde

ikinci materyalde rezidüel tümör saptanmamıştır ve bu olgularda tümör ile cerrahi sınır arasındaki mesafe birkaç fibroblastik hücre mesafesi ile 0,3 cm arasında değişmektedir. Parafin takipli kesitte cerrahi sınırı negatif olan diğer 2 olgunun ise ikinci materyalinde rezidüel tümör saptanmıştır. Bu iki olgudan biri infiltratif büyüme paterni gösteren ve in situ komponent içeren invaziv duktal karsinom tanısı almıştır. Bu olguda in situ komponent cerrahi sınıra 1 mm'den az ve invaziv karsinom 2 mm'den az mesafede tespit edilmiştir. İkinci materyalinde rezidü lobüler kanserizasyon saptanmıştır. Parafin takipli kesitlerde cerrahi sınırı negatif olan ve ikinci materyalinde rezidü tümör saptanan olgulardan diğeri duktal karsinoma in situ tanısı almıştır. Bu olguda in situ karsinom cerrahi sınıra 1 mm'den az mesafede saptanmıştır ve imprint sitoloji ile cerrahi sınır değerlendirmesinde malign sitolojik bulgular tespit edilmiştir (Resim 3). Bu durum eksizyonel meme biyopsilerinde örnekleme sırasında makroskopik olarak gözden kaçan pozitif cerrahi sınırların, materyalin tüm yüzeylerini incelemeye olanak sağlayan imprint sitoloji ile yakalanabileceğini akla getirmektedir.

Cerrahi sınırı negatif tespit edilen invaziv karsinomlu 2 olguda tümör cerrahi sınıra birkaç fibroblastik hücre kalınlığı mesafede saptanmış ancak, reeksizyon materyalinde rezidü tümör saptanmamıştır. Cerrahi sınırları negatif tespit edilen duktal karsinoma in situ'lu 2 olguda in situ karsinom cerrahi sınıra 1 mm'den az mesafede tespit edilmiş ancak, reeksizyon materyalinde rezidü tümör saptanmamıştır. Bu durum desmoplastik reaksiyona bağlı palpasyon bulgusu veren klasik invaziv tümörlere oranla genellikle nonpalpable özellikteki in situ tümörlerde, temiz cerrahi sınırla eksizyon yapılamadığını gösteren örneklerdir.

Çalışmamızda, reeksizyon yapılan olguların %56'sı (18/32 adeti) ilk eksizyon materyalinde parafin takipli kesitlerde pozitif cerrahi sınıra sahipti. Bu olgulardan 14 adetinde reeksizyon materyalinde rezidüel tümör saptanmıştır. Parafin takipli kesitlerde cerrahi sınırı pozitif olan 4 olgunun ikinci materyalinde ise rezidüel tümör saptanmamıştır. Kitle eksizyonu sonrası, kalan meme dokusunda hemoraji, inflamasyon ve granülasyon dokusunu içeren reaktif değişiklikler sık görülmektedir. Doku hasarını takiben başlayan doku cevabı sonucu oluşan bu destrüktif süreçlerin lumpektomi yatağında kalan tümörü yok ettiği düşünülmektedir(75, 76). Bazı çalışmalara göre rezidüel tümör insidansı reeksizyon zamanı ile de ilişkili görülmektedir (77, 78). Bazı araştırmacılar ilk biyopsi ile reeksizyon arasındaki zaman aralığı arttıkça rezidüel invaziv tümör oranlarının azaldığını belirtmişlerdir. Otörler

kavite duvarlarının 13-69. günler arasında eksizyon yapılması durumunda, lumpektomi yatağındaki rezidüel hastalığın yaklaşık %50 oranında azaldığını belirtmişlerdir. Bir çalışmada; pozitif marjine sahip olguların %54'ünde lumpektomi yatağında rezidüel tümör görülmemiştir ve bu olguların ilk eksizyonu ile reeksizyonu arasındaki süre 1 hafta ile >2 ay arasında belirtilmiştir (79).

Bizim çalışmamızda ise parafin takipli kesitlerde cerrahi sınırı pozitif olan olguların %22'sinde rezidüel tümör saptanmamıştır ve bu olgularda reeksizyonlar 2 ile 3 hafta arasında değişen sürelerde yapılmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen 50 olguda, imprint sitolojisi ile parafin takipli kesitler eş zamanlı olarak aynı gözlemci tarafından değerlendirilmiştir. İmprint sitoloji ile histolojik değerlendirme arasındaki korelasyon %86, sensitivite %84 ve spesifite %88 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değer %87,5 ve negatif prediktif değer %84,6 tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda intraoperatif olarak imprint sitoloji ile cerrahi sınır değerlendirmesi yapılmıştır, dokuların parafin takipli kesitleri daha sonra değerlendirilmiştir ve her iki yöntem karşılaştırılmıştır. Çeşitli çalışmalara göre imprint sitoloji ile cerrahi sınır değerlendirmede sensitivite %38-100 arasında ve spesifite %69-100 arasında değişmektedir (40). Bizim sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur ve bu çalışma imprint sitolojisinin meme kanserli hastaların lumpektomi cerrahi sınırlarının değerlendirilmesinde güvenilir tanısal uygulama olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Çeşitli çalışmalarda imprint sitoloji ile bazı faktörlere bağlı yalancı negatiflikler bildirilmiştir (40, 80, 81, 82). İntraduktal ya da invaziv karsinomun cerrahi sınırda mikroskopik odaklar halinde bulunması durumunda, tümör hücrelerinin cam preparatlara yapışmasında yetersizlik yalancı negatiflik nedeni olarak gösterilmiştir. Cerrahi sınırda tek bir lenfatik boşlukta karsinom odağı varlığı bir başka yanlış negatiflik nedeni olarak gösterilmiştir. İyi differansiye tübüler karsinom ve lobüler karsinom olgularında yalancı negatiflik tespit edilmiştir (40, 80) Klasik invaziv lobüler karsinomda fibröz stromada tek tek duran neoplastik hücrelerin, yalancı negatiflik için daha olası neden olduğu düşünülmüştür (81). Fibrotik veya yağlı spesmenlerde imprint lamalarına tümör hücreleri az sayıya gelmekte ve tümör hücrelerinin imprint lamalarına tutunması engellenebilmektedir (82).

Bizim çalışmamızda 2 invaziv duktal karsinom, 1 tübüler karsinom ve 1 lobüler karsinom bulunan 4 olguda imprint sitoloji ile cerrahi sınırdaki yalancı negatiflik tespit edilmiştir. İnvaziv lobüler karsinom ve tübüler karsinom bulunan olgularda, sitoloji lamalarının hiposellüler olması ve hücreyel atipinin hafif olması nedeni ile yalancı-negatiflik tespit edilmiştir. İnvaziv duktal karsinom tanılı olgulardan birinde, tümör hyalinize stroma göstermektedir ve tümörün bu özelliğinin imprint lamalarına tümör hücrelerin tutunmasını engellendiği düşünülmüştür. İnvaziv duktal karsinom bulunan diğer olguda ise, eksizyon materyalinin yağlı yüzeylerinin tümör hücrelerini sakladığı ve imprint lamalarına tutunmasına engel olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda 3 olguda imprint sitoloji ile cerrahi sınırdaki yalancı pozitiflik tespit edilmiştir. Bu olgular içinde in situ karsinom tanılı olgunun reeksizyon materyalinde rezidü tümör saptanmıştır ve bu olguda imprint sitolojinin gerçek pozitif olduğu düşünülmüştür. Diğer iki olguda invaziv duktal karsinom bulunmaktadır ve her ikisinde de tümör cerrahi sınıra 1-2 adiposit mesafededir. Cerrahi sınır mesafesinin bu kadar az olması bu olgularda imprint sitolojinin gerçek pozitif olduğu olasılığını düşündürülebilir. İnvaziv tümörün atlayıcı infiltratif yayıldığı ya da lenfovasküler yolla yayıldığı tümörlerde imprint sitoloji ile yanlış pozitifliklerin aslında gerçek pozitiflik olabileceği akılda tutulmalıdır.

Literatürde bir çalışmada, cerrahi sınırdaki fibrokistik değişiklikler ve atipik duktal hiperplazi varlığında yalancı pozitiflik tespit edilebileceği belirtilmiştir (40).

Bu çalışmada, cerrahi sınır tesbitinde eğer mali koşullar ve iş yükü izin veriyorsa her iki yöntemin birlikte kullanılmasının, reeksizyon kararının verilmesinde katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Örneğin infiltratif sınırlı ya da ekstensif intraduktal komponent içeren tümörlerde parafin kesitlerde cerrahi sınır negatif tesbit edildiğinde, imprint sitoloji ile cerrahi sınır pozitifliği bulunmasının, bu hastalarda reeksizyon kararını destekleyebileceği veya seçilmiş vakalarda her iki yöntem birlikte kullanılarak cerrahi sınır durumu tesbitinde doğruluğun daha da artırılabilceği sonucuna ulaşılmıştır.

6-SONUÇLAR

- Parafin takipli kesitler ve imprint sitoloji ile değerlendirilen 50 olgu içinde, parafin takipli kesitlerde olguların %50'sinde cerrahi sınırdaki tümör pozitif iken imprint sitoloji ile olguların %48'inde cerrahi sınırdaki tümör pozitifdir.
- 4 (%8) olguda imprint sitolojiye göre cerrahi sınır tümör negatifken parafin takipli kesitlerde tümör pozitifdir. 3(%6) olguda ise imprint sitoloji ile cerrahi sınır tümör pozitifken parafin takipli kesitlerde tümör negatiftir.
- Parafin takipli kesitler ve imprint sitoloji ile cerrahi sınır yönünden olguların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=1,000$). Parafin takipli kesitler ve imprint sitoloji ile cerrahi sınır bulgularının istatistiksel olarak yeterince uyumlu olduğu görülmüştür ($Kappa=0,720$, $p<0,001$).
- Cerrahi sınır değerlendirmesinde, imprint sitoloji ile histolojik inceleme arasındaki korelasyon %86 (43/50), sensitivite %84 (21/25) ve spesifite %88 (22/25) saptanmıştır. Pozitif prediktif değer %87,5 (21/24) ve negatif prediktif değer %84,6 (22/26) tespit edilmiştir.
- İmprint sitoloji ile olguların % 16'sında (4/25) yalancı negatiflik ve olguların %12'sinde (3/25) yalancı pozitiflik bulunmuştur.
- Parafin takipli kesit ve imprint sitoloji ile bulunan cerrahi sınır pozitifliğinde tümör boyutu, duktal karsinoma in situ tipi ve invaziv tümör dışındaki in situ karsinom miktarının istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.
- Hem parafin takipli kesitlerde hem de imprint sitoloji ile cerrahi sınırı pozitif bulunan olgularda hasta yaşı cerrahi sınırı negatif bulunan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede 50 ve altında bulunmuştur ($p=0.048$ ve $p=0,024$).
- Hem parafin takipli kesitlerde hem de imprint sitoloji ile saptanan cerrahi sınır pozitifliği prevelansı büyüme paterni açısından infiltratif sınırlı tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0.002$ ve $p<0,001$).
- İmprint sitoloji ile invaziv tümörü olan olgularda, saptanan cerrahi sınır pozitifliği prevelansı grade 3 tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,042$).

- 50 olgudan 32'sinde re-eksizyon veya mastektomi uygulanmıştır. Bu olguların %50'sinde (16/32) rezidü tümör saptanmıştır ve bu olguların %68'i (11/16) hem histolojik hem de sitolojik olarak pozitif cerrahi sınıra sahiptir.
- Reeksizyon veya mastektomi materyallerinde rezidü tümör bulunmayan grupta hem histolojik inceleme ile hem de imprint sitoloji ile cerrahi sınırdaki tümör negatifliği anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır ($p < 0,001$).
- Rezidü tümör bulunmayan grup ile rezidü tümör bulunan grup arasında parafin takipli kesit veya imprint sitoloji yöntemlerinden biri ile cerrahi sınır pozitifliği saptanması bakımından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p = 0,333$).
- Reeksizyon veya mastektomi materyallerinde rezidü tümör içeren grupta hem histolojik inceleme ile hem de imprint sitoloji ile cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır ($p = 0,004$) ($p = 0,004$).
- İnvaziv tümörü olan ve reeksizyon yapılan 27 olgularda; rezidü tümör prevalansı büyüme paterni açısından infiltratif sınırlı tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,021$).

7-KAYNAKLAR

1. Christopher D. M. Fletcher; Diagnostic Histopathology of Tumors, third edition. Boston, Massachusetts. 2007
2. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Lyon, IARC Pres, 2003
3. Blair, Sarah L, et al. Enhanced touch preps improve the ease of interpretation of intraoperative breast cancer margins. The American Surgeon 2007; 73 (10): 973-976
4. von Smitten K. Margin status after breast-conserving treatment of breast cancer: how much free margin is enough? Journal of Surgical Oncology 2008; 98: 585-587
5. National Comprehensive Cancer Network Onkoloji Klinik Uygulama Kılavuzu, Meme Kanseri V.2. 2008
6. Lurie M. Evaluation of surgical margins: viewpoint of the pathologist. Journal of Surgical Oncology 2008; 98: 616-617
7. Bakhshandeh M. et al. Use of imprint cytology for assessment of surgical margins in lumpectomy specimens of breast cancer patients. Diagnostic cytopathology 2007;35: 656-659
8. Koss LG: Diagnostik cytology and histopathologic bases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005)
9. Rosen's Breast Pathology, 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009
10. McCarty KS, Narth Jr & Manju. Breast in: Sternberg SS (Edt). Histology for Pathologist, 2nd ed. Lippincott- Raven, Philadelphia 1997: 71-82.
11. Ramakrishnan R, Khan SA, Badve S, et al. Morphological changes in breast tissue with menstrual cycle. Mod Pathol. 2002; 15(12): 1348-1356.
12. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter B, et al. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. Am J Pathol. 1982; 104: 23-24.
13. Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th Ed. China, Elsevier Inc, 2006
14. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 5.baskı, Cilt II, İstanbul, Nobel, 1999
15. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Hareket sistemi (kemikler –eklemler-kaslar), Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 1993

16. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. Manuel of Clinical Oncology. (5 th ed) UICC, Genova 1990, pp 236-248. (Türkçeye çevrilmiş besinci baski, 1992. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savas Dairesi Başkanlığı ve Türk Kanser Arastirma ve Savas Kurumu isbirliği ile yayınlanmıştır)
17. Ferrero JM, Namer M. Epidemiology of cancer of the breast Arch Anat Cytol Pathol. 1994;42(5):198-205.
18. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer istatistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 74-108.
19. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol. 2001 Mar;2(3):133-40.
20. Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton& Lange, Connecticut 1994, pp 417-434.
21. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. Manuel of Clinical Oncology. (5 th ed) UICC, Genova 1990, pp 236-248. (Türkçeye çevrilmiş besinci baski, 1992. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savas Dairesi Başkanlığı ve Türk Kanser Arastirma ve Savas Kurumu isbirliği ile yayınlanmıştır)
22. Vatten LJ. Female sex hormones increase the risk of breast cancer. Tidsskr Nor Laegeforen.1998 Aug 20;118(19):2969-74.
23. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2002 Apr 17;94(8):606-16.
24. Henderson BE. Endogenous and exogenous endocrine factors. Hematol Oncol Clin North Am.1989 Dec;3(4):577-98.
25. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. Epidemiol Rev. 1993;15:48-65.
26. White E, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use. J Natl Cancer Inst. 1994 Apr 6;86(7):505-14.
27. Ursin G, Ross RK, Sullivan-Halley J, Hanisch R, Henderson B, Bernstein L. Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women 1: Breast Cancer Res Treat. 1998 Jul;50(2):175-84.
28. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research, 1997. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. American Institute for Cancer Research: Washington DC.
29. Fruits and Vegetables, vol. 8. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2003.

30. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998; 9:487–509.
31. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 1998 Feb 18;279(7):535-40.
32. Rosalind A Eeles Future possibilities in the prevention of breast cancer: Intervention strategies in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers *Breast Cancer Res*. 2000;2(4):283-90. Epub 2000 May 25.
33. Nkondjock A, Ghadirian P Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview. *Cancer Lett*. 2004 Mar 8;205(1):1-8.
34. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Aug;98(3):285-94. Epub 2006 Mar 16.
35. E.M. de Villiers, R.E Sandstrom, H. Zur Hausen and C.E Buck Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast *Breast Cancer Res* 2005
36. Cantu de Leon D, Perez Montiel D, Nemcova J, Mikyskova I, Turcios E, Villavicencio V, Cetina L, Coronel A, Hes O. Human Papillomavirus (HPV) in breast tumors: prevalence in a group of Mexican patients. *BMC Cancer*. 2009 Jan 22;9(1):26.
37. Schnitt SJ, Milis RR, Handy AM, et al. *The Breast in: Mills SE, Carter D, Reuter VE (Edt). Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, 2004*
38. Newman LA, Kuerer HM. Advances in breast conservation therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2005 ; 23: 1685-1697 .
39. D'Halluin F, Tas P, Rougette S, Bendavi C, et al. Intra-operative touch preparation cytology following lumpectomy for breast cancer: A series of 400 procedures. *The Breast*. 2009; 18: 248-253)
40. Creager AJ, Shaw JA, Young PR, Geisinger KR. Intraoperative evaluation of lumpectomy margins by imprint cytology with histologic correlation: a community hospital experience. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126 (7):846-848
41. Canda T. Meme kanserinde prognostik faktörler. *Türk Patoloji Dergisi* 1995; 11-2: 28-36
42. Haegensen CD. *Diseases of the breast*. 3 rd ed., Philadelphia: WB saunders company. 1986; 402-851
43. Rosen PP, Oberman HA. *Atlas of Tumor Pathology*. 3rd Series Fascicle 7. Tumors of the mammary gland. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993; 159-164

44. Tavassoli FI. General Considerations in: Pathology of the Breast. Norwalk: Appleton & Lange, 1992; 32-36
45. Byers T. Nutritional risk factors for breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 285-295
46. Tavassoli FA. Pathology of the Breast. 2nd ed. Norwalk Appleton Lange, Stanford, 1992.
47. Gold RH, Main G, Zippin C, et al. Infiltration of mammary carcinoma as an indicator of axillary metastases. A preliminary report. *Cancer*. 1972; 29: 35-40
48. Carter D, Pipkin RD, Shepart RH, et al. Relationship of necrosis and tumor border to lymph node metastases and 10 year survival in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1978; 2: 39-46
49. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 1994 ; 74: 381-400
50. Weidner N, Semple JB, Welch W, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis- Correlation in invasive breast carcinoma. *The New England J of Med*. 1991; 324: 1-8
51. Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, et al: Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049-1057
52. Holland R, Connolly JL, Gelman R, et al: The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8:113-118
53. Silverberg SG, Chitale AR. Assessment of the significance of the proportion of intraduktal and infiltrating tumor growth in duktal carcinoma of the breast. *Cancer*. 1973; 32: 830-837
54. Matsukuma A, Enjoji m, Toyoshima S. Ductal Carcinoma of the breast. An analysis of the proportion of intraduktal and invasive components. *Pathol Res Prac*. 1991; 187: 62-67
55. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invazive breast cancer. A syllabus derived from finding of the National Surgical Adjuvant Breast Project (No.4). *Cancer* 1975; 36: 1-85
56. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of lokal recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74 (6): 1746-1751
57. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of magrin status and systemic therapy on lokal recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1668-1675
58. Şahin E. Evaluations of margins. *The J of Breast Health*. 2005; 1: 40-42
59. Carter D. Margins of 'lumpectomy' for breast cancer. *Hum Pathol* 1986; 17 (4): 330-332

60. Guidi AJ, Connolly JL, Harris JR, Schnitt SJ. The relationship between shaved margin and inked margin status in breast excision specimens. *Cancer* 1997; 79 (8): 1568-1573
61. Guidi AJ, Connolly JL, Harris JR, Schnitt SJ. The relationship between shaved margin and inked margin status in breast excision specimens. *Cancer* 1997; 79 (8): 1568-1573
62. Boland GP, Chan KC, Knox WF, et al. Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Br J Surg* 2003; 90: 426-432
63. de Mascarel I, Bonichon F, MacGrogan G, et al. Application of the Van Nuys prognostic index in a retrospective series of 367 ductal carcinomas in situ of breast examined by serialacroscopic sectioning: Practical considerations. *Breast Cancer Res Treat* 2000;61: 151-159.
64. Bloom HJG. Prognosis in carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1950; 4:259-288
65. Bloom HJG. Further studies on prognosis of breast carcinoma. *Br J Cancer* 1950; 4: 347-467
66. Bloom HJG, Richardson WW. Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 2:353-377
67. Black MM, Speer FD. Nuclear structure in cancer tissues. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 105: 97-102
68. Black MM, Barclay THC, Hancey BF. Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. *Cancer* 1975;36: 2048-2055
69. Parl FF, Dupont WD. A retrospective cohort of histologic risk factors in breast cancer patients. *Cancer* 1982;50: 2410-2416
70. Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. Mitotic count is single predictor. *Cancer* 1991; 68: 1309-1317
71. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57:1717-24
72. Schnitt SJ. Morphologic risk factors for local recurrence in patients with invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *The Breast Journal* 1997; 3: 261-266
73. Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA et al. Role for intraoperative margin assesment in patients undergoing breast-concerving surgery. *Annals of Surg Oncol* 2007; 14: 1458-71
74. Sigletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002; 184: 383-93
75. Casey M, Rosenblatt R, Zimmerman J, Fineberg S. Mastectomy without malignancy after carcinoma diagnosed by large-core stereotactic breast biopsy. *Mod Pathol* 1997; 10:1209-13
76. Wiley EL, Diaz LK, Badve S, Morrow M. Effect of time interval on residual disease in breast cancer. *Am J Surg Paathol* 2003; 27:194-98

77. Wiley EL, Diaz LK, Badve S, Morrow M. Effect of time interval on residual disease in breast cancer. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:194-98
78. Scopa CD. Evaluation of margin status in lumpectomy specimens and residual breast carcinoma. *The Breast Jour*, 2006; 12:150-153
79. Nasir N, Rainsbury RM. The timing of surgery affects the detection of residual disease after wide local excision of breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 718-20
80. Suen KC, Wood WS, Syed AA, Quenville NF, Clement PB. Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: value and limitations. *J Clin Pathol* 1978; 31(4):328-37
81. Valdes EK et al. Intraoperative touch preparation cytology for margin assessment in breast-conservation surgery: Does it work for lobular carcinoma? *Ann. Surg Oncol.* 2007;14(10):2940-2945
82. Muttalib M et al. Intra-operative assessment of excision margins using breast imprint and scrape cytology. *The Breast.* 2004; 14 (1):42-50