

Metin HANCI
DU:1164

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
III. GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ
ŞEF:Op.Dr.Savaş TEZEL

**MEMENİN FİBROKİSTİK DEĞİŞİKLİĞİ
İLE MEME KANSERİ ARASINDAKİ KORELASYON
(DÖRT YILLIK İZLEM)**

UZMANLIK TEZİ

F. Güllü ERCAN

ANKARA 2000

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	
GİRİŞ VE AMAÇ.....	
GENEL BİLGİLER.....	
GEREÇ VE YÖNTEM.....	
BULGULAR.....	
TARTIŞMA	
SONUÇLAR.....	
ÖZET.....	
KAYNAKLAR.....	

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince, cerrahi sanatının yanısıra iyi bir hekim olmamda bana her zaman destek olan, babacan tavırlarını hiçbir zaman esirgemeyen Klinik Şefimiz Sayın Op.Dr.Savaş TEZEL' e, yetişmemde büyük emekleri bulunan Şef Yardımcımız Sayın Op.Dr.Turgut ÇAVUŞOĞLU 'na, Başasistanlarımız Sayın Op.Dr.Sezgin AKSOY 'a, Sayın Op.Dr.Reha ÖZGÜVEN 'e, Sayın Doç.Dr.Ayhan KESKİN 'e, Sayın Op.Dr.Alper DOĞU 'ya, Sayın Op.Dr.Çetin Serim'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Mesai saatlerimizi ve nöbetlerimizi paylaştığım tüm klinik mesai arkadaşlarıma, tezimin hazırlanması sırasında bana destek veren Dr.Orhan Eroğlu'na, Dr.Mehmet Petek'e ve Dr.Aliye Yığılı Taşpınar'a, hastalarımızın bakımında sorumluluklarımızı birlikte paylaştığımız tüm klinik hemşirelerimize ve tüm klinik personeline de teşekkürlerimi içtenlikle sunmak isterim.

Ayrıca benim bu güne erişmemde büyük katkıları olmuş sevgili aileme, beni her zaman yüreklendirmiş ve desteklemiş olan sevgili eşime ve oğlum Emre Murat' a teşekkür ederim.

Dr.F.Güllü ERCAN

GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınların bir sağlık kuruluşuna başvurularındaki nedenler arasında meme hastalıkları önemli bir yer tutar. Meme çağlar boyunca kadınlık ve üretkenliğin sembolü ve estetik önemi olan bir organ olarak görülmüştür. Bu nedenle morbidite ve mortalite açısından olduğu kadar estetik açıdan da tedavisi oldukça önemlidir.

Meme kanseri multifaktöryel etiyolojiye sahip ve biyolojik davranış özellikleri ne göre farklılık gösteren bir hastalıktır.

Biyolojik davranış tür, cins, ırk, yaşam koşulları, beslenme alışkanlıkları, hormonal faktörler ve diğer bazı çevre faktörlerinden etkilenmektedir. Ayrıca hastalığın gidişinde ülkeden ülkeye farklılık görülmektedir.

Halen kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeni ile olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanserine bağlı ölüm oranı %3 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle meme hastalıklarının teşhis, tedavi ve takipleri son derece önem kazanmıştır.

Bu çalışmamızda meme kanserinin etyolojik faktörleri, memenin fibrokistik değişimi ve fibrokistik değişimin prekanseröz olup olmadığı üzerinde durulmuştur. 1997-2000 yılları arasında ülkemizin ana referans merkezlerinden birisi olan S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. 2. ve 3. Genel Cerrahi Kliniklerinde tedavi edilen 47 meme kanserli hastaların çeşitli parametreleri göz önüne alınarak değerlendirilmiş ve bunlar, literatürdeki değerlerle karşılaştırılmıştır. Elde edilecek bilgilerle memenin fibrokistik değişimi ile meme kanseri arasında korelasyon var mı? sorusunun cevabı aranmıştır.

GENEL BİLGİLER

Meme, kadının yaşamı boyunca sürekli bir değişim içinde bulunur. Pubertedeki çarpıcı değişikliği her bir menstrüel siklustaki, gebelikteki, laktasyondaki değişiklikler ve nihayet menapozdaki involüsyon izler. Bütün bu dönemlerde memenin makro ve mikro anatomisi bir ölçüde farklı özellikler gösterir. Bu bölümde, üreme çağında erişkin bir kadının meme embriyolojisi, anatomisi, fizyolojisi ile meme karsinomunun tanı ve tedavisinde önemli olan özelliklere yer verilecektir.

ANATOMİK LOKALİZASYON

Göğsün önünde, sternum ile koltuk çukurunun ön-iç yan sınırı arasında bulunur. Yukarıdan aşağı sınırı ise ikinci kosta ile yedinci kosta arasındadır. Meme, üst dış ucunda, pektoralis majorun alt kenarı boyunca koltukaltına doğru bir dil şeklinde uzanır ("Spence'nin aksilla kuyruğu"). Bu uzantı, bazen ele gelen, hatta gözle görülebilen bir kitle oluşturabilir; bunun uç kısmı koltukaltı lenf düğümlerinin pektoral grubu hizasına kadar gelebilir. Memenin bu kısmında yerleşmiş bir tümör büyük bir lenf düğümü ile karıştırılabilir (5).

Derin planda, memenin yaklaşık dörtte üçü pektoralis major üzerinde bulunur. Dışta serratus anteriorun, altta kısmen serratus anterior ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter (8).

FASYA İLİŞKİLERİ

Meme, göğüs ön duvarında, yüzeysel fasya içinde yer alır. Yüzeysel fasyanın, yüzeysel veya subkutan tabakası hemen dermisin altındadır. Bu tabaka deri fleblerinin meme glandından kolaylıkla ayrılmasına izin veren damardan oldukça fakir bir diseksiyon planı oluşturur. Bu tabakadan başlayan fibröz lifler deriye ve meme başına uzanır. Bunlar memenin üst kısmında daha fazla gelişmiş olup, burada cooper bağlarını (ligamentini) oluştururlar. Bu bağların malign tümörle infiltre olması sonucu (veya iltihap gibi başka bir nedenle) gelişen fibrozis nedeniyle kısalması, derideki karakteristik içeri çekilmeye neden olur (7). Yüzeysel fasyanın derin tabakası yüzeysel tabakadan daha kalındır ve meme plağının tabanını oluşturur. Bu tabakanın altında

gevşek gözeli bir doku bulunur. Bu dokunun bulunduğu alan, “meme arkası (retromammar veya submammar) aralık” olarak da adlandırılır. Daha altta pektoralis majorun fasyası vardır. Meme arkası gevşek doku, memenin pektoralis fasyası üzerinde hareket etmesini sağlar. Kanser pektoralis fasyayı infiltre etmişse, meme pektoral kas üzerinde hareketsizleşir (fikse olur). Meme arkası aralık, memenin derin planda görece kansız disseksiyonuna izin verir. Derin fasyanın, meme arkası aralıktan geçerek alttaki pektoral fasyaya ulaşan uzantıları, memenin arka taşıyıcı bağlarını oluşturur.

MİKROSKOPİK ANATOMİ

Lob veya Segment: Meme, meme başından başlayarak ışınsal şekilde yerleşmiş 15-20 lobdan (segmentten) oluşan tubuloalveolar tipte bir bezdir (11). Her lob ayrı bir kanalla memebaşına açılır. “Lob” veya “segment” tanımı, kolayca ayırte dileyen bir anatomik birim olarak algılanmamalıdır; bunlar daha çok bağımsız işlevsel ünitelerdir. Memenin bu işlevsel yapı üniteleri fibröz bağ dokusundan bir destek doku (stroma) ile çevrelenmiş ve birbirlerine sıkıca bağlanmıştır; tek tek disseke edilmeleri imkansızdır(8).

Lobulus, TDLU: Her meme lobu 20-40 lobulustan oluşmuştur. Her bir lobulus da 10-100 arasında asinüsten oluşmuştur. “asinüs” terimi tartışmalıdır; bazı yazarlar, laktasyon dönemi dışındaki memede, gerçek bir sekretuar işlev olmadığından, meme duktus sisteminin bu en uç birimine “duktül “ denilmesini; “asinüs” teriminin sadece laktasyondaki memede kullanılmasını yeğlemektedirler. Asinüsler birleşerek “terminal duktus “ adı verilen bir kanala açılırlar. Bir terminal duktusun başlangıç bölümü (intralobüler segmenti) ile buna açılan asinüsler” lobulusu “ oluştururlar. Memenin en küçük işlevsel ünitesi olan bu yapıya ‘Terminal Duktal Lobüler Ünite’(TDLU) adı da verilir(12).

Duktus sisitemi: Her lobulusun terminal duktusu, lobulus dışındaki meme destek dokusu içinde (ekstralobüler stroma) ilerleyerek diğer lobuluslardan gelen terminal duktuslarla birleşir ve ‘subsegmental duktusu ‘ oluşturur. Birkaç subsegmental duktusun birleşmesi ile de ‘laktifer(segmental) duktus’ oluşur. Her bir lobun laktifer duktusu meme başına doğru birbirine yaklaşarak ilerler ve memebaşı tabanından içeri girer. Duktusun hücresel yapısı, meme başına açılan ampulla kısmı hariç, asinüslerdeki gibidir.

Laktifer duktus memebaşı tabanından girer girmez genişler. Bu genişlemiş duktus bölümüne "laktifer sinüs" adı verilir. Bunlar 2-4 mm çapındadırlar. Laktifer sinüsler, koni şeklinde daralan 0.4-0.7 mm çapında bir boşaltıcı bölümle (ampulla) memebaşı kubbesinden dışarı açılırlar (10). Ampulla çok katlı yassı epitelle döşelidir. Laktasyon dışında, bu ampullaların lümeninde dökülmüş epitel kalıntıları bulunur. Laktasyonda ise ampullalar süt deposu olarak işlev yapar.

Memebaşı, Aerola, Deri : Memebaşı ektodermden gelişmiştir. Üzerini örten epidermis puberteden sonra hiperpigmentasyon gösterir. Memebaşının tepe noktasında ise çok sayıda serbest duyuşal sinir uçları ile Meissner cisimcikleri vardır. Memebaşı kitlesinin büyük kısmı dairesel ya da uzunlamasına yerleşmiş düz kas liflerinden oluşmuştur. Kas liflerinin kasılması ile yerel venöz staz oluşur; memebaşı dikleşir; laktifer sinüsler boşalır (8).

KAN DOLAŞIMI

Arterler: Memenin arter kanı başlıca üç kaynaktan gelir.

1-İnternal torasik arterin (eski adıyla mammaria internanın) ikinci, üçüncü ve dördüncü anterior perforan dalları göğüs duvarını sternumun kenarından delerek memenin medialini ve orta kısımlarını besler. Bunlar, memenin en büyük damarlarıdır; laktasyon sırasında büyük oranda genişlerler.

2-Torasik aortadan çıkan ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal arterlerin perforan dalları göğüs kafesi yanında kasları deldikten sonra ikiye ayrılırlar; ön dallar meme derisini ve parankimin lateralini beslerken, arka dallar da kaslara gider.

3-Aksiller arterin dalları daha çok üst dış kadrani ve memenin kuyruğunu besler. Başlıca dört adet dal vardır; Lateral torasik arter pektoralis majorun lateral sınırının arkasından geçerek memenin lateralini; süperior torasik arter pektoralis majoru ve memenin derin kısmını; torakoakromial arterin pektoral dalı pektoralis major ve minör arasından geçerken bu kasları ve bunların üzerindeki meme kısımlarını; subskapular arter subskapular kasın üzerinden geçerek memenin lateral kısmını besler (10).

Özetlenecek olursa, memenin yaklaşık %60'ını internal torasik arterin perforan dalları, %30'unu da lateral torasik arter besler. Diğer arterler de geri kalan %10'u beslerler. Ancak, bütün arterler arasında yaygın anastomozlar olması, memenin her alanına, gerektiğinde en az iki ya da üç ayrı kaynaktan beslenebilme olanağı verir (1).

Venler: Vücutun diğer taraflarında olduğu gibi, memenin vena sisteminde de pek çok anatomik varyasyon bulunabilir. Bununla birlikte bazı genelleştirmeler yapılması olasıdır.

Venalar, temel olarak arterlere paralel gider. Ama, venöz akım aksillaya doğrudur. Yüzeysel venalar ileri derecede anastomozlar yaparlar. Bunlar meme derisi altında bazen çıplak gözle de ayırtedilebilir; ancak asıl dağılımları kızılötesi ışık kullanılarak çekilen fotoğraflarla incelenmiştir(6). Memebaşı çevresinde venalar bir anastomoz çemberi 'circulus venosus' oluştururlar. Bu çemberden ve meme bezinin kendisinden gelen venalar, kanı önce memenin periferine, buradan da büyük venalara taşırlar.

Memenin ve göğüs duvarının venöz kanını taşıyan başlıca 3 grup vena vardır:

1)İnternal torasik venanın perforan dalları

2)Aksiller venaya dökülen dallar

3)Posterior interkostal venaların perforan dalları (Bunlar arkada vertebral ven pleksusuna, santralde ise azygos venasına açılırlar).

Bu vena yollarından herhangi birine giren tümör embolusları venöz dönüş ile kalbe kadar gelerek, buradan da akciğere ulaşabilirler. Böylece meme karsinomu, lenfatiklere girmeden sadece venalar yoluyla akciğere doğrudan metastaz yapabilir(3).

Vertebraldeki ven pleksusu(Batson Pleksusu), meme karsinomunun venalar yoluyla metastaz yapmasının ikinci seçeneğini oluşturur. Vertebraları saran bu ven pleksusu kafa tabanından sakruma kadar uzanır. Bu pleksus ile göğüs, karın ve pelvis organlarıyla ilişkili venler arasında kanallar vardır. Bu kanalların kapakçıkları olmadığından kanın her iki yönde de akmasına bir engel yoktur. Karın içi basıncındaki küçük değişiklikler gibi etkenler kan akım yönünü kolayca değiştirebilir. Memede bu kanalların büyük önemi vardır. Çünkü, posterior interkostal venalar vertebral pleksus ile doğrudan devamlılık gösterir. Böylece meme karsinomu, akciğerlerden geçmeksizin vertebralara, kafatasına, pelvis kemiklerine ve santral sinir sistemine metastaz yapabilir(14).

LENF AKIMI

Memedeki lenf akımı, meme bezinin kendisinden ve meme derisinden toplanan lenften oluşur.

Meme Derisindeki Lenf Akımı

Meme Derisindeki Lenfatik sistem,vücutun diğer bölgelerindeki deride olduğu gibidir;epidermisin hemen altında,papiller dermis içinde,supepitelyal veya papiller pleksus denilen yüzeysel bir lenfa kapiller ağı ile derin retiküler dermiste,subdermal lenfatik pleksus denilen ikinci bir lenfatik ağından oluşur.

Yüzeysel pleksustaki lenfatiklerin kapakçıkları yoktur;bunlar subdermal pleksusa dikey kanallar ile bağlıdır.Subdermal lenfatiklerin kapakçıkları olduğundan,normal koşullarda deri lenf akımı tek yönlüdür ve yüzeysel derine doğrudur.Subdermal lenfatikler birbirleriyle birleşerek subkütan dokuda bölgesel lenf düğümlerine doğru ilerlerler(6)

Meme derisindeki lenfatikler ile meme bezindeki lenfatikler arasındaki bağlantı en çok areola altında,memebaşı çevresinde büyük ve belirgin bir lenfatik pleksusta olur.Buna subareolar pleksus(Sappey Pleksusu)adı verilir.Meme bezinin santral kısmından ve derinden gelen lenfa kanalları bu pleksusa açılırlar.Önceleri bu pleksusun işlevinin daha fazla olduğu,hem deri,hem de meme bezinin lenfatiklerinin önce areolaya doğru gelerek Sappey pleksusuna açıldıktan sonra aksillaya yöneldikleri düşünülmekteydi.Ancak,otoradyografi ve vital boyalarla yapılan çalışmalar bunun doğru olmadığını göstermiştir(9).Bugünkü bilgilerimize göre,meme lenf akımının çok büyük kısmı doğrudan doğruya meme bezinin kendisinden çıkan lenfatiklerle olmaktadır.Subareolar pleksusun başlıca işlevi meme başı ve areola lenfini toplamaktır.

*Meme derisi lenf akımının gidişi ve varış yerleri:*Meme derisinin lenfatik akımı,toraks duvarının yüzeysel lenfatik akımının bir parçasıdır.Pektoral bölgeyi ve memenin periferik kısmını örten deri ile subareolar pleksusdan gelen lenfatikler aksillada pektoral grup lenf düğümlerine dökülürler.Sternumun lateral kenarına yakın olan deriden gelen lenfatikler interkostal aralıktan geçerek parasternal lenf düğümlerinde sonlanırlar.Hem sağ hemde soldan gelen yüzeysel lenfatikler sternum önünde anastomoz oluştururlar.Pektoral bölgenin üst kısımlarından gelen birkaç lenfatik ise klavikulanın üzerinden geçerek inferior derin servikal lenf düğümlerine açılırlar.

Meme Bezindeki Lenf Akımı

Meme bezinin lenfa damarları,lobulusları birbirine bağlayan (interlobüler)bağ dokusunda ve laktifer duktusların duvarlarında bulunan pleksuslardan(kapiller

ağdan)başlar.Bu lenfa damarlarının kapakçıkları olduğundan normal lenf akımı tek yönlüdür.Meme bezi lenfatiklerinin büyük kısmı kendi aralarında anastomoz yaparken,bir kısmı,yukarıda değinildiği gibi deri lenfatikleri ile,bir kısmı da memenin arkasında derin fasya içinde küçük lenfatiklerden oluşmuş derin lenfatik pleksus ile bağlantılar yaparlar.Ancak meme bezi lenfatiklerindeki kapakçıklar nedeni ile lenf akımının yönü,deriye ve derin pleksusa doğru değildir.Bu nedenle derinin ve derin fasyadaki küçük lenfatiklerin normal koşullarda ya da meme kanserinin erken yayılmasında hiçbir rolü yoktur;bunlar,ancak normal lenfa yolları tıklandıktan sonra alternatif bir yol olarak işlev görmeye başalmaktadırlar(8).

Meme Lenf Akımının Varış Yerleri ve İzlediği Başlıca Yollar:

1)-Aksilla lenf düğümleri: Doğrudan doğruya meme dokusundan çıkan (efferent) lenfatikler, aksillanın ön sınırını geçerek, aksiller fasyayı deler ve pektoral lenf düğümlerinde sonlanabilir. Memenin üst kısmından gelen birkaç lenfatik apikal lenf düğümlerine ulaşabilir; bazen bu yol üzerinde infraklaviküler ya da interpektoral (Rotter) lenf düğümleri bulunabilir. Meme lenf akımının, otoradyografik çalışmalara göre %75'i, radyoaktif koloidal altın çalışmalarına göre de %97'si aksillaya olmaktadır (3).

2-Parasternal(mammaria interna) lenf düğümleri:Genel olarak, memenin medialinde yerleşen tümörlerin, lateralde yerleşenlere göre, parasternal lenf düğümlerine yayılma eğiliminin daha fazla olduğuna inanılır. Ancak otoradyografik çalışmalar, kadranlar ile lenf akımının yönü arasında güçlü bir ilişki olmadığını; parasternal lenf düğümlerinin sadece memenin medialinden değil, bütün kadranlardan lenf aldığını göstermiştir.Memenin hem medial hem de lateral kısımlarındaki bazı lenfatikler internal torasik venanın perforan dallarını izleyerek bu lenf düğümlerinde sonlanır. Lenf akımının, otoradyografik çalışmalara göre %3'ünü, radyografik koloidal altın çalışmalarına göre de %25'ini alır.

3-Posterior interkostal lenf düğümleri : Lenf akımının küçük bir kısmı, posterior interkostal damarları izleyen lenfatikler ile, toraks içinde, vertebralara ile kostaların birleşme yerinin önünde yer alan bu lenf düğümlerine ulaşabilir.

Patolojik Durumlara Ortaya Çıkan Alternatif Lenf Akımı Yolları

Metastaz ya da başka nedenle fizyolojik yollar tıkanmışsa, lenf akımı tersine dönerek, normalde çalışmayan alternatif yolları izleyebilir. Erken meme kanserinde bu yollarla kanser yayılımı pratik olarak görülmez. Tanımlanmış başlıca alternatif yollar ve varış yerleri şunlardır;

- a) Sternumun arkasından, derin lenfa yollarını izleyerek, karşı taraftaki mamma interna lenf düğümlerine,
- b) Sternumun önünden, yüzeysel lenfa yolları ile karşı memeye,
- c) Mediastene,
- d) Mamma interna zinciri üst kısımlarda tıkalı olduğunda ters akıma preperikardial (anterior diaframatik) lenf düğümlerine, buradan rektus abdominis ve rektus kılıfındaki lenfatiklerle subdiaframatik ve subperitoneal pleksuslarla, buradan da doğrudan karaciğere ve retroperitoneal lenf düğümlerine varırlar (8).

AKSİLLA

Sınırları: Aksilla, üst ekstremité ile toraks duvarı arasında piramid biçiminde bir bölmedir. Dört duvarı, bir tabanı ve bir apeksi vardır. Tabanı göğüs tarafında geniş, kol tarafında incedir; dış koltukaltı derisinden, bunun altında aksiller fasyadan yapılır. Aksiller fasya önde pektoralis majorun alt sınırından başlar, arkada latissimus dorsinin alt sınırına ulaşır; koltuk altı çukuruna uyacak biçimde içbükeydir. Servikoaksiller kanal, önde klavikula, arkada skapula, medialde birinci kosta ile çevrilidir. Boyundan gelen damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Ön duvar pektoralis major ve minör ile bunların fasyaından oluşur. Pektoralis major, duvarın tamamını, minör ise bir kısmını yapar. Arka duvar skapulanın önündeki subskapüler kas ve kısmen de teres major ile latissimus dorsiden yapılır. Dış duvar, ön ve arka duvar kaslarının yaptığı ince kol bölgesidir; humerusun intertuberküler sulkusu ile korakobrakialis ve biceps kaslarından yapılmıştır. İç duvar, bu bölgede üst 4-5. kostayı örten serratus anteriordan oluşmuştur.

Aksillanın Fasyaları:

Aksillanın ön duvarının pektoralis major ve minör ile bunların fasyalarından oluştuğu belirtilmişti. Sözü edilen bu fasya, iki tabaka halindedir: Yüzeysel olanı pektoral fasyadır. Pektoralis majoru önden ve arkadan sarar. Pektoralis major ve bu fasya birlikte kesilip çıkarılırsa, altta ikinci bir fasya tabakası görülür. Buna kostakorakoid veya klavipektoral fasya denilir. Üstte klavikuladan başlar, iki yaprak

halinde klavikulanın altında bulunan ve ona paralel subklavius kasını içine alır; sonra, subklavius kası ile pektoralis minör arasındaki boşluğu örter. Burası aksillanın apikal veya Level III lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır; burada sefalik ven, lateral pektoral sinir ve torakoakromial arterin bazı dalları fasyayı delerek yüzeye çıkarlar. Bundan sonra klavipektoral fasya yeniden iki yaprağa ayrılıp, pektoralis minörün üstten bir kısmını içine alır; burada aksillanın orta bölümünün veya Level-II lenf düğümü bölgesinin ön duvarını oluşturur. Tekrar tek yaprak halinde aşağı doğru iner ve aksilla tabanını oluşturan aksiller fasyaya yapışır. Burası da Level-I lenf düğümü bölgesinin ön kısmıdır. Klavipektoral fasyanın üst bölümüne kostakorakoid membran, alt bölümüne korakoaksiller fasya da denilmektedir (6).

İçindeki Yapılar:

Aksillada, aksiller damarlar, brakial pleksusun infraklavikuler bölümü ve dalları, bazı interkostal sinirlerin lateral dalları, lenf düğümleri ve bütün bu yapıları saran yağ dokusu ve gevşek gözeli doku bulunur. Damar ve sinirler, aksiller kılıf denilen, kalın bağ dokusundan yapılmış bir kılıf içindedir. Bu kılıf, boyundan başlayarak gelir; sinir ve damarlar dallara ayrılıp distale ilerledikçe, yavaş yavaş ortadan kalkar.

Aksiller damarlar ve brakial pleksusun sinirleri apekten tabana doğru, dış duvar boyunca uzanırlar; ön duvara daha yakındırlar. Aksiller ven, arterin anteromedialindedir. Aksiller arter, aksilla içinde üç bölüme ayrılabilir; Birinci bölüm pektoralis minörün medialindedir. Birinci ve ikinci interkostal aralıklar hizasında toraks duvarını besleyen süperior torasik arteri verir. İkinci bölüm pektoralis minörün arkasındadır. Torakoakromial ve lateral torasik arteri verir; torakoakromial arter, akromial, klaviküler, deltoid ve pektoral dallarına ayrılır (bu arterlerin memeyle ilişkileri daha önce belirtilmişti). Üçüncü bölüm pektoralis minörün lateralindedir; antero ve posterior humeral sirkumfleks arterleri (kolun üst kısmını beslerler ve omuz çevresindeki kollateral dolaşıma katılırlar) ve subskapüler arteri verir. Subskapüler arter, aksilladaki en büyük dal olduğundan ve hem santral hem de subskapüler lenf düğümü gruplarının çok yakınında bulunduğu cerrahi disseksiyon sırasında önem taşır. Aksiller venin dalları arter dallarını izler. Aksilla boyunca aksiller arter brakial pleksusun çeşitli bölümleri ile ilişkidir. Brakial pleksus, dallarının önemli bir kısmını aksillada verir.

Nervus thorasicus longus, 5, 6 ve 7. Brakial köklerden çıkarak, servikoaksiller kanaldan geçip aksillaya girer; medial duvardadır. İnnerve ettiği serratus anterior üzerinde gider; serratus fasyası ile kaplıdır. Cerrahi sınırında, serratus fasyası ile

birlikte yanlışıyla çıkarılabilir. Bu durumda, serratus anteriorda tam ya da kısmi felç meydana gelir. Hasta kolunu omuz düzeyinin üzerine ya hiç kaldıramaz ya da zorlanır(11).

Aksilla Lenf Dügümleri:

Aksilla lenf düğümleri 20-35 arasındadır. Çok kesin sınırlarla ayrılmamış olmakla birlikte, anatomik olarak beş grupta incelenir. Bunlara bir de her zaman bulunmayan ara lenf düğümleri altıncı grup olarak eklenebilir.

1- Lateral grup (aksiller ven grubu): 4-6 arasındadır. Aksiller venanın medialinde ve arkasında; pektoralis minör ile aksillanın lateral sınırı arasında kalan alanda bulunurlar. Kolun tamamından gelen lenfi alırlar; ancak lenfatikleri sefalik veni izleyerek gelen bölümlerin lenfi bu bölgeye ulaşmaz. Efferentleri, santral ve apikal gruplara, bir bölümü de alt derin servikal lenf düğümlerine gider.

2- Pektoral (anterior) grup (mammaria eksterna grubu): 4-5 arasındadır. Pektoralis minörün alt kenarında, lateral torasik damarlar boyunca dizilmişlerdir. Serratus anterior kasının fasyası üzerindeki yağ ve areolar doku içindedirler. Afferentleri, gövdenin umblikus düzeyinin üzerindeki ön ve yan duvarlarının deri ve kaslarından; meme bezinin santral ve lateral bölümlerinden gelir. Efferentleri, santral ve kısmen de apikal aksiller lenf düğümlerine gider.

3- Subskapular (posterior) grup (skapular grup): 6-7 lenf düğümüdür. Aksillanın arka duvarının alt kenarında, toraks yan duvarı ile latissimus dorsi arasında, subskapular damarlar boyunca uzanırlar. Bu grubun üst bölümündeki lenf düğümleri arasından interkostobrakial ve torakodorsal sinirler geçer. Bunlar, sırasıyla aksilla tabanı ve kolun üst kısmının medialindeki deri ile latissimus dorsi kasını innerve ederler, disseksiyon sırasında kesilmeleri önemli sakatlık nedeni olmaz. Afferentler, boynun alt kısmı ile sırtın iliak krete kadar olan üst bölümünün deri ve kaslarından gelir. Efferentleri santral ve apikal aksiller lenf düğümlerine gider.

4- Santral grup: 3-4 lenf düğümüdür. Aksilla ortasındaki yağ dokusu içine gömülüdürler. Bunlardan bir kısmı deriye yakın yerleşmiş olabildiklerinden en kolay palpe edilen lenf düğümleridir. Bu nedenle de klinik olarak metastaz olup olmadığı en çok bu lenf düğümlerine göre yapılmaktadır. Drene ettikleri belirli bir bölge yoktur. Ancak bazen memeden doğrudan lenfatik alabilirler. Afferentleri, daha önce söz edilen bütün lenf düğümlerinden gelir. Efferentleri, apikal gruba geçer.

5- Apikal grup (subklaviküler grup): 6-12 arasında lenf düğümü bulunur. Bir kısmı pektoralis minörün üst bölümünün arkasında, bir kısmı da pektoralis minörün

üst kenarının üstündedir. Aksiller venin medial kenarı boyunca apekse doğru uzanırlar. Bu gruba doğrudan gelen lenfatikler, sefalik veni izleyen lenfatikler ile memenin üst ve periferik kısmından gelen bir ya da iki lenfatiktir. Ancak, bu grup, diğer bütün aksiller lenf düğümlerinin efferentlerini alır. Bu grubun kendi efferentleri ise birleşerek subklavia trunkusu oluşturur. Bu büyük lenfa damarı ya vena jugularis interna ile vena subklavianın birleşme yerine ya juguler lenfatik trunkusa ya da sol tarafta, duktus torasikusa açılır. Birkaç efferent de alt derin servikal lenf düğümlerine gider.

6- Ara lenf düğümleri: Bunlar, aksilla ile drene edilen bölge arasında yer alan lenf düğümleridir. Her zaman bulunmayabilirler. İnterpektoral veya Rotter grubu: Sayıları 1-4 arasındadır. Pektoralis major ve minör arasında, torakoakromial damarların pektoral dalları boyunca uzanırlar. Efferentleri santral ve subklaviküler lenf düğümlerine gider. İnfraklaviküler grup: Sayıları 1-2 arasındadır. Sefalik venin bitiş yerinde bulunurlar. Efferentleri genellikle klavi pektoral fasyayı geçerek apikal aksiller lenf düğümlerine, nadiren de klavikulanın önünden geçerek subraklaviküler lenf düğümlerine gider. Hem interpektoral hem de infraklaviküler lenf düğümleri, memenin üst kısmında gelen lenfatikleri alabilirler.

Metastatik yayılımın derecesini belirlemek için aksilla lenf düğümleri, geleneksel olarak pektoralis minör kasına göre üç düzeye ayrılır. Bu ayırım yapılırken, kanserin, memeye en yakın lenf düğümlerinden başlayıp, doğru bir çizgi içinde en uzak lenf düğümlerine ulaştığı varsayılmaktadır. Bu yol dışında da metastaz şekilleri olmakla birlikte, pratikte, Level I ve II tutulmadığı halde Level III'ün tutulduğu bir olguya rastlamak çok olağan dışıdır.

Level I: Pektoralis minörün alt kenarının lateralinde ya da altında bulunan lateral, pektoral ve subskapular gruplardan oluşur.

Level II: Pektoralis minörün arkasında bulunan santral grup ve apikal grubun bazı lenf düğümlerinden oluşur.

Level III: Pektoralis minörün üst kenarının medialinde bulunan apikal gruptan oluşur.

MEME KANSERLERİ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup,Avrupa'da yılda 180 bin, Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD) her yılda 182 bin yeni olgu saptanmaktadır.

A-Görülme Sıklığı

Meme kanseri görülme sıklığı 1973'den itibaren ABD'de yılda %1.8;dünyanın çeşitli ülkelerinde de %1-2 oranında bir artış görülmekte olup,dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni olguya tanı konulmaktadır.Yıllık görülme sıklığındaki artış,düşük riskli toplumlarda yüksek riskli toplumlara göre daha belirgindir ki bu nedenle de yıllar içinde batı ülkelerinde yaşayan kadınlarla,doğu ülkelerinde yaşayan kadınlar arasındaki meme kanseri sıklığı farkının kapanacağı beklenmektedir.Görülme sıklığındaki en büyük artış Kanada,ABD,İspanya ve İsveç'de 1960-1975 yılları arasında %1.8 ortaya çıkmıştır.

Meme kanseri 30 yaşından önce nadir olup bu yaşı takip reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir;menopoz döneminde hafif bir azalmayı takiben de menopoz sonrası yıllarda yavaş eğimle sürekli devam eden bir artış ortaya çıkar.Bu nedenle 85 yaşındaki her 9 kadından birinde meme kanseri gelişebileceği beklenmektedir.

Meme kanseri sıklığı dünya üzerinde ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir.Hawai,Kaliforniya,Kanada yılda yüzbinde 80-90 görülme sıklığı ile ilk sırada yer alırken,aynı değer Japonya'da sadece yüzbinde 12-15 arasındadır.Avrupa ülkelerinde ise görülme sıklığı kuzey ülkelerinden güneye ve batı ülkelerinden doğuya doğru gittikçe azalmaktadır.Dünya ülkeleri arasında hastalık sıklığındaki bu fark özellikle menopoz sonrası kadınlarda görülmekte olup,menopoz öncesi dönemde ülkelerarası farklar çok azdır.Menopoz sonrası yıllarda mortalite,ABD'de giderek artarken Yugoslavya' da sabit hale gelmekte,Japonya da ise giderek azalmaktadır.Bu durumun nedeni ise bilinmemektedir.

Benzer şekilde,görülme sıklığındaki büyük farklılıklar aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında (ABD'deki Hawaiiiler ,Çinliler ve İspanyol kökenliler)ve beyaz –siyah ırk arasında da(ABD'de yıllık görülme sıklığı beyaz ırkta yüzbinde 105;siyah ırkta yüzbinde 87)izlenmektedir.Meme kanseri için henüz genetik bir köken bilinmediğinden bu fark çevresel etkenlere,yaşam tarzlarına ve sosyoekonomik duruma bağlanmaktadır.

MORTALİTE

Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeni ile oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler, akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırayı almaktadırlar. Görülme sıklığında olduğu gibi, mortalite de yaşa bağlı olarak artmakta ve 80 yaşındaki 100.000 kadından 155'i meme kanserinden ölmektedir. Kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri ile yaş grupları arasındaki ilişki araştırıldığında ise 15 yaş altında löseminin, 55-74 yaşlar arasında akciğer kanserinin, 74 yaş üzerinde kolorektal kanserin, 40-44 yaş arasında ise meme kanserinin birinci sırayı aldığı görülmektedir.

Dünya meme kanserine bağlı mortalite, ülkeden ülkeye değişmekte olup; İngiltere ve Galler'de en yüksek, Japonya ve Tayland'da (İngiltere ve Galler'deki mortalitenin onda biri) ise en düşük seviyededir.

ETYOLOJİ

İnsanlardaki meme kanserinin nedeni bilinmemektedir. Genetik, çevresel, hormonal, sosyobiyojik ve psikolojik etkenlerin oluşumunda rol aldığı kabul edilmekle birlikte, meme kanserli kadınların %70-80'i bu risk faktörlerine sahip değildir. Ayrıca bazı kimyasal maddeler, iyonizan radyasyon, hipotiroidi ve virüsler kanser oluşumunu neden olurlar. Tüm bu ajanların mutasyonlara neden olabileceği ve kromozomal mutasyonların da insanda kanser ortaya çıkışı ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir(16).

A. GENETİK ETKENLER

Asyalı kadınlarda, batı ülkelerinin kadınları arasında meme kanseri görülme sıklığı ve mortalitesindeki belirgin farklar, meme kanserli kişilerin ailelerinde iki üç kat artmış meme kanseri ortaya çıkışı, meme kanseri oluşumunda genetik etkilerin rol aldığını düşündürmektedir.

Meme kanseri aile hikayesi olan kişilerde meme kanserinin ortaya çıkma yaşı daha erken olup, hastalık bilateral olmaya eğilimlidir ve hastalığın erken ortaya çıkışı özellikle annesinde meme kanseri olanlarda daha belirgindir(18).

Son yıllarda, ailevi meme kanseri ile ilgili daha sağlam genetik veriler oluşmaya başlamış ve konuyla ilişkili olduğu düşünülen bazı genler izole edilmiştir..

HEREDİTER SENDROMLAR

Herediter bazı sendromlar varlığında da meme kanseri görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu sendromlar Herediter Meme Over Kanseri Sendromu, Bölgeye Spesifik Herediter Meme Kanseri, Li-Fraumeri Sendromu, Cowden Sendromu ve Muir Sendromu olup ,ayırıcı tanı ve ailelerin yönlendirilmesi bakımından önemlidir.

Herediter Meme-Over Kanseri Sendromu:

Bu sendromlu tüm kişilerin mutant BCRA1 genini taşıdığı kabul edilmekte ve 70 yıllık yaşam boyunca meme kanseri oluşma riski de %85 olarak hesaplanmaktadır(18).

Bölgeye Spesifik Herediter Meme Kanseri:

BCRA2 geniyle yakın ilişkili olan bu sendromda hastalık premenapzoal dönemde erken yaşta ortaya çıkmakta ve bilateral başlangıç göstermektedir. Meme kanseri oluşma riski %90 olarak hesaplanan bu kişilerde sıkı bir tarama programı uygulanmalı ve profilaktik cerrahinin yeri değerlendirilmelidir(16).

Li-Fraumeri Sendromu:

1969'da tarif edilen otozomal dominant bu sendromda meme kanseri ile birlikte çeşitli maligniteler ailenin değişik bireylerimde ortaya çıkmaktadır. Aile bireylerinde yumuşak doku sarkomları (S), beyin tümörleri(B), lösemi ve akciğer kanserleri(L) ve adrenal korteks tümörleri(A) görülebildiği için SBLA sendromu olarak da adlandırılan bu sendromda yumuşak doku sarkomu veya osteosarkoma tanıılı çocukların annelerinde meme kanseri ortaya çıkmaktadır(18).

Cowden Sendromu:

Otozomal dominant nadir bir sendrom olup, multipl mukokütanöz hamartom, tiroid tümörü ve memede fibrokistik değişiklikler birarda görülür. Bu sendroma sahip kadınların yaklaşık yarısında meme kanseri gelişmesi nedeniyle sıkı takip, hatta profilaktik bilateral mastektomi bile önerilmektedir(16).

Muir Sendromu:

Multipl cilt tümörleri ve gastrointestinal sistemin multipl selim ve habjs tümörleri ile seyreden otozomal dominant geçişli nadir bir sendromdur. Bu sendromda kadınlarda, özellikle menopoz sonrası dönemde olmak üzere meme kanseri oluşma riski oldukça yüksektir.

B.ENDOKRİN ETKENLER

Meme kanseri hormonların kontrolünde olan meme dokusundan çıktığından,meme kanseri oluşumunda hormonların rolünün olabileceği düşünülmektedir.

1.REPRODÜKTİF ETKENLER

1.1.Menarş Yaşı

Erken menarşın meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.Genel olarak menarşın her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riskinin %20 azaldığı kabul edilmektedir.Fakat,meme kanseri riski yönünden menstruasyon (önceden tahmin edilebilen) yaşı da önemlidir.Menarşı takiben düzenli menstruasyonların 1 yıl içinde başlaması,düzenli menstruasyonları 1 yıldan geç başlayanlara göre riski iki katına çıkmaktadır.Menarşı erken(12 yaş veya öncesinde) başlayan ve kısa sürede düzenli menstrüel dönemlere geçen kişilerde kanser riskinin menarşı geç başlayan (13 yaş veya üzerinde)ve uzun süre düzensiz menstrüel dönemleri olan kişilere göre 4 kat daha fazla olduğu kabul edilmektedir.

1.2.Menopoz Yaşı

Meme kanseri riski ile menopoz yaşı arasında da bir ilişki mevcuttur.45 yaşından önce menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski,55 yaşından sonra bu döneme giren kadınların yarısı kadardır.Yani aktif menstruasyon dönemi 40 yıl veya daha fazla süren kadınlarda risk aynı dönemin 30 yıl veya daha az olan kadınların iki katıdır.

1.3.İlk Hamilelik –İlk Doğum Yaşı

Hamileliğin ilk üç aylık döneminde kan östradiol düzeyinde hızlı artış,ilk hamilelikte takip eden hamileliklere nazaran çok daha belirgindir.Artmış östradiol düzeyi kişi için kısa zamanda çok sayıda ovulatuvar dönem geçirmeye eşdeğerdir.Bu durumun kanser yönünden getireceği olumsuz etkiye rağmen,erken yaşta hamileliğin hangi mekanizmayla kanser riskini azaltıcı etki gösterdiği henüz açıklığa kavuşmamıştır.Fakat ilk hamileliğin yıllar boyunca prolaktin düzeyinin düşük kalmasını sağladığı gösterilmiştir.Doğum yapmış kadınlarda prolaktin düzeyinin,doğum yapmamış kadınlara göre daha düşük değerde olması ve düşük prolaktin düzeyinin de koruyucu bir etkisinin ileri sürülmesi erken yaşta ilk doğumunun koruyucu etkisini kısmen açıklayabilir.(16).

1.4.Laktasyon

Laktasyonun meme kanseri oluşumundaki etkisinin hangi yönde olduğu henüz anlaşılamamıştır.Bununla beraber uzun süren laktasyonların toplam ovulatuvar dönem sayısını azaltarak koruyucu bir etki yapması beklenmektedir.

2.HORMONLAR

2.1.Östrojenler

Meme kanserinin overlerin aktivitesi ile yakından ilişkili olması östrojenin hastalık patogenezinde önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda dışarıdan verilen östrojenin ve özellikle östradiolün meme kanseri oluşumunu arttırdığı,overlerin çıkartılmasının veya dışarıdan antiöstrojenlerin verilmesinin ise kanser oluşumun azalttığı bildirilmiştir.Östrojenler meme dokusundaki normal ve neoplastik hücrelerin büyümesini uyarırlar;bununla beraber replikasyon gösteren hücreler bu uyarıya daha duyarlıdır.Östrojenlerin tümör hücreleri üzerine direk etkileri olup,mitojenik büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olurlar.

Doğum yapmış kadınlarda ,hiç doğum yapmamış kadınlara göre plazma cinsiyet hormonu bağlayabilen globulinin (SHBG-sex hormone binding globulin)yüksek düzeylerde saptanması ve androjenlerle,östrojenlere bağlanabilen SHBG'in östrojenin meme epiteline girişini engellediğinin gösterilmesi,östrojenin karsinojenik etkisin desteklemektedir(16).

Östrojen düzeylerinin oldukça düşük değerlerde olduğu postmenapoze kadınlarda meme kanseri görüme sıklığının yüksek olması ise meme kanseri patogenezinde östrojen için düşünülen role uymamaktadır.

2.2.Androjenler

Androjenlerin de meme kanseri oluşumunda karsinojenik etki gösterebilecekleri düşünülmüştür.Bu düşünce androjen düzeyinin yüksek olduğu postmenapoze kadınlarda meme kanseri görülme sıklığının yüksek olması gerçeğiyle desteklenmektedir.

Ayrıca kistik meme hastalığında androjen uygulanmasının meme kanseri riskini arttırması,meme kanserli premenopoze kadınlarda da yüksek androjen ve düşük progesteron seviyelerinin saptanması ve meme kanseri görülme sıklığı düşük olan Japon kadınlarda düşük androjen düzeyleri bu görüşü destekleyen diğer verilerdir.

2.3. Progesteron

Meme epitelinin mitotik aktivitesi normal menstrüel dönem süresince belirgin değişiklikler gösterir ve aktivite luteal fazda en yüksek değere çıkar. Bu da progesteronun en azından östrojen varlığında meme epitelinde mitotik aktiviteyi uyardığını gösterir. Hayvan çalışmaları da progesteronun normal meme dokusunda duktal büyümeyi uyardığını göstermiştir.

Premenopoz kadınlar da progesteron düzeyi veya idrarda pregnandiyol düzeyi ölçen çalışmalar, meme kanserli hastalarda progesteronun ve pregnandiyolün kontrol grubundan çok daha düşük düzeylerde olduğunu bildirmişlerdir. Klinik olarak progesteron eksikliğine sahip kadınlarda yapılan çalışmalar ise, bu kişilerde meme kanseri riskinin arttığını bildirmişlerdir. Bunun yanında, progesteronun koruyucu bir etkisinin de olabileceği ve hamilelik sırasında meme dokusunda meydana gelen farklılaşma nedeniyle ancak doğum yapmış kadınlarda bu koruyucu etkinin sözkonusu olabileceği de ileri sürülmüştür (19).

Fakat, henüz progesteronun meme kanseri patogenezinde yeri olup olmadığını gösterecek somut bulgular yoktur.

3. EKSOJEN HORMONLAR

Sentetik ve doğal östrojenler hamileliğin önlenmesi veya menapoz sonrası değişikliklerin giderilebilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Östrojen tedavisi alan veya oral kontraseptif kullanan kadınların meme parankim dokularından alınan biyopsilerde, bu ilaçları kullanmayan kadınların biopsilerine göre belirgin değişiklik saptanmamasına karşın; yaygın kullanımları nedeniyle eksojen hormonların karsinogenik etkilerinin olup olmadığının araştırılması çok önemlidir.

3.1. Oral Kontraseptifler

Östrojen ve progesteron ihtiva eden oral kontraseptifler (OK) ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Tüm bu çalışmalardan çıkarılabilecek tek kesin sonuç OK'lerin meme kanserine karşı koruyucu etkilerinin olmadığıdır.

45 yaş altındaki genç kadınlarda uzun süreli OK kullanımının etkisini araştıran çalışmalarda meme kanseri riskinde istatistiksel anlamlı bir artış gösterilmiş ve her OK kullanılan yıl için meme kanseri riskinin %3.1 arttığı hesaplanmıştır. Buna göre 10 yıl

boyunca OK kullanan genç bir kadında hiç OK kullanmayan bir kadına göre meme kanseri oluşma riski %36 artmaktadır.

3.2. Eksik Hormonu Yerine Koyma

Menapoz sonrası dönemde ortaya çıkan değişiklikleri önlemek amacıyla östrojenler dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. 1970'li yıllarda dışardan verilen östrojen tedavisinin endometrium için karsinojenik olabileceği konusundaki görüşler, bu yaygın kullanımı kısmen azaltmıştır. Fakat daha sonra östrojen-progesteron preparatlarının ortaya çıkması kullanımı tekrar arttırmıştır. Postmenapoze kadınlarda en çok kullanılan hormon konjuge östrojen (0.625 mg/gün 25 gün boyunca) olup, 14 ve 25.günlerde medroksiprogesteron asetat (10 mg/gün) da eklenir.

Hormon tedavisinin etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, postmenapoze kadınlarda uzun süreli östrojen tedavisinin meme kanseri riskini arttırdığı; kısa süreli kullanımın ise herhangi bir risk oluşturmadığı kabul edilmelidir.

C. ÇEVRESEL ETKENLER

1.BESLENME

Beslenmenin ve özellikle yağdan zengin beslenmenin deney hayvanlarında meme tümörleri oluşturduğu uzun zamanlardan beri bilinmektedir.

1.1. Besinlerdeki Yağ Miktarı

Hayvan çalışmalarında besinlerdeki yağ miktarı artışı ile meme tümörü ilişkisinin gösterilmesinden sonra beslenme tarzları genel toplumdaki farklı olan gruplar arasında çalışmalar yapılmıştır. ABD'de çok az et ve hayvansal gıda alan bir grupta yapılan çalışmada bu kişiler arasında meme kanseri sıklığının, benzeri sosyoekonomik duruma sahip Amerikalı kadınlardan çok farklı olmadığı görülmüştür.

1.2. Besinlerdeki Lif Miktarı

Liften zengin gıdanın bilier sistemden barsağa dökülen östrojenlerin reabsorpsiyonunu inhibe ederek meme kanseri oluşumuna karşı koyucu bir etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında da liften zengin besinlerin meme tümörü sıklığını azalttığı gösterilmiştir.

1.3.Boy ve Vücut Ağırlığı

Varolan çalışmalar ve sonuçları, boy ile meme kanseri riski arasında az da olsa anlamlı bir ilişki varlığını ve bunun nedeninin de enerji alımına bağlı olduğunu göstermektedir. Vücut ağırlığı ile meme kanseri ilişkisini araştıran ilk çalışmalar vücut

ağırlığı arttıkça riskin arttığını bildirmiş olmakla birlikte, yakın tarihli çalışmalar bu konunun daha ayrıntılı bir şekilde ele alınması gerektiğini vurgulamışlardır.

Vücut ağırlığının etkisi menapoz durumu ile ilgili olarak değişmektedir. Meme kanser riski yönünden premenapoze dönemde düşük vücut ağırlığı riski artırırken, postmenapoze dönemde ise artmış vücut ağırlığı riski arttırmaktadır.

2.VİTAMİNLER

2.1. A Vitamini

A vitamini içinde bulunduğu karotenoidler antioksidan özelliklere sahip olduklarından DNA hasarına yol açan reaktif oksijen radikallerine karşı hücresel savunmayı arttırabilirler. A vitamini ayrıca hücre farklılaşmasında regülatör olarak rol aldığından hücrelerin malign forma geçişini önleyebilir.

2.2. E Vitamini

Antioksidan özelliklere sahip E vitamini ile yapılan prospektif çalışmalar, E vitamininin meme kanseri oluşumunda koruyucu bir etkiye sahip olduğunu gösterememişlerdir.

2.3. C Vitamini

A ve E vitaminleri gibi antioksidan özelliklere sahip C vitamini ile yapılan ilk olgu-kontrol çalışmasında koruyucu bir etkinin ortaya konmamasına karşın, aynı grup tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada C vitamininin meme kanseri oluşumuna karşı anlamlı bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (28).

3. SELENYUM

Selenyum hücre proliferasyonunu inhibe eden ve antioksidan bir enzim olan glutamin peroksidazın önemli bir komponentidir. Hayvan çalışmalarında, yüksek miktarda verildiğinde çeşitli kanserlere karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (11).

4. ALKOL

Alkol alımıyla meme kanseri riski ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte, gerek olgu kontrol çalışmaları gerekse prospektif çalışmalar alkol alımının artması ile meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir (28).

5. İYONİZAN RADYASYON

İyonizan radyasyonun dokular üzerindeki etkileri erken ve geç olmak üzere iki türdür. Geç etkiler somatik geç etkiler (ışınlanan kişide oluşan) ve genetik geç

etkiler (ışınlanan kişiden sonraki nesilleri etkileyen) şeklindedir. Meme dokusu matürasyonunu tamamlamamış ise radyasyona çok duyarlı olup gelişme bozuklukları ve meme kanseri oluşabilir.

Hiroşima ve Nagazaki'de 2.Dünya savaşında atılan atom bombası sonrası tüm vücut ışınlamasına maruz kalan kazazedelerde yapılan değerlendirmede, tüm vücudu 0.9 santiGray alan kadınlarda meme kanseri riskinin kontrol gruplarına göre 2-4 kat arttığı bildirilmiştir(28).

6. ELEKTROMANYETİK ALANLAR

Elektrik kablo işinde çalışan erkekler arasında meme kanseri görülme sıklığında artış olduğunun bildirilmesi, elektromanyetik alanların kadın meme kanseri etyolojisinde rolünün araştırılmasına neden olmuştur.

7. FİZİKSEL AKTİVİTE

Adolesan ve erişkin dönemde yapılan egzersizlerin meme kanseri riski üzerine etkisini araştıran bir çalışmada da egzersizin 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiş ve haftada 4 saat veya daha fazla egzersiz yapan kadınlarda kanser riskinin hiç egzersiz yapmayanlara göre %60 daha az olduğu bildirilmiştir.

8. SİGARA

Çeşitli çalışmalarda östrojen metabolizmasını değiştirmesi ve menopoz yaşını erkene alması nedeniyle sigaranın meme kanserine karşı koruyucu bir etkisi olabileceği ileri sürülmüştür. İlk çalışmalar riski azaltıcı hafif bir etkisinden bahsetmişlerse de, daha sonraki geniş olgu-kontrol ve prospektif çalışmalar meme kanseri riski ile sigara içimi arasında hiçbir ilişki gösterememişlerdir (28).

MEME KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR VE EVRELEME

Meme kanserli kadınların %70'ine yakınında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Hastalık tek bir hücreden başlayıp gittikçe büyür, 1 cm' lik çapa ulaşması için 7-8 yıllık bir çoğalma sürecine ihtiyaç gösterdiği hesaplanmıştır. Çoğu kez kitle ağrısızdır ve kadın tarafından rastlantı sonucu bulunur. Hastaların %8-10'unda ise kitle ağrılıdır ve kadın memesini ağrı nedeniyle yokladığında ortaya çıkar. Genelde kitle settir, hareketsizdir; ancak etrafındaki meme dokusu ile birlikte hareket eder.

Kitlenin sınırları, çoğu kez, iyi tayin edilemez. Bazen tümör memede asimetri yaratabilir ya da gözle fark edilebilecek boyuta ulaşabilir (28).

Cooper bağlarını infiltre eden tümörlerde bu bağların kısalması ile tümör üzerindeki deri tümöre doğru çekilerek deri retraksiyonu oluşur. Deri retraksiyonu başlangıçta hasta normal durumda iken görülmeyebilir; ancak kollar yukarı kaldırıldığında ya da öne doğru eğildiğinde ortaya çıkabilir. Mevcut, fakat normal pozisyonda ya da kolları yukarı doğru kaldırarak veya öne eğilerek belirmeyen deri retraksiyonu kitle üzerindeki deriyi baş ve işaret parmağı arasında sıkıştırarak ortaya çıkar. Memedeki her kitlede deri retraksiyonunun olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Deri retraksiyonunun varlığı memedeki kitlenin, çok büyük olasılıkla kanser olacağına işaret eder.

Memenin lenf damarlarına giren tümör hücreleri zamanla meme derisinin lenf damarlarına taşınırlar. Bu tümör hücreleri meme derisinin lenf damarlarında tıkanmaya neden olarak lenf akımının yavaşlamasına yol açar. Lenf akımındaki yavaşlama ise deri ve deri altı dokusunun aşırı beslenmesine neden olur kalınlaşır, kıl kökleri içeri çekilmiş gibi kalır ve bu durum deriye portakal kabuğu görünümü kazandırır. Buna "peou d'orange" adı verilir. Tümör hücrelerinin deri lenfatiklerini daha fazla tıkaması sonucu derinin beslenmesi bozulur. Deri kızarıp eritem oluşur, beslenmesi gittikçe daha da bozulan deride ülserasyon gelişir. Bazen meme derisi lenfatikleri içindeki tümör hücreleri yandaş (satellit) nodüller oluşturabilir.

Memenin santral kadranında yer alan tümörlerde meme başı içeri çekilebilir (Meme başı retraksiyonu), memenin üst-dış kadranında yer alan tümörlerde bazen meme başı yukarı ve dışa doğru çekilir. Bu durum memelerde ve meme başlarında asimetrik bir görünüme yol açar.

Meme kanserli hastaların ortalama %10'unda ilk belirti meme başından olan akıntıdır. Kanserinin neden olduğu memebaşı akıntısı spontan, tek taraflı ve porustan olup genellikle kanlı, kanlı-seröz ya da seröz niteliktedir. Bu akıntıya palpabl bir kitle eşlik edebilir ya da etmeyebilir.

Hastaların %2 kadarında ise kanser kendini tek taraflı memebaşı ve areolağa ekzematiform lezyon, erozyon ya da ülserasyon görünümü ile ortaya koyar. Meme başları tahrişe açık bölgelerdir. O nedenle, memebaşlarında bu tip lezyonlara rastlamak olağandır. Tahrişin neden olduğu bu tip lezyonlar memebaşlarını korumak ve inert bir pomad kullanmakla kısa sürede iyileşir. Tedaviye rağmen iki haftada iyileşmeyen bu tip lezyonlarda Paget hastalığı düşünülmelidir.

Hastaların %4'ünde ise kanser enflamasyon bulguları ile ortaya çıkar. Meme bütünü ile büyümüştür, derisi kızarmıştır ve ödemlidir. Deri portakal kabuğu (peau d'orange) görünümünü almıştır; deri iki parmak arasında hafifçe sıkılırsa portakal kabuğu görünümü çok daha belirginleşir. Ağrı olabilir ya da olmayabilir. Palpasyonda belirgin bir kitle alınamaz ancak meme bütünü ile yoğundur (28).

Meme kanseri seyrek de olsa kendini koltuk altında lenf bezi büyümesi ya da metastaz yaptığı organın kendine özel belirtileriyle ortaya koyabilir. Böyle bir durumda meme muayene edildiğinde bir kitle palpe edilebilir; memede kitle palpe edilemeyen durumlarda tümör mamografi ile ortaya konabilir. Memede herhangi bir patolojinin söz konusu olmadığı durum da vardır.

EVRELEME

Meme kanserli hastalar hekime başvurduklarında hastalıklarının yayılmaları bakımından birbirlerinden farklılık gösterir. Evreleme, hastaları hastalıklarının yayılma derecesine göre gruplara ayırma işlemidir. Böylece gerek tedavi planının yapılmasında gerek prognoz tayininde ve gerekse tedavi için uygulanan çeşitli yöntemlerin etki farkını ortaya koymada en güvenilir yoldur.

Evreleme ya radyolojinin de eşlik edebileceği klinik bulgulara göre (klinik evreleme) ya da ameliyatla çıkarılan dokuların histolojik-histopatolojik durumlarına göre (patolojik evreleme) yapılır.

Klinik evreleme için kullanılan sistemlerden en eskisi Manchester sistemidir. 1940 yılında ortaya konmuştur. Columbia sistemi 1943'de kullanılmaya başlanmış, 1969 yılında yeniden düzenlenmiştir. Gerek Manchester gerek Columbia sisteminin uygulanması birkaç merkezle sınırlı kalmıştır. Günümüzde, hemen her yerde UICC (Union International Centre Cancere) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltukaltı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir. Bu verilere göre evre grupları Tablo 1 ve 2'de belirtilmiştir.

Tablo 1; TNM'ye göre değerlendirme

Primer Tümör: T

Tx: Primer tümör değerlendirilemeyebilir.

To: Primer tümör bulgusu yok.

Tis: Tümör bulgusu olmaya Paget hastalığı, İn situ tümör.

T1: Tümör 2 cm veya daha küçük.

T2: Tümör 2 cm'den büyük fakat 5 cm'yi aşmamış.

T3: Tümör 5 cm'yi aşmış.

T4: Tümörün boyutu ne olursa olsun deri ya da toraks duvarına doğrudan ulaşmış.

T4a: Toraks duvarına ulaşmış.

T4b: Meme derisi ödemli (Peau d'orange dahil), ülserasyon, yandaş deri lezyonları

T4c: T4a + T4b

T4d: Enflamatuvar tümör

Bölgesel Lenf Bezleri: N

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemeyebilir (örn. Daha önce çıkarılmış)

No: Bölgesel lenf bezi metastazı yoktur

N1: Aynı taraf koltukaltında bir ya da fazla mobil lenf bezinde metastaz

N2: Aynı taraf koltukaltında bir ya da fazla lenf bezinde metastaz; fakat bu lenf bezleri birbirlerine ya da etraf dokulara yapışık

N3: Tümörün bulunduğu taraftaki mammaria interna lenf grubuna metastaz

Uzak Metastaz: M

Mx: Uzak metastazların varlığı değerlendirilemeyebilir

Mo: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastazlar mevcut

- Supraklaviküler lenf bezlerindeki metastazlar uzak metastaz olarak nitelenir.

- Enflamatuvar kanserler Evre III B olarak kabul edilir.

- Aynı memede aynı anda birden fazla tümör varsa T için en büyüğünün boyutu alınır.

- Her iki memede aynı zamanda tümör varsa, her meme ayrı ayrı evrelenir.

Günümüzde meme kanserinde prognozu belirleyen en önemli kriter koltuk altı lenf bezlerinin durumudur. Klinik muayene ile lenf bezleri hakkında karar vermek hem yanlış pozitiflik, hem de yanlış negatiflik bakımından %30 yanlış ile gider. Daha da önemlisi, tümörle tutulan lenf bezlerinin sayısı, tümörün lenf bezi içindeki boyutu,

tümör hücrelerinin lenf bezi kapsülünü aşır aşmaması gibi ayrıntılarda hem prognoz yönünden, hem de cerrahi girişim sonrası seçilecek adjuvan tedavi yöntemini belirleme açısından göz önüne alınır. TNM sistemindeki sık sık yapılan değişiklikler ve buna rağmen yapısındaki karmaşıklık ayrıca tedavi biçimini seçmede belirgin bir yol gösterememesi, bu sistemin de yarar ve kullanımını sınırlamaktadır(28).

TNM' ye göre evre grupları

EVRE 0	Tis	No	Mo
EVRE 1	T1	No	Mo
EVRE 2A	To	N1	Mo
	T1	N1	Mo
	T2	No	Mo
EVRE 2B	T2	N1	Mo
	T3	No	Mo
EVRE 3A	To	N2	Mo
	T1	N2	Mo
	T2	N2	Mo
	T3	N1	Mo
	T3	N2	Mo
EVRE 3B	T4	Herhangi N	Mo
	Herhangi T	N3	Mo
EVRE 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

BIYOPSI

Memede oluşan lezyonların, özellikle meme kanserin kesin tanısı ancak biyopsi ile konur. Klinik muayene ve günümüzde mevcut laboratuvar yöntemlerle lezyonun selim olduğuna karar verilen her yedi hastadan birinde kanser, yine aynı biçimde kanser olduğu düşünülen her üç hastadan birinde lezyonun selim olması biyopsinin önemini açıklıkla ortaya koyar.

-Memede palpe edilen her kitlede (kist hariç),

-Memebaşı (tek taraflı, tek porustan, spontan, seröz, kanlı) akıntılarında,

-Uygun tedaviye rağmen 15 gün içinde iyileşmeyen meme başı ve areoladaki ekzematiform lezyon, erezyon ve ülserasyonda,

-Akut mastit belirtisi veren gebe ya da laktasyonda olmayan kadınlarda 10 günlük antibiyotik tedavisinden sonra iyileşme olmaması durumunda,

-Meme absesi tanısı ile girişim yapılmış gebe ya da emzikli olmayan kadınlarda abse mevcutsa abse duvarından, abse yoksa deri ve meme dokusundan,

-Meme absesi belirtisi veren laktasyondaki kadınlarda uygun keşiye rağmen abseye rastlanılmaması durumunda,

-Mamografi ile gösterilen tüm şüpheli lezyonlarda,

-Meme kisti aspirasyonunda kist sıvısında beklemiş kanın olması ya da sıvının tipik kist sıvısı olmaması halinde,

-Aynı kistin boşaltıldıktan sonra iki kez daha dolması durumunda,

-Aspire edilen kistin yerinde bir yoğunluk kalmışsa ve bu yoğunluk üç hafta sonra yapılan kontrolde hala devam ediyorsa biyopsi endikasyonu kesindir.

Memede görülen selim lezyonların ve meme kanserinin büyük çoğunluğu kendisini bir kitle olarak ortaya koyar. Bu kitlenin tanısı için başvurulacak çeşitli biyopsi yöntemleri vardır. Bunlar; İnce İğne Aspirasyon Biopsisi (İİAB), Kesici İğne Biopsisi, Ensizyonel ve Eksizyonel Biyopsi yöntemleridir.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB):

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ince bir iğne ve boş bir enjektör aracılığı ile kitleden hücre alınması prensibine dayanır. İşlem sonrası iğnenin geçtiği bölgede fibrosis gelişebileceği için Mamografi ve Ultrason tetkiklerinin girişim öncesi tamamlanması önemli bir ayrıntıdır.

İİAB için 22 nolu bir enjektör iğnesi, 10cc'lik enjektör, 6 adet lamel ve %95'lik alkol gereklidir. Deri alkolle temizlendikten sonra kitle iki parmak arasında tespit edilir.

Enjektör takılan iğne ile kitleye girilir. Piston sıfır noktasında olmalıdır. Piston olabildiğince geri çekilerek enjektör içinde negatif basınç yaratılır ve pistonun durumu değiştirilmeden iğne kitlenin içinde ileri geri hareket ettirilerek farklı yerlere yönlendirilir. Genelde üç kez yönlendirildikten sonra piston yavaşça serbest bırakılır ve negatif basıncın kaybolması sağlanır. İğne enjektörle birlikte kitleden çıkarılır. İğneden ayrılan enjektöre hava çekildikten sonra iğne tekrar takılır ve hava kuvvetlice bir lama püskürtülür.

Lama püskürtülen materyal diğer bir lam aracı ile yayılır. Enjektöre iki kez hava çekilip püskürtülerek toplam elde edilen altı lam hemen %95'lik alkol içinde 15 dakika tespit edilir. Daha sonra havada kurumaya bırakıldıktan sonra kuruyunca patoloji bölümüne gönderilir. Püskürtme , yayma ve tespit işlemi çok çabuk yapılmalıdır, aksi halde iyi sonuç alınmayabilir.

Aspirasyon esnasında gelen materyal iğnenin içi ve haznesinde toplanır. Enjektör içinde materyal bulunması ve görülmesi beklenmemelidir. Enjektör içine kan gelmesi halinde işlem bırakılmalıdır. Zira yeterli materyal alınamayacağı gibi hematoma oluşması riski de artar. Enjektörde negatif basınç varken iğnenin çıkarılması halinde iğne ve haznesindeki materyal enjektör içine kaçır ve püskürtme ile yeteri kadar hücre lama gönderilemeyeceğinden istenilen sonuç alınmaz.

İİAB için lokal anestezi gerekmez. Kitlesi büyük olanlarla isteyenlere lokal anestezi yapılabilir. Küçük kitlenin lokal anesteziden sonra sınırlarının belirginleşebileceği göz önüne alınmalıdır (28).

İİAB iğne yoluna tümör hücresi emplantasyon ihtimali hemen hemen sıfırdır (20.000'de bir olarak tahmin edilmektedir).

İİAB'nin en önemli sakıncası yanlış negatiflik oranının %15-20 gibi yüksek oluşudur. Bu durum daha çok teknik nedenlerden kaynaklanır. Ayrıca Fibröz dokudan zengin kanserlerde, iyi diferansiye kanserlerde de yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Negatif sonuçlar klinik ve mamografik bulgularla yeniden irdelenerek İİAB tekrarlanmalı ve gerekirse açık biyopsi yapmaktan kaçınılmamalıdır. İİAB'nin yanlış pozitif sonucu hemen hemen sıfırdır.

Kesici İğne Biyopsisi:

Kesici özellik taşıyan bir iğne ile kitlenin içerisinden doku parçası alınmasıdır. Bu işlem için farklı tipte iğneler geliştirilmiştir. Her model muhtelif kalınlıkta iğneler içerir.

Deri temizliği ve lokal anesteziden sonra deriye bisturi ile küçük bir kesi yapılır, iğne buradan kitle içerisine sokularak çalışma prensibine göre doku parçası alınır (Vim Silverman, Fru-cut, Drill). Genelde iki ya da  üç yerden doku alınır. İğnenin kalınlığı arttıkça alınan doku daha iyi sonuç verir; fakat bu da kanam ve hematom riskini arttırır. Ayrıca, lezyon tmrse iğne yolunda tümör hücreleri emplantasyonu göz önüne alınması gerekecek şekilde önem taşıdığından, koruyucu ameliyat yapılacaksa bu iğne yolunun da eksizyonu gerekir.

İİAB'nde hücre alındığından materyal sitolojik yöntemlerle incelenir ve sitolojik tanı konur. Kesici iğne biyopsilerinde ise doku parçası alındığından histolojik yöntemlerle tanı konur.

Ensizyonel Biyopsi

Memede yer alan büyük lezyonlarda, tanıya varmak için, cerrahi yöntemle kitleden doku parçasının alınmasıdır. Ensizyonel biyopsi durumuna göre lokal ya da genel anestezi altında yapılabilir. Klinik olarak tümör düşünülüp neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda hem tanıyı kesinleştirmek hem de reseptör durumu ile prognozu etkileyen diğer parametreleri tayin için gerektiği kadar doku almak imkanı vardır.

Parça çıkarılırken koter kullanılmamalıdır. Zira, ısı reseptörleri tahrip edebileceğinden reseptör tayini sağlıklı olmayabilir. Enflamatuar kanser düşünülen durumlarda deriyi de alarak yapılacak ensizyonel biopsi başvurulacak tek yöntemdir.

Eksizyonel Biyopsi

Meme içerisindeki lezyonun tümü ile çıkarılma esasına dayanır. Eksizyonel biyopsi selim çıkan lezyonlarda tedaviyi de beraberinde getirirken, tümör düşünülüp meme koruyucu ameliyatı planlanan hastalarda da meme için yapılacak işlemjin bitirilmiş olmasını sağlar.

Eksizyonel biyopsi duruma ve hastanın arzusuna göre lokal ya da genel anestezi ile yapılabilir (28).

Tümör düşünülen ve meme koruyucu cerrahi planlanan hastaların eksizyonel biopsilerinde lezyon etrafında makroskobik olarak selim görülen 1cm'lik meme dokusu ile birlikte çıkarılmalıdır. Lezyonun st kenarının ortasına kısa iplikli (shore superices) diş kenarının ortasına da uzun iplikli (long lateral) bir dikiş konmalıdır. Böylece patolog piyesi normal durumuna koyarak inceleme imkanını elde eder ve herhangi bir sınırdaki makroskobik ya da mikroskobik olarak tümör varsa bu kısmı en sağlıklı biçimde tarif eder.

Eksizyonel biyopsinin amacı şüpheli lezyonun tümünü çıkarmaktır. Bu nedenle şüpheli bölgenin tümüyle çıkarılması amaçlanmalıdır. Özellikle küçük lezyonların eksizyonel biopsilerinde lezyon çıkarılıncaya kadar reseptörlerin tahribini önlemek için, koter kullanılmaması genellikle benimsenen bir yoldur.

Ülkemizde kantitatif olarak hormon reseptör tayini imkanının bulunmadığı yerlerde ya da tayinin yapılması için gerekli miktardaki tümör dokusunun elde edilemediği durumlarda (hem eksizyonel hem de ensizyonel biopsilerde) lezyonun bir kısmı alkolde tespit edilmelidir. Formol reseptörleri tahrip edebildiğinden reseptör durumu güvenilir sonuç vermez. Alkol ile tespitite ise reseptörler zarar görmediğinden reseptör durumu kalitatif olarak değerlendirilebilir. Üstelik parafin bloklara alınan bu parçalardan yıllar sonra bile tümörün reseptör durumu ortaya çıkarılabilir(28).

MEMENİN BENİNG TÜMÖRLERİ VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Memenin selim kitle yapan faktörleri arasında: fibroadenom, dev fibroadenom, papilloma, abse ve enfeksiyonlar, sklerozan lezyonlar, hamartoma ve adenoma, yağ nekrozu da bulunmakla birlikte çalışmamızın dayanağı olduğundan fibrokistik değişiklikler hakkında bilgi verilecektir.

A-FİBROKİSTİK DEĞİŞİKLİK

Fibrokistik meme hastalıkları ;Kistik mastopati,kistik mastit,fibrokistik değişim, fibrokistik hastalık, semptomatik kronik kistik masthopati,Schiemmelbusch hastalığı,Reclus hastalığı,mammarian displazi gibi 38 den fazla sinonim kelimenin kullanıldığı kadın memesinde en sık rastlanan lezyonu tanımlamak için kullanılmaktadır.Fibrokistik meme hastalığı terimi Dupont ve Page nin yaptığı benign meme biyopsi çalışmaları ışığı altında Amerikan Patoloji Koleji tarafından terk edilmiş ve yerine Fibrokistik değişiklikler terimi (FKD)kullanılmaya başlanmıştır(20).

Fibrokistik meme hastalıkları memede en sık rastlanan hastalıktır, nonkanserozdür.FKD prevalansı kadınlar arasında çok yüksektir ve yapılan histolojik çalışmalarda %50 oranında görülmektedir.Memenin en sık benign durumlarından biri fibrokistik değişikliklerdir ve meme dokusunun ovaryan hormonlara olan artmış yada egzejare olmuş siklik reaksiyonudur.Bu nedenle olayın insidansı 20-50 yaş arası

kadınlarda daha fazladır.Yani reproduktif ve premenopozal yıllarında olan kadınlardır(21).

BELİRTİ VE SEMPTOMLAR

Hepsi olmasada kadınların çoğu fibrokistik değişiklikleri yaşamaktadırlar. Fibrokistik değişikliklerin en sık belirti ve semptomu hassasiyet ve beraberindeki ağrıdır(mastodini). Ağrı genellikle bilateraldir ve siklusun premenstureal fazında hissedilir. Memedeki şişlik ,nodülarite,unilateral veya bilateral,generalize veya lokalize olabilir.Fibrokistik değişikliklerin diğer bulguları aşırı nodülarite,generalize şişlikler ,artmış meme büyüklüğüdür. Memelerde hastalar tarafından sertlik,ağrı kistik bölgelerin etraflarında fluktuasyonlar tarif edilir.Arasıra spontan meme başı akıntısı mevcuttur.Bazen de basit kist hızlı sıvı ekspansiyonu nedeni ile ciddi lokalize ağrı ile kendini gösterebilir(21).

PATOGENEZ

Kesin olarak bilinmemekle birlikte belirgin olan şey östrojen ve progesteron seviyelerindeki imbalans,hormonların etkisi altında meme dokusunda siklik değişikliklere epitelial ve stromal değişikliklere neden olmasıdır.Gros meme kistlerinde iki subpopulasyonun varlığı bulunmaktadır.Bunlar apokrin ve attenüe olarak adlandırılırlar,ve bunlarda bilateralite ,rekürrens oranları bakımından farklı bulunmaktadır.Apokrin kistler tamamıyla kolumnar epitelial döşelidir,bunlar bilateral multipl ve daha çok rekürrense eğilimlidirler.Buna karşın attenüe kistler histolojik olarak düzleşmiş epitelle döşelidir.Luis adlı araştırmacı 2213 meme kisti aspirasyonunun biyokimyasal araştırmasını yapmıştır.Bu çalışmada attenüe kistlerde sıvı içeriği plazma ile eşit bulunmuştur.Na/K oranı 3 den fazladır ve albümin,nonsekretuar 7S immunglobulin ve düşük seviyede apokrin protein içerir.Apokrin kistlerden aspire edilmiş sıvılarda daha düşük Na ve yüksek K seviyeleri bulunur.Na/K oranı 3 den düşüktür.11S sekretuar immunglobulin A ,yüksek seviyelerde apokrin kist proteini,epidermal büyüme faktörleri ve dehidroizoandrosteron içerir.İleride yapılacak çalışmalar meme kist sıvısı içeriği ile rekürrens ve aynı zamanda hiperplaziye olan yatkınlık arasında ilişkiyi tanımlamaya yönelik olacaktır(22).

Yaş,parite,genetik yapı ve laktosyenel hikaye fibrokistik değişikliklerde etkili olan faktörlerdir.FKD nin risk faktörleri>nulliparite,doğal menapozun geç yaşta oluşması ve yüksek sosyal sınıftır.Klinikçiler tarafından fibrokistik değişiklikler memede palpabl şişlikler ve beraberinde ağrı ve hassasiyet olması ve bunların

menstrual siklusta fluktuasyonlar göstermesi ve menapoza doğru progresif olarak kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır.Yukarıda bahsedilen belirtilerle görülen şişlikler muhtemelen hormonal kontrol altındadır.

FKD ile ilgili lezyonlar normalde menapoza takiben yaklaşık 1-2 sene sonra eksojen östrojen kullanılmadığı sürece sona erer.Lezyonlar 1 mm.ile birçok cm.arasında değişiklik gösterir(23).

FİBROKİSTİK DEĞİŞİKLİKLERİN KLİNİK SINIFLANDIRILMASI

Klinik prezentasyon açısından FK değişiklikler için birbiri ile çakışan 3 klinik sınıflandırma vardır..

Evre1 Mazoplazidir;20 li yaşarındaki kadınlarda olur.Aksiller kuyrukta çok fazla olmak üzere en sık ağrı üst dış kadran bölgesindedir.Mazoplazi fazında stromada yoğun proliferasyon mevcuttur.

Evre 2. Adenozisdir;Kadınlara 30 lu yıllarında görülür.Çok sayıda meme nodülü (2-10 mm arasında)mevcuttur Premenstureal meme ağrısı ve hassasiyet mevcuttur.Alveoler hücrelerde ve duktuslarda belirgin proliferasyon ve hiperplazi mevcuttur.

Evre 3 Kistik fazıdır.Bu aşamaya genellikle geç otuzlu ve kırklı yıllarda geçilir.Kistler soliter(Cooper Hastalığı) veya multiple(Reklus hastalığı) olabilir.Palpasyonda şişlikler kistikdir.Bunlar hassas hafifçe mobil ,açıkça iyi sınırlı ,ve dokuya derinlemesine yerleşmiştir Kistlerin biraraya gelmesi ile oluşan kitle kanseri taklit edebilir.Normalde ciddi bir meme ağrısı bulunmaz.Çoğunlukla kistin hızlı gelişmesine bağlı ani başlayan ve tek noktada gösterilebilen ağrı mevcuttur.Kist genellikle mikroskopikden –5 mm.e kadar değişen palpasyonda hassas şişlik şeklinde kendini gösterebilir.FKD bağlı gelişen kist ebat bakımından regresyon gösterir. Aspire edilen sıvı çoğunlukla koyukahverengi ile yeşile değişiklik gösterir.Renk kistin kronikliğine göre değişir(24).

FİBROKİSTİK DEĞİŞİKLİKLERİN TEMEL MORFOLOJİK SIRALAMASI

1-Kist formasyonu : Bunlar mikroskopik veya gross olarak görülebilir, hatta bazen çok büyük boyutlara ulaşabilir. Genelde bulanık sarı veya berrak sıvılar içerirler, bunların bazılarında dışarıdan mavimsi bir görünümü vardır ve “ Mavi Çadır Kisti (Blue dome Cysts) “ denir sıklıkla çok sayıda küçük ince duvarlı kistler meme parankiminde büyük bir kistle çevreli olarak görülürler. Mikroskopik olarak özellikle

büyük olanlar yassı epitelle döşelidir veya epiteli yoktur. Kistin kalın fibröz bir duvarı vardır, sıklıkla bu kistler rüptüre olurlar. Stromada başlayan inflamatuvar yanıtı takiben abondan makrofajlar ve kollateraller görülür.

Azzoparde (26); kistin büyüklüğüne bakmaksızın bunların duktuslardan ziyade TDRU' dan kaynaklandığını düşünmüştür.

2-Apokrin Metaplazi : Çok sık görülen bir değişimdir. Genellikle dilate ve kistik yapılarda görülmektedir. Ancak bazen normal boyutlu tübüllerde de görülmektedir. Apokrin tip epitelle döşeli kistler sıvı içermektedir. Bunlar basınç altında olduklarından dolayı gerilim kistleri olarak da adlandırılmaktadır. Epitelyal döşemenin görünümü apokrin ter bezlerinin döşemesinden ayırt edilmeyebilir(27).

Bu olayın geçiş fazları veya iyi gelişmemiş fazları mevcuttur. Bu nedenle parsiyel yada inkomplet apokrin metaplazi terimi kullanılmaktadır. Bazı vakalarda apokrin metaplazi atipik sitolojik özellikler göstermektedir. Bunlarada skleroz sıklıkla eşlik etmektedir. Atipik apokrin metaplazinin karsinoma için risk faktörü olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur.

3-Stromanın Fibrozisi : Bu değişimde sık görülmekle beraber dereceli farklılıklar göstermektedir. Büyük ihtimalle bazıları rüptüre olup hiyalizasyona gider. Bazı otörler tarafından memenin fibröz hastalığı ve mastopathy terimleri kullanılması bu nedenledir (28).

Henüz bunun fibrokistik hastalık veya farklı bir klinikopatolojik olay olduğu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Ancak daha çok farklı bir klinikopatolojik durum olarak değerlendirilmiştir.

4-Kalsifikasyon :Bu duktal ektaziden veya carsinomadan daha az sıklıkta görülen bir durumdur.Çok düzensiz sert bir patterni vardır.Kimyasal olarak Ca-P veya Ca-Oksalat kapsar.Mammografide Ca-Oksalat ,amorf düşük veya orta yoğunlukta ,(Ca-P da orta veya yüksek yoğunlukta) görünmektedir.Daima benign bir hastalıkla ilgili olduğu kabul edilmektedir(29).Ca-P depozitleri H&E kesitlerinde çok kolay görülebilir.Von Kossa boyası ile daha da net olarak ve küçük fokuslarında görülmesi sağlanır(30).Ca-Oksalat kristalleri bu tekniklerle çok kolay atlanmaktadır.Bunlar polarize lenslerle veya %5 asetik asit ile muamele edilmiş gümüş nitrat ribonükleik asit ile görülmektedir(31).

5-Kronik İnflamasyon:Bu da fibrokistik değişime sekonder olarak gelişen,sık görülen başlıca bir durumdur.Enfeksiyon ile ilgisi yoktur. Kist rüptüründen sonra stromaya sekresyon salınımından dolayı oluşur.Lenfositler, plazma hücreleri ve

histiositler hakimdir.Yoğun kronik inflamasyonlu fibrokistik değişim ductal ektezi ile karıştırılmamalıdır.

6-Epitelial Hiperplazi:Fibrokistik değişimin en önemli problemlili olan komponentidir.Bunda çok belirgin olarak karsinoma ile ilişki gözlenir.Hatta ayrıca tanıda zorlanılabilir. Çoğu vakada proliferasyon Timidin işaretleme yöntemi ile ölçülür.

7-Fibroadenomatöz Değişim: En nadir görülenidir. Stroma proliferasyonu ve ince epitelyal formasyonu ile fibroadenomaya benzer. Ancak kesin sınırları yoktur.

8- İntranükleer Helioid İnküzyon: Bu seyrek görülen oluşumlar yuvarlak, intranükleer inküzyon cisimcikleri olarak görülür. Büyük olanları viral inküzyon cisimcikleri ile benzeşir. Yapısal olarak tek membranlı yapılardır. İçlerinde radikal olarak yayılan filamanlarla birlikte homojen elekteron dens yapılar vardır (32).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma gurubu Ocak 1996 ile Ocak 2000 tarihleri arasında S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniğine başvuran 250 hastadan oluşmaktadır.

Bu 250 vakalık grup,meme başında akıntı,memede kitle ve meme ağrısı şikayeti bulunan hastaları içermekteydi.

Ayrıca Ekim 1996 ve Ocak 2000 tarihleri arasında S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1.-2.-3.-Genel Cerrahi Kliniklerinde meme kanseri tanısı ile opere edilen 47 hasta da retrospektif olarak çalışma kapsamına alındı.

Değerlendirilen tüm veriler hasta dosyaları,laboratuvar (Lab.)kayıtları ve patoloji raporlarından elde edildi.

Çalışma gurubunu oluşturan vakaların yaş ve cinsiyetleri, geliş yakınmaları, aile öyküleri,fizik ve Lab. İnceleme bulguları, tanısal amaçla yapılan özel test ve girişimler ile verilen tedaviler hazırlanan bir forma kaydedildi.Sorgulanmayan veya eksik kaydedilen veriler 'bilinmiyor ' olarak değerlendirildi.

Diğer cerrahi ünitelerinden klinik bilgileri elde edilen hastaların patoloji raporları incelendi.

Prospektif olarak değerlendirilen 250 vakada; fizik inceleme, USG, mamografi tetkiklerini takiben saptanan kitleler;İİAB, eksizyonel ve insizyonel biyopsi ile değerlendirildi.

Lezyon çapının 3 cm.den büyük olduğu durumlarda insizyonel, küçük olduğu durumlarda ise eksizyonel biyopsi tercih edildi.Uygulanan tedavi yöntemleri ,hastaların izlem süreleri ve sonuçları incelendi.

İstatistiksel analizler 'SPSS for windows'(Statistical Package For Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

Hastaların klinik ve Lab.bulguları,demografik özellikleri yüzde olarak verildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde ;Student's t testi ve Khi-Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Prospektif çalışma grubundaki 250 hastanın yaşları 25-73 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 37.2 idi.

Prospektif çalışma grubundaki hastaların tümüne meme biyopsisi yapıldı. İki hastaya İİAB, 28 hastaya insizyonel biyopsi, 218 hastaya da eksizyonel biyopsi tekniği uygulandı. Ultrasonografik işaretleme yönteminden sonra insizyonel biyopsi uygulanan vaka sayısı iki idi.

Hastalara biyopsi sonrası konulan kesin tanıları Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Doku Tanılarına Göre Dağılımı

Doku Tanısı	Hasta Sayısı	Yüzde(%)
Fibrokistik Değişiklik	207	82.8
Meme CA	20	8
Fibroadenoma	19	7.6
Yağ Nekrozu	4	1.6
Toplam	250	100

Fibrokistik değişiklik tanısı alan 207 hastadan sadece ikisinde hücre proliferasyonu saptandı. Bu hastalarda atipik hiperplaziye rastlanmadı. Bu iki hastaya mammografik incelemeyi takiben, görüntü eşliğinde iğne ile işaretleme tekniği kullanılarak total kitle eksizyonu yapıldı. Çıkarılan lezyonların histolojik incelemesinde malign hücreye rastlanmadı. Hastalar halen altışar aylık sürelerle kontrol altında tutulmaktadır.

Hücre proliferasyonu bulunmayan 207 hastada dört yıllık izlem süresince malignite gelişimine rastlanılmadı. Bu grupların tümü mammografi (35 yaşın üzerindeki vakalarda), ve USG ile takip edilmektedir. Hücre proliferasyonu bulunmayan 207 hastanın 186'sı (%89.85) halen yaşayan ve izlemde olan vakalardır. 21 Hasta (%21.15) çeşitli nedenlerle kontrollere gelmediklerinden izlemden çıkarılmıştır. (Tablo 2).

Tablo 2. 207 Hastanın 4 yıllık İzlemi

Sonuç	Hasta Sayısı	Yüzde
Yaşayan	186	89.85
Eksitus	0	0
İzlemde Çıkan	21	10.15
Toplam	207	100

İzlemde olan hastalarda dört yıllık sürede malignite gelişimine rastlanmadı. Bu vakaların tümü mammografi (35 yaşın üzerindeki vakalarda) ve USG ile takip edilmektedir.

Hastaların geliş yakınmalarına göre 100 hastada(%48.31) ağrı, 57 hastada(%) memede kitle olarak saptandı. Kalan 43 hasta(%) hormonal replasman tedavisi sırasında yapılan rutin kontrolleri sonucunda ünitemize sevk edilen hastalardır.

Meme kanseri tanısı alarak retrospektif inceleme grubuna dahil edilen 47 hastanın ortalama yaşı 50.74 olarak bulundu(28-74 arasında).(Tablo 3).

İncelenen 47 kanseröz memede;

Tablo –3 Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.

Yaş Grubu	N	%
<=30	1	2,13
31-40	13	27,66
41-50	9	19,15
51-60	9	19,15
61-70	12	25,53
>70	3	6,38
Toplam	47	100,00

$$X \pm SD : 50,74 \pm 13,49$$

Kanserli bireylerin yaş ortalaması, nonkanseroz bireylerden ($X=37,2$) daha yüksek bulunmuştur ($P<0,001$).

Kanserin memelere göre dağılımı incelendiğinde; Sol memede 22 (% 46,80) ,sağ memede 25 (% 53,20) hastada lezyon görülmüştür. Kanserli ve nonkanseroz bireylerde kadranlara göre dağılım tablo-4'de verilmiştir.

Tablo 4. Kanserli ve Nonkanseroz Bireylerde Kadranlara Göre Dağılım.

Kadran	Kanserli		Nonkanseroz	
	N	%	N	%
Üst- dış kadran	26	55,32	106	51,21
Alt- dış kadran	9	19,15	45	21,74
Üst-iç kadran	7	14,89	40	19,32
Alt-iç kadran	2	4,26	10	4,83
Aerola	3	6,38	6	2,90
Toplam	47	100,00	207	100,00

$P<0,001$

$P<0,001$

Tablo-4 incelendiğinde; Gerek kanserli gerekse nonkanseroz bireylerde Üst- dış kadranın diğer kadranlardan daha yüksek oranda olduğu ($P<0,001$), diğer kadran oranlarının farklılık göstermediği tesbit edilmiştir ($P>0,05$). Ayrıca Kadran dağılımları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.($P>0,05$).

Tablo 5- Opere Olan Hastaların TNM Sınıflandırılmasına Göre Evrelendirilmesi.

Evre	N	%
Evre 0	0	0,00
Evre 1	4	8,51
Evre 2a	10	21,28
Evre 2b	15	31,91
Evre 3a	15	31,91
Evre 3b	2	4,26
Evre 4	1	2,13
Toplam	47	100,00

Evrelere göre dağılım incelendiğinde; Evre2b ve Evre3a'da diğer evrelere göre daha yüksek oranda birey bulunduğu tesbit edilmiştir.

Hastalarımızın %80,85'inde ilk bulgu memede kitle,%6,38'inde ilk bulgu meme başında akıntı, %4,26'sinde meme de enflamasyon bulguları (Meme derisinde kızarıklık, ödem,portakal kabuğu görünümü), % 2,13'ünde tek taraflı meme başı ve areolada ekzatiform lezyon olup,bu yakınmalarla doktora başvurdukları gözlenmiştir (Tablo-6).

Tablo 6. Kanserli Bireylerin Preoperatif Semptomlarına Göre Değerlendirilmesi

Preoperatif Semptomlar	N	%
Memede kitle	38	80.85
Memede ağrı	3	6.38
Memebaşı akıntısı	3	6.38
Meme enflamasyon bulguları (meme derisinde kızarıklık, ödem, portakal kabuğu görünümü)	2	4.26
Memebaşında ve aerolada ekzatiform lezyon	1	2.13

Tablo 7. Kanserli ve Nonkanseröz bireylerde ağrı durumları Tablo 7 de karşılaştırılmıştır. Buna göre kanserli bireylerde ağrı görülme sıklığı nonkanseröz bireylerden daha düşüktür ($p < 0.001$).

GRUP	Ağrı	
	Yok	Var
	N (%)	N (%)
Kanserli	44 (93.62)	3 (6.38)
Nonkanseroz	107 (51.69)	100 (48.31)

$P < 0.001$

Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı alan 47 hastanın 30'unda (%63.83),beraberinde fibrokistik değişiklik rapor edildiği saptandı.

Bu hastalardan iki'si daha önce yapılan meme biyopsisi sonucunda fibrokistik değişiklik tanısı almıştı.

Bu hastalardan her ikisinde de fibrokistik değişikliğe ait patoloji raporunda atipik hiperplazi bulunmamasına rağmen epitelial hiperplazi saptanmıştı.Patoloji raporlarında epitelial hücre hiperplazisine ait sayı belirtilmemişti.

Olgulardan birisi 1.5,diğeri 10 yıl sonra meme kanseri tanısı ile opere edilmişlerdir.

Her iki grupta fibrokistik değişiklik görölme oranı karşılaştırıldığında Tablo(8),nonkanseroz bireylerde oran,kanserli bireylere göre daha yüksek bulunmuştur($p<0.001$).

Tablo 8. Kanserli ve Nonkanseroz Bireylerde Fibrokistik Değişiklik Görölme Oranları

	Fibrokistik Değişiklik	
	Yok	Var
GRUP	N (%)	N (%)
Kanserli	17 (36.17)	30 (63.83)
Nonkanseroz	43 (17.20)	207 (82.80)

$P<0.01$

Fibrokistik değişiklik görölme oranı nonkanseroz bireylerde kanserli bireylere göre daha yüksektir ($P<0.01$).

Kanserli hasta gurubundaki hastaların yaşam süreleri yeterli veri elde edilemediğinden belirtilmemiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde toplumların sosyal ,ekonomik ve kültürel yaşamındaki değişiklikler ,koruyucu hekimlik ve temel sağlık hizmetlerine ağırlık verilmesi sonucunda enfeksiyon ve beslenme bozukluklarına bağlı hastalıklar önemli derecede azalmıştır.Bunun sonucu olarak kanserler ağırlık kazanmış ve tanımlanabilen ve tedavi olanağı bulunan kanserlerin sayısı giderek artmıştır.Meme kanserleri de,şon yıllarda giderek görülme sıklığı artan ve kadınların yaşamını önemli ölçüde etkileyen hastalıklardan biridir.Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de son yıllarda yüksek oranlarda bulunan bu gurubun takip ve tedavisi önemli olmaktadır.Çoğu kez meme yakınmalarının göz ardı edilmesi ve düzenli muayene yapılmaması tanjyı geciktirmekte ,hatta bazen hastalar tanı almadan uzak metaztazlarla gelmektedir.Meme kanserlerinde tanı konmada gecikilirse hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabilecekleri gibi ,tedavi güçleşmekte ve tedavi sonrası yaşam süreleri kısaltılmaktadır.Gelişmiş ülkelerde yürütülen yakın periyodik inceleme programları bu nedenle koruyucu hekimliğin bir parçası olarak sayılabilir.

Bu çalışmada Ocak 1996 ile Ocak 2000 tarihleri arasındaki dört yıllık bir dönemde memede kitle tanısı alan hastalar ile Ekim 1996-Ocak 2000 yılları arasında meme kanseri tanısı alan hastalar ve dosyaları incelenerek yapılmıştır.Bu hastaların değerlendirilmesi sonucunda meme kanserinin erken tanı ve tedavisi ile fibrokistik değişikliğin prekanseröz olup,olmadığı konusunda ileriye yönelik eğitime katkı amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar arasında toplam 207 fibrokistik değişiklik saptanmıştır.Kanserli hastaların tanı anında yaş guruplarına göre dağılımı incelendiğinde sadece bir hasta (%2.13) 30 yaşın altında bulunmuştur.Aynı hastanın aile hikayesinde kız kardeşinde de meme kanseri tanısı ile mastektomi öyküsü mevcuttur.Lynch ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada meme kanserinin erken ortaya çıkışı ailesinde (anne ve kızkardeşler)meme kanseri olanlarda sık görülmektedir.(18).Çalışmamız bu görüşü desteklemektedir.

Meme kanseri 30 yaşından önce nadir olup bu yaşı izleyen yıllarda hızlı bir tırmanış göstermektedir.Özellikle 40 yaşından sonra meme kanseri gelişime riski artmaktadır.Kanseröz bireylerde yapılan değerlendirmede yaş ortalaması 50.74 olarak tesbit edilmiştir.Bu bulgu literatürle uyumlu bulunmuştur.(38 ve 39).

Fibrokistik değişiklik ise 20-50 yaş arasında sık olup çalışmamızdaki ortalama yaş 37.2 olarak saptanarak bir çok çalışma ile uyumlu bulunmuştur(18,21).Her iki guruptaki ortalama yaş farkı istatistiksel olarak anlamlıdır.($p<0.001$).

Meme kanserleri bazı herediter sendromlarla veya sistemik hastalıklarla birlikte görülebilir.(16,18,36).Kesin olmamakla birlikte tiroid hastalıkları ile meme kanserleri arasında bir ilişki düşünülmektedir.Meme kanserli hastaların %10'unda geçirilmiş tiroid hastalığı vardır.(36).Serimizde arasında meme kanseri ile birlikte dört olguda (%8.51) nodüler hiperplazik guatr, beş hastada (%8.91) myoma uteri saptanmıştır.Veriler literatür bulgularını desteklemektedir.

Fibrokistik değişiklikler memede çok sık görülmesinden dolayı çok önem kazanmıştır.(36,18).Her iki çalışma gurubunda da 250 olgunun 207'sinde (%82.8) ve 47 olgunun 30'unda (%63.83)fibrokistik değişiklik saptanması bu bilgiyi desteklemektedir.

Foot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada incelenen 300 kanserli,200 kansersiz memeli olgu karşılaştırıldığında;nonkanseroz memelerde daha çok kiste rastlanmıştır.(%53 e karşı %57)(21).çalışmamızda da nonkanseroz memelerde kanserli memelere göre fibrokistik değişiklik grlme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.($p<0.01$).

Minton ve Brooks tarafından yapılan iki ayrı çalışmada fibrokistik değişiklik ile Metil ksantin ve tütün kullanımı ile doğru orantılı korelasyon gösterilmiştir.Meşil ksantinlerin fosfodiesterazı etkileyerek siklik adenozin monofosfat'ın 5 adenozin mono fosfat'a dönüşümünü ve siklik guanozin mono fosfat'ın 5 guanozin mono fosfata dönüşümünü inhibe ederek artmış intranükleer monofosfatlar yoluyla kistik meme dokusunun proliferasyonu ile sonuçlanan proteinkinazların stimulasyonuna neden olduğu bilinmektedir.(33).Buna karşın bazı çalışmalar böyle bir korelasyonu göstermemişlerdir.(34).

Çalışmamızda da fibrokistik değişiklikler ile metil ksantin ve tütün kullanımı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Memedeki fibrokistik değişikliklerin prekanseröz olup,olmadığı halen tartışma konusudur.Yapılan pek çok çalışmada bu konu tartışılmış,ancak halen kesin bir fikir birliğine varılamamıştır.(24,37,39,40,41).American Cancer Society tarafından kabul edilen bir bildirmede fibrokistik değişikliklerin prekanseröz lezyon olup olmadıklarına dair bazı kriterler belirlenmiştir.(24,37).Buna göre;

Benign Meme dokusunun Patolojik İncelemesine Dayanan Rölatif İnvazif Meme Kanseri Riski Değerlendirmesi:

●Adenozis,sklerozis,apokrin metaplazi,makro veya mikro kist,duktal ektazi,fibroadenoma,fibrozis,hiperplazi(2'den fazla,4'den az epitelial hücre değişimi),mastitis(inflamasyon),periduktal mastit,sguamöz metaplazi lezyonlarında hiç meme biyopsisi yapılmamış kadınlarla, meme biyopsisi yapılmış hastalar arasında **risk artışı açısından hiç fark yoktur.**

●Hiperplazi(orta derecede veya florid),solid veya papiller,fibrovasküler çekirdekli papilloma lezyonlarında; hiç meme biyopsisi yapılmamış kadınlara nazaran ,meme biyopsisi yapılmış hastalarda **hafif derecede (1.5-2 kat)risk artışı vardır.**

●Atipik hiperplazi(Duktal,Lobular) lezyonlarında ; hiç meme biyopsisi yapılmamış kadınlara nazaran, meme biyopsisi yapılmış hastalarda **orta derecede (5 kat)risk artışı vardır.**

Bu bildirgelerden sonra yapılan tartışmalarda kabul edilen görüşlere göre;

Meme kanseri için epidemiyolojik risk faktörü tartışılırken, benign meme dokusundan yapılan patolojik bulguların riskleri belirlenecek.

Meme biyopsisi için endikasyon tartışma konusu olmayıp ,klinik olarak fibrokistik değişiklik düşünülümüşse, invaziv karsinoma düşünülmesi bile biyopsi endikasyonu vardır.

'Fibrokistik hastalık ' terimi kullanımı karışıklığa yol açmaktadır.Bu nedenle terminoloji 'Fibrokistik değişiklik' olarak değiştirilecek.Ancak bu diagnostik terimlerden biri kullanıldığında lezyon patolojiler tarafından çok iyi spesifize edilecek daha sonra gelişebilecek invaziv carsinoma riski tahmini için başka epidemiyolojik verilerde kullanılarak lezyonun kompenenti raporda veya tanıda çok iyi tanımlanacak.

Epitelial Hiperplazi risk kategorileri içinde tartışılmış;Duktus veya lobüllerdeki epitelial yapı iki hücre derinliğinden azsa normal,iki-dört hücre arasında ise hafif hiperplazi,daha fazla hücre sayısında ise moderate veya florid hiperplazi terimleri kullanılmıştır.

Atipik hiperplazi olmadan;hafif hiperplazi karsinoma için risk faktörü değildir.Moderate veya florid hiperplazi (atipik hiperplazi olmadan)1.5 veya 2 kat risk faktörüdür.

Atipik hiperplazi(Ductal veya lobüler);karsinomanın bir takım özelliklerini taşır,ancak yeterli değildir.Bu yüzden 'Borderline 'lezyonlar denmektedir.Atipik hiperplazili kadınlarda kanser riski normal popülasyona göre beş kat artmıştır.

Karsinoma insitu;Atipik hiperplazinin son hali olarak kabul edilmiştir.Meme biyopsisinde karsinoma insitu tanısı konulmuş ve ileri tedavi verilmemiş hastalarda invaziv karsinoma riski biyopsi yapılmamış kadınlara nazaran 8-10 kat artmıştır.

İnvaziv karsinoma için risk gurubunda olan kadınlar, insitu karsinoma için de risk gurubunda kabul edilmiştir.

Radial skarlar ve laktiferus sinüs soliter papillomları ;yeterli spesifik data olmadığından risk gurubunda kabul edilmemiştir(37)

Fibrokistik değişiklik ile meme kanseri ilişkisini araştıran pek çok çalışmaya dayalı konsensusa göre;atipik epitelial hiperplazinin belirgin derecede artmış risk teşkil ettiği ancak tek başına meme kanseri gelişimine neden olabileceği görüşü için yeterli olmadığı sonucu çıkarılmıştır.

Buna karşın fibro kistik değişikliğin proliferatif formunun meme kanserinin erken morfolojik gösterimi olabileceği konusunda veriler bulunduğundan bu bulguların mevcut olduğu tüm kadınlar meme kanseri gelişimi için artmış risk kabul edilerek takip edilmelidir.Sonuçta atipik hiperplazi meme biyopsisi yapılan hastalarda meme kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğundan ,bu kadınlar yakın takip ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile izlenmelidir(37,38,39,40,41).

İncelemeye alınan vakalarımızda 207 fibrokistik değişikliğin hiç birisinde atipik hiperplazi saptanmazken iki hastada (%0.97),proliferatif özelliği olan lezyon saptanmıştır.Hastaların dört yıllık izlemi süresince malignite gelişmemekle birlikte özellikle proliferatif lezyonu olan vakalar yakın gözlem altındadır.

Literatür verileri incelendiğinde fibrokistik değişikliği bulunan hastalarda %30'a varan oranlarda epitelial proliferasyon saptanırken çalışma gurubumuzda bu oranın düşüklüğü dikkat çekici bir bulgudur.Bu sonuç patolojik spesmenlerde fibrokistik değişiklik saptandığında benign bir lezyon olarak yorumlandığından detaylı bilgi vermenin gerekli görülmemesi ile yorumlanabilir.

Ancak bu güne kadar yapılan tüm çalışmalarda belirtildiği üzere epitelial proliferasyon malignite riski taşıyacağından gerek hastaları izleyen hekimlerin,gerekse spesmenleri değerlendiren patologların bu konuda hassas ve dikkatli olmaları önerilebilir.

Pek çok çalışmada proliferasyon veya atipik hiperplazi bulunmayan hastalardaki kistik değişikliklerin kanser riskini arttırmadığı bildirilmektedir. Buna rağmen kanseröz lezyonu olan vakaların retrospektif incelenmesinde fibrokistik değişikliğin yüksek oranda görülmesi uyarıcı olmalıdır(37,40).

Ancak fibrokistik değişikliğe sahip meme kanserli iki hastanın risk analizleri istatistiksel olarak olgu sayısının yetersiz görülmesinden dolayı yapılamamıştır.

Sonuçta; Memede selim yada kanserli lezyonlar sıklıkla görülmektedir. Özellikle selimsanılan lezyonların patolojik bulgularının ve seyrinin iyi bilinmesi ve aile öyküsünün iyi alınması çok önemlidir. Hastalık düşünüldüğünde tanısal girişimlerin hemen başlatılması ve erken uygulanan tedavi yaklaşımları ile mortalite ve morbiditenin azaltılması söz konusudur. Kesin tanıya yönelik patolojik incelemelerde fibrokistik değişikliklerle birlikte epitelial proliferasyon (prolifere hücre sayısı ile birlikte) ve atipik hiperplazinin iyi değerlendirilmesi ve hekimlerin bilgilendirilmesi ,hem hastanın prognozu, hem de tedavinin başarısı açısından önemlidir. Atipi olsun veya olmasın proliferatif lezyonların yakın takipte olması gereklidir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada dört yıl süresince S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.- 2. - ve 3. Genel Cerrahi Kliniklerinde izlenen ve kanseröz ve nonkanseröz meme lezyonu saptanan hastalar ile bunların görülüş sıklığı , klinik,laboratuvar,demografik ve patolojik özellikleri incelenmiştir.

1)Prospektif olarak incelenen 250 olgunun 207'sinde fibrokistik saptanmıştır.

2)Kanseröz meme lezyonu tanısı alan 47 hastanın 30'unda (%62.1)beraberinde fibrokistik değişiklik bulunduğu saptanmıştır.

3)Prospektif çalışma gurubunda oluşturulan hastaların ortalama yaşı 37.2,retrospektif çalışma gurubunda oluşturulan hastaların ortalama yaşı 50.74 bulunmuştur.

4)Kanserli bireylerin yaş ortalaması,nonkanseröz bireylerden daha yüksektir.($p<0.001$)

5)Fibrokistik değişim doku tanısı alan 207 hastadan sadece ikisinde (%0.97),hücre proliferasyonu mevcut olup hücresel atipiye rastlanmamıştır.

6)Nonkanseröz lezyonu olan vakalarda dört yıllık takip süresince malignite gelişimi saptanmamıştır.

7)Gerek kanserli,gerekse nonkanseröz bireylerde üst-dış kadranın diğer kadranslardan daha yüksek oranda (%51.21) tutulduğu ($p<0.001$)diğer kadrans tutulumu oranlarının farklılık göstermediği tesbit edilmiştir.($p>0.05$).

Kadrans dağılımları iki gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p>0.05$).

8)Kanserli bireylerde ağrı görülme sıklığı (%6.38),nonkanseröz bireylerden (%48.31)daha düşük bulunmuştur.

9)Kanserli dört hastada (%8.51)guatr,beş hastada (%10.63) uterus myomu saptanmıştır.

10)Olguların hiç birisinde istatistiksel anlamlı metil ksantin(çay,kahve) ve tütün kullanımı saptanmamıştır.

11)Fibrokistik değişiklik görülme oranı nonkanseröz bireylerden (%82.8),kanserli bireylere (%63.83) göre daha yüksektir.($p<0.01$).

12)Prospektif incelenen hastaların tümü halen yaşayan hastalardır.86 hasta (%34.4)çeşitli nedenlerle kontrole gelmediklerinden izlemiden çıkarılmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.-2.-3. Genel Cerrahi kliniklerine Ocak 1996-Ocak 2000 yılları arasında memede kitle ve ağrı yakınması ile başvuran 250 prospektif,47 meme kanserli retrospektif hastaların dosyaları klinik,laboratuvar,demografik ve patolojik özellikleri yönünden incelendi.

Elde edilecek bilgilerle fibrokistik değişikliklerin klinik gidiş ve görülme oranları belirlenerek hastalığın prekanseröz olup,olmadığının tanımlanması ve buna bağlı olarak erken başlanan tedavi girişimleri ile mortalite ve morbiditenin azaltılması hedeflendi.

Prospektif olarak incelenen 250 hastaya değişik biyopsi teknikleri ile doku tanısı konuldu.Hastaların 20'si meme kanseri,19'u fibroadenoma,4'ü yağ nekrozu tanısı aldı.Kalan 207 hastada fibrokistik değişiklik saptandı.Fibrokistik değişiklik doku tanısı alan hastaların sadece ikisinde hücresel atipi bulunmayan epitelial proliferasyon mevcuttu.Bu hastaların dört yıllık izlemi süresince malignite gelişimine rastlanmadı.Proliferatif lezyonu olan iki hasta halen takip altındadır.

Aynı çalışmada hastanemizdeki tüm cerrahi kliniklerinde meme kanseri tanısı ile opere edilen 47 hasta, retrospektif olarak incelendi.Bu hastaların patoloji raporları,patoloji kliniği bilgisayar kayıtlarından elde edilerek,dosyaları arşivden derlendi.Her hastanın hastane kayıtları,teşhis anındaki yaşları,operasyon öncesi semptom ve bulguları ,kullanılan tanı yöntemleri,tümör lokalizasyonları ve tümörün patolojik özellikleri yönünden araştırıldı.

Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı alan vakaların patoloji raporlarında beraberinde fibrokistik değişiklik bulunan hasta sayısı 30 olarak saptandı.

İzleminde meme kanseri gelişen iki hastanın daha önceden fibrokistik değişiklik tanısı ile izlendiği öğrenildi.

Gerek kanserli,gerekse nonkanseroz bireylerde üst-dış kadranın diğer meme kadranlarından daha yüksek oranda tutulduğu,ancak kadran dağılımları açısından iki gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmediği saptandı.

Kanserli bireylerin yaş ortalaması,nonkanseroz bireylerden daha yüksek bulundu.($p<0.001$)

Bu hastalarda ağrı görülme sıklığı nonkanseroz bireylerden daha düşük olarak saptandı($p<0.01$).

Meme kanserli bireylerde beraberinde guatr,uterus myomu gibi sistemik hastalıklara da rastlandı.

Fibrokistik değişiklik görölme oranı nonkanseroz bireylerde,kanserli bireylere göre daha yüksekti($p<0.01$).

Bu çalışmanın sonuçları fibrokistik değişikliği olan hastaların prekanseröz değişiklik gösterip göstermeyeceğinin incelenmesi açısından önemlidir.Epitelial proliferasyonun varlığının bilinmesinin erken tanı ve tedavi girişimlerinin başlatılması ve mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından yararlı olabileceğine işaret etmektedir.

Bu yönden meme yakınması olan kadınların dikkatli fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilip doku tanısı almaları şarttır.

Prekanseroz lezyonlar açısından fibrokistik değişikliklerde epitelial proliferasyonun dikkatli incelenmesi ve hastayı izleyen hekimlerin bu yönden bilgilendirilmesi önemlidir.

Bu izlemde genel cerrahların yanı sıra doku tanısı veren patologların da hassas davranması gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1) Lipman ME, Lichter AS, Danforth DN: Diagnosis and management of breast cancer, Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1988
- 2) Kopans DB. Anatomy, Histology, and Physiology. In breast imaging, JB Lippincott Company, 1989
- 3) Petorak İ. Medikal Embrioloji, İstanbul Beta Basım Yayım Dağıtım, 1986
- 4) Zeren Z.: Sistematik İnsan Anatomis, Ekim Yayınları, 1971
- 5) Williams PL, Warwick R: Gray's anatomy. 36 th ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1434-37, 1980
- 6) Romrell LJ, Bland K1: The breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 17-35, 1991
- 7) Harold E: Anatomy of the breast .In: Isaacs JH, ed. Textbook of Breast Disease. St. Louis: Mosby Year Book, 1-14, 1992
- 8) Mc. Carty Jr KS: Breast. In: Stenberg SS, ed. Histology for patholojist. New York: Raven Press, 893-902, 1992
- 9) Osborne MP: Breast development and anatomy. In Harris JR, Hellman S, Henderson Ic, Kinne DW, editors. Breast diseases. Philadelphia: J.B. Lippincott Co, 1- /3, 1991.
- 10) Beller F: Development and anatomy of the breast. Baltimore: Williams and Wilkins, 1-12, 1990
- 11) Tavassoli F: Pathology of the breast. Norwalk: Applton and Lcinge, 1-24, 1992
- 12) Page DL, Anderson TJ: Diagnostoc histopatology of the breast. Edinburg: Churchill Livingstone, 4-10, 1987
- 13) Fechner E, Mills SE: Breast pathology. Benign proliferasyon, atypias and insitu carsinomas. Chicago: ASCP press, 11, 1990.
- 14) Alican F: Meme kanseri. İstanbul. 3-13, 1981
- 15) Guyton AC: Laktasyon .In Fiziyojji. Güven Kitapevi Yayınları 1987
- 16) Topuz E. Meme kanseri. İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü yayınları, 1997
- 17) Morabia A.: Epidemiyology and naturel history of breast cancer. Surgical Clinics of North America-Vol. 70 no:4, August 1990
- 18) Lynch HT.: Genetic factors in breast cancer. Surgical Clinics of North Amerika-Vol. 70 No:4, August 1990

19) Veronesi U, Goldhirsch A, Yarnold J: Breast cancer. Oxford Textbook of Oncology, Oxford, University Press, 1995

20) Dupont WD: Converting relative risks to absolute risks: A graphical approach. Stat Med 8:641-651, 1989

21) Hutter RVP, Albores-Saavedra J, Anderson E, et al: Is 'fibrocystic disease' of the breast precancerous? Arch Pathol Lab Med 110:171, 1986

22) Dupont WD, Page DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 312:145, 1985

23) Hutter R: Consensus meeting. Is fibrocystic disease of the breast precancerous? Arch Pathol Lab Med 110:171-173, 1986

24) Page DL, Rogers LW: Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. Hum Pathol 23:1091-1097, 1992

25) London SJ, Connolly JI, Schnitt SJ, et al: A prospective study of benign breast disease and risk of breast cancer. JAMA 267:941-944, 1992

26) Azzopardi JG: Problems in breast pathology. In Bennington JL, consulting ed: Major problems in pathology, vol 11. Philadelphia, 1979 WB Saunders Co.

27) Mazoujian G, Pinkus GS, Davis S, Haagensen DE Jr: Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) of the breast. A marker of apocrine epithelium and breast carcinomas with apocrine features. Am J Pathol 110:105, 112, 1983

28) Minkowitz S, Hedayati H, Hiller S, Gardner B: Fibrous mastopathy. A clinicopathologic study. Cancer 32:913-916, 1973

29) Sandison AT: An autopsy study of the adult human breast. With special reference to proliferative epithelial changes of importance in the pathology of the breast Natl Cancer Inst Monogr 8:1-145, 1962

30) Symonds DA: Use of the von Kossa stain in identifying occult calcifications in breast biopsies. Am J Clin Pathol 94:44-48, 1990.

31) Tornos C, Silva E, el-Naggar A, Pritzker KP: Calcium oxalate crystals in breast biopsies. The missing microcalcifications. Am J Surg Pathol 14:961-968, 1990

32) Tavassoli FA, Majeste RM, Snyder RC: Intranuclear helioid inclusions in mammary intraductal hyperplasias. Ultrastruct Pathol 15:267-279, 1991.

33) Allen SS, Froberg DG: The effect of decreased caffeine consumption on benign proliferative breast disease. A randomized clinical trial. Surgery 101:720-730, 1987.

34) Lubin F, Ron E, Wax Y, Black M, Funaro M, Shitrit A: A case-control study of caffeine and methylxanthines in benign breast disease. *Jama* 253:2388-2392, 1985.

35) Sabiston Chapter 22 The breast./Benign Breast Tumors And Related Diseases.1998.

36) Sayek İ.: Temel Cerrahi 1. Güneş Kitabevi. Ankara

37) Consensus Meeting ,Oct 3to 5,1985,New York ,Cancer Committee of the College of Amerikan Pathologist s:Is 'fibrotik disease' of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 110:171-173,1986

38) William D. Dupont. Converting Relative Risk to Absolute risk: A Graphical Approach. *Statistics in medicine* 1989;8:641-651

39) Khurana KK, Loosman A, Numann PJ, Khan SA. Prophylactic Mastectomy: Pathologic findings in high risk patients. *Arch Pathol Lab. Med* 2000;124:378-381.

40) Bodian CA. Some limitations on studies about the relation between gross cystic disease and risk of subsequent breast cancer. *Ann NY Acad Sci* 1990;586:259-65

41) Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast Cancer Risk Associated with proliferative Breast Disease and Atypical hyperplasia. *cancer* 1993;71(4):1258-1265.