



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**T2 İNVAZİV DUKTAL MEME KANSERİNDE TÜMÖR VE
MEME HACİMİ ORANININ AKSİLLER LENF NODU
METASTAZI İÇİN PREDİKTİF FAKTÖR OLARAK DEĞERİ**

Dr. Mehmet KUBAT

GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2013



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**T2 İNVAZİV DUKTAL MEME KANSERİNDE TÜMÖR VE
MEME HACİMİ ORANININ AKSİLLER LENF NODU
METASTAZI İÇİN PREDİKTİF FAKTÖR OLARAK DEĞERİ**

Dr. Mehmet KUBAT

GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Soykan DİNÇ**

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım, Op. Dr. Savaş TEZEL'e ve Prof. Dr. M. Ali AKKUŞ'a,

Asistanlığım süresince büyük emekler veren, özveri ve yardımlarını asla unutamayacağım özellikle tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan, tez danışmanım Doç. Dr. Soykan DİNÇ'e,

Eğitimim boyunca gerek mesleki gerek hayati tecrübelerini bizlerden esirgemeyen başta Op. Dr. M. Reha ÖZGÜVEN, Op. Dr. Alper DOĞU ve Op. Dr. Hilal ÖZER olmak üzere kliniğimizin tüm eğitim görevlisi, başasistan ve uzman doktorlarına,

Sevgi ve dostluğu paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Klinikte ve ameliyathanede beraber çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olarak maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme,

En zor anlarımda hep yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen, varlığı ile bana güç veren biricik eşim Dr. Gözde KUBAT'a,

Neşe ve moral kaynağım canım oğlum Kutay'a,

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Mehmet KUBAT

Ankara 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. MEME ANATOMİSİ	5
2.2.1. Memenin Arterleri	7
2.2.2. Memenin Venleri	8
2.2.3. Memenin Sinir Sistemi.....	9
2.2.4. Memenin Lenfatik Drenajı.....	10
2.2.4.1. Memenin yüzeysel lenfatikleri	10
2.2.4.2. Memenin derin lenfatikleri	10
2.2.4.3 Aksiller lenf nodları (ALN)	11
2.2.4.3.1. Eksternal Meme Nodlar	11
2.2.4.3.2. Skapuler Nodlar	12
2.2.4.3.3. Santral Nodlar	12
2.2.4.3.4. İnterpektoral (Rotter) Nodlar	12
2.2.4.3.5. Aksiller Ven Nodları	12
2.2.4.3.6. Subklavikuler Nodlar	12
2.2.4.4. Mammaria İnterna Lenf Yolu	14
2.3. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ	16
2.4. MEME KANSERİ PATOGENEZİ	16
2.5. MEME KANSERİNDE ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	17
2.6. MEME KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ.....	19
2.6.1. Anamnez ve Fizik Muayene	19
2.6.1.1. Anamnez	19

2.6.1.2. Fizik muayene.....	20
2.6.1.2.1. Kendi kendine muayene	20
2.6.1.2.2. Memenin fizik muayenesi	20
2.6.2.1. Ultrasonografi (USG).....	20
2.6.2.2. Elastografi.....	21
2.6.2.3. Mamografi (MMG)	21
2.6.2.4. Galaktografi.....	23
2.6.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	24
2.6.2.6. Sintigrafi	24
2.6.2.6.1. Tc 99 m MDP (Metilen di fosfonat) meme sintigrafisi.....	24
2.6.2.6.2. Tl 201 klorid meme sintigrafisi	24
2.6.2.6.3. Galyum 67 sitrat meme sintigrafisi	25
2.6.2.6.4. Somatostatin reseptör sintigrafisi.....	25
2.6.2.6.5. Tc 99m-MIBI (metoksi izobütil izonitril) meme sintigrafisi	25
2.6.3. Biyopsi	25
2.6.3.1. Doğrudan yayma	26
2.6.3.2. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB).....	26
2.6.3.3. Kesici iğne biyopsisi (Trucut = Core biyopsi).....	27
2.6.3.4. İnsizyonel biyopsi	27
2.6.3.5. Eksizyonel biyopsi	27
2.6.3.6. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	28
2.6.3.7. Tel İşaretli Meme Biyopsisi	29
2.7. MEME MALİGN LEZYONLARI	29
2.7.1. Karsinoma İn Situ (92-94).....	29
2.7.1.1. Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS).....	29
2.7.1.2. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS).....	29
2.7.2. İnvaziv Karsinoma	30
2.7.2.1. Duktal Karsinoma.....	30
2.7.2.2. Lobüler Karsinoma.....	31
2.7.2.4. Medüller Karsinoma	31
2.7.2.5. Müsinöz Karsinoma	32
2.7.2.6. Papiller Karsinom	32
2.7.2.7. Tubuler Karsinom.....	33

2.7.2.8. Memenin Paget Hastalığı.....	33
2.7.2.9. İnflamatuvar Karsinoma.....	33
2.8. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	34
2.9. MEME KANSERİNİN EVRELEMESİ.....	37
2.9.1. TNM EVRELEME SİSTEMİ (Tablo.)	37
2.9.1.1. Tümör Boyutu (T).....	37
2.9.1.2. Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N).....	38
2.9.1.3. Metastaz (M).....	38
2.9.1.4. AJCC (American Joint Comission on Cancer) Kanser Evreleme Sistemi (7).....	38
2.9.1.4.1. Primer Tümör Boyutu (T).....	38
2.9.1.4.2. Bölgesel Lenf Nodları(Klinik) (N).....	39
2.9.1.4.3. Bölgesel Lenf Nodları (Patolojik) (pN).....	40
2.9.1.4.4. Uzak Metastaz (M).....	41
2.10. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ.....	42
2.10.1. Radikal Mastektomi.....	42
2.10.2. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)	42
2.10.3. Basit (Simple) mastektomi (SM)	43
2.10.4. Proflaktik mastektomi	44
2.10.5. Kurtarma (Salvage) mastektomisi.....	44
2.10.6. Tuvalet mastektomi.....	45
2.10.7. Meme koruyucu cerrahi	45
2.10.8. Subkutan mastektomi	45
2.10.9. Mastektomi ile eş zamanlı rekonstrüktif cerrahi	45
2.10.10. Diğer rekonstrüktif uygulamalar	46
3. MATERYAL VE METOD	47
3.1. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	48
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ.....	67
7. KAYNAKLAR	68

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer /Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
ALN	: Aksiller lenf nodu
ALND	: Aksiller lenf nodu diseksiyonu
ALNM	: Aksiller lenf nodu metastazı
BRCA 1-2	: Meme kanseriyle ilişki tümör süpresör gen grupları
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Karsinom
DCİS	: Duktal karsinoma in-situ
IARC	: The International Agency for Research on Cancer / Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
LAP	: Lenfadenopati
LCİS	: Lobüler karsinoma in-situ
LN	: Lenf nodu
MB	: Meme başı
MET	: Metastaz
MKC	: Meme korucu cerrahi
MMG	: Mamografi
Mö.	: Milattan önce
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRM	: Modifiye radikal mastektomi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RM	: Radikal mastektomi
SLN	: Sentinel lenf nodu
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
SM	: Simple (basit) Mastektomi
Tm	: Tümör

TNM	: Tümör-Nod-Metastaz (evreleme sistemi)
USG	: Ultrasonografi
vMm	: Meme hacmi
vTm	: Tümör hacmi
vTm/vMm	: Tümör hacmi /meme hacmi oranı
WHO	: World Health Organization / Dünya Sağlık rgt



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Meme kanserlerinde risk faktörleri	18
Tablo 2.	Meme kanserlerinde başlangıç semptomları	19
Tablo 4.	Mamografi de BI-RADS sınıflaması	23
Tablo 6.	Çalışmamıza dahil edilen T2 Duktal İnvaziv Meme Ca tanılı hastaların (n= 99) demografik ve klinik özellikleri	51
Tablo 7.	Çalışmamıza dâhil edilen T2 Duktal İnvaziv Meme Ca tanılı hastaların (n= 99) özellikleri	52
Tablo 8.	Üst Dış ve Diğer Kadranlara Göre Olguların Klinik Özellikleri	52
Tablo 9.	Lenf Nodu Metastazı Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların Klinik Ölçümleri	53
Tablo 10.	LN Metastazı Saptanan Grup ile LN Metastazı Saptanmayan Grupları Ayırt Etmede Klinik Ölçümlere Ait ROC Analizi Sonuçları ve Tanısal Performans Düzeyleri	57
Tablo 11.	LN Metastazı Saptanan Grup ile LN Metastazı Saptanmayan Grupları Ayırt Etmede Klinik Ölçümlerin Birlikte Etkilerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle İncelenmesi	58
Tablo 12.	Lenf Nodu Metastazı Evresine Göre Olguların Klinik Ölçümleri	59
Tablo 13.	Lenf Nodu Metastazı Evresine Göre Olguların Klinik Ölçümler Yönünden Dağılımı	60
Tablo 14.	LN Metastazı Saptanan Grup ile Sırasıyla; LN Metastazı Evre I, Evre II ve Evre III Grupları Ayırt Etmede Klinik Ölçümlerin Birlikte Etkilerinin Çoklu Terimli Lojistik Regresyon Analiziyle İncelenmesi	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Memenin sınırları.....	5
Şekil 2.	Meme dokusunun tabakaları	6
Şekil 3.	A, B. Memenin arterleri	8
Şekil 4.	Memenin sinirleri.....	9
Şekil 6.	Aksiller lenf nodu düzeyleri.....	13
Şekil 7.	LN MET (-) ve LN MET (+) Gruplarına Göre Tm En Büyük Çapı	53
Şekil 8.	LN MET (-) ve LN MET (+) Gruplarına Göre TM Hacimleri	54
Şekil 9.	LN MET (-) ve LN MET (+) Gruplarına Göre TM Hacmi / Meme Hacmi Ölçümleri.....	54
Şekil 10.	Metastatik LN Olan Grup ile Metastatik LN Olmayan Grubu Ayırt Etmede En Büyük Tümör Çapına İlişkin ROC Eğrisi	56
Şekil 11.	Metastatik LN Olan Grup ile Metastatik LN Olmayan Grubu Ayırt Etmede Tümör Hacmine İlişkin ROC Eğrisi	56
Şekil 12.	Metastatik LN Olan Grup ile Metastatik LN Olmayan Grubu Ayırt Etmede Tümör Hacmi / Meme Hacmi Ölçümlerine İlişkin ROC Eğrisi	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık kanser türüdür ve 2008 yılında tahmini 1,38 milyon yeni kanser vakası tanı almıştır (1). Kadınlarda en sık kanserden ölün nedeni ve her iki cinsiyette tüm kanser türleri arasında en sık beşinci ölüm nedenidir (1).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (*World Health Organization: WHO*) bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (*International Agency for Research on Cancer: IARC*) yaptığı bir çalışmaya göre, 80 yaşına kadar yaşayan bir kadının ömür boyu meme kanseri olma riski %12,8'dir ve her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişme riski vardır (2).

Cerrahi, meme kanserinde ilk ve en etkili tedavi yöntemidir. Meme cerrahisi tarihçesi incelendiğinde; cerrahi işlemlerin daha az morbidite, daha çok hasta konforu lehine gelişmesi görülmektedir (3).

Meme kanseri evrelemesinde yaygın olarak Amerikan Birleşik Kanser Komitesinin (*American Joint Committee on Cancer: AJCC*) TNM (Tümör-Nod-Metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 5)

Meme kanserinde aksillada metastatik lenf nodu varlığı ve sayısı en önemli prognostik göstergedir. Aksillanın durumu evreleme ve adjuvan tedavinin planlanması açısından yönlendiricidir (4). Aksiller lenf nodu metastazı (ALNM) olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %94,4 ve daha fazla lenf nodu metastazı olanlarda %58 olarak bildirilmiştir (5).

Tümör en büyük çapı meme kanserinde evreyi belirleyen diğer bir değişkendir. Özellikle lenf düğümü tutulumu negatif olan olgularda sağkalımda

primer tümörün çapı çok önemli bir prognostik belirleyici haline gelmektedir. T1a tümörlerde ALNM riski %8 iken T1b tümörlerde bu risk %12'ye çıkmaktadır (6, 7).

Tümör boyutunun lenf düğümü tutulumundan bağımsız olarak prognoz üzerinde etkili olduğu gözlenmektedir. Tümör çapı 1 cm'nin altında olan lenf düğümü tutulumu negatif hastalarda 10 yıllık sağkalım oranları %90 veya daha iyidir. Oysa çapı 2-4 cm arasındaki tümörlerde bu oran yaklaşık %55'tir (6, 7).

Bu çalışmanın amacı T2 invaziv duktal meme kanserli olgularda tümör hacmi (vTm) / meme hacmi (vMm) oranının ALNM varlığı üzerine etkisini görmek ve hastalara cerrahi tedavi yaklaşımındaki stratejimizi irdelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Meme kanseriyle alakalı tıbbi dokümanlardan, elimize ulaşan en eski örnekler arasında, Mısır'da XVIII. Hanedan dönemine (MÖ. 1587-1328) ait papirüsler bulunmaktadır. Burada cerrahi müdahale yapılan bir grup hastadan bahsedilmekte ve bunların bir kısmı tümörü düşündürmektedir. Bu olgular sert, dokunulduğunda soğuk, sıvı içermeyen bu nedenle apse ve inflamasyonlardan ayrılanlar olarak tarif edilmiş, tedavi olanağının olmadığı da belirtilmiştir (8, 9). Hipokrat meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu ve primer tümörün çıkarılmasının olumsuz etki yaptığını öne sürmüştü. MÖ. 400 yılında “gizli olan kanseri çıkarmamak gerekir, çünkü çıkarılan hastalar erken ölürken, çıkarılmayanlar daha uzun yaşamaktadır” demişti (10).

Benzer biçimde Galen de meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğuna inanmaktaydı ve patogenezi açıklamak için “hümorale teori”yi ortaya koymuştu. Bununla birlikte Galen meme kanserinin cerrahi olarak tedavi edilmesi gerektiğine inanıyordu (11).

1757’de LeDran meme kanserinin lenfatiklerle yayılan lokal bir hastalık olduğunu ve lenf nodu diseksiyonunun meme kanseri cerrahi tedavisinin vazgeçilmez bir parçası olduğunu öne sürdü (12).

Meme kanserinin modern cerrahisinin temelleri; Alman patolog Rudolph Virchow’un (1821-1902) meme kanseri anatomisi üzerine çalışması, kanserin epitel hücrelerinden kaynak aldığı ve daha sonra fasiyal planlar ve lenfatikler boyunca yayıldığını ortaya çıkarmasıyla atılmıştır.

Amerikalı cerrah William 1894'de Baltimore Johns Hopkins hastanesinde oluşturduğu ameliyathanesinde radikal mastektomiler (RM) uygulamıştır. Halsted radikal mastektomisinde prensip olarak; meme, üzerini örten cilt, major ve minor pektoral kaslar ve aksiller doku bir bütün olarak çıkarılmakta ve cilt defekti greft ile kapatılmaktadır (13).

On dokuzuncu yüzyılın sonunda 20. yüzyılın başlarında genişletilmiş ameliyatlara rağmen 5 yıl hayatta kalan hastaların oranı %40 civarındaydı. Bu oran, yine de radikal mastektomi uygulanmayan hastaların yaşama oranından (%18) iki kat daha iyiydi (14).

Schinzinger 1899'da meme kanserinin gidişini yavaşlatmak için ooferektomi yapmayı önermişti. 1896'da G.T Beatson meme kanserli 3 hastada ooferektomi sonrası tümörlerin gerilediğini bildirmiştir. Bu tarihten sonra birçok ülkede mastektomiye ooferektomi ilave edilmiş ve standart ameliyat haline gelmiştir (8, 15).

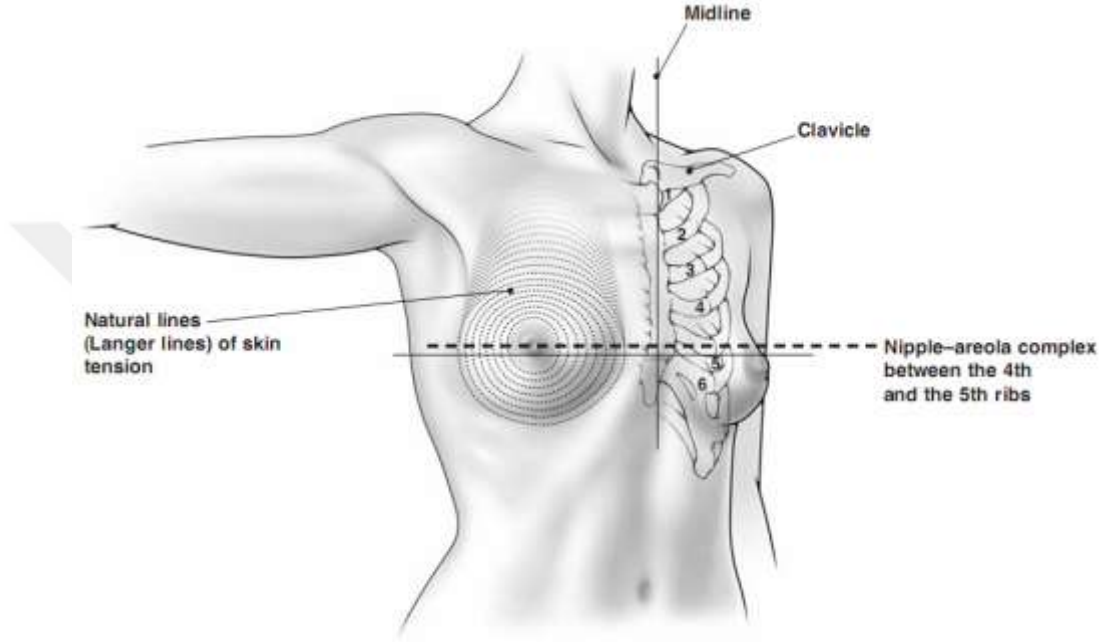
1948'DE Londra Middlesex Hastanesi'nden Patey ve Dyson “major pektoral kas tümör tarafından istila edilmedikçe çıkarılmamalı” tezini ortaya atmış ve modifiye radikal mastektomi tekniğini geliştirmiştir. Böylece radikal mastektominin neden olduğu büyük deformitelerin kısmen de olsa önüne geçilmiştir (8, 16).

Danimarka'dan Kaae ve Johansen, Edinburgh'tan McWhirter basit mastektomi + aksiller ışınlamayı savunmuşlardır (8, 17). Cleveland'dan G Crile, geniş cerrahi girişimlerin ölüm oranlarını azaltmadığını ileri sürerek sadece tümör ve aksiller lenf bezlerinin çıkarılması esasına dayanan konservatif cerrahiyi savunmuş ve uygulamıştır(15). Gray 1939'da meme kanserinin erken lenfatik yayılmasının permeasyon yolu ile değil embolizasyon ile olduğunu, kan damarları yolu ile yayılmanın uzak metastazlardan sorumlu olduğunu ileri sürmüştür (15).

Guiliano 1994'de meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodülü biyopsisinin sonuçlarını ve tekniğini yayınlamış, bu tarihten sonra pek çok merkez sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapmaya başlamıştır (18, 19). Halen SLNB ile aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) etkinliklerini karşılaştırıldığı geniş çaplı çalışmalar sürmektedir.

2.2. MEME ANATOMİSİ

Reproduktif sistemin fonksiyonel yönden bir parçası olan meme glandı, thoraks ön duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (20). Memeler 2. ile 7. kaburgalar arasında yer alırlar. İçte sternumun kenarından dışta ön ve orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar (Şekil 1).



Şekil 1. Memenin sınırları

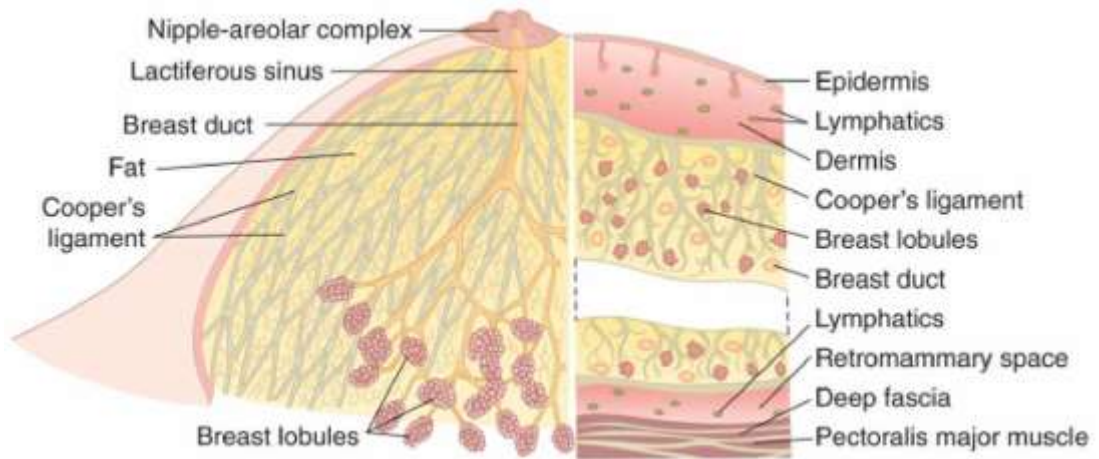
(Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Surface anatomy of the breast. In: Schütze HJ (ed). Atlas of Breast Surgery, first edition. Berlin-New York: Springer, 2006:7.)

Memenin ortalama boyutları; yukarı aşağı çapı 10-12 cm ve santral bölgede maksimum doku kalınlığı 5-7 cm'dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gram, laktasyonda ise 400-500 gram kadardır. Sol meme genellikle sağ taraftan biraz daha büyüktür. Areola çapı ortalama 2,5 cm kadardır (20, 21). Memenin boyutları ve sınırları kadından kadına değişebileceği gibi aynı kadında da gebelik, emzirme, şişmanlama, zayıflama ve yaşlılık nedeniyle farklılık gösterebilir.

Memenin üst-dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler doku içerdiği için bu kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun aksillaya doğru bir uzantısı vardır. Buna "Spence'in aksiller

kuyruğu” denilir. Bu yapı derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır. Memede oluşan tüm fizyolojik olaylar koltuk altı kuyruğunda da kendini gösterir.

Memelerin yaklaşık orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı (MB) ve areola bulunur. Bu bölge ciltten daha fazla pigment içerdiğinden rengi koyudur. Rengin koyuluğu gebelik vb. durumlarda östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (22). Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri vardır, kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur (21). Montgomery bezleri areolada küçük kabartılar halinde görülürler. Meme glandı, aksillaya doğru uzanan kısmı hariç yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (21), (Şekil 2).



Şekil 2. Meme dokusunun tabakaları

(Cormack DC. Ham's Histology 9th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1987)

Memede, meme dokusundan çevreye doğru uzanan fibröz çıkıntılar mevcuttur. Bu fasyal septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmişlerdir (23). Bu ligamanlar yüzeyde yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derinde de yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır (24). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir.

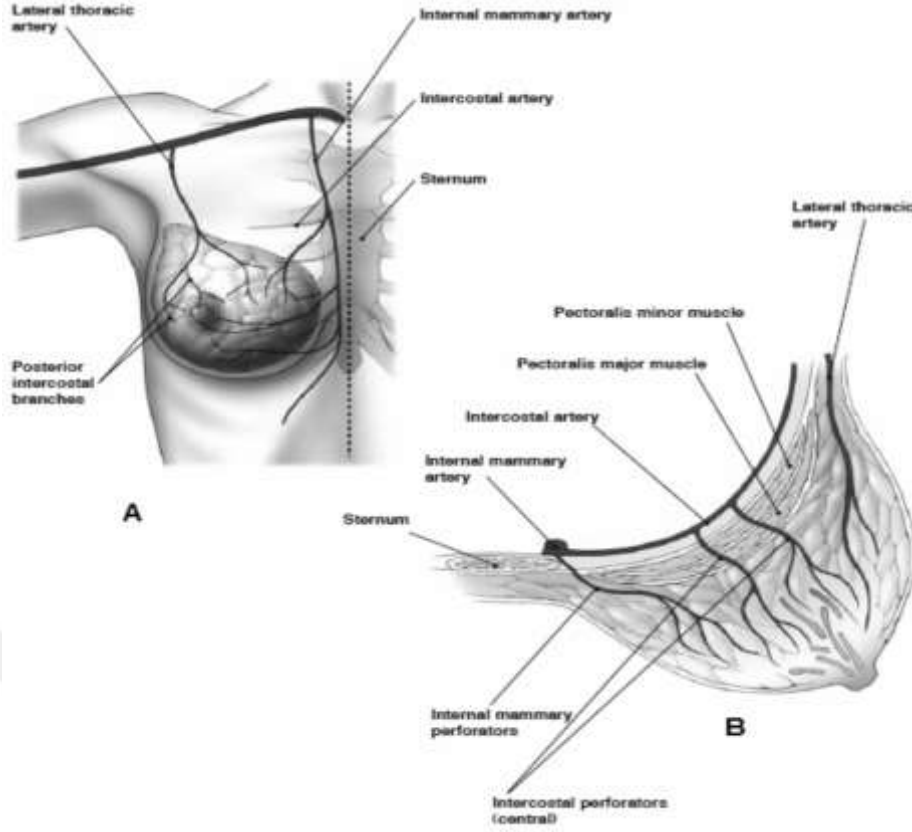
2.2.1. Memenin Arterleri

Meme birçok kaynaktan beslenir ve kanlanması iyidir. Memenin arteriyel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları şunlardır (Şekil 3 A ve B) (20, 23, 25):

1. İnternal mammarian arterin ön perforan dalları
2. Lateral torasik arter (eksternal meme arteri)
3. Torakoakromial arterin pektoral dalı
4. Supreme torasik arter
5. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
6. Subskapuler arter
7. Torakodorsal arter

Memenin yaklaşık %60'ı (özellikle medial ve santral kısımları) internal mammarian arterin ön perforan dalları ile beslenir (26). İnternal mammarian arter, subklavian arterin dalıdır ve ilk dört ön perforan dalları sternumun kenarı yakınında, bulundukları interkostal aralıklar düzeyinde göğüs duvarını delerler ve pektoralis major kasını geçerek meme dokusunun medial kenarına ulaşırlar.

Memenin yaklaşık %30'u özellikle üst ve dış kadranlar aksiller arterin ikinci kısmından çıkan ve memenin lateral kenarına ulaşan lateral torasik arterden kan alır (26). Torakoakromial arterin pektoral dalları da memenin kanlanmasında rol oynar. Torakoakromial arter pektoralis minorün üst kenarı hizasında aksiller arterden çıkar. Aksiller arterin en üst torasik dalı (supreme torasik arter) genellikle göğüs duvarının kanını verir, ancak memeye giden dalları da mevcuttur. Posterior interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memenin kanlanmasına katılır.



Şekil 3. A, B. Memenin arterleri

(Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Blood supply of the breast. In: Schütze HJ (ed). Atlas of Breast Surgery, first edition. Berlin-New York: Springer, 2006:11)

Subskapuler arter aksiller arterin en büyük dalıdır. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerlerken torakodorsal arter adını alır ve latissimus dorsi ve serratus kaslarını besler. Torakodorsal arter memenin kanlanmasında önemli bir rol oynamaz; ancak sıklıkla metastatik lenf nodları ile yakın ilişkilidir ve ALND sırasında bu artere dikkat edilmelidir.

2.2.2. Memenin Venleri

Memenin venleri arteriyel dağılımına uymakta ve eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik kanser hücresi embolilerinin de yolculuğunu, dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler (27).

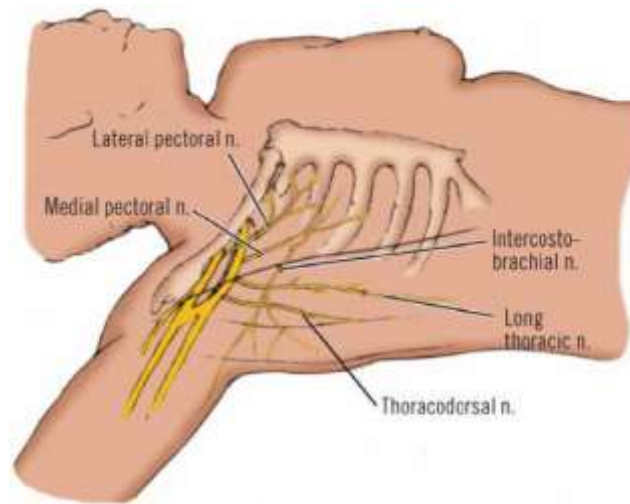
Buna göre:

1. İnternal mammarian ven »» İnnominate ven »» Vena Cava Superior
2. Aksiller ven »» İnnominate ven »» Vena Cava Superior
3. İnterkostal venler »» Azygos venleri »» Vena Cava Superior
4. İnterkostal venler »» Vertebral venöz pleksuslar »» Vertebra metastazları

Batson teorisine göre; içinde kapakçık olmayan sistemde basıncın da düşük olması nedeniyle retrograd kan akımı kolayca oluşur. Böylece meme kanserindeki metastatik hücreler vertebralarda retrograd olarak metastaza neden olabilirler (28).

2.2.3. Memenin Sinir Sistemi

Memenin duysal inervasyonu başlıca 2., 3., 4., 5. ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır (27, 29). ALND sırasında, skapuler lenf nodlarından geçerek yol aldığı için korunması pek mümkün olmayan interkostobrakial sinirin (2. İnterkostal sinirin duysal dalı) kesilmesinin pek fazla sakıncası yoktur. Torakodorsal sinirin kesilmesi durumunda kolun addüksiyon ve iç rotasyonu yapılamaz. Özellikle dikkat edilecek sinir ise serratus anterior kasını inerve eden nervus thorasicus longustur (Bell siniri). ALND esnasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi serratus anteriorun felcine ve ‘skapula alata’ durumunun ortaya çıkmasına neden olur (24) (Şekil 4).



Şekil 4. Memenin sinirleri

(Aitken DR, Minton JP. Complications associated with mastectomy. Surg Clin North Am 1983;63:1331-52)r.

2.2.4. Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatikleri iki grup altında incelenebilir

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

2.2.4.1. Memenin yüzeysel lenfatikleri

Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Meme embriyolojik olarak ektodermden köken alır. Bundan dolayı lenfatik yapısı diğer bölgelerdeki deri eklerinininkine uymaktadır. Bu bölgede başlıca iki adet lenf ağı bulunmaktadır:

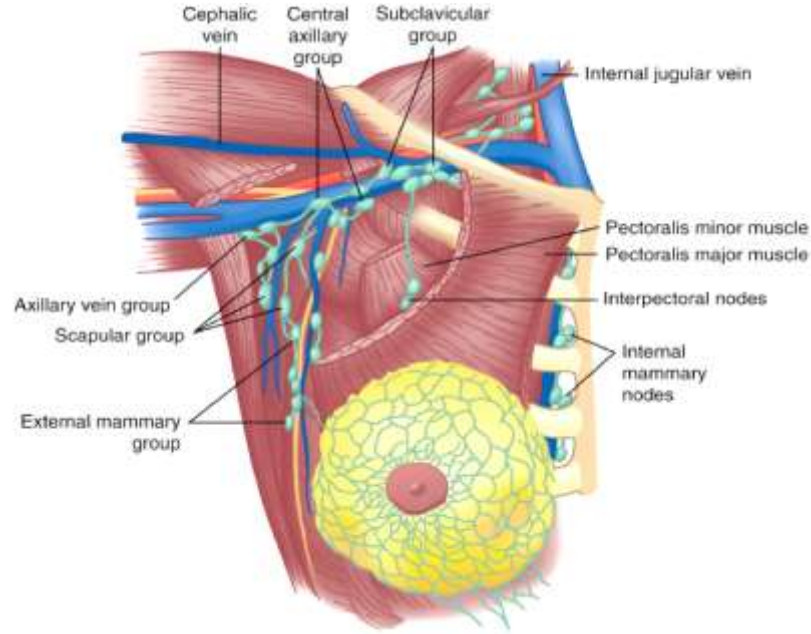
- a) Subepitelyal veya papiller pleksus
- b) Subdermal pleksus

Subepitelyal pleksusda kapak yoktur ve lenf akımı herhangi bir yönde olabilir. Subdermal pleksusda kapak mevcuttur ve akım tek yönlüdür. Areolanın altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodlarına drene olurlar.

2.2.4.2. Memenin derin lenfatikleri

Laktifer duktusların lenf damarları (periduktal lenfatikler) meme lobüllerinin civarında ince bir şebeke oluştururlar. Bu şebekeden çıkan birçok toplayıcı lenfatik trunkus mevcuttur. Bu trunkusların, yani memedeki lenfatik yayılımının esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştü. Meme içine radyoaktif altın (Au 198) enjeksiyonundan sonra lenf nodlarında radyoaktivite oranının tayin edildiği bir çalışmada, memedeki lenfin yaklaşık %97'sinin aksiller nodlara ve %3'ünün internal mammarian zincire aktığı görülmüştür (30). Lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin sentrifugal olarak areolar bölgeden aksillaya doğru seyrettiğini göstermiştir (31).

Bugün kabul edilen görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammarian lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve internal mammarian lenf nodlarına doğru olduğudur (Şekil 5).



Şekil 5. Memenin lenfatikleri

(Iglehart JD, Smith BL. Diseases of the breast. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). Sabiston Textbook of Surgery, 18th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders-Elsevier, 2008.)

2.2.4.3 Aksiller lenf nodları (ALN)

Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmasına karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla lenf nodları altı gruba ayrılarak incelenebilir (32). Genellikle aksiller lenf nodlarının sayısı 20 ila 40 arasında değişir (20).

2.2.4.3.1. Eksternal Meme Nodlar

Lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarının altında bulunur. Bu lenf nodlarından çıkan efferent lenfatikler büyük ölçüde santral lenf nodlarına ve kısmen de subklavikuler lenf nodlarına giderler.

2.2.4.3.2. Skapuler Nodlar

Subskapuler venin aksiller trunkustan çıktığı noktadan bu damarların latissimus dorsi kası ile birleştiği yere kadar ulaşır ve lateral göğüs duvarında bulunurlar. İnterkostobrakial sinir ve latissimus dorsiye inerve eden torakodorsal sinir skapuler nodların içinden geçerek seyrederler.

2.2.4.3.3. Santral Nodlar

Aksillanın merkezindeki oldukça büyük lenf nodlarıdır. Bundan dolayı en kolay palpe edilebilen nodlardır. Çok defa diğer grupların lenf drenajı santral nodlara olduğu için metastazlar da en sık bu nodlarda oluşur.

2.2.4.3.4. İnterpektoral (Rotter) Nodlar

Bu nod grubu 1-4 lenf nodu içerir ve pektoralis major ve minor kaslarının arasında bulunur.

2.2.4.3.5. Aksiller Ven Nodları

Bu nodlar aksiller venin lateral kısmı boyunca ve bu venin ön tarafında veya arkasında bulunurlar. Aksiller disseksiyonda aksiller venin fasyal kılıfının çıkarılması uygulaması gereksizdir.

2.2.4.3.6. Subklavikuler Nodlar

Bu lenf nodu grubu aksillanın en tepesinde torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur. Haagensen'e göre subklavikuler lenf

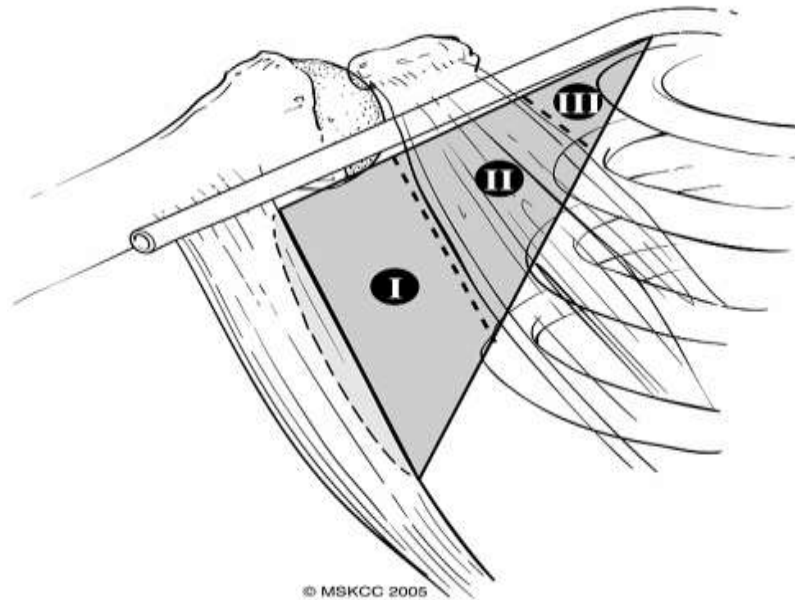
nodlarında metastaz varsa olgu inoperabıldır ve radikal bir ameliyat yapmak mümkün değildir (24). Subklavikuler lenf nodlarından çıkan lenfatik damarlar arasında bağlantılar mevcuttur ve bunlar pleksus oluştururlar. Bu lenfatik pleksuslardan da bir veya daha fazla sayıda büyük lenfatik trunkus(subklavikuler lenfatik trunkuslar) doğar.

Berg tarafından klinik kullanıma daha uygun başka bir sınıflama yapılmıştır ve aksiller lenf nodları I., II. ve III. seviye olmak üzere üçe ayrılmıştır (Şekil 6) (21, 33, 34).

Düzeş I lenf nodları: Pektoralis minor kasının dış yanında, aksiller venin altında yer alırlar.

Düzeş II lenf nodları: Pektoralis minor kasının arkasında, aksiller venin iç tarafında yer alırlar.

Düzeş III lenf nodları: Pektoralis minor kasının iç kenarı ile 1. Kaburga arasında uzanan apikal nodları içerir.



Şekil 6. Aksiller lenf nodu düzeyleri

(Cody HS. Axillary dissection for breast cancer. Op Tech Gen Surg 2006; 8:66-80.)

2.2.4.4. Mammaria Interna Lenf Yolu

Mammaria interna lenf yolu diafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodlarından kaynağını alır (24). Preperikardial lenf nodlarına toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki yerlerden lenf sıvısı gelir:

1. Ligamentum falciparum yoluyla karaciğerin ön-üst kısmından
2. Diyafragmanın ön kısmından
3. Rektus abdominis kasının üst kısmından
4. Rektus kılıfından
5. Meme glandının alt-iç kadranından

Preperikardial lenf nodlarından çıkan mammaria interna lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında seyrederek yukarı doğru giderler. Memeden mammaria interna lenf yollarına giden esas lenfatikler memenin derin yüzünden ve meme glandının medial kısmından doğarlar. Bunlar pektoral fasya üzerinde bulunurlar veya bu fasyayı delerek pektoralis major kasına girerler. Perforan damarların dalları ile birlikte iç tarafa doğru seyrederek. İnterkostal aralıkların iç uçlarındaki mammaria interna lenf nodlarında sonlanırlar.

2.2.5. Aksilla ve Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND)

Aksilla bir piramide benzetilebilir (27). Piramidin tepesinde serviko-aksiller kanal bulunur ve boyun bölgesinden gelerek kola giden damar ve sinirler bu kanaldan geçerler.

Aksillanın ön duvarını pektoralis major ve minor kasları ve bunların fasyaları oluşturur. Pektoralis minor kası kuvvetli bir fasya tabakası ile çevrelenmiştir. Kostokorokoid fasya olarak isimlendirilen bu yapı aksillanın tam bir diseksiyonu için mutlaka kesilmelidir. Aksiller boşluğun medial duvarı kaburgalar, interkostal kaslar

ve serratus anterior kası tarafından oluşturulur. Aksillanın arka duvarı subskapuler ve latissimus dorsi, lateral duvarı latissimus dorsi kasları tarafından oluşturulur.

Aksiller damar sinir paketi, aksillanın tepesinden geçtikten sonra üst tarafta ilerleyerek kola kadar gelir. Bu demetin içinde aksiller arter ve ven ile brakial pleksus bulunur. Brakial pleksusa ait yapıların meme ile önemli bir ilişkileri yoktur. Buna karşın aksiller ven cerrahi açısından çok önemlidir. Aksiller diseksiyon esnasında aksiller veni çevreleyen fibröz kılıfın ve bu kılıf içinde bulunan lenf nodlarının birlikte çıkarılması gerekir. Aksillada brakial pleksustan iki önemli dal ayrılır. Bunlar serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir (n.torasikus longus, Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden torakodorsal sinirdir. Serratus anterior kasına giden Bell siniri aksiller diseksiyon esnasında dikkatli bir şekilde korunmalıdır. Sinirin kesilmesi serratus anterior kasının felcine ve ‘skapula alata’ durumunun ortaya çıkmasına neden olur.

Meme kanserinin pornosunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf gangliyonlarının metastaz içerip içermediği, eğer içeriyorsa tutulan lenf gangliyonlarının sayısıdır; aksiller lenf gangliyonlarında metastaz yoksa 10 yıllık hastaliksız yaşam süresi %70-80 arasındadır, bu oran aksillanın pozitif olan hastalarda %30'lara kadar düşer (35-37).

Düzye I ve II lenf nodlarının diseksiyonu ile en az 10 lenf nodu çıkarılabilmekte olup bu işlem hem prognostik bilgi elde etmede hem de cerrahi olarak hastalığın aksiller kontrolünü sağlamada yeterlidir (4, 38-43). Ancak ameliyat sırasında düzye II veya III'de kuşkulu gros nodal hastalık ile karşılaşılırsa düzye III lenf nodlarının da diseke edilmesi rejyonel kontrolü artırmak için zorunludur (44-46).

SLNB tekniğinin cerrahide yerini bulmasıyla birlikte ALND hakkındaki görüşler de değişim eğilimine girmeye başlamıştır. Sentinel nod kavramına göre, meme kanser hücreleri anatomik bir sırayla aksiller lenf nodlarını tutmakta, yani önce tümör yatağının lenfatik akımını ilk alan nod tutulmakta sonra diğerlerine geçmektedir. Bu nedenle sentinel nod-pozitif olan olgularda diğer nodların da pozitif olma olasılığı doğar ve aksiller diseksiyon gerekir. Sentinel nod(lar)ın negatif olması

halinde ise aksiller diseksiyondan vazgeçilebilir ve böylelikle aksiller diseksiyonun morbiditesinden sakınılabılır (47-49).

2.3. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık kanser türüdür ve 2008 yılında tahmini 1,38 milyon yeni kanser vakası tanı almıştır (1). Kadınlarda en sık kanserden ölün nedeni ve her iki cinsiyette tüm kanser türleri arasında en sık beşinci ölüm nedenidir (1).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) yaptığı bir çalışmaya göre, 80 yaşına kadar yaşayan bir kadının ömür boyu meme kanseri olma riski %12,8 dir ve her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişme riski vardır (2).

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı 1999 yılı istatistiklerine göre de kadınlarda en sık görülen kanser türü %24,1 ile meme kanseridir.

Hastalık ırksal bir dağılım gösterir. Amerika, Avrupa ve Türkiye'de çok sık görülürken Japonya'da nadirdir (50).

2.4. MEME KANSERİ PATOGENEZİ

Tarama programlarının artmasına, operasyon tekniklerinin gelişmesine ve adjuvan tedavilere rağmen meme kanseri, kadınlarda mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.

Birçok çalışma yapılmasına rağmen meme kanserinin kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Çevresel, üremeye ilgili, hormonal ve genetik özellikler, meme kanseri ile ilgili risk faktörlerini oluşturur (51).

Hücresel malign transformasyon; genetik ve epigenetik değişikliklerin genel hücre kontrol mekanizmasını bozarak kontrol dışı hücre çoğalmasına yol açmasıyla oluşur (52). Ne yazık ki bu karışık karsinogenetik olaylara neden olan spesifik biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar halen tam olarak açıklanamamaktadır. Meme kanseri için de aynı gerçekler halen geçerlidir. Karsinogenez mekanizmasında genetik predispozisyon mutlaka etkilidir, fakat kanserli doku oluşumunda genetik etkilerin nasıl işlev gördüğü konusunda bilgimiz sınırlıdır.

Endojen estrogen fazlalığının anlamlı bir rol oynadığı düşünülmektedir. Normal meme epitelinde estrogen ve progesteron reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Estrogen reseptör-hormon kompleksi nükleusa taşınabilir ve burada hormonlar, hücre bölünmesini sağlayan genleri harekete geçirirler (53).

Histoloji bilimindeki gelişmelerle meme kanseri oluşumunun çoklu basamaklarla gerçekleştiği ve tanımlanmış farklı basamakları sırasıyla izlediği gösterilmiştir (54). Çoğu meme kanseri, şart olmamakla beraber, premalign evrelerden gelişir (atipik hiperplazi - karsinoma in situ - invaziv kanser - metastatik evre) (54). Yine de her zaman bu basit lineer gelişim evresini göstermesi beklenmez, çoklu bağımsız ve değişik fazlardaki tümör bölgeleriyle seyretmesi, bize gelişiminde daha karışık bir modelin de olabileceğini düşündürmektedir. Bir görüş, bu olayın farklı karsinogenetik transformasyonların birikimiyle olabileceğini söylemektedir (54).

2.5. MEME KANSERİNDE ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanserine neden olabilecek risk faktörlerinin sıkça çalışılmış olmasına rağmen hastaların yarısında yaş dışında herhangi bir risk faktörünün saptanamadığı da bilinmektedir. Bu faktörler, düşük ve yüksek risk gruplarına göre ayrılarak özet olarak tablo 1’de sunulmuştur (55-57).

Tablo 1. Meme kanserlerinde risk faktörleri

ETKENLER	Düşük risk	Yüksek risk	Relatif risk
Cins	erkek	kadın	
Yaş	30-34	70-74	>10
Menarş yaşı	>14	<12	3
Oral kontraseptif kullanımı (<45 yaş)	yok	var	1,24
İlk canlı doğum yaşı	<20	>40	3
Emzirme	>6 ay	< 6 ay	2,2
Doğum sayısı	>5	yok	6
Abortus	var	yok	2
Ooferektomi	<35 yaş	yok	
Menopoz yaşı	<45	>55	2
Hormon replasman tedavisi	yok	var	1,35
Beden kitle indeksi (postmenopozal)	<22,9	>35	2
Göğüs bölgesine radyoterapi	yok	var	3
BRCA-1,-2 mutasyonu	yok	var	
Plazma estradiolü	düşük	yüksek	
Meme yoğunluğu	düşük	>%75 dansite	2
Kemik yoğunluğu	düşük	yüksek	
Aile hikayesi			
Birinci derece	yok	var	≥2
İkinci derece	yok	var	1,7
Üçüncü derece	yok	var	
Önceki meme hastalığı			
Atipisiz hiperplazi	yok	var	
Atipik duktal hiperplazi	yok	var	4-5
Atipik lobüler hiperplazi	yok	var	4-5
Lobuler Karsinoma Insitu	yok	var	
Duktal Karsinoma Insitu	yok	var	
İnvaziv meme CA	yok	var	>4
Fiziksel aktivite	düzenli	yok	
Alkol	yok	>3 kadeh/gün	1,3

2.6. MEME KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

2.6.1. Anamnez ve Fizik Muayene

2.6.1.1. Anamnez

Aile öyküsü, kanser yaşının daha erken ve bilateral olmaya eğilimini artırır. Meme kanserli hastalar genellikle orta yaş üzerindedir. Bununla birlikte genç yaşta kliniğe memede kitle, akıntı, subjektif yakınma şikâyeti ile de gelebilirler (58-60).

Anamnezde meme kanseri risk faktörleri de sorgulanmalıdır(Tablo.2) (58). İlk menstruasyon yaşının genç olması ve geç menopoza yaşı ovulatuvar dönemlerin sayısını artırarak meme dokusunun östrojen ve progesterona maruziyet süresini uzattığı ve bunun da meme kanseri riskini artırdığına inanılmaktadır (59). 45 yaş öncesi menopoza girenlerde meme kanseri riskinin 55 yaş sonrası girenlerin yarısı kadar olduğu bildirilmiştir. Uzun süren laktasyonların ovulatuvar dönem sayısını azaltarak koruyucu etki yaptığı varsayılmaktadır (61, 62).

Meme kanserli bir kadında yaşamı boyunca 2. meme kanseri oluşma riski %25-30'dur. Meme koruyucu cerrahi sonrası kalan meme dokusu risk altındadır. Fakat bu risk karşı memede oluşma riski kadar ve her yıl için %0,5-1'dir (63).

Meme kanserinde görülen başlangıç semptomları sıklık sırasına göre tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 2. Meme kanserlerinde başlangıç semptomları

SEMPTOMLAR	GÖRÜLME ORANLARI %
Ağrısız Meme Kitlesi	70
Ağrılı Meme Kitlesi	10
Meme Başı Akıntısı	10
Lokal Ödem	4
Meme Başı Çekintisi	3
Meme Başı Değişikliği	2
Diğer Semptomlar	5

2.6.1.2. Fizik muayene

2.6.1.2.1. Kendi kendine muayene

Mamografinin geniş bir şekilde kullanılmasından önce meme kanserinin %90'ı kadınlar tarafından tespit edilmekte idi (64).

2.6.1.2.2. Memenin fizik muayenesi

Meme kanserinin erken belirlenmesi için Amerikan Kanser Derneği 20-40 yaşlarındaki asemptomatik kadınların her 3 yılda bir, 40 yaşından sonra ise her yıl memenin hekim tarafından fizik muayenesini önermektedir. Premenopozal kadınlar için fizik muayenenin hem yoğunluk, hem de hassasiyet yönünden en uygun olduğu zaman menstruasyondan sonraki haftadır (65-67). Muayenede 1 cm'den küçük lezyonların saptanması zordur. Aksiller lenf nodlarında metastaz varlığında lenf nodları 5mm'den büyüktür. Supraklaviküler lenf nodu metastazı genellikle ileri evre meme kanserlerinde gözlenir (65, 66, 68, 69).

2.6.2. Görüntüleme yöntemleri

2.6.2.1. Ultrasonografi (USG)

USG, kistik ya da solid meme lezyonlarının tanısı için kullanılan bir yöntemdir. Küçük lezyonları göstermede yararlıdır, ancak mikrokalsifikasyonları göstermedeki başarısı sınırlıdır (70). Yapılan çalışmalarda erken evre meme kanseri saptamada mamografinin daha üstün olduğu görüldü (71, 72). USG lezyonların karakterizasyonu, mamografik bulguların ileri değerlendirilmesi, dens memelerde mamografiden daha duyarlı olması, girişimsel işlemlere kılavuzluk etmesi, kolay uygulanabilirliği ve ucuz olması nedeniyle meme görüntülemesinde vazgeçilmez bir tanı aracıdır (Tablo 3)

Laktasyonda, 30 yaş altındaki kadınlarda, palpe edilebilir kitlelerde ve erkek memesini değerlendirmede ilk kullanılan yöntemdir. Uygulayıcıya bağlı olması ve uzun zaman gerektirmesi de yöntemi sınırlayan faktörlerdir.

Mamografik olarak normal görünümlü, dens memelerde yapılan 1862 vakalık bir USG çalışmasında kanser saptanma oranı %0,3 olarak bulunmuştur (73).

Tablo 3. US’de dikkate alınan lezyon özellikleri

LEZYON ÖZELLİĞİ	BENİGN	MALİGN
Şekil	Oval, yuvarlak	Düzensiz, multilobüle
Kenar	Düzgün, keskin kenarlı	İşinsal, düzensiz, belirsiz
Transvers/AP çap oranı	$\geq 1,4$	$<1,4$
Kenar gölgesi (USG)	Var	Yok
Mikrokalsifikasyon	Yok, saçılmış, bölgesel	Küme, segmental, lineer
Posterior ek	Artmış, etkilenmemiş	Azalmış

2.6.2.2. Elastografi

Sonoelastografi, lezyonların sertlik derecesini saptayan ve lezyonun malignite olasılığı hakkında fikir veren invaziv olmayan bir US tekniğidir. Elastografide, uygulanan mekanik basınca karşı longitudinal düzlemde oluşan kompresyon miktarı ölçülerek, lezyonun sertliği hakkında fikir sahibi olunması amaçlanmıştır. Malign tümöral oluşumlar genellikle sert yapıda olup, kompresyona yanıt vermezken, yumuşak karakterdeki normal dokularda ve benign yapılarda kompresyon izlenecektir. Meme sonoelastografide, meme lezyonu ile çevresindeki normal dokunun elastikiyetleri karşılaştırılarak 1 ile 5 arasında skorlanmaktadır. Skorlama yöntemi olarak “Tsukuba skorlama” (Itoh ve Ueno tarafından gerçekleştirilen) yöntemi kullanılmaktadır.

2.6.2.3. Mamografi (MMG)

MMG’nin meme tarama yöntemi olarak kullanılmasıyla meme kanseri mortalitesinde belirgin bir düşme görülmüştür. 40-49 yaş grubundaki kadınlarda

meme kanseri mortalitesinde %15, ≥ 50 yaş gurubunda ise %22 azalma sağlamıştır. MMG'nin meme kanseri tanısında duyarlılığı yüksek (%85-90) olup seçiciliği düşüktür (74). MMG'nin tarama amaçlı kullanıldığından bu yana yanlış negatiflik oranları %10-15 arasında görülmüştür. Bunun en önemli sebebi de dens meme dokusuna sahip hastalardır. Bilinen o ki dens memelerde MMG'nin duyarlılığı yağlı memelere göre %50 düşüktür. Ayrıca dens memeler yüksek meme kanseri gelişme riski ile ilişkilidirler (75, 76). Yaşlı kadınlarda memedeki yağ oranının artması ve fibroglandüler dokunun azalması sebebiyle duyarlılığı daha fazladır.

Tarama MMG'lerinin artmasıyla meme kanserleri daha erken tespit edilebilmekte ve buna bağlı olarak ta hastalar için daha iyi sonuçlar alınabilmektedir (77). Tarama mamografisi ile saptanmış kitle, mikrokalsifikasyon, parankim distorsiyonu ve asimetrik yapılar gibi şüpheli lezyonların histopatolojik tanısı gereklidir (78).

Kalsifikasyonlar MMG'lerde sık rastlanılan bulgulardır ve çoğu benign özelliktedir. MMG meme kanseri ile ilişkili mikrokalsifikasyonların tespitinde çok hassas bir yöntemdir (77). Duktal mikrokalsifikasyonlar sıklıkla terminal duktuslarda oluşurlar. Malignite potansiyelleri daha fazladır (65, 79). Meme malignensilerinde görülen kalsifikasyonlar genellikle 0,5 mm den daha küçüktür. Genellikle 1-2 cc hacimde görülen 5 veya daha fazla mikrokalsifikasyon olması malignite lehinedir. Buna "küme mikrokalsifikasyon" adı verilir.

Klinik muayene ile palpe edilemeyen ancak MMG ile saptanan lezyonların standart bir şekilde tanımlanması için Amerikan Radyoloji Koleji tarafından meme görüntüleme, raporlama ve veri sistemi (Breast Imaging Reporting and Data System; BI-RADS) geliştirilmiştir. Bu sınıflama kalsifikasyonlar yanında MMG'de izlenen kitlelerin görünüm özelliklerini de bir arada değerlendirmekte ve olası malignite risklerini 6 grupta belirtmektedir (80). İnvaziv kanserler genellikle düzensiz sınırlı, spiküler kenarlı ve yüksek dansiteli kitleler olarak görülürler. BIRADS 5 olarak tanımlanan bu lezyonlara mutlaka histopatolojik değerlendirme gerekmektedir. Kalsifikasyonsuz spiküle kitleler sıklıkla invaziv duktal karsinom evre 1 ve 2 ile birliktedir (81) (Tablo 4).

Tablo 4. Mamografi de BI-RADS sınıflaması

BI-RADS SINIFLAMASI

Tamamlanmamış değerlendirme	
Kategori 0	Ek incelemelere ve/veya önceki mamogramlara gereksinim vardır. Bu durum hemen her zaman tarama mamografilerinde ortaya çıkmaktadır.
Tamamlanmış değerlendirme	
Kategori 1	Negatif. Memeler simetrik; herhangi bir kitle, yapısal bozukluk veya kuşku kalsifikasyon yoktur
Kategori 2	Benign Bulgular Negatif bir mamografidir. Malignite kuşku olan hiçbir bulgu yoktur.
Kategori 3	Benign Olma Olasılığı Yüksek Bulgu- Kısa aralıklarla takip önerilir. Bu kategoride değerlendirilen bulgunun malign olma olasılığının çok düşüktür. (<%2) Bu kategorideki bir lezyon kısa aralıklarla (6 aylık) uzun dönemde (2 yıl ya da daha uzun) stabilitesi kanıtlanıncaya kadar takip edilmelidir. Bu grup lezyonlarda bazen klinik veya hastaya bağlı nedenlerle takip yerine biyopsi de tercih edilebilir.
Kategori 4	Kuşku Bulgu- Biyopsi önerilir. Bu lezyonlar, kanserin karakteristik özelliklerini taşımazlar ancak malign olma olasılıkları kategori 3'den fazladır. Bu kategori bazı merkezlerde, malign olma olasılıklarına göre 4A, 4B, 4C olarak alt gruplara ayrılarak kullanılmaktadır.
Kategori 5	Büyük Olasılıkla Malign Lezyon- Biyopsi ve uygun yaklaşım yapılmalıdır. Bu lezyonların malign çıkma olasılığı çok yüksektir (>%95). Biyopsi ile histolojik tanı basamağı ayrı olarak yapılabileceği gibi, frozen ile çalışarak doğrudan ameliyat planlanabilir. (80, 82)
Kategori 6	Bilinen malignite-Bu kategori, biyopsi ile malignite tanısı konmuş ve kesin tedavi öncesi inceleme yapılacak hastalar için kullanılır (80)

2.6.2.4. Galaktografi

Galaktografi, kontrast madde ile laktiferöz sinüslerin değerlendirilmesini sağlar. Duktus kontrastla doldurulduktan sonra kraniokaudal ve mediolateral yönlerinde mamografi çekilir (83).

Galaktografi endikasyonları:

- 1) Spontan seröz (kahverengi yeşil) akıntı,
- 2) Genellikle tek taraflı, tek ya da birkaç duktustan gelen akıntı,
- 3) Kanlı akıntı,
- 4) Sitolojik bulguları olan akıntı.

2.6.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Günümüzde Meme MRG, yüksek risk grubu hastalarda MMG'ye ek olarak kullanılmaktadır. *American Cancer Society* ve *European Society of Breast Imaging* tarafından; mamografinin duyarlılığını düşüren dens memelerde, BRCA gen mutasyonu olan hastalarda, hayatı boyunca %20 ve üzerinde meme kanserine yakalanma riski olan kadınlarda MRG kullanımı önerilmektedir (84, 85).

İnvaziv tümörlerin tespitinde konvansiyonel MMG ve USG'ye göre daha sensitiftir ve sensitivitesi neredeyse %100'e yaklaşmaktadır (82). MRG, daha çok konvansiyonel tarama yöntemlerinde malignite şüphesi olan lezyonlarda, meme protezli hastaların değerlendirilmesinde, meme koruyucu cerrahi yapılan hastaların takibinde ve bilinen meme kanserli hastaların multisentrisitesinin ya da diğer memenin preoperatif değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (64). Bu avantajlarına rağmen pahalı olması, yanlış pozitiflik oranının yüksek olması nedeni ile orta riskli kadınlarda tarama amaçlı kullanımı önerilmemektedir (64).

2.6.2.6. Sintigrafi

Meme kanseri teşhisinde farklı radyonüklid maddeler kullanılarak yapılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.

2.6.2.6.1. Tc 99 m MDP (Metilen di fosfonat) meme sintigrafisi

Memenin yanı sıra kemik metastazı taramasında kullanılan bir yöntemdir (86).

2.6.2.6.2. Tl 201 klorid meme sintigrafisi

Talyum 201 hepatosellüler karsinom, lenfoma, glioma, tiroid karsinomu, paratiroid adenomu, meme kanseri ve kaposi sarkomunda da tutulum göstermektedir (86).

2.6.2.6.3. Galyum 67 sitrat meme sintigrafisi

Asimetrik veya tek taraflı Ga 67 tutulumu patolojik bir lezyonu göstermekte olup bilateral simetrik tutulum normal olarak yorumlanmaktadır (86).

2.6.2.6.4. Somatostatin reseptör sintigrafisi

İşaretli somatostatin analogları nöroendokrin tümörler ve somatostatin reseptörü pozitif tümörlerin taranmasında kullanılmaktadır (86).

2.6.2.6.5. Tc 99m-MIBI (metoksi izobütil izonitril) meme sintigrafisi

Mamografi ile karşılaştırıldığında Tc 99m MIBI meme sintigrafisinin sensitivitesinin mamografiden %10 ve spesifitesinin ise %45 daha iyi olduğu gösterilmiştir (86).

2.6.3. Biyopsi

Meme kanserinin kesin tanısı ancak biyopsi ile konur.

- 1) Memede palpe edilen her kitle (kist hariç),
- 2) Uygun tedaviye rağmen 15 gün içinde iyileşmeyen meme başı ve areoladaki ekzamatiform lezyon, erezyon ve ülserasyonlar,
- 3) Akut mastit belirtisi veren gebe ya da laktasyonda olmayan kadınlarda 10 günlük antibiyotik tedavisinden sonra iyileşme olmaması durumu,
- 4) Meme apsesi tanısı ile girişim yapılmış gebe ya da laktasyonda olmayan kadınlarda apse mevcutsa apse duvarından, apse yoksa deri ve meme dokusundan,
- 5) Meme apsesi belirtisi veren laktasyondaki kadınlarda apseye rastlanılmaması durumunda,

- 6) Mamografi ile gösterilen tüm şüpheli lezyonlarda,
- 7) Meme kisti aspirasyonunda kist sıvısında beklemiş kanın olması ya da sıvının tipik kist sıvısı olmaması halinde,
- 8) Aynı kistin boşaltıldıktan sonra iki kez daha dolması durumunda,
- 9) Aspire edilen kistin yerinde bir yoğunluk kalmışsa ve bu yoğunluk üç hafta sonra yapılan kontrolde hala devam ediyorsa,
- 10) Fizik muayenede şüphe uyandıran bulgulara (cilt retraksiyonu, portakal kabuğu görünümü, areolada ekzema) biyopsi endikasyonu vardır (87, 88).

2.6.3.1. Doğrudan yayma

Doğrudan yayma yöntemi, meme hastalıkları pratiğinde genellikle MB akıntısı ve Paget hastalığında kullanılır.

2.6.3.2. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

İİAB'nin en önemli sakıncası yanlış negatiflik oranının %15-20 gibi yüksek oluşudur. Negatif sonuçlar klinik ve mamografik bulgularla yeniden irdelenerek İİAB tekrarlanmalı ve gerekirse açık biyopsi yapmaktan kaçınılmamalıdır. İİAB'nin yanlış pozitif sonucu hemen hemen sıfırdır (87).

- 1) Benign lezyonlarda spesifik tanı elde edilememesi,
- 2) Malign lezyonlarda ise insitu-invaziv kanser ayrımı ve evreleme yapılamaması,
- 3) Reseptör durumu ve onkogenlerin çoğunlukla belirlenememesi,
- 4) Yetersiz ve yalancı negatif tanı oranlarının yüksek olması önemli dezavantajlarıdır (82-85).

Memenin kistik kitleleri için uygulanan İİAB bazen hem tanı hem tedavi imkânı sunar. Aspire edilen kist sıvısı berrak yeşilimsi renkteyse basit kiste işaret

eder ve aspirasyon sonunda kitle yok olursa tedavi de uygulanmış olur, bu durumda sıvının patolojiye gönderilmesine gerek yoktur. Kanlı veya kan ile karışmış kist sıvıları meme kanseri açısından şüphelidir, kitle genellikle kaybolmaz ve sıvı mutlaka patolojiye gönderilmelidir. Cerahtlı akıntılar sıklıkla apse varlığının kanıtıdır ve drenaj gerekebilir. Süt içeren aspirasyon sıvıları genellikle emziren veya gebe kadınlarda retansiyon süt kistlerini akla getirir (89).

2.6.3.3. Kesici iğne biyopsisi (Trucut = Core biyopsi)

İİAB'de hücre alındığından materyal sitolojik yöntemlerle incelenir ve sitolojik tanı konur. Kesici iğne biyopsilerinde ise doku parçası alındığından histolojik yöntemlerle tanı konur (88). Meme kitlelerinde doğru tanı şansı %98 seviyelerinde rapor edilmektedir. Bu yöntemde de, İİAB'de olduğu gibi negatif sonuçlar malignite riskini ortadan kaldırmaz. Reseptör tayinleri ve insitu-invaziv ayırımı da bu yöntemle daha kolay ve güvenilirdir. Gerek İİAB, gerekse Trucut biyopsi incelemelerinde “atipik hücreler” veya “şüpheli” sonuçlarıyla karşılaşıldığında en güvenli seçenek açık biyopsi yapmaktır(89).

2.6.3.4. İnsizyonel biyopsi

Memede yer alan büyük lezyonlarda, tanıya varmak için, cerrahi yöntemle kitleden yeterli doku parçasının alınmasıdır. Daha çok lokal ileri evre meme kanseri olgularında gerekli olur. İnflamatuar kanser düşünülen durumlarda deriyi de içine alarak yapılacak insizyonel biyopsi, başvurulacak tek yöntemdir (89).

2.6.3.5. Eksizyonel biyopsi

Meme içerisindeki lezyonun tümü ile çıkarılması esasına dayanır. Eksizyonel biyopsi selim çıkan lezyonlarda tedaviyi de beraberinde getirirken tümör düşünülüp meme koruyucu ameliyatı planlanan hastalarda da meme için yapılacak işlemin

bitirilmiş olmasını sağlar. Tümör düşünülen ve meme koruyucu cerrahi planlanan hastaların eksizyonel biyopsilerinde lezyon, etrafında makroskopik olarak selim görülen bir santimetrelik meme dokusu ile birlikte çıkarılmalıdır (89).

2.6.3.6. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

1990'lı yılların sonlarından beri sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) aksiller lenf nodu durumunu belirleyerek erken meme kanserinde evreleme için standart yöntem haline gelmiştir. Sentinel lenf nodu, organın lenfatik dolaşımının ilk uğradığı lenf nodudur. Birçok çalışma göstermiştir ki SLNB, aksiller lenf nodu durumunu öngörmede yüksek doğruluk oranına sahiptir (90).

SLNB iki şekilde yapılmaktadır. Birinci yöntem radyonüklid madde enjeksiyonu ile sentinel lenf nodu işaretlenmesi ve gamma prob kullanılarak lenf nodu biyopsisi yapılarak uygulanır. İkinci yöntem; isosulfan blue denilen bir mavi boya ile yapılmaktadır. Enjeksiyon areolaya ve areola üst dış kenarına subkutan olarak ve kitle içine de yapılır. Daha sonra aksiller insizyon yapıp boyanan lenfatikler takip edilerek boyanmış haldeki sentinel lenf nodu bulunur. Patolojiye gönderilir. Sonuç olarak lenf nodunda tutulum varsa aksiller diseksiyon yapılır. Eğer lenf nodunda kanser saptanmazsa aksiller diseksiyon yapılmaz.

Meme kanserli hastalarda ALND'nin, seroma, yara yeri enfeksiyonu, parestezi, sinir yaralanması, omuz hareketlerinde sınırlanma, kol ödemi ve kötü kozmetik sonuç gibi yüksek morbiditeye sahip olduğu bilinmektedir. SLNB, aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastaları aksiller diseksiyondan koruyup, cerrahinin morbiditesinde önemli ölçüde azalma sağlamıştır. SLNB'de %3-5 oranında yalancı negatiflik oranı kabul edilebilir bir değerdir.

Daha önce meme cerrahisi geçiren, açık biyopsi yapılan hastalarda sentinel lenf nodunu bulmak mümkün olmayabilir. Klinik olarak aksiller lenfadenopatisi olan hastalarda da SLNB önerilmemektedir. Klinik olarak aksillası negatif olan, T1-T2 tümörlü hastalara uygulanması doğru bir yaklaşımdır.

2.6.3.7. Tel İşaretli Meme Biyopsisi

Palpe edilemeyen şüpheli meme lezyonlarında; lezyonun tamamı ve az miktarda normal meme dokusu çıkarmak amacıyla lezyonun özelliğine göre USG veya MMG eşliğinde tel ile işaretleme ve ardından ameliyathane şartlarında eksizyonel biyopsi yapılmasıdır. Günümüzde nonpalpabl şüpheli meme lezyonları tanısında yaygın olarak kullanılır. Yöntem benign lezyonlarda tedavinin tamamını sağlarken malign lezyonlarda da tedavinin bir kısmını oluşturmaktadır. Bunun yanında özellikle yoğun memelerde teli yerleştirmek zor olabilir (91).

2.7. MEME MALİGN LEZYONLARI

2.7.1. Karsinoma İn Situ (92-94)

2.7.1.1. Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)

Terminal duktus lobüler birimlerinden köken alır ve sadece kadın memesinde gelişir. Büyük ancak normal nükleer / sitoplazma oranına sahip kanser hücrelerinin terminal duktus lobüler birimlerinde distorsiyon ve distansiyon yaratması ile karakterizedir. Tanı genellikle rastlantısal olarak konur. 44-47 yaş arasında sık görülür. LKİS'li kadınların %25-35'inde invaziv meme kanseri gelişir. İnvaziv lobüler kanser, LKİS odağının hangi memede olduğundan bağımsız olarak herhangi bir memede gelişebilir. LKİS öyküsü olan kadınlarda gelişen invaziv kanserlerin %65'i lobüler değil duktal karsinomlardır. Bu nedenle LKİS meme kanseri için anatomik öncül değil, kanser riskinde artışın bir göstergesidir.

2.7.1.2. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

Mamografinin yaygın bir şekilde kullanılmasından önce, meme kanseri tanısı fizik muayene ile konuyordu. O zamanlar in situ kanserler tüm meme kanserlerinin %6'sından azını oluşturuyor ve 2:1 oranında LKİS tanısı, DKİS tanısına göre daha

çok konuyordu. Ancak mamografi taraması popüler hale gelince in situ kanser insidansında 14 kat artış oldu (%45) ve 2:1 oranında DKİS tanısı LKİS'ye göre daha sık konur oldu.

DKİS esas olarak kadın memesinde gelişirken erkek meme kanserlerinin de %5'inden sorumludur. Yayınlanmış serilerde tüm biyopsi doku örneklerinde %7'lik bir saptanma sıklığı görülmektedir. İntraduktal karsinom terimi sıklıkla invaziv bir kansere ilerleme riski yüksek olan DKİS için kullanılır.

Histolojik olarak DKİS minor kanalları döşeyen epitelin proliferasyonu ile karakterizedir. Gelişmelerin başlangıcında kanser hücreleri pleomorfizm, mitoz ya da atipi göstermez. Bu da erken evrede DKİS'nin benign hiperplaziden ayırt edilmesini zorlaştırır. Papiller büyüme sonuçta duktus lümeniyle birleşerek onu doldurur, dolayısıyla sadece atipik kanser hücreleri arasında hiperkromazi ve polarite kaybı gösteren dağınık, yuvarlak alanlar kalır(kribriform büyüme paterni). Sonunda sık bölünen pleomorfik kanser hücreleri lümeni tıkar ve duktusların gerilmesine yol açar(solid büyüme paterni). Büyümeye devam eden hücreler kendi neovasküler yapısını kurar ve nekrotik hale gelir (komedo büyüme paterni). Nekroz alanlarında kalsiyum birikimleri olur ki, bu sık görülen bir mamografi özelliğidir.

İnvaziv kanserler genellikle DKİS'nin başlangıçta saptandığı aynı kadranda, aynı taraftaki memede görülür. Bu da DKİS'nin invaziv meme kanserinin anatomik öncüsü olduğunu düşündürmektedir.

2.7.2. İnvaziv Karsinoma

2.7.2.1. Duktal Karsinoma

İnvaziv meme kanserlerinin %60-80'ini oluşturan tümörlerdir. Özel hücre tipi ile tanımlanmamış bu tümörler terminal duktal yapılardan köken almışlardır. Bu tip tümörlerde DKİS sık izlenen bir bulgu olmasına karşın invaziv duktal karsinomların yaklaşık %30-40'ı MMG'de mikrokalsifikasyon içerir. Görüntüleme yöntemlerinde duktal karsinomların büyük çoğunluğu düzensiz konturlu, nodüler lezyon ya da

spiküler konturlu kitle lezyonu olarak izlenir (95). USG’de sıklıkla lezyon, arkasında akustik gölgelenme gösteren, hipoekoik içyapıda izlenir. Mikrokalsifikasyonlar fokal lezyonun içinde ya da komşuluğunda hiperekojen noktalar olarak izlenirler. Duktal karsinomlar içinde diffüz büyüme paterni gösterenlerde mikrokalsifikasyon olasılığı düşüktür. MMG ve USG ile varlığı saptanamaz. Bu tip vakaların tanısında MRG önerilmektedir (96).

İnvaziv duktal karsinomlar diğer özel tip meme kanserilerine göre daha kötü prognozludur. İnvaziv meme kanserlerinin histolojik olarak tanımlanmış özel alt tipleri bulunmasına rağmen patologlar arasında, terminolojide hala anlaşmazlıklar söz konusudur. Raporlamada uyumsuzluk olsa da özel tip meme karsinomlarının 5 yıllık sağ kalım oranları, invaziv duktal karsinoma göre daha iyidir (97).

2.7.2.2. Lobüler Karsinoma

Tüm meme kanserleri arasında ikinci sıklıkta görülür. Sıklıkla diffüz büyüme paterni ya da yapısal distorsiyon oluşturarak büyürler. Histolojik olarak genellikle LKİS alanları taşırlar. İnvaziv lobüler karsinoma genellikle mikrokalsifikasyon içermez. Fakat nadiren LKİS alanları komşuluğunda bulunan DKİS alanlarında mikrokalsifikasyon bulunabilir. Genellikle kitle oluşturmadıkları ve fibrozis ile birliktelik göstermedikleri için MMG incelemede görülmezler. Diffüz büyüme paterni gösteren ve olguların çoğunluğunu oluşturan bu grup lezyonlar USG ile de saptanamazlar (96, 98). İnvaziv lobüler karsinoma sıklıkla multisentrik ya da bilateral olarak izlenir. Orta derecede bir prognoza sahiptir. Yaklaşık 5 yıllık sağ kalım %70-80 arasındadır (99).

2.7.2.4. Medüller Karsinoma

Histolojik olarak yüksek sellülarite gösteren bu kanser invaziv duktal karsinomun özel bir alt grubudur. Yaklaşık %3-4 oranında görülmektedir. Medüller

karsinom sıklıkla BRCA 1 gen mutasyonu nedeniyle risk altında olan kadınlarda görülmektedir (100).

Tipik olarak bu tümör düzgün konturludur ancak makro ya da mikrobülasyon gösterebilir. MMG’de yüksek dansiteli ve düzgün konturlu olarak izlenirler. Bu lezyonlar USG’de hipoekoik içyapıda, homojen ve düzgün konturlu olduklarında fibroadenomlardan ayırt etmek zor olabilir. Çok büyük boyutlara ulaştığında santralindeki nekroza bağlı kistik alan ve mikrokalsifikasyon görülebilir (96, 101).

2.7.2.5. Müsinöz Karsinoma

Tüm invaziv meme kanserlerinin %2’sinden sorumlu olup, sıklıkla yaşlı kadınlarda görülen özel tipte meme kanseridir. Bu kanser histolojik olarak düşük dereceli kanser hücrelerinin çevrelediği ekstrasellüler müsin gölcükleri ile tanınır. Müsinöz kanserlerin yaklaşık %66’sında hormon reseptörü pozitifdir. Saf ve miks müsinöz tipleri vardır. Saf tip müsinöz karsinomlarda 10 yıllık sağ kalım %90’larda bildirilmiş olup çok iyi prognozludur (102).

2.7.2.6. Papiller Karsinom

Tüm invaziv meme kanserlerinin %2’sinden sorumludur. Özel tip meme kanseridir. Yaşlı nüfusta daha çok görülmekte olup boyutu genelde küçüktür. Nadiren 3cm’yi bulurlar. Genellikle nodüler büyüme gösterirler. Kist duvarından köken alan papiller karsinomlar, inceleme yöntemlerinde kist duvarında kontur düzensizliği şeklinde görülür (103).

MMG’de medüller ve müsinöz tip kanserlerdeki gibi düzgün sınırlı ve yüksek dansiteli lezyonlar olarak görülür. Bu iki tip karsinomdan farklı olarak sıklıkla mikrokalsifikasyon gösterirler. US’de duktus ya da kist içine doğru büyüme gösteren nodüler lezyonlar olarak görülürler.

2.7.2.7. Tubuler Karsinom

En önemli özel tip meme karsinomu olup, bu tipte metastaz potansiyeli özellikle saf tipinde çok nadirdir (104). Prognozu oldukça iyidir, sıklıkla radyal skar alanlarından kaynaklanır. Histolojik olarak iyi diferansiye parankim benzeri tubullerden oluşur. MMG incelemesinde spiküler konturlu olup büyük fibrotik alanlar ile birliktelik gösterirler. Ayrıca mikrokalsifikasyon izlenebilir.

Diğer daha nadir invaziv karsinoma alt grupları; Kribriform karsinoma, adenoid kistik karsinoma ve skuamoz hücreli karsinoma olarak sayılabilir.

2.7.2.8. Memenin Paget Hastalığı

Memenin Paget hastalığı 100 yıldan uzun süredir tanınmakla birlikte hastalığın doğal olarak meme başı dışına yayılmadığı kabul edilmektedir (105).

Klinik olarak meme derisinde egzematöz değişiklikler mevcuttur. Görüntü yöntemlerinde anormallik saptanmaz. Paget hastalığının tanısı meme başından sürüntü örneği ve biyopsi alınarak konur (106).

2.7.2.9. İnflamatuvar Karsinoma

İnflamatuvar meme karsinomu meme kanserlerinin %3'ünden azını oluşturur. Meme derisinde endurasyona bağlı değişiklikler, eritem ve ödem ile (Peaud'orange) karakterizedir. Deri biyopsilerinde kanser hücrelerinin dermisteki lenfatik alanda olduğu görülür.

Özellikle lokal ileri meme kanserini, lenfatiklerin tutulumuyla birlikte görünüm olarak inflamatuvar meme kanserinden ayırt etmek zordur. İnflamatuvar kanserli kadınların %75'i aksiller lenfadenopatiyle başvururlar ve tanı anında sıklıkla uzak metastazlar mevcuttur.

Tek başına cerrahi veya cerrahi ile birlikte adjuvan radyoterapi uygulamaları kötü sonuçlar vermiştir. Adriamisin içeren bir rejimle neoadjuvan kemoterapi verilmesi olguların %75'inde dramatik bir regresyon sağlayabilir. Neoadjuvan kemoterapi sonrasında kanseri eksize etmek için; mastektomi, modifiye radikal mastektomi ya da radikal mastektomi yapılır. Cerrahi sonrasında da adjuvan kemoterapi ve radyoterapi verilir. Bu multimodal yaklaşım sayesinde 5 yıllık sağ kalım ancak %30'lara çıkmıştır (107).

2.8. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Meme kanserinde tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken diğerleri sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır:

- Tümör çapı
- Aksiller lenf gangliyonu tutulumu
- Histolojik tümör tipi, histolojik grade
- Hormon reseptörleri (Östrojen ve Progesteron reseptörleri)
- Tümör proliferasyon hızı (mitoz sayısı, Timidin işaretleme indeksi, S-faz reaksiyonu, immün histokimyasal işaretleyiciler)
- Moleküler prognostik faktörler (enzimler, cerb- B2, onkosüpresör genler)

Tümör çapı: Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (108). Tümör çapı büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısında da artış söz konusudur. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde

tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır (108). Özellikle aksiller tutulum göstermeyen primer meme tümörlü hastalarda tümörün meme içindeki lokalizasyonu da prognostik önem taşımaktadır. Medial tümörlere göre lateral lokalizasyonlu tümörlerin aksiller metastaz yapma olasılığı daha fazladır. Tümör çapı, tümör dinamiği yanında tanıda gecikmeyi de ifade eder.

Aksiller lenf gangliyonu tutulumu: Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf gangliyonlarının metastaz içerip içermediği, eğer içeriyorsa tutulan lenf gangliyonlarının sayısıdır (35). Hastaların yaşam süreleri ile tutulan nod sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır. Aksilla negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda nüks %71'dir. 13 veya daha fazla sayıda nod pozitifliği nüksü %87'e çıkarmaktadır.

ALNM tümörün büyüklüğü ile de ilgilidir. Tümör çapı büyüdükçe tutulum riski artar. Nodal tutulumun, tümör reseptör durumu ve proliferasyonu ölçümü gibi biyolojik işaretleyicilerden bağımsız olduğu, dolayısıyla tümörün kronolojik yaşı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (109). Histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik gösterge tümörün büyüklüğüdür (35).

Histolojik tümör tipi ve prognoz:

- Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:

Tubuler Karsinom, İnvaziv Kribriform Karsinom, Müsinöz Karsinom, Sekretuar Karsinom,

- Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:

Metaplastik Karsinom, Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom, İnflamatuar Meme Karsinomu, Lipid-rich Karsinom, Meduller Karsinom:

Meme kanserinde hormonal reseptörler ve prognoz: Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) nükleer boyanma yapar. %30'dan fazla boyanma sınır değeri olarak kabul edilir.. Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir. ER ve PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler (110). ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır. ER pozitif tümörlerde, hormon sağaltımına %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal sağaltıma yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (111). ER, evre 1 ve 2 meme kanserlerinde, sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili bulunmuş PR'nün ise sağkalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (111).

Tümör profilerasyon hızı ve prognostik önemi: Tümör profilerasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken (nod negatif) meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilir. Tümör proliferasyon hızının prognostik değerlerini içeren bazı alt başlıkları bulunur. Bunlar mitotik indeks, immünohistokimyasal proliferasyon işaretleyicileri (Cyclin A, Ki-67), S-faz reaksiyonu, Thymidine labeling indeks, Bromodeoxyuridine (BrDu) labeling indeks gibi prognostik faktörlerdir.

Moleküler prognostik faktörler:

c-erb B2 onkoproteini: Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzer. Tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neoplastik hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğunu göstermiştir (112). c-erb B2 pozitifliği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde

karşımıza çıkmaktadır (112). Genel olarak sağkalımda bir azalma ile cerb B2 pozitifliği arasında bir ilişki mevcuttur.

2.9. MEME KANSERİNİN EVRELEMESİ

Meme kanserinde evreleme, tedavi seçeneklerini belirleme ve prognozu değerlendirme açısından büyük önem taşır. Hastalığın anatomik yayılımı esas alınarak, fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerine göre yapılan klinik evrelendirme prognoz hakkında her zaman doğru bilgi vermeyebilir. Çünkü klinik evrelemede tümörün histolojik tipi, grade'i, hormon reseptör durumu gibi prognoz kriterleri bulunmamaktadır. Bu nedenle; çıkarılan spesmene göre patolojik evreleme yapılması, prognozun belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Steinthal 1905'te bugünkü kriterlerimize uygun ilk klinik evrelemeyi yaptı. Klinik değerlendirmeye dayalı bu sınıflama invaziv ve noninvaziv tümörleri ayıramaması ve erken evre kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini göz ardı ettiği için eleştirilmiştir. Bundan dolayı 1960'lardan itibaren standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için; tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz durumlarını belirten TNM sistemi kullanılmaya başlanmıştır (7, 8, 113).

2.9.1. TNM EVRELEME SİSTEMİ (Tablo.)

2.9.1.1. Tümör Boyutu (T)

Fizik muayene, mamografi ve USG ile primer tümör değerlendirilmesi yapılabilir. Ancak gerek fizik muayenede saptanan tümör çapı gerek MMG'de ölçülen tümör çapının patolojideki tümör çapının aynı olma düşüktür ve patolojik evrelemenin hastanın takip ve tedavisinde ne kadar önemli olduğunun göstergesidir.

2.9.1.2. Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)

Meme kanserinde tutulan aksiller lenf nodu sayısı prognozu belirleyen en önemli faktördür. Aksiller lenf nodu negatif olanlarda 10 yıllık sağkalım oranı %65 iken, 4 veya daha fazla lenf nodunda metastaz olması halinde bu oran %15'tir.

Son yıllarda sentinel lenf nodu örnekleme yaygınlaşmıştır. Sentinel lenf nodunun durumuna göre hastalar gereksiz aksiller diseksiyondan ve bunun morbid sonuçlarından korunmuş olmaktadır.

2.9.1.3. Metastaz (M)

Meme kanseri saptanan hastanın klinik evrelemesinde uzak metastaz aranmasının nasıl yapılacağı konusunda fikir birliği yoktur. Tek noktada, invaziv olmayan tümörlerde uzak metastaz aranmasının gereksiz olduğu konusunda yaygın görüş vardır. En sık kemik metastazları bulunmaktadır. Pratik olarak klinikte kemik sintigrafisi ve abdomen USG sıklıkla kullanılmakla birlikte, PET CT kullanımı da yaygınlaşmıştır.

2.9.1.4. AJCC (American Joint Comission on Cancer) Kanser Evreleme Sistemi (7)

2.9.1.4.1. Primer Tümör Boyutu (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümöre ait bulgular yok

Tis: İn situ karsinom, intraduktal karsinom, lobüler karsinoma in situ ya da tümörsüz meme başının Paget Hastalığı

T1: Tümör çapı 0-2 cm arasında

T1mic: Mikroinvazyon, tümör 0, 1 cm'den küçük

T1a: Tümör 0, 1-0, 5 cm arasında

T1b: Tümör 0, 5-1cm arasında

T1c: Tümör 1-2 cm arasında

T2: Tümör 2-5 cm arasında

T3: Tümör 5cm'den büyük

T4: Herhangi bir boyuttaki tümörde;

T4a:Göğüs duvarına yayılım

T4b:Meme derisinde ödem (Peud'orange dâhil), cilt ülserasyonu ya da ipsilateral memede sınırlı satellit cilt nodülleri

T4c: T4a+T4b

T4d: İnflamatuvar meme kanseri

2.9.1.4.2. Bölgesel Lenf Nodları(Klinik) (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemeyen. (ör: önceden çıkarılmış.)

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral aksiller lenf nodunda metastaz varlığı, lenf nodları fiks değil

N2: İpsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz, lenf nodları birbirlerine ve diğer yapılara yapışık veya klinik olarak aşikâr aksiller lenf nodu metastazı yokken ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı

N2a: İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı, lenf nodları birbirlerine ve diğer yapılara yapışık.

N2b: Klinik olarak aşikâr lenf nodu metastazı yokken, ipsilateral aşikâr internal mammarian lenf nodu metastazı.

N3: Aksiller lenf nodu tutulumu ile birlikte veya yalnız ipsilateral infraklavikuler lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belli olan ipsilateral internal mammarian lenf nodları ve belirgin aksiller lenf nodu metastazı; Veya

internal mammarian lenf nodu tutulumu veya aksiller lenf nodu tutulumu ile birlikte ipsilateral supraklavikular lenf nodu tutulumu veya tek başına supraklavikular lenf nodu tutulumu.

2.9.1.4.3. Bölgesel Lenf Nodları (Patolojik) (pN)

pNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemeyen

pN1: 1-3 ALNM ve / veya klinik olarak belirgin olmayan internal mammarian lenf nodu metastazı

pN1a: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b: Klinik olarak belli olmayan ancak sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammarian lenf nodlarında saptanan mikroskopik hastalık.

pN1c: 1-3 ALNM ve/veya sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan internal mammarian lenf nodlarında mikroskopik hastalık, klinik olarak belirgin değil.

pN2: 4-9 ALNM veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak belirgin internal mammarian lenf nodları

pN2a: 4-9 ALNM olup, tümör depozitlerinin en az birisi 2mm'den büyük

pN2b: ALNM yokken klinik olarak belirgin internal mammarian lenf nodu metastazı

pN3: 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikuler lenf nodlarında veya bir veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği durumunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian lenf nodunda veya internal mammarian lenf nodlarında negatif mikroskopik metastaz varlığında 3'ten fazla aksiller lenf nodunda veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

pN3a: 10 ve daha fazla aksiler lenf nodunda metastaz (tümör depozitlerinden en az biri 2mm'den büyük) veya infraklavikuler lenf nodlarında metastaz.

pN3b: 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği durumunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz veya 3'ten fazla aksiller lenf nodunda ve sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan internal mammarian lenf nodunda mikroskopik hastalık, klinik olarak belirgin değil.

pN3c: İpsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz.

2.9.1.4.4. Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemeyen

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 5: TNM Evre Gruplamaları

EVRELER	TÜMÖR	LENF NODU	METASTAZ
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1	T1	N0	M0
EVRE 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
EVRE 3A	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
EVRE 3B	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
EVRE 3C	T (Herhangi)	N3	M0
EVRE 4	T (Herhangi)	N (Herhangi)	M1

2.10. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

2.10.1. Radikal Mastektomi

RM lokal ve bölgesel kontrolde etkili olmasına karşın ciddi biçimde fiziksel bozukluklara sebep olmaktadır. Girişim, tüm meme dokusu, m. pektoralis major, minor ve aksiller dokunun çıkarılması esasına dayanır. Günümüzde erkek meme kanserleri yanında bazı kliniklerce m.pektoralis majore infiltrate karsinomlarda önerilmektedir. Ancak RM'nin morbiditesinin yüksekliği nedeniyle böyle tümörlerde bile tümörlü doku ile birlikte etrafından kas dokusu da eksize edilerek MRM biçiminde etkin tedavi yapılabileceği belirtilmektedir (114).

2.10.2. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)

İlk kez 1948'de Patey ve Dyson tarafından yapılmıştır (16). Tüm meme dokusu, m.pektoralis major'un fasiası, m.pektoralis minor ve koltukaltı lenf dokusu çıkarılır. Auchincloss ve Madden m.pektoralis minor'u bırakarak bu yöntemi modifiye etmişlerdir. Bu yeni girişim simple mastektomi (SM) ve ALND olarak da tanımlanmaktadır. Rekonstrüksiyon için uygun olması, morbiditenin düşük olması, kozmetik yönden iyi sonuçlar vermesi, ameliyat süresinin kısa olması ve survi yönünden diğer radikal girişimlerle eşdeğer olması MRM'yi popülerize etmiştir.

- 1) Evre I-II tümörler,
- 2) Evre III tümörler (ancak m.pektoralis major'e fikse olmayan ve kitlesel aksiller metastazı olmayanlarda),
- 3) Değişik kadrarlarda hastalığın mamografik olarak saptanması durumları,
- 4) Konservatif tedavi ile emniyetli sınır sağlanamayan lezyonlar,
- 5) Büyük tümör, ancak küçük memeye sahip olanlar,
- 6) Hastanın tercih etmesi durumu,

- 7) Gerek tümör büyüklüğü, gerekse lokalizasyon bakımından, tümör çıkarıldıktan sonra kozmetik yönden uygun şeklin sağlanamaması durumu,
- 8) Tümörün yaygın intraduktal komponenti olması,
- 9) Postoperatif dönemde hastayı takip etme zorluğunun olması,
- 10) Radyoterapiye kontrendike bir durumun olması (hamilelik, ileri akciğer hastalığı),
- 11) Tümörün 5 cm'den büyük olması,
- 12) Memeye daha önceden radyoterapi yapılmış olması,
- 13) Ciddi kollajen bir hastalığın varlığı,
- 14) Multifokal, multisentrik lezyonların olması ve mamografide diffüz mikro kalsifikasyonların bulunması hallerinde MRM yapılabilir.

2.10.3. Basit (Simple) mastektomi (SM)

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

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

SM, MRM'den ALND'nun yapılmaması ile ayrılmaktadır. Genel kanı, ALND'un survi üzerine bir etkisi olmadığı, ancak tümörün evresinin tayini yanında prognostik faktör olarak kullanılabileceği yönündedir. Crile gibi bazı yazarlar lenf nodlarının yerinde bırakılmasının gerekli olduğunu, bunların metastatik yayılımlara

karşı koyan bir immünolojik bariyer olduğunu belirtmektedir (115). Fischer, pozitif lenf nodlarının uzak metastazlara kaynak olmadığını, ancak uzak metastazların bir belirticisi olduğunu belirtmektedir (116). Ayrıca, SM sırasında klinik olarak koltukaltının negatif olduğu olgularda ileri dönemlerde aksilla pozitif olduğu zaman diseksiyon yapılırken survinin değişmediği gözlenmektedir. DKİS'larda standart tedavi SM olmalıdır. Morbiditesi düşüktür. Özellikle lokal nüks %20'nin altındadır (117).

2.10.4. Proflaktik mastektomi

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

- 1) Birinci derecede akrabalarının 2 veya daha fazlasında premenopozal dönemde meme kanseri olanlar,
- 2) Birinci derecede akrabası olan birisinde premenopozal dönemde iki tarafta meme ca gelişmesi,
- 3) Biyopsi ile kanıtlanmış atipik duktal veya lobüler hiperplazi,
- 4) Biyopsi sonucu DCİS veya LCİS tespit edilenler,
- 5) Patolojinin lobüler ve multifokal olması durumunda proflaktik mastektomi uygulanabilir.

2.10.5. Kurtarma (Salvage) mastektomisi

Kurtarma mastektomisi daha önce koruyucu tedavi yapılmış hastalarda nüks veya aynı memede yeni kanser geliştiği zaman yapılır. Eğer, ilk tedavide aksiller küraj veya aksillaya radyoterapi uygulanmış ise girişim SM ile sınırlı kalır. Radyoterapi (RT) yapılmış hastalarda girişim yapıldığı zaman genelde yara iyileşmesi ciddi bir sorun oluşturmaz. Koruyucu tedavi yapılan Evre I ve Evre II

tümörlerde 5 yıl içinde nüks %5, Evre III'te ise %23 oranında görülmektedir. Bunların etkin tedavisi mastektomidir. Ancak, memesini kaybetmeyi istemeyen bazı hastalarda tümör 2 cm, mobil ve aksilla negatif ise ikinci bir lokal eksizyon yapılabilir (117).

2.10.6. Tuvalet mastektomi

Ciltte ülsera yol açmış veya açma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini artırmak için uygulanan mastektomidir (53).

2.10.7. Meme koruyucu cerrahi

Başlangıçta tek başına parsiyel mastektomi veya lokal eksizyon ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks oranları genellikle %25 dolayında ve hatta %33-37'lerde gerçekleşmiş ve ancak zamanla geriye kalan memenin ışınlanmasının da gerekli olduğunun anlaşılmasıyla MKC geniş bir uygulama alanına kavuşabilmiştir (66). MKC'nin MRM kadar iyi sonuçlar verdiğini kanıtlayan ve Amerikan Ulusal Kansere Enstitüsü tarafından yürütölen bir çalışma 1995'te yayınlanmıştır (118). Bu ve buna benzer diğer çalışmalar MKC'nin toplam ve hastalıksız sağkalım açısından MRM kadar iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir (119).

2.10.8. Subkutan mastektomi

Multifokal hastalığı olanlarda profilaksi ve kozmetik amacıyla sadece meme dokusunun eksizyonunu hedefleyen bir operasyondur (53).

2.10.9. Mastektomi ile eş zamanlı rekonstrüktif cerrahi

Mastektomi ameliyatı ile birlikte aynı seansta meme rekonstrüksiyonu da bir seçenektir. Bu yöntemin avantajı cerrahi sonrası meme tepciğinin korunuyor

olmasıdır. Ancak önemli olan nokta ise meme rekonstrüksiyonu için onkolojik cerrahi ilkelerinden taviz verilmemesidir.

2.10.10. Diğer rekonstrüktif uygulamalar

Sentetik protezlerle yapılan rekonstrüksiyon, latissimus dorsi flebi ve transversus rektus abdominis myokutan flep (TRAM) örnek olarak gösterilebilir (53).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma T.C.S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi kliniğinde Ocak 2010- Haziran 2013 tarihleri arasında Meme Ca nedeniyle MRM ameliyatı yapılan hastalar prospektif olarak incelenerek yapıldı.

Çalışmanın homojen olması için sadece AJCC'nin TNM evrelemesine göre T2 evre olan İnvaziv Duktal Karsinomlar dâhil edildi. Erkek, preoperatif veya postoperatif uzak organ metastazı bulunan, multisentrik- multifokal olanlar, diğer patolojik alt tipler ve miks tiplere sahip olan, meme koruyucu cerrahi uygulanan, yapılan aksiller diseksiyonda yeterli lenf nodu diseke edilemeyenler, preoperatif radyoterapi, kemoterapi ve /veya hormonoterapi alanlar, eksizyonel biyopsi nedeniyle tümör çapı / hacmi belirlenemeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Geriye kalan 99 kadın hastayla çalışmaya devam edildi. Hastaların tamamına modifiye radikal mastektomi (MRM) operasyonu gerçekleştirildi. Hastalarda level 1 ve 2 aksilla diseksiyonu yapılırken gerekli durumlarda level 3 diseksiyonu da yapıldı. Cerrahi sonrası çıkarılan mastektomi ve aksiller diseksiyon materyallerinin tamamı histo-patolojik değerlendirilme için gönderildi.

Meme hacimleri postoperatif patolojik spesmen fikse edilmeden dereceli kapta sıvı taşıma yöntemiyle ölçüldü. Bu ölçümde patolojik spesmene zarar vermemek için %0,9 NaCl solüsyonu kullanıldı ve aksiller diseksiyon materyali ölçüm harici tutuldu (120).

Tümörler AJCC'nin TNM evrelemesine göre sınıflandırıldı. Tümör boyutları milimetrik cetvelle bir milimetrelik aralıklarla ölçüldü. T evresi invaziv karsinomun en büyük çapı ölçülerek elde edildi.

Tümöre ait üç çap ölçüldü. Ölçümler histolojik preparatlarla da doğrulandı. Tümör hacmi; tümöre ait ölçülen üç çap (a,b,c) ($a \geq b \geq c$) kullanılarak; elipsoid hacmi formülüyle ölçüldü ($V = \pi/6 * (a * b * c)$) ($\pi=3,14$)(121).

Primer tümörün hemotoksilin- eozin boyasıyla değerlendirilip, WHO'nun tümör sınıflandırmasına göre gruplandırıldı. Östrojen ve progesteron reseptör düzeyleri immünohistokimyasal, C-erb 2 düzeyi immünohistokimyasal ya da in situ hibridizasyon ile değerlendirildi. Tümör ve meme hacim oranı hesaplanarak bulundu.

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesi Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulunun 02.01.2013 tarih, 0488 toplantı no. ve 4046 sayılı onayıyla yapılmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunu anlamlı bulunması halinde Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar belirlendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi.

Metastatik LN saptanan ve metastatik LN saptanamayan grupları ayırt etmede klinik ölçümlerin belirleyici olup olmadığı ROC analiziyle eğri altında kalan alan (EAKA) hesaplanarak değerlendirildi. ROC eğrisinin önemli bulunması halinde duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimum olduğu nokta en iyi kesim noktası olarak kabul edildi. Daha sonra her bir klinik ölçüm için en iyi kesim noktasındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ve tanısal doğruluk oranları hesaplandı.

Metastatik LN saptanan ve metastatik LN saptanamayan grupları ayırt etmede klinik ölçütlerin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi kullanılarak araştırıldı. Ayrıca, metastatik LN saptanamayan grup ile sırasıyla; metastatik LN saptanan Evre I, Evre II ve Evre III gruplarını ayırt etmede klinik ölçütlerin birlikte etkileri ise Çoklu Terimli Lojistik Regresyon analizi kullanılarak araştırıldı. Her bir değişken için Odds Oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

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

4. BULGULAR

Çalışmamıza T.C.S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi kliniğinde Ocak 2010- Haziran 2013 tarihleri arasında T2 Evre Duktal İnvaziv Meme Ca nedeniyle MRM ameliyatı yapılan 99 kadın hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalarda en küçük yaş 26, en büyük yaş 77, yaş ortalaması ise $50,88 \pm 11,87$ idi. Hastaların %48,5'i 50 yaş ve üzeriydi (n = 48).

Tümör; hastaların %57,6'sında sağ (n=57), %42,4'ünde sol (n=42) memede; %56,6'sında üst dış kadran (n=56), %43,4'ünde diğer kadrarlarda (n= 43) yerleşim göstermekteydi.

Hastaların %35,4'ünde aksiller lenf nodu metastazı negatifken (n = 35), %64,6'sında (n = 64) pozitifti. Aksilla diseksiyonu materyalleri incelendiğinde; ortalama 18,8 adet lenf nodu diseke edildiği (median: 18, std.s: 6,989, min = 7, max = 35) ve bu diseke edilen lenf nodlarından ortalama 3,38 adetinin metastatik lenf nodu olduğu (median: 1, std.s:5,120, min = 0, max = 27) saptandı.

Yapılan histo-patolojik değerlendirmeler sonucunda; tümör nükleer grade'i, hastaların %8,1'inde Grade 1 (n =8), %68,7'sinde Grade 2 (n = 68), %23,2'sinde Grade 3 (n =23) bulundu. Östrojen reseptör durumu, hastaların %67,7'sinde pozitif (n = 67), %32,3'ünde negatif (n = 32); progesteron reseptör durumu, hastaların %45,5'inde pozitif (n = 45), %54,5'inde negatif (n = 54) olarak değerlendirildi.

Yine aynı değerlendirmelerde hastaların %25,3'ünde c-Erb B2 reseptörü pozitif (n = 25) değerlendirilirken %74,7'sinde negatif (n = 74) olarak gözlemlendi.

Tablo 6. Çalışmamıza dahil edilen T2 Duktal İnvaziv Meme Ca tanılı hastaların (n= 99) demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Sınıflama	%(n=)
Yaş	≤ 49	%51,5 (n = 51)
	≥ 50	%48,5 (n = 48)
Lateralite	Sağ	%57,6 (n = 57)
	Sol	%42,4 (n = 42)
Tümör Yerleşimi	Üst Dış Kadran	%56,6 (n = 56)
	Diğer Kadranlar	%43,4 (n = 43)
ALN Metastazi	Negatif	%35,4 (n = 35)
	Pozitif	%64,6 (n = 64)
LN Evresi (pN)	0	%35,4 (n = 35)
	1	%32,3 (n = 32)
	2	%22,2 (n = 22)
	3	%10,1 (n = 10)
Tm Nükleer Grade	1	% 8,1 (n = 8)
	2	%68,7 (n = 68)
	3	%23,2 (n = 23)
Östrojen Reseptörü	Pozitif	%67,7 (n = 67)
	Negatif	%32,3 (n = 32)
Progesteron Reseptörü	Pozitif	%45,5 (n = 45)
	Negatif	%54,5 (n = 54)
C-erb B2	Pozitif	%25,3 (n = 25)
	Negatif	%74,7 (n = 74)

Mastektomi materyallerinin ölçümünde; ortalama meme hacmi 693,89 mm³ (median: 655 mm³, min = 180 mm³, max = 1800 mm³) bulundu. Tm en büyük çapı ortalama 3.15 mm olarak gözlemlendi (median: 3 mm, min = 2 mm, max = 5 mm). Ölçülen tm çaplarından “ $V=\pi/6*(a*b*c)$ ” formülüyle elde edilen Tm hacimlerinde ortalama değer 9.58 mm³, median: 6.28 mm³, minimum ve maksimum değerler: 0.63 ve 45,01 olarak bulundu. Bu sonuçlar neticesinde Tm Hacmi (vTm) / Meme Hacmi (vMm) değerleri ortalama: 0,0176 (median: 0,0109, min = 0,0011, max = 0,1329)

Tablo 7. Çalışmamıza dâhil edilen T2 Duktal İnvaziv Meme Ca tanılı hastaların (n=99) özellikleri

	ortalama	ortanca	min	maks
Meme Hacmi (mm³)	693,8	655	180	1800
Tm En Büyük Çapı (mm)	3.15	3	2	5
Tm Hacmi (mm³)	9,58	6,28	0,63	45,01
Tm Hacmi / Meme Hacmi	0,0176	0,0109	0,0011	0,1329

Çalışmamızda tümör yerleşimine göre de değerlendirme yapıldı. Aksillaya olan mesafeye göre tümör yerleşimi üst dış kadran ve diğerleri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Üst dış kadran yerleşimli olguların %67,9'unda (n=38) lef nodu metastazı varken, bu oran diğer kadran yerleşimli olguların %60,5 (n=43) olarak bulundu. Lenf nodu metastazı açısından değerlendirildiğinde üst dış kadran ve diğer kadranlar arasında anlamlı fark bulunmadı. (p-değeri 0,446) Tümörün en büyük çapı üst dış kadranda olgularda diğer kadrana göre anlamlı yüksek bulundu. (p- değeri 0,027; median üst dış kadran: 3,2 mm, median diğer kadrana: 3 mm) Her iki grup tm hacmi açısından değerlendirildiğinde üst dış kadran yerleşimli tümörlerin hacimleri anlamlı yüksek bulundu. (p-değeri: 0,007; median üst dış kadran: 7,3 mm³, median diğer kadrana: 4,7 mm³) Tümör hacmi /meme hacmi oranı da üst dış kadranda diğer kadrana grubuna göre anlamlı daha yüksek değerlerdeydi. (p-değeri: 0,013; median üst dış kadran: 0,013, median diğer kadrana: 0,009)

Tablo 8. Üst Dış ve Diğer Kadrana Göre Olguların Klinik Özellikleri

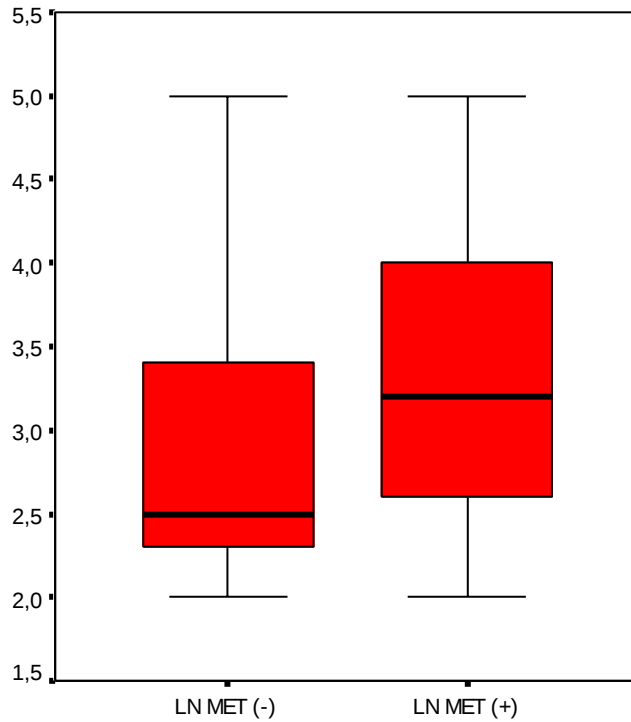
Değişkenler	Üst Dış Kadran (n:56)	Diğer Kadrana (n:43)	p-değeri
LN Metastazı	38 (%67,9)	26 (%60,5)	0,446
Tm En Büyük Çapı	3,2 (2-5)	3 (2-5)	0,027
TM Hacmi	7,3 (1,9-45,0)	4,7 (0,6-36,6)	0,007
TM Hacmi/Meme Hacmi	0,013 (0,003-0,133)	0,009 (0,001-0,058)	0,013

Lenf nodu metastazı pozitif ve lenf nodu metastazı negatif grupları arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. ALNM negatif grup için, Tm en büyük çapı median değeri 2,5 mm (min: 2 mm, maks: 5mm); ALNM pozitif grupta Tm en büyük çapı median değeri 3,2 mm (min: 2 mm, maks: 5mm) bulundu. Tm hacimleri karşılaştırıldığında lenf

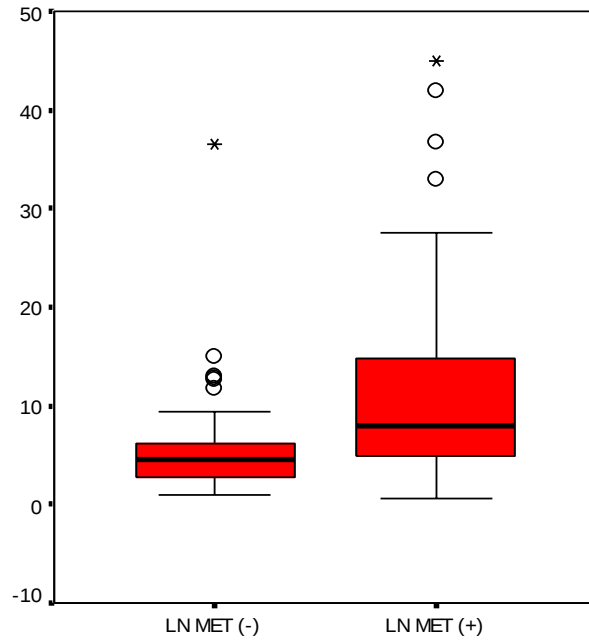
nodu negatif grupta median değeri 4,6 mm³ (min: 1,0 mm³, maks: 36,6 mm³); lenf nodu pozitif grupta median değeri 8,0 mm³ (min: 0,6 mm³, maks: 45,0mm³) bulundu. vTm/vMm oranı değerlendirildiğinde lenf nodu negatif için median değeri 0,009 (min: 0,001, maks: 0,023) bulundu, lenf nodu pozitif grubu için median değeri 0,015 (min: 0,002, maks: 0,133 bulundu.)ALNM pozitif ve negatif grupları karşılaştırıldığında Tm en büyük çapı, tm hacmi, tm hacmi / meme hacmi değerlerinin tümünün anlamlı farklı olduğu görülmüştür. (tm en büyük çapı için p-değeri 0,022, tm hacmi için p-değeri <0,001 ve tm hacmi/meme hacmi için p-değeri <0,001) (Tablo 9) (Şekil 7-9).

Tablo 9. Lenf Nodu Metastazı Saptanan ve Saptanmayan Gruplara Göre Olguların Klinik Ölçümleri

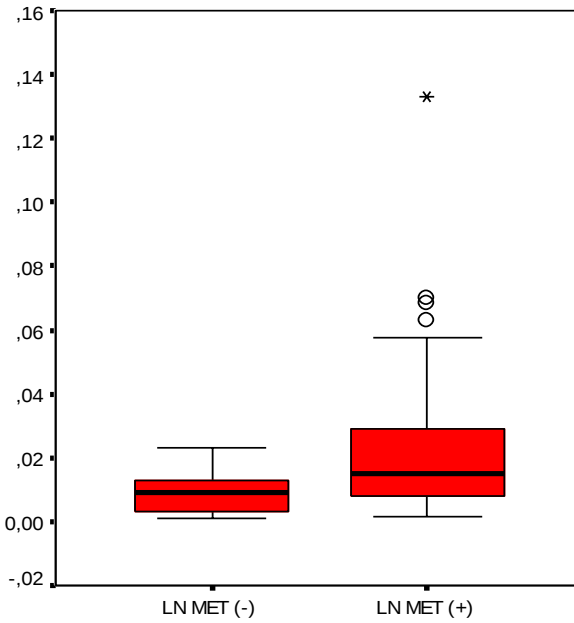
Değişkenler	LN MET (-) (n:35)	LN MET (+) (n:64)	p-değeri
Tm En Büyük Çapı	2,5 (2-5)	3,2 (2-5)	0,022
Tm Hacmi (mm³)	4,6 (1,0-36,6)	8,0 (0,6-45,0)	<0,001
Tm Hacmi/Meme Hacmi	0,009 (0,001-0,023)	0,015 (0,002-0,133)	<0,001



Şekil 7. LN MET (-) ve LN MET (+) Gruplarına Göre Tm En Büyük Çapı



Şekil 8. LN MET (-) ve LN MET (+) Gruplarına Göre TM Hacimleri

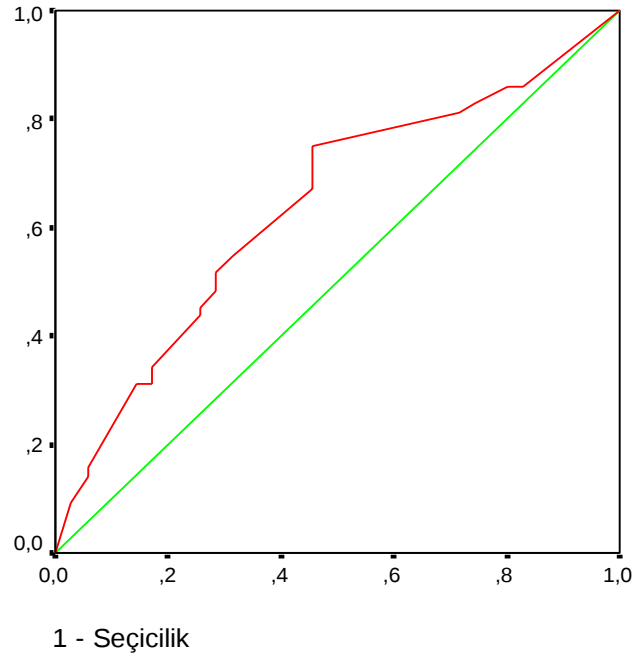


Şekil 9. LN MET (-) ve LN MET (+) Gruplarına Göre TM Hacmi / Meme Hacmi Ölçümleri

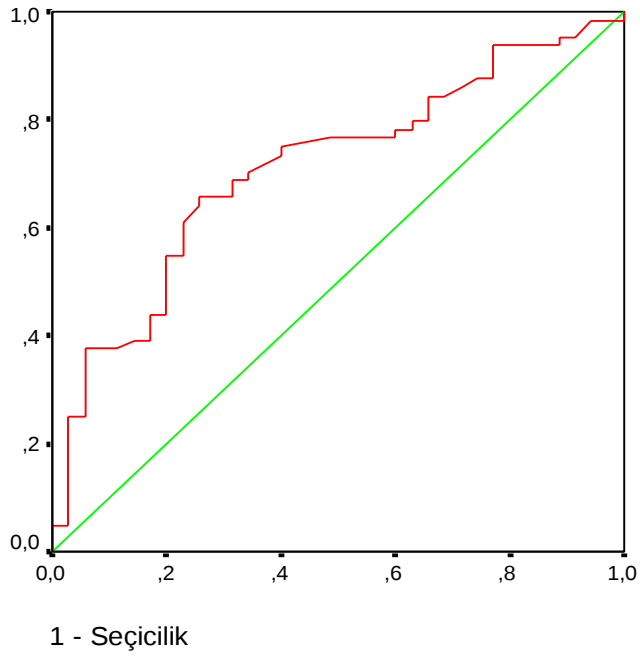
Şekil 7,8,9 için açıklama: Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri, yıldız sembolü ise aşırı değerlere sahip denekleri göstermektedir.

Metastatik LN saptanan ve metastatik LN saptanamayan grupları ayırt etmede klinik ölçümlerin belirleyici olup olmadığı ROC analiziyle eğri altında kalan alan (EAKA) hesaplanarak değerlendirildi. Tm En Büyük Çapı için EAKA: 0.639 (p-değeri 0,022; %95 Güven Aralığı: 0,527-0,752), Tm Hacmi için EAKA: 0,710(p-değeri < 0,001; %95 Güven Aralığı: 0,606-0,814), Tm hacmi/ Meme Hacmi için EAKA: 0,709 (p-değeri < 0,001; %95 Güven Aralığı: 0,608-0,810) olarak bulundu. (Şekil 10-12, Tablo 10)

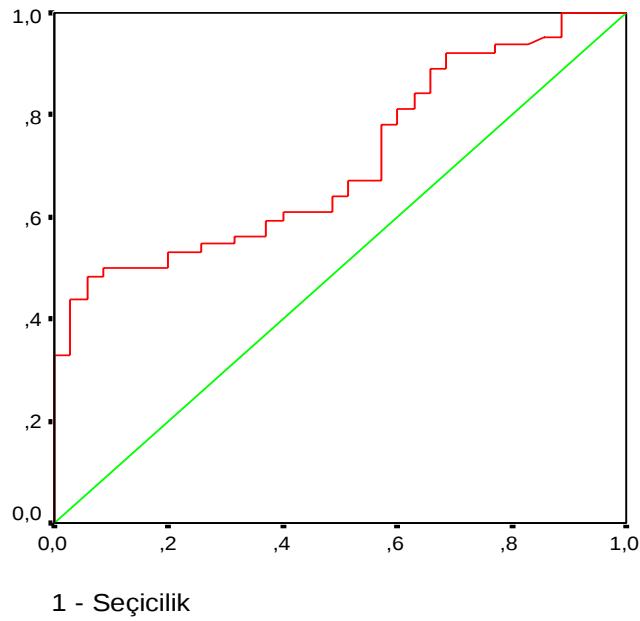
Duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimum olduğu nokta en iyi kesim noktası olarak kabul edildiğinde bu değer; Tm en büyük çapı için > 2,6 mm, vTm için > 5,98 mm³, vTm / vMm oranı için >0,016 olarak saptandı. Daha sonra her bir klinik ölçüm için en iyi kesim noktasındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ve tanısal doğruluk oranları hesaplandı (Tablo 10.) Buna göre; Tm en büyük çapı > 2,6 mm için duyarlılık %75, seçicilik %54.3, pozitif tahmini değer %75, negatif tahmini değer %54,3, tanısal doğruluk %67,7 olarak bulundu. vTm için > 5,98 mm³ için duyarlılık %65,6, seçicilik %74.3, pozitif tahmini değer %82,4, negatif tahmini değer %54.2, tanısal doğruluk %68,7 olarak bulundu. vTm/ vMm oranı > 0,016 için duyarlılık %48,4, seçicilik %94,3, pozitif tahmini değer %93,9, negatif tahmini değer %50, tanısal doğruluk %64,6 olarak bulundu.



Şekil 10. Metastatik LN Olan Grup ile Metastatik LN Olmayan Grubu Ayırt Etmede En Büyük Tümör Çapına İlişkin ROC Eğrisi



Şekil 11. Metastatik LN Olan Grup ile Metastatik LN Olmayan Grubu Ayırt Etmede Tümör Hacmine İlişkin ROC Eğrisi



Şekil 12. Metastatik LN Olan Grup ile Metastatik LN Olmayan Grubu Ayırt Etmede Tümör Hacmi / Meme Hacmi Ölçümlerine İlişkin ROC Eğrisi

Tablo 10. LN Metastazı Saptanan Grup ile LN Metastazı Saptanmayan Grupları Ayırt Etmede Klinik Ölçümlere Ait ROC Analizi Sonuçları ve Tanısal Performans Düzeyleri

Göstergeler	Tanımlar	Tm En Büyük Çapı	TM Hacmi	TM Hacmi/ Meme Hacmi
EAKA		0,639	0,710	0,709
%95 Güven Aralığı		0,527-0,752	0,606-0,814	0,608-0,810
p-değeri		0,022	<0,001	<0,001
En İyi Kesim Noktası		>2,6	>5,98	>0,016
Olgu Sayısı	N	99	99	99
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	48/64 (%75,0)	42/64 (%65,6)	31/64 (%48,4)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	19/35 (%54,3)	26/35 (%74,3)	33/35 (%94,3)
PTD	GP/(GP+YP)	48/64 (%75,0)	42/51 (%82,4)	31/33 (%93,9)
NTD	GN/(YN+GN)	19/35 (%54,3)	26/48 (%54,2)	33/66 (%50,0)
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	67/99 (%67,7)	68/99 (%68,7)	64/99 (%64,6)
p değeri		0,004	<0,001	<0,001

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan, GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Tahmini Değer, NTD: Negatif Tahmini Değer.

LN metastazı saptanan grup ile LN metastazı saptanmayan grupları ayırt etmede klinik ölçümlerin birlikte etkilerinin çoklu değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi sonucunda vTm / vMm oranının p-değeri (0,007) anlamlı bulundu. Tahmini rölatif risk (odds oranı) 9.437, (%95 güven aralığı: 1,866- 47.479) bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. LN Metastazı Saptanan Grup ile LN Metastazı Saptanmayan Grupları Ayırt Etmede Klinik Ölçümlerin Birlikte Etkilerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle İncelenmesi

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
En Büyük TM Çapı >2,6	0,982	0,302	3,190	0,976
TM Hacmi >5,98	2,474	0,710	8,620	0,155
vTm / vMm >0,016	9,437	1,866	47,729	0,007

Klinik ölçümlerin LN evrelerine göre ortancaları değerlendirildi. pN0 için tümör en büyük çapı median değeri 2,5 mm (2 mm-5 mm), tümör hacmi median değeri 4,6 mm³ (1,0 mm³-36,6 mm³), vTm / vMm median değeri 0,009 (0,001-0,023) bulundu. pN1 için tümör en büyük çapı median değeri 3 mm (2 mm-5 mm), tümör hacmi median değeri 6,5 mm³ (1,6 mm³-25,1 mm³), vTm / vMm median değeri 0,008 (0,002-0,037) bulundu. pN2 için tümör en büyük çapı median değeri 3.75 mm (2 mm-5 mm), tümör hacmi median değeri 12,8 mm³ (0,6 mm³-45,0 mm³), vTm / vMm median değeri 0,022 (0,003-0,133) bulundu. pN3 için tümör en büyük çapı median değeri 3,5 mm (2,4 mm-5 mm), tümör hacmi median değeri 14,0 mm³ (4,9 mm³-27,5 mm³), vTm / vMm median değeri 0,034 (0,009-0,068) bulundu. Tümör en büyük çapı (p-değeri=0,015), tümör hacmi (p-değeri < 0,001) ve vTm /vMm oranı (p-değeri < 0,001) patolojik evrelere göre dağılımı anlamlı bulundu. Patolojik lenf nodu evreleri kendi içlerinde değerlendirildiğinde; Tm en büyük çapı, tm hacmi, tm hacmi /meme hacmi oranı için: LN metastazı olmayan grup ile Evre II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01)ve LN metastazı olmayan grup ile Evre III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulundu. Tm en büyük çapı ve tm hacmi /meme hacmi oranı için: Evre I ile Evre II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)bulundu. Tm hacmi için: LN metastazı olmayan grup ile Evre I

arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,042$) bulundu. Tm hacmi /meme hacmi oranı için: Evre I ile Evre III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulundu (Tablo 6).

Tablo 12. Lenf Nodu Metastazı Evresine Göre Olguların Klinik Ölçümleri

Lenf Nodu Metastazı Evresi (pN)	Tm En Büyük Çapı	Tm Hacmi	Tm Hacmi/ Meme Hacmi
Yok	2,5 (2-5) ^{a,b}	4,6 (1,0-36,6) ^{a,b,d}	0,009 (0,001-0,023) ^{a,b}
Evre I	3 (2-5) ^c	6,5 (1,6-25,1) ^{d,e}	0,008 (0,002-0,037) ^{c,e}
Evre II	3,75 (2-5) ^{a,c}	12,8 (0,6-45,0) ^a	0,022 (0,003-0,133) ^{a,c}
Evre III	3,5 (2,4-5) ^b	14,0 (4,9-27,5) ^{b,e}	0,034 (0,009-0,068) ^{b,e}
p-değeri	0,015	<0,001	<0,001

a: LN MET olmayan grup ile Evre II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$), b: LN MET olmayan grup ile Evre III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: Evre I ile Evre II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), d: LN MET olmayan grup ile Evre I arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,042$), e: Evre I ile Evre III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

LN metastazı evresine göre olguların klinik ölçümlerin en iyi kesim noktaları yönünden dağılımı incelenmiş ve anlamlı bulunmuştur. Klinik ölçümler lenf nodu metastazı evresine göre değerlendirildi. Tm en büyük çapı $>2,6$ mm için pN0 hasta sayısı 16 (pN0 hastaların %45,7'i), pN1 hasta sayısı 22 (pN1 hastaların %68,8'i), pN2 hasta sayısı 17 (pN2 hastaların %77,3'ü), pN3 hasta sayısı 9 (pN3 hastaların %90'ı) olarak bulundu. Tm hacmi $>5,98$ mm³ için pN0 hasta sayısı 9 (pN0 hastaların %25,7'i), pN1 hasta sayısı 19 (pN1 hastaların %59,4'ü), pN2 hasta sayısı 14 (pN2 hastaların %63,6'sı), pN3 hasta sayısı 9 (pN3 hastaların %90'ı) olarak bulundu. vTm / vMm oranı $> 0,016$ için pN0 hasta sayısı 2 (pN0 hastaların %5,7'i), pN1 hasta sayısı 9 (pN1 hastaların %28,1'i), pN2 hasta sayısı 14 (pN2 hastaların %63,6'sı), pN3 hasta sayısı 8 (pN3 hastaların %80'ı) olarak bulundu. Tümör en büyük çapının (p-değeri 0,018), tümör hacminin (p- değeri $<0,001$) ve vTm / vMm oranının (p-değeri $<<0,001$) patolojik lenf nodu evrelerine göre dağılımı anlamlı bulundu. Patolojik lenf nodu evrelerine göre kendi içlerinde değerlendirildiğinde; Tm en büyük çapı $>2,6$ mm, tm hacmi $> 5,98$ mm³, vTm / vMm oranı $> 0,016$ için: LN metastazı olmayan grup (pN0)ile Evre II (pN2) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulundu. Tm en büyük çapı $>2,6$ mm, tm hacmi $> 5,98$ mm³, vTm / vMm oranı $> 0,016$ için: LN metastazı olmayan grup (pN0) ile Evre III (pN3)

arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$); tm hacmi $> 5,98 \text{ mm}^3$, vTm / vMm oranı $> 0,016$ için: LN metastazı olmayan grup(pN0) ile Evre I (pN1)arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olduğu görüldü. vTm / vMm oranı $> 0,016$ için: Evre I (pN1) ile Evre II (pN2) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,013$), ve Evre I ile Evre III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,008$) bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Lenf Nodu Metastazı Evresine Göre Olguların Klinik Ölçümler Yönünden Dağılımı

Lenf Nodu Metastazı	En Büyük TM Boyutu $>2,6$	TM Hacmi $>5,98$	TM Hacmi/ Meme Hacmi $>0,016$
Yok (n:35)	16 (%45,7) ^{a,b}	9 (%25,7) ^{a,b,c}	2 (%5,7) ^{a,b,c}
Evre I (n:32)	22 (%68,8)	19 (%59,4) ^c	9 (%28,1) ^{c,d,e}
Evre II (n:22)	17 (%77,3) ^a	14 (%63,6) ^a	14 (%63,6) ^{a,d}
Evre III (n:10)	9 (%90,0) ^b	9 (%90,0) ^b	8 (%80,0) ^{b,e}
p-değeri	0,018	<0,001	<0,001

a: LN MET olmayan grup ile Evre II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: LN MET olmayan grup ile Evre III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: LN MET olmayan grup ile Evre I arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), d: Evre I ile Evre II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,010$), e: Evre I ile Evre III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,008$).

LN metastazı saptanan grup ile sırasıyla; LN metastazı evre I, evre II ve evre III grupları ayırt etmede klinik ölçümlerin birlikte etkilerinin çoklu terimli lojistik regresyon analiziyle incelendi. pN1 için tm en büyük çapı $> 2,6 \text{ mm}$, vTm $>5,98 \text{ mm}^3$ ve vTm / vMm $>0,016$ değerlerindeki olgular anlamlı bulunmadı. pN2 için vTm / vMm oranı $>0,016$ için p-değeri $<0,001$ (odds oranı: 26,439, %95 Güven aralığı: 3,776- 185,723) olarak anlamlı bulundu. pN3 de vTm / vMm oranı $>0,016$ için p-değeri 0,006 (odds oranı: 30,802, %95 Güven aralığı: 2,690- 352,722) olarak anlamlı bulundu (Tablo 14)

Tablo 14. LN Metastazı Saptanan Grup ile Sırasıyla; LN Metastazı Evre I, Evre II ve Evre III Grupları Ayırt Etmede Klinik Ölçümlerin Birlikte Etkilerinin Çoklu Terimli Lojistik Regresyon Analiziyle İncelenmesi

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Evre I				
En Büyük TM Çapı >2,6	0,994	0,262	3,771	0,993
TM Hacmi >5,98	2,975	0,746	11,868	0,123
TM / Meme Hacmi >0,016	3,483	0,603	20,127	0,163
Evre II				
En Büyük TM Çapı >2,6	1,060	0,188	5,986	0,948
TM Hacmi >5,98	1,099	0,178	6,787	0,919
TM / Meme Hacmi >0,016	26,439	3,776	185,123	<0,001
Evre III				
En Büyük TM Çapı >2,6	0,442	0,013	15,469	0,652
TM Hacmi >5,98	9,283	0,317	271,547	0,196
TM / Meme Hacmi >0,016	30,802	2,690	352,722	0,006

5. TARTIŞMA

Kanser günümüzde giderek artan oranlarda görülmektedir. Hastalığın tanısı için daha gelişmiş görüntüleme yöntemleri geliştirilmeye çalışılmakta, tedavisi için daha az morbidite ve daha iyi sağ kalım sonuçlarına sahip modaliteler denenmektedir. Hastalıksız sağkalımı uzatmak, tedavi planlamasını düzenlemek için çeşitli prognostik faktörler gösterilmiştir. Bu amaçla yeni prognostik faktör arayışları da halen devam etmektedir.

Aksiller lenf nodu metastazı (ALNM) varlığı invaziv meme kanserli hastaların prognozunu göstermede ve tedavisinin planlanmasında en önemli faktördür. Bu nedenle preoperatif dönemde ALNM olup olmadığını bilmek gerek tedaviyi gerçekleştiren doktorların, gerekse hastaların ilgisini çekmektedir. Yapılan çalışmalarda; çeşitli klinik, patolojik ve moleküler özelliklerin ALNM ihtimaliyle olan ilişkileri gösterilmiştir (56, 97, 111).

ALNM ihtimalini değerlendirmek için; hastanın yaşı, tümör boyutu, yerleşimi, lenfovasküler invazyon durumu, tümör tipi ve grade'i, östrojen ve progesteron reseptör düzeyleri, multisentrik veya multifokal olması gibi faktörleri içeren çeşitli nomogramlar geliştirilmiştir (122).

Aksiller lenf nodu diseksiyonu komplikasyonları olan bir cerrahi yöntemdir. Bu nedenle günümüzde gelişen tanı ve tedavi yöntemleriyle aksiller lenf nodu diseksiyonundan kaçınma eğilimi ortaya çıkmış ve bu yöntem yerine sentinel lenf nodu incelemesi gittikçe artan oranlarda tercih edilir olmuştur. Ancak Krag ve ark.'nın 2007'de yaptıkları çalışmada 5611 invaziv meme kanserli kadın hasta değerlendirilmiş, SLNB için %9,8 yalancı- negatiflik oranı bulmuşlar (123). Çalışmamızda tümör hacmi / meme hacmi oranını ALNM ile ilişki bulduk ve bu sayede yüksek vTm / vMm oranına sahip hastaların daha fazla oranlarda ALND'na ihtiyaç duyacaklarını gördük. SLNB için hasta seçimleri için çeşitli skrolama

yöntemleri tanımlanmıştır(124, 125). Çalışmamızda; bu skorlamalarda da kullanılan tümör boyutunun, ALNM göstermede, tümör hacmi ya da tümör hacmi /meme hacmi oranına kıyasla daha zayıf kaldığı görüldü. Benzer bulgular literatürde çeşitli çalışmalarda da bulundu (126).

Meme kanserleri üç boyutlu solid kitlelerdir. Çok az bir kısmı gerçek küre biçimlidirler. Wapnir ve ark. 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada 165 invaziv meme kanseri değerlendirilmiş ve tümör hacminin, tümör en büyük çapına kıyasla küçük invaziv meme kanserli olguları evrelemede daha etkin olduğunu belirtmişler (121). Bizde çalışmamızda tümör hacminin, ALNM göstermede daha etkin olduğunu bulduk ($p < 0,001$) ve vTm / vMm oranının ALNM gösterme etkinliğiyle yakın değerlerde bulduk. (ROC; Tm Hacmi EAKA: 0.710, Tm Hacmi/ Meme Hacmi EAKA: 0.709)

Fein ve ark.'nın 1997'de yaptıkları çalışmada evre 1 ve evre 2 meme kanserli 1598 olguyu değerlendirmişler. Tümör boyutu $\leq 5mm$ ve palpable olmayan tümörlerde ALNM pozitifliği insidansını %0 bulmuşlar, aynı boyutlardaki tümörlerden palpe edilebilenlerdeyse ALNM pozitifliğini insidansını %20 olarak bulmuşlardır (127). Çalışmamızda vTm/vMm oranı $>0,016$ olan hastalarda ALNM (+) olma olasılığını anlamlı olarak fazla bulduk (Odds oranı 9.437, p-değeri 0,007). Diğer bir deyişle aynı tümör hacmine sahip olgularda meme hacmi büyüdükçe ALNM ihtimali anlamlı derecede azalmaktadır.

Chao ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada meme kanserli 3192 hasta değerlendirilmiş ve palpe edilebilen meme kanserli olguların lenfatik drenaj ve SLNB'si özellikleri değerlendirilmiştir. Palpable meme kanserli olguların daha genç yaşta oldukları, daha yüksek oranda ALNM pozitif oldukları ve daha yüksek SLNB tanısı değerine sahip oldukları ortaya konulmuştur. Tümörün palpe edilebilir olması, tümör çapından bağımsız olarak, ALNM için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (128). Tümör çapından bağımsız olarak tümörün palpable olmasının ALNM üzerine etkisinin olması metastazın meme boyutuyla alakalı olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda biz de meme boyutunu hacim olarak etkenlerden biri olarak değerlendirdik ancak tümör hacmi /meme hacmi oranını değerlendirerek

tümör hacmini de dışlamadık. Tümör hacmi / meme hacmi oranının, tümörün palpable olmasında etkisinden dolayı çalışmamamızı uyumlu bulduk.

Cunningham ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada ALNM'nin meme kanserinin cilde uzaklığıyla olan ilişkisi 209 T1 ve T2 meme kanserli olguda incelenmiş; ALNM pozitif 26 olgunun tümünde tümörün cilde uzaklığının 14 mm den fazla olduğu bulunmuş. ALNM pozitif ve ALNM negatif olguların cilde uzaklıkları ortalamaları benzer bulunmuş. Palpable tümörlerin cilde uzaklıkları anlamlı olarak daha yakın bulunmuş. ALNM pozitif olguların daha fazla palpable omla eğiliminde olduğu belirtilmiş. Ancak meme hacimleri ölçülmemiş ve tümör boyutunun meme boyutuyla bağıl olarak cilde uzaklığı değiştirebileceği belirtilmiş (129). Yaptığımız çalışmada; tümör dokusunun cilde olan uzaklığını değerlendirmeden tümör boyutunun meme boyutuna olan oranının ALNM değerlendirmesinde anlamlı olduğunu bulduk. Cunningham ve ark belirttiği üzere tümör dokusunun cilde olan uzaklık ortalamaları nod pozitif ve nod negatif gruplarda benzer bulunmuş. Bu durumda palpable tümörlerin ALNM yapma olasılığı daha yüksek olmasında anlamlı değişkenler tümör boyutu ve meme boyutu olarak anlaşılmaktadır. Çalışmamızda tümör hacmi / meme hacmi oranı kullanarak her iki değişkeni birlikte kullandık ve ALNM pozitifliği konusunda anlamlı bulduk.

Ansari ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada T1 ve T2 meme kanserli 233 olguyu retrospektif değerlendirilmiş ve bu çalışmada ALNM pozitif hastalarda tümör dokusunun cilde uzaklığını (ort:7.2 mm), ALNM negatif hastaların tümör dokusunun cilde uzaklığından (ort:9.7 mm) anlamlı (p-değeri <0,001) daha az olarak bulunmuştur. Ayrıca ALNM pozitif hastalarda tümör dokusunun meme başına uzaklığı (ort:4,8 mm), ALNM negatif hastalarda tümör dokusunun meme başına uzaklığından (ort:6,1 mm) anlamlı (p-değeri 0,002) daha az olarak bulunmuştur. Çoklu değişkenli analizlerde; tümör- meme başı uzaklığındaki 1 cm'lik azalış ALNM pozitifliğinde %23 artış (odds oranı:1,23, p-değeri 0,003), tümör- cilt uzaklığındaki 1 mm'lik azalış ALNM pozitifliğinde %15 artış (odds oranı:1,15, p-değeri 0,003) olarak bulunmuştur. Büyük olasılıkla meme başına ve cilde uzaklık küçük meme hacminde büyük meme hacmine göre kısa olduğu düşünülmüştür. Ayrıca tümör boyutu, tümör stage'i lenfovasküler invazyon varlığı ve sub areolar

yerleşimli tümörler de ALNM pozitifliğiyle ilişkili bulunmuş. Çalışmaya meme boyutu veya hacmi dahil edilmemiş. Ancak küçük memelerde tümörün cilde ve meme başına yakın olacağı ve bu yüzden meme boyutuyla ALNM arasındaki ilişkinin dışlanamayacağı belirtilmiştir (130). Bizim çalışmamızda sadece T2 invaziv duktal karsinomlu hastalar çalışmaya dâhil edilmiş ve bu nedenle daha yüksek ALNM (+) oranlarına sahip olundu. Ayrıca artan tümör hacmi / meme hacmi oranının ALNM ile ilişkili olduğu bulundu (ALNM (-) için vTm/vMm med: 0,009, ALNM (+) için vTm/vMm med: 0,015, p-değeri $<0,001$) Ansari ve ark. Çalışması da göz önüne alındığında artan tümör hacmi /meme hacmi oranının tümör dokusunun cilt ve meme başına olan uzaklığını arttırarak ALNM oranını azalttığı düşünülmüştür. Çalışmalarının eksik bir noktası olarak paylaştıkları meme boyutu ya da hacmi parametresi bizim çalışmamızda irdelenmiştir.

Martić ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada 136 T1c İnvaziv Duktal Meme kanserli hastanın tümör meme hacmi oranlarının ALNM üzerine prediktif değeri değerlendirilmiş. Bu çalışmada tümör hacmi / meme hacmi oranının median değeri ALNM pozitif grupta, negatif gruba göre yüksek bulunmuş. ROC eğrisiyle değerlendirildiğinde tümör hacmi / Meme hacmi için EAKA, tümör hacmi için hesaplanan EAKA'dan büyük olarak ve farkları anlamlı bulunmuş. Tümör hacmi /meme hacmi oranının ALNM için prediktif değeri daha yüksek bulunmuş (126). Yaptığımız çalışmada biz de tümör hacmi / meme hacmi oranının ALNM'yi göstermede bağımsız prediktif değer olarak anlamlı olduğunu bulduk. Tm Hacmi / Meme Hacmi oranı $> 0,016$ için seçiciliği %94,3 ve PTD %93,9 gibi yüksek oranlarda bulduk.

2013 yılında Torstenson ve. Ark. Yapmış olduğu bir çalışmada 401 kanser vakası incelenmişler. Bu vakaların 79'u (%19,7) ALNM pozitif olarak değerlendirilmişler. Tümör dokusunun cilde ve meme başına olan uzaklıklarını ALNM pozitif grupta ALNM negatif gruba göre anlamlı yüksek bulmuşlar. (p-değeri 0,0007) Meme başı ve cilde uzaklık değerleri Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ve MD Anderson Cancer Center nomogramlarına yerleştirildiğinde ALNM tahmin edebilirliğini arttırdığı gözlenmişler (131). Çalışmamızda vTm /vMm oranının ALNM'nin bir göstergesi olarak bulduk. Bu da bize Torstenson ve ark.

Çalışmasında olduğu gibi ALNM belirlemek üzere kullanılan nomogramların tahmin edebilirlikleri arttırmakta kullanılabileceğini düşündürmektedir. İleri tarihlerde bu konuda yapılacak çalışmalarla bu ilişkinin gösterile bilineceğini düşünmekteyiz.

Tüm bu bulgulara rağmen çalışmamızı sınırlayan çeşitli etkenler bulunmaktadır. Çalışmamız grubun homojenizasyonu için T2 evre İnvaziv duktal meme kanserli olgularda sınırlandırılmıştır. Bu nedenle farklı evredeki ve farklı histolojik tipteki meme kanserli olguların ALNM üzerine etkileri çalışmamızda gösterilmemiştir. Tümörün histopatolojik grade', lenfovasküler invazyon varlığı gibi ALNM üzerine bağımsız etkisi olan faktörler göz ardı edilmiştir.

Çalışmamızda vTm / VMm oranının ALNM üzerine etkisi anlamlı bulunmuş ve bu oranın, literatürdeki çeşitli yayınlardaki tümörün palpe edilebilir olduğunda artan ALNM ile ilişkisi ile korele olduğu düşünülmüştür. Ancak her ne kadar meme boyutu ve hacmindeki artış tümörün palpe edilebilirliği düşürse de, meme cildine daha yakın yerleşimli aynı hacimdeki tümörlerin aynı hacimdeki memede daha kolay palpe edilebileceği aşıkardır. Bu nedenle palpable tümörlerin ALNM etkisiyle çalışmamızda konu ettiğimiz vTm / vMm oranının ALNM üzerine etkisi tam olarak uyuşması beklenmemektedir.

6. SONUÇ

Aksiller lenf nodu metastazının (ALNM) varlığı, invaziv meme kanserli hastaların prognozunu göstermede ve tedavisinin planlanmasında en önemli faktördür. Bu nedenle preoperatif dönemde ALNM olup olmadığını bilmek gerek tedaviyi gerçekleştiren doktorların, gerekse hastaların ilgisini çekmektedir.

Aksiller lenf nodu diseksiyonu komplikasyonları olan bir cerrahi yöntemdir. Bu nedenle günümüzde gelişen tanı ve tedavi yöntemleriyle aksiller lenf nodu diseksiyonundan kaçınma eğilimi ortaya çıkmış ve bu yöntem yerine sentinel lenf nodu incelemesi gittikçe artan oranlarda tercih edilir olmuştur. Ancak SLNB işleminin küçümsenemeyecek oranlarda yalancı – negatiflik oranı mevcuttur.

Çalışmamızda tümör en büyük çapı, tümör hacmi ve tümör hacmi (vTm) / meme hacmi (vMm) oranının T2 invaziv duktal meme kanserli olgularda ALNM varlığını göstermedeki etkinlikleri değerlendirilmiştir.

ALNM pozitif ve negatif olgular karşılaştırıldığında tümör en büyük çapı, tümör hacmi ve vTm / vMm oranının pozitif olgularda anlamlı yüksek olduğu görülmüştür.

ALNM varlığını göstermede tümör hacmi ve vTm / vMm oranının daha etkin olduğu gözlemlenmiş, $vTm / vMm > 0,016$ olan vakalarda 9,4 kat daha fazla lenf nodu metastazıyla karşılaşmıştır.

vTm / vMm oranının ALNM belirlemede yeni ve etkin bir prognostik kriter olduğu bulunmuştur.

Yapılacak yeni çalışmalarla bu kriterin ve bulunacak yeni prognostik faktörlerin klinik kullanımları irdelenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of oncology*. 2005;16(3):481-8.
3. Sakorafas GH. Breast cancer surgery-historical evolution, current status and future perspectives. *Acta Oncologica*. 2001;40(1):5-18.
4. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer*. 1995;76(9):1491-512.
5. Barth Jr RJ, Danforth Jr DN, Venzon DJ, Straus KL, d'Angelo T, Merino MJ, et al. Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Archives of Surgery*. 1991;126(5):574.
6. Sener SF, Lee L. Staging of Breast Cancer. Singletary SE, Robb GL: *Advanced Therapy of Breast Disease*. 2000:113-9.
7. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2006;56(1):37-47.
8. Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the breast* 5 Ed: Elsevier Health Sciences; 2002.
9. Breasted JH. The New Crusade. *The American Historical Review*. 1929;34(2):215-36.
10. Wood WC. Progress from clinical trials on breast cancer. *Cancer*. 1994;74(S9):2606-9.

11. Ariel IM, Clearly J. Breast cancer: Diagnosis and treatment. 1987:3-26.
12. Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Historical Overview of Breast Surgery. Atlas of Breast Surgery. 2006:1-6.
13. Halsted WS. I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Annals of surgery. 1894;20(5):497.
14. Sanders-Goebel P. Crisis and Controversy: Historical Patterns in Breast Cancer Surgery. Canadian Bulletin of Medical History/Bulletin canadien d'histoire de la médecine. 1991;8(1):77-90.
15. Beenken S, Wanger F. History of the therapy of breast cancer in The Breast, KI Bland and EM Copeland III. Saunders–Elsevier, St Louis. 2004:3-18.
16. Patey D, Dyson W. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. British journal of cancer. 1948;2(1):7.
17. McWhirter R. V. The Value of Simple Mastectomy and Radiotherapy in the Treatment of Cancer of the Breast. British Journal of Radiology. 1948;21(252):599-610.
18. Giuliano AE. Guest editorial: Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection. Journal of surgical oncology. 1996;62(2):75-7.
19. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Annals of surgery. 1994;220(3):391.
20. Spratt JS, Donegan WL, Tobin G. Gross anatomy of the breast. Cancer of the breast. 2002:29-44.
21. Arıncı K. Anatomi 2. cilt: Dolaşım sistemi, periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi, duyu organları: Güneş kitapevi; 2006.
22. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi.1:537-42.

23. Cooper Sir A. The anatomy and diseases of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard. 1845.
24. Haagensen C. Physicians' role in the detection and diagnosis of breast disease. Diseases of the Breast, 3rd edn Philadelphia: WB Saunders. 1986:516-76.
25. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. Journal of surgical oncology. 1977;9(1):71-85.
26. Osborne M, Boolbal S. Breast anatomy and development. Diseases of the breast Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000:1-13.
27. Romrell L, Bland K. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. The Breast: A Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 1998:22.
28. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. Annals of Surgery. 1940;112(1):138.
29. Miller MR, Kasahara M. The cutaneous innervation of the human female breast. The Anatomical Record. 1959;135(3):153-67.
30. Hultborn K, Larsson L-G, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal AU198. Acta Radiologica [Old Series]. 1955;43(1):52-64.
31. Halsell JT, Smith JR, Bentlage CR, Park OK, Humphreys Jr JW. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. Annals of Surgery. 1965;162(2):221.
32. Rouvière H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Anatomie des lymphatiques de l'homme. 1932.
33. Rosse C, Gaddum-Rosse P. Hollinshead's textbook of anatomy: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
34. SW B. The breast, blood supply and lymphatics. 8 ed. Brunicaudi FC, Anderson DK DD, Hunter JG, Pollock RE (eds), editors. New York: The McGraw-Hill Companies; 2004.

35. Fisher B, Slack N. Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1970;131(1):79-88.
36. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long term survival of breast cancer patients. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1966;122(6):1311.
37. Saez RA, McGuire WL, Clark GM, editors. Prognostic factors in breast cancer. *Seminars in surgical oncology*; 1989: Wiley Online Library.
38. Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, Moe RE, White E. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer*. 1999;86(4):628-37.
39. Statement NC. Treatment of Early-Stage Breast Cancer 1990 [cited 2013 26.07]. Available from: <http://consensus.nih.gov/1990/1990earlystagebreastcancer081html.htm>.
40. Jatoi I. Management of the axilla in primary breast cancer. *Surgical Clinics of North America*. 1999;79(5):1061-73.
41. Rutgers E. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2001;37(4):447-53.
42. Tominaga T, Takashima S, Danno M. Randomized clinical trial comparing level II and level III axillary node dissection in addition to mastectomy for breast cancer. *British journal of surgery*. 2004;91(1):38-43.
43. McCready D, Holloway C, Shelley W, Down N, Robinson P, Sinclair S, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Canadian journal of surgery*. 2005;48(3):185.
44. Danforth D, Findlay PA, McDonald HD, Lippman ME, Reichert CM, d'Angelo T, et al. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *Journal of Clinical Oncology*. 1986;4(5):655-62.
45. Morrow M, editor Axillary dissection: when and how radical? *Seminars in surgical oncology*; 1996: Wiley Online Library.

46. Spillane AJ, Sacks NP. Role of axillary surgery in early breast cancer: review of the current evidence. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 2000;70(7):515-24.
47. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1996;276(22):1818-22.
48. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *The Lancet*. 1997;349(9069):1864-7.
49. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(30):7703-20.
50. Miller A, Bulbrook R. The epidemiology and etiology of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1980;303(21):1246.
51. Bowcock AM. Breast cancer genes. *The Breast Journal*. 1997;3(s1):1-6.
52. Simons J. Genetic, epigenetic, dysgenetic, and non-genetic mechanisms in tumorigenesis. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*. 1995;6(3-6).
53. Göksel H, Nemoto T, Onat D. Meme Hastalıkları.‘. Temel Cerrahi(Ed: I Sayek) Güneş Kitabevi Ankara. 1996:859-70.
54. Russo J, Calaf G, Russo I. A critical approach to the malignant transformation of human breast epithelial cells with chemical carcinogens. *Critical reviews in oncogenesis*. 1992;4(4):403-17.
55. Korde LA, Calzone KA, Zujewski J. Assessing breast cancer risk: genetic factors are not the whole story. *Postgraduate medicine*. 2004;116(4):6-20.
56. Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal and genetic risk factors for breast cancer. *The Surgeon*. 2003;1(1):23-31.
57. McPherson K, Steel C, Dixon J. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624-8.

58. Henderson IC. Risk factors for breast cancer development. *Cancer*. 1993;71(S6):2127-40.
59. Macmahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen A, Aoki K, Cole P, et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk. *International journal of cancer*. 1982;29(1):13-6.
60. Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer*. 1985;56(2):383-7.
61. Hoover R, Gray LA, Cole P, MacMahon B. Menopausal estrogens and breast cancer. *New England journal of medicine*. 1976;295(8):401-5.
62. MacMahon B, Cole P, Lin T, Lowe C, Mirra A, Ravnihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bulletin of the World Health Organization*. 1970;43(2):209.
63. Haagensen C. *Diseases of Breast*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986.
64. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2005;293(10):1245-56.
65. Iglehart JD, Smith B. *Diseases of the breast*. Sabiston Textbook of Surgery 18th ed Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2008.
66. Harris JR, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. *Diseases of the Breast*: Wolters Kluwer Health; 2012.
67. Unal M. Meme Kanseriinde Klinik Bulgular ve Evreleme. In: Topuz E, editor. *Meme Kanseri*. İstanbul: İstanbul İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 1997. p. 128-34.
68. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*: Elsevier Health Sciences; 2009.
69. Anderson J.A. PDL. *The Breast*. In: Mcgee, J.O.D. I, P.G., Wright, N.A., editors. *Oxford Textbook of Pathology*: Oxford Univercity Press; 1992. p. 1643-81.

70. Nagashima T, Hashimoto H, Oshida K, Nakano S, Tanabe N, Nikaido T, et al. Ultrasound demonstration of mammographically detected microcalcifications in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer*. 2005;12(3):216-20.
71. Kobayashi T. Diagnostic ultrasound in breast cancer: analysis of retrotumorous echo patterns correlated with sonic attenuation by cancerous connective tissue. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1979;7(6):471-9.
72. Cole-Beuglet C, Soriano R, Kurtz A, Goldberg B. Ultrasound analysis of 104 primary breast carcinomas classified according to histopathologic type. *Radiology*. 1983;147(1):191-6.
73. Kaplan SS. Clinical Utility of Bilateral Whole-Breast US in the Evaluation of Women with Dense Breast Tissue¹. *Radiology*. 2001;221(3):641-9.
74. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2002;137(5_Part_1):347-60.
75. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval-and screen-detected cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(13):1081-7.
76. Berg WA, Gutierrez L, Ness-Aiwer MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer¹. *Radiology*. 2004;233(3):830-49.
77. Houssami N, Brennan M, French J, Fitzgerald P. Breast imaging in general practice. *Australian family physician*. 2005;34(6):467-73.
78. Derici H, Tansuğ T, Nazlı O, Bozdağ AD, Koç O, Varer M, et al. Nonpalpable Meme Lezyonlarının Stereotaktik İşaretlenmesi ve Cerrahi Eksizyonu. *Meme Sağlığı Dergisi*. 2007;3:10-3.
79. Bland KI BS, Copeland EM. The Breast. In: Brunickardi FC A, DK BT, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th Edition ed. Newyork: Mc Graw Hill; 2005. p. 453-99.

80. Kopans D. Diagnostic Breast Imaging. In: Winchester DJ WD, Hudis CA NL, editors. Breast Cancer. 2nd Edition ed. Ontario: BC Decker Inc; 2006. p. 116-36.
81. Thurfjell MG, Lindgren A, Thurfjell E. Nonpalpable Breast Cancer: Mammographic Appearance as Predictor of Histologic Type¹. Radiology. 2002;222(1):165-70.
82. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS Categorization As a Predictor of Malignancy¹. Radiology. 1999;211(3):845-50.
83. Bassett LW, Lara O. Imaging the breast. Holland-Frei Cancer Medicine. 2000.
84. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. CA: a cancer journal for clinicians. 2010;60(2):99-119.
85. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European society of breast imaging. European radiology. 2008;18(7):1307-18.
86. Erdoğan S. Meme kitlelerinin değerlendirilmesinde nükleer tıp yaklaşımı. Cerrahpaşa J Med. 2003;34:219-25.
87. Painter RW, Clark WE, Deckers PJ. Negative findings on fine-needle aspiration biopsy of solid breast masses: Patient management. The American journal of surgery. 1988;155(3):387-90.
88. McMahon A, Lutfy A, Matthew A, Walls A, McCormick JS, Henderson M, et al. Needle core biopsy of the breast with a spring-loaded device. British journal of surgery. 1992;79(10):1042-5.
89. Gazioğlu E. Surgical Biopsies. In: Gazioğlu E, editor. Essentials in the Management of Breast Diseases. Bucarest: Celcius Med Publications; 2005. p. 51-60.
90. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. Journal of Clinical Oncology. 2000;18(13):2560-6.

91. Chadwick D, Shorthouse A. Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1997;23(2):128-33.
92. Page D, Lagios M, Jensen R. In situ carcinomas of the breast: ductal carcinoma in situ, Paget's disease, lobular carcinoma in situ. *The breast: comprehensive management of benign and malignant disorders* 3rd Ed St Louis: Saunders. 2004.
93. Foote Jr FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *The American journal of pathology*. 1941;17(4):491.
94. Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *The American journal of surgery*. 2003;186(2):112-6.
95. Fisher B, Redmond C, Fisher ER. The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology—an overview of findings. *Cancer*. 1980;46(S4):1009-25.
96. Szabó BK, Aspelin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *European radiology*. 2003;13(11):2425-35.
97. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
98. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2005;17(1):55-60.
99. Page D, Anderson T, Sakamoto G. Infiltrating carcinoma: major histological types. *Diagnostic histopathology of the breast*. 1987;1:193-235.
100. Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de Paillerets B, Peyrat J-P, et al. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer research*. 1998;58(8):1588-92.

101. Meyer J, Amin E, Lindfors K, Lipman J, Stomper P, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology*. 1989;170(1):79-82.
102. Pedersen L, Holck S, Schiødt T. Medullary carcinoma of the breast. *Cancer treatment reviews*. 1988;15(1):53-63.
103. Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast. *The American journal of surgical pathology*. 1995;19(11):1237-44.
104. Cooper HS, Patchefsky AS, Krall RA. Tubular carcinoma of the breast. *Cancer*. 1978;42(5):2334-42.
105. Fechner RE. One century of mammary carcinoma in situ. What have we learned? *American journal of clinical pathology*. 1993;100(6):654.
106. Frei KA, Bonel HM, Pelte M-F, Hylton NM, Kinkel K. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Investigative radiology*. 2005;40(6):363-7.
107. Chittoor S, Swain S. Locally advanced breast cancer: role of medical oncology. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 1998;2:2.
108. Desforges JF, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(26):1756-61.
109. Mitra I, MacRae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology? *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1991;27(12):1574-83.
110. Giri D, C DUNDAS S, Nottingham J, E UNDERWOOD J. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraduct carcinomas of the breast: an immunohistological study. *Histopathology*. 1989;15(6):575-84.
111. Tavassoli FA, Schnitt SJ. *Pathology of the Breast*: Appleton & Lange Stamford, CT; 1999.

112. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707-12.
113. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, Neri A, Jannini A, Gosso P, et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer*. 1988;61(5):1038-40.
114. Rippon M, Ryu J. Invasive breast cancer staging and treatment. *Breast Disease* Boston: Brown Co. 1995.
115. Crile Jr G, Cooperman A, Esselstyn Jr C, Hermann R. Results of partial mastectomy in 173 patients followed for from five to ten years. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1980;150(4):563.
116. Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: a first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer*. 1977;39(6):2827-39.
117. Marchant DJ. Invasive breast cancer. Surgical treatment alternatives. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1994;21(4):659.
118. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(14):907-11.
119. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(11):665-73.
120. Kayar R, Civelek S, Cobanoglu M, Gungor O, Catal H, Emiroglu M. Five methods of breast volume measurement: a comparative study of measurements of specimen volume in 30 mastectomy cases. *Breast cancer: basic and clinical research*. 2011;5:43.
121. Wapnir IL, Wartenberg DE, Greco RS. Three dimensional staging of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 1996;41(1):15-9.

122. Breast Cancer Nomogram: Sentinel Lymph Node Metastasis: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; [cited 2013 05.11.2013]. Available from: <http://nomograms.mskcc.org/breast/BreastSLNodeMetastasisPage.aspx>.
123. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *The lancet oncology*. 2007;8(10):881-8.
124. Carmichael A, Aparanji K, Nightingale P, Boparai R, Stonelake P. A clinicopathological scoring system to select breast cancer patients for sentinel node biopsy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2006;32(10):1170-4.
125. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast cancer research and treatment*. 2005;91(2):113-9.
126. Martić K, Vlajčić Z, Rudman F, Lambaša S, Tomasović-Lončarić Č, Stanec Z. Tumor and Breast Volume Ratio as a Predictive Factor for Axillary Lymph Node Metastases in T1c Ductal Invasive Breast Cancer: Prospective Observational Clinico-pathological Study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2011;41(12):1322-6.
127. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, Hooks MA, Hoffman JP, Sigurdson ER, et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *Journal of surgical oncology*. 1997;65(1):34-9.
128. Chao C, Edwards MJ, Abell T, Wong SL, Simpson D, McMasters KM. Palpable breast carcinomas: a hypothesis for clinically relevant lymphatic drainage in sentinel lymph node biopsy. *The breast journal*. 2003;9(1):26-32.
129. Cunningham JE, Jurj AL, Oman L, Stonerock AE, Nitcheva DK, Cupples TE. Is risk of axillary lymph node metastasis associated with proximity of breast cancer to the skin? *Breast cancer research and treatment*. 2006;100(3):319-28.

130. Ansari B, Morton MJ, Adamczyk DL, Jones KN, Brodt JK, Degnim AC, et al. Distance of Breast Cancer From the Skin and Nipple Impacts Axillary Nodal Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(11):3174-80.
131. Torstenson T, Shah-Khan MG, Hoskin TL, Morton MJ, Adamczyk DL, Jones KN, et al. Novel Factors to Improve Prediction of Nodal Positivity in Patients with Clinical T1/T2 Breast Cancers. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(10):3286-93.

