

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



**PREMENOPAZAL VE POSTMENOPAZAL MEME KANSERİ OLGULARININ  
DEMOGRAFİK VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER AÇISINDAN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İlker KIZILOĞLU**  
**GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Ercüment TARCAN**

**İZMİR-2013**

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**PREMENOPAZAL VE POSTMENOPAZAL MEME KANSERİ OLGULARININ**  
**DEMOGRAFİK VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER AÇISINDAN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İlker KIZILOĞLU**  
**GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Ercüment TARCAN**

**İZMİR-2013**

## TEŞEKKÜR

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği eğitim sorumlusu Doç.Dr. Mehmet Hacıyanlı'ya,

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği eğitim görevlisi, bu tezin planlama, yazım ve değerlendirme aşamalarında büyük katkısı olan tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Ercüment Tarcan'a,

Bilgi ve deneyimlerini bana sabırla aktarmaktan çekinmeyen, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği idari sorumlusu Op. Dr. Mustafa Peşkersoy, eğitim görevlileri Doç. Dr. Fatma Tatar, Doç. Dr. Kemal Atahan ve tüm Genel Cerrahi uzmanlarına,

Asistanlık eğitim sürecinde gururla beraber çalıştığım ve ailem olarak gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma; uyum içinde çalıştığım tüm poliklinik, servis, ameliyathane hemşire ve çalışanlarına,

Bu tezin istatistiksel analiz ve yazımında bana yardımcı olan arkadaşım ve dostum Biyoistatistik Uzmanı Hüseyin Candan'a

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, hayat öğretmenim ve çok şey borçlu olduğum babam Cabir KIZILOĞLU'na, hayatını bize adayan melek annem Hayrunnisa KIZILOĞLU'na, desteğini benden ömür boyu esirgemeyen can yoldaşım, canım kardeşim Fulya AKPAK'a,

İlk karşılaştığımız andan bu güne dek hayatımı cennete çeviren, sevgi ve desteğini her zaman hissettiren güzel eşim Evrim KIZILOĞLU'na ve çok sevdiğim ailesine,

Aramıza katıldığı günden beri varlığıyla dünyamı güzelleştiren her şeyim, biricik oğlum Ata KIZILOĞLU'na tüm kalbimle teşekkür ederim.

**İlker KIZILOĞLU**

29.11.2013

## İÇİNDEKİLER

|                                                     |            |
|-----------------------------------------------------|------------|
| <b>TEŞEKKÜR.....</b>                                | <b>ii</b>  |
| <b>KISALTMALAR.....</b>                             | <b>iv</b>  |
| <b>ŞEKİLLER.....</b>                                | <b>v</b>   |
| <b>TABLolar.....</b>                                | <b>vi</b>  |
| <b>ÖZET .....</b>                                   | <b>1</b>   |
| <b>SUMMARY.....</b>                                 | <b>4</b>   |
| <b>1.GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>                         | <b>7</b>   |
| <b>2.TARİHÇESİ .....</b>                            | <b>8</b>   |
| <b>3.GENEL BİLGİLER .....</b>                       | <b>15</b>  |
| 3.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ .....                    | 15         |
| 3.2.MEMENİN ANOTOMİSİ.....                          | 15         |
| 3.2.1.Memenin Mikroskopik Anatomisi .....           | 15         |
| 3.2.2.Memenin Makroskopik Anatomisi .....           | 17         |
| 3.2.3. Memenin Fasya İlişkileri .....               | 18         |
| 3.2.4.Aksiller Fasya .....                          | 19         |
| 3.2.6. Memenin İnnervasyonu .....                   | 24         |
| 3.2.7. Memenin Lenfatik Sistemi.....                | 25         |
| 3.2.8.Aksilla .....                                 | 30         |
| 3.3.1.Epidemiyolojisi: .....                        | 31         |
| 3.3.2.Etyoloji.....                                 | 33         |
| 3.3.3.Meme Kanserinde Risk Faktörleri .....         | 39         |
| 3.3.4.Meme Kanserinde Prognostik Faktörler .....    | 44         |
| 3.3.5.Meme Kanseri Histopatolojisi .....            | 50         |
| 3.3.6.Meme Kanserinde Genetik Sınıflama .....       | 59         |
| 3.3.7.Meme Kanserinde Evreleme .....                | 60         |
| 3.3.8.Meme Kanserinde Tümör Yayılım Görüşleri ..... | 63         |
| 3.3.9.Meme Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri .....  | 64         |
| 3.3.10.Meme Kanserinde Biyopsi Yöntemleri .....     | 67         |
| 3.3.11.Meme Kanserinde Tedavi .....                 | 71         |
| <b>4.GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>                   | <b>77</b>  |
| <b>5.BULGULAR .....</b>                             | <b>78</b>  |
| <b>6.TARTIŞMA.....</b>                              | <b>102</b> |
| <b>7.SONUÇ .....</b>                                | <b>112</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                              | <b>113</b> |

## KISALTMALAR

|                   |                                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>        | Amerika Birleşik Devletleri                                       |
| <b>ADH</b>        | Atipik Duktal Hiperplazi                                          |
| <b>AJCC</b>       | American Joint Comitee on Cancer                                  |
| <b>ALH</b>        | Atipik Lobüler Hiperplazi                                         |
| <b>ALND</b>       | Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu                                    |
| <b>BRCA1</b>      | Breast Cancer Susceptibility Gene-Meme Kanserine Yatkınlık Geni 1 |
| <b>BRCA2</b>      | Breast Cancer Susceptibility Gene-Meme Kanserine Yatkınlık Geni2  |
| <b>Cerbb-2</b>    | İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2                        |
| <b>CGH</b>        | Komperatif Genom Hibridizasyonu                                   |
| <b>DKIS</b>       | Duktal Karsinoma Insitu                                           |
| <b>DSÖ</b>        | Dünya Sağlık Örgütü                                               |
| <b>ER</b>         | Estrojen Reseptörü                                                |
| <b>EORTC</b>      | European Organization For Research And Treatment Of Cancer        |
| <b>FA</b>         | Fibroadenom                                                       |
| <b>HRT</b>        | Hormonal Terapi                                                   |
| <b>IARC</b>       | International Agency For Research On Cancer                       |
| <b>IDC</b>        | İnvaziv Duktal Karsinom                                           |
| <b>ILC</b>        | İnvaziv Lobuler Karsinom                                          |
| <b>İİAB</b>       | İnce İğne Aspirasyon Biopsisi                                     |
| <b>KI-67</b>      | Antigen Identified By Monoklonal Antibody                         |
| <b>KİB</b>        | Kesici İğne Biopsisi                                              |
| <b>KT</b>         | Kemoterapi                                                        |
| <b>LKIS</b>       | Lobüler Karsinoma İn Situ                                         |
| <b>MG</b>         | Mammografi                                                        |
| <b>MKC</b>        | Meme Koruyucu Cerrahi                                             |
| <b>MÖ</b>         | Milattan Önce                                                     |
| <b>MRG</b>        | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                     |
| <b>MRM</b>        | Modifiye Radikal Mastektomi                                       |
| <b>MS</b>         | Milattan Sonra                                                    |
| <b>NOS</b>        | Not Otherwise Specified                                           |
| <b>NSABP-B-04</b> | National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project               |
| <b>OK</b>         | Oral Kontraseptif                                                 |
| <b>RM</b>         | Radikal Mastektomi                                                |
| <b>PR</b>         | Progestron Reseptörü                                              |
| <b>RR</b>         | Rölatif Risk                                                      |
| <b>RT</b>         | Radyoterapi                                                       |
| <b>SEER</b>       | Surveillance, Epidemiyology And End Results                       |
| <b>SHBG</b>       | Cinsiyet Hormonu Bağlayabilen Globulinin                          |
| <b>SLNB</b>       | Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi                                      |
| <b>SM</b>         | Basit Mastektomi                                                  |
| <b>SNP</b>        | Tek Nükleotid Polimorfizm Taraması                                |
| <b>SPSS</b>       | Statistical Package For The Social Sciences                       |
| <b>TLI</b>        | Timidinle İşaretleme İndeksi                                      |

TNM  
US  
VKİ

Tümör, nod, metastaz  
Ultrasonografi  
Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER

|                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 1. Memenin mikroskopik yapısı.....                                                    | 16  |
| Şekil 2. Memenin makroskopik anatomisi ve toraks duvarı ile ilişkisi.....                   | 18  |
| Şekil 3. Memenin fasya ilişkileri.....                                                      | 19  |
| Şekil 4. Aksiller fasya .....                                                               | 20  |
| Şekil 5. Memenin arterleri.....                                                             | 22  |
| Şekil 6. Memenin venleri .....                                                              | 23  |
| Şekil 7. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları .....                            | 26  |
| Şekil 8. Mamaria interna lenf yolu ve karaciğere giden lenfatik yol .....                   | 29  |
| Şekil 9: Çalışmaya alınan olguların Yaş ortalamalarının gruplara göre dağılımları .....     | 78  |
| Şekil 10: Çalışmaya alınan olguların Sınıflandırılmış Yaş dağılımları.....                  | 79  |
| Şekil 11: Olguların patolojiye göre dağılımları.....                                        | 80  |
| Şekil 12: İnvaziv Duktal Karsinom (IDC) .....                                               | 80  |
| Şekil 13: Paget hastalığı.....                                                              | 81  |
| Şekil 14: Diğer .....                                                                       | 81  |
| Şekil 15: Çalışmaya alınan olguların Taraf dağılımları .....                                | 82  |
| Şekil 16: Çalışmaya alınan olguların Kadran dağılımları .....                               | 83  |
| Şekil 17: Çalışmaya alınan olgulara uygulanan Cerrahi Yöntem dağılımları .....              | 83  |
| Şekil 18: Meme Koruyucu Cerrahi(MKC).....                                                   | 84  |
| Şekil 19: Çalışmaya alınan olguların Tümör Çaplarının dağılımları .....                     | 84  |
| Şekil 20: Çalışmaya alınan olguların Lenf Nodu metastaz dağılımları.....                    | 85  |
| Şekil 21: Çalışmaya alınan olguların TNM Evre dağılımları.....                              | 85  |
| Şekil 22: Çalışmaya alınan olguların Stereoid Reseptör dağılımları.....                     | 86  |
| Şekil 23: Çalışmaya alınan olguların Cerb B2 gen durum dağılımları .....                    | 86  |
| Şekil 24: Çalışmaya alınan olguların KI-67 proliferasyon indeksi dağılımları.....           | 87  |
| Şekil 25: Çalışmaya alınan olguların adjuvan HRT tedavisi alma dağılımları .....            | 87  |
| Şekil 26: Çalışmaya alınan olguların adjuvan KT tedavisi alma dağılımları .....             | 88  |
| Şekil 27: Çalışmaya alınan olguların adjuvan RT tedavisi alma dağılımları .....             | 88  |
| Şekil 28: Çalışmaya alınan grupların tarafa göre dağılımları.....                           | 90  |
| Şekil 29: Çalışmaya alınan grupların Kadrana yerleşimine göre dağılımı .....                | 91  |
| Şekil 30: Çalışmaya alınan grupların Tümör çapına göre dağılımları .....                    | 92  |
| Şekil 31: Çalışmaya alınan grupların Lenf Nodu Metastazına göre dağılımları .....           | 92  |
| Şekil 32: Çalışmaya alınan grupların Lenf Nodu Metastazı ile Tümör Çapı arasındaki ilişki.. | 93  |
| Şekil 33: Çalışmaya alınan grupların TNM evresine göre dağılımları.....                     | 94  |
| Şekil 34: TNM Evresine göre uygulanan Cerrahi Yöntem dağılımları.....                       | 95  |
| Şekil 35: Çalışmaya alınan grupların Stereoid Reseptör durumuna göre dağılımları .....      | 96  |
| Şekil 36: Çalışmaya alınan grupların Cerb B2 gen durumuna göre dağılımları .....            | 97  |
| Şekil 37: Çalışmaya alınan grupların KI-67 proliferasyon indeksine göre dağılımları.....    | 98  |
| Şekil 38: Çalışmaya alınan grupların adjuvan HRT tedavisi almasına göre dağılımları.....    | 99  |
| Şekil 39: Çalışmaya alınan grupların adjuvan KT tedavisi almasına göre dağılımları .....    | 100 |
| Şekil 40: Çalışmaya alınan grupların adjuvan RT tedavisi almasına göre dağılımları .....    | 101 |

## TABLÖLAR

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> AJCC Kanser Evreleme Sisteminin 2002 bildirisine göre primer tümörün sınıflandırılması.....                                                                                                                                                                                                   | 61 |
| <b>Tablo 2A:</b> AJCC Kanser Evreleme Sisteminin 2002 bildirisine göre klinik olarak lenf bezleri metastazlarının sınıflandırılması.....                                                                                                                                                                      | 62 |
| <b>Tablo 2B:</b> AJCC Kanser Evreleme Sisteminin 2002 bildirisine göre patolojik olarak lenf bezleri metastazlarının sınıflandırılması.....                                                                                                                                                                   | 62 |
| <b>Tablo 3:</b> AJCC Kanser Evreleme Sisteminin 2002 bildirisine göre uzak metastazların sınıflandırılması.....                                                                                                                                                                                               | 63 |
| <b>Tablo 4:</b> AJCC Kanser Evreleme Sisteminin 2002 bildirisine göre TNM evrelendirme sınıflandırılması.....                                                                                                                                                                                                 | 63 |
| <b>Tablo 5:</b> SLNB için hasta seçiminde ASCO (American Society of Clinical Oncology) önerileri .....                                                                                                                                                                                                        | 74 |
| <b>Tablo 6:</b> Çalışmaya alınan grupların Yaş ortalamalarının değerlendirilmesi .....                                                                                                                                                                                                                        | 79 |
| <b>Tablo 7:</b> Çalışmaya alınan olguların histopatolojik tiplerine göre dağılımları .....                                                                                                                                                                                                                    | 82 |
| <b>Tablo 8:</b> Çalışmaya alınan olguların gruplar, tümör taraf ve kadran dağılımı, uygulanan cerrahi yöntem dağılımı, tümör çapı, lenf nodu metastazı, TNM evresi, steroid reseptör durumu, cerb B2 gen durumu, KI-67 proliferasyon indeksi, adjuvan KT, RT ve HRT tedavisi alma durumuna göre dağılımı..... | 89 |
| <b>Tablo 9:</b> Çalışmaya alınan grupların Tarafa göre dağılımlarının değerlendirilmesi.....                                                                                                                                                                                                                  | 90 |
| <b>Tablo 10:</b> Çalışmaya alınan grupların Kadran Yerleşimine göre değerlendirilmesi.....                                                                                                                                                                                                                    | 90 |
| <b>Tablo 11:</b> Çalışmaya alınan grupların Tümör Çapına göre dağılımlarının değerlendirilmesi ..                                                                                                                                                                                                             | 91 |
| <b>Tablo 12:</b> Çalışmaya alınan grupların Lenf Nodu Metastazına göre dağılımlarının değerlendirilmesi .....                                                                                                                                                                                                 | 92 |
| <b>Tablo 13:</b> Çalışmaya alınan grupların Lenf Nodu Metastazı ile Tümör Çapına göre dağılımı                                                                                                                                                                                                                | 93 |
| <b>Tablo 14:</b> Çalışmaya alınan grupların TNM Evresine göre dağılımlarının değerlendirilmesi .                                                                                                                                                                                                              | 94 |
| <b>Tablo 15:</b> TNM Evresine göre uygulanan Cerrahi Yöntem dağılımları .....                                                                                                                                                                                                                                 | 95 |
| <b>Tablo 16:</b> Çalışmaya alınan grupların Steroid reseptör durum dağılımlarının değerlendirilmesi .....                                                                                                                                                                                                     | 96 |
| <b>Tablo 17:</b> Grupların Cerb B2 gen durumuna göre dağılımlarının değerlendirilmesi.....                                                                                                                                                                                                                    | 96 |
| <b>Tablo 18:</b> Çalışmaya alınan grupların KI-67 proliferasyon indeksine göre dağılımlarının değerlendirilmesi .....                                                                                                                                                                                         | 97 |
| <b>Tablo 19:</b> Çalışmaya alınan grupların adjuvan HRT tedavi almasına göre dağılımlarının değerlendirilmesi .....                                                                                                                                                                                           | 98 |
| <b>Tablo 20:</b> Çalışmaya alınan grupların adjuvan KT tedavisi almasına göre dağılımlarının değerlendirilmesi .....                                                                                                                                                                                          | 99 |

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tablo 21:</b> Çalışmaya alınan grupların adjuvan RT tedavisi almasına göre dağılımlarının değerlendirilmesi..... | 100 |
| <b>Tablo 22:</b> Çalışmaya alınan gruplar için risk faktörlerinin değerlendirilmesi .....                           | 101 |
| <b>Tablo 23:</b> Hastalara Uygulanan Tedavilerin Değerlendirmesi .....                                              | 111 |





## ÖZET

### Amaç

Amacımız premenopozal ve postmenopozal meme kanseri olgularının demografik ve prognostik faktörler açısından karşılaştırılması, ulusal ya da uluslararası ölçekte yapılan çalışmalardan farklı yönler olup olmadığının değerlendirilmesi ve yapılacak olan yeni çalışmalara ışık tutmaktır.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, 01.01.2006-31.12.2012 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne meme kanseri nedeniyle başvuran 573 olgunun retrospektif analizini içermektedir. Retrospektif inceleme hastanemizin PROBEL bilgisayar sisteminden yararlanılarak analiz edilmiştir.

Hastalara ait demografik bilgiler dışında saptanan kitlenin taraf ve kadran dağılımı, primer tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodlarının durumu, hastalığın evresi, uygulanan cerrahi tedavi, adjuvan radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi, histopatolojik tanı, menopoz durumu, hormon reseptörleri, cerb B2 geni ve KI-74 proliferasyon indeksi ayrı ayrı kayıt edilmiştir. Bu değişkenlerin her biri için ayrı ayrı, birbirine etkisi olabileceği düşünülenler için de birleşik tablolar ve grafikler hazırlanmıştır.

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (spss) 21 programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testleri kullanılmıştır. Kategorik cevap değişkenin ikili(diotom) ve çoklu(multinomial) kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi kullanılmıştır. Kategorik veriler n(sayı) ve yüzdelerle(%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Çalışmamız toplam 573 meme kanserli örneklemden oluşup bu olguların 199(34,7%)'u Premenopozal 374(65,3%)'ü Postmenopozal şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

Olguların gruplara göre yaş ortalamaları değerlendirdiğinde premenopoz grubunun ortalama yaşı (42,67±5,40) en büyük olgunun yaşı 53, en küçük olgunun yaşı 21 iken

postmenopoz grubunun ortalama yaşı ( $62,97 \pm 9,72$ ) olup en büyük olgunun yaşı 92, en küçük olgunun yaşı 40 idi.

Bu olguların genel yaş ortalaması ( $55,92 \pm 12,86$ ) olup en büyük olgunun yaşı 92, en küçük olgunun yaşı 21 idi.

Olguların sınıflandırılmış yaş dağılımları incelendiğinde; 21(3,7%)'i 20-35 yaşları arasında, 202(35,3%)'si 36-50 yaşları arasında, 213(37,2%)'ü 51-65 yaşları arasında, 137(23,9%)'si 66 ve üstü yaşlarda idi.

Olgularda meme kanseri sağ memede daha sık görülmekteydi (%49). Kadran dağılımında hastalık en sık üst dış (%63), en az alt iç kadranda (%6,8) saptandı.

Olguların histopatolojik incelenmesinde 31(5,4%)'i Duktal Karsinoma İnsitu(DCIS), 3(0,5%)'ü Lobüler Karinoma İnsitu (LCIS), 41(7,2%)'i İnvaziv Lobuler Karsinom(ILC), 451(78,7%)'i İnvaziv Duktal Karsinom (IDC), 3(0,5%)'ü Metaplastik Karsinom, 2(0,3%)'si İnflamatuvar Karsinom, 3(0,5%)'ü Paget Hastalığı, 1(0,2%)'i Malign Mezenkimal Karsinom, 2(0,3%)'si Filloides Tümör, 34(5,9%)'ü Mix (IDC+ILC ), 2(0,5%)'si Diğer idi.

Olguların tümör çapları incelendiğinde 35(6,2%)'inin Tis, 180(31,8%)'inin T1, 286(50,5%)'sının T2, 31(5,5%)'inin T3, 34(6%)'ünün T4 saptandığı görüldü. Premenopoz ve post menopoz gruplarındaki olguların tümör büyüklüğü analizinde en sık T2 tümör büyüklüğü saptandığı, pre ve postmenopoz gruplarındaki olgularında en büyük farkın ise T4 tümör büyüklüğünde görüldüğü bulunmuştur. Premenopoz grubundaki olgularda T4 %14,7, postmenopoz gruplarındaki olgularda ise %85,3'dür.

Olguların lenf nodu metastazı analizinde premonopoz grubundaki olgularda en sık (%47)NO, 2.sık (%45,4)N1, postmenopoz grubundaki olgularda ise en sık (%47,9)N1, 2.sık (%44,1)NO tutulum saptanmıştır.

573 meme kanserli olgunun TNM evresine göre incelenmesinde 479(83,6%)'u erken evre(Evre 0-I-II), 94(16,4%)'ü geç evre(EvreIII-IV) olduğu saptandı. Premenopozal dönemdeki meme kanserli olguların %87'si erken evrede tanı alırken postmenopozal dönemdeki hastaların %81,8'i erken evrede tanı aldıkları saptandı.

Evrelere göre operasyonlar incelendiğinde erken evre meme kanseri saptanan olguların 301(62,8%)'ine, geç evre meme kanseri saptanan olguların 26(27,7%)'sına Meme Koruyucu Cerrahi(MKC)( $p < 0,001$ ), erken evre meme kanseri saptanan olguların 151(31,5%)'ine, geç evre meme kanseri saptanan olguların 52(55,3%)'sine Modifiye Radikal Mastektomi(MRM) ( $p < 0,001$ ) uygulandı.

Olgular steroid reseptör durumuna göre incelendiğinde premenopoz grubunda 47(27,5%) ER&PR-, 124(72,5%) ER&PR+, postmenopoz grubunda ise 81(23,7%) ER&PR-, 261(76,3%) ER&PR+ saptandı.

Olgular Cerb B2 geni durumuna göre incelendiğinde 414(86,3%)'ün de Cerb B2 negatif(-), 66(13,8%)'sın da Cerb B2 pozitif(+) saptandı.

Olgular KI-67 proliferasyon indeksine göre incelendiğinde KI-67 15 ten küçük olan olguların 27,9%'u Premenopoz olan grupta 72,1%'i Postmenopoz olan grupta gözlemlendi. KI-67 15 ve 45 arasında olan olguların 47,3%'ü Premenopoz olan grupta 52,7%'si Postmenopoz olan grupta gözlenirken, KI-67 45 ten büyük olan olguların 38%'i Premenopoz olan grupta 62%'si Postmenopoz olan grupta gözlemlendi.

Sistemik tedavilerin dağılımında kemoterapi %61,6, radyoterapi %78,9, hormonoterapi %76,4 hastaya uygulandı. Evrelere göre dağılım değerlendirildiğinde, ileri evrelerde tedavilerin uygulanma oranının arttığı saptandı.

## **Sonuç**

Meme kanseri klinik davranışı, radyolojik ve patolojik özellikleri ile biyolojik potansiyeli farklı olan heterojen bir hastalık grubudur. Bu heterojenite, her meme kanseri olgusunun, bu geniş spektrum içindeki uygun ve doğru yerine, ayrı ayrı yerleştirilmesi ihtiyacını beraberinde getirir. Bu da ancak bugüne kadar tanımlanmış, morfolojiye dayalı prognostik parametreler yanı sıra morfolojiye dayalı olmayan prognostik parametreler, yani moleküler belirteçlerin bilinmesi ve değerlendirilmesi, ayrıca her hasta için gerekli bireysel tedavi planının oluşturularak kişiye özel tedavinin sağlanması ile mümkün olabilmektedir.

Birçok yayında prognostik faktör olarak yaş, cinsiyet, tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı, histopatolojik tip, steroid hormon reseptörü, cerb B2 geni, KI-67 proliferatif indeksi incelenmiş fakat bu parametrelerin menopozal durum ile ilişkileri analiz edilmemiştir.

Kişiye özel tedavi planı doğrultusunda prognostik faktörlerin menopoz durumu ile ilişkili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **SUMMARY**

### **AIM**

Aims on this study are comparing demographic and prognostic factors for premenopausal and postmenopausal breast cancer cases and searching similarities with or differences from national or international studies and spearheading new studies.

### **Material And Method**

This study includes retrospective analyse of 573 cases applied for breast cancer to Izmir Katip Celebi University Ataturk Education and Search Hospital General Surgery Clinic from 01.01.2006 to 31.12.2012. Retrospective search was analysed by using Probel software system in our hospital.

With the demographic datas of patients it was also noted side and quadrant of mass, size of primer tumor, being positive of axillary lymph nodes, stage of illness, surgical treat, adjuvant radiotherapy and chemotherapy, histopathological diagnosis, menopause status, hormone receptors, c-erb B2 gene and KI-74 proliferation index. It was prepared independent tables and graphics and also combined tables and graphics for connected indicators.

Statistical Package for the Social Sciences (spss) 19 programme was used for analysing data. Pearson Chi-Square tests were used to compare categorical data. Logistic regression test was used to specify causal link between categorical answer and explanatory variable in dichotomous or multi variable. Categorical data was told by numbers(n) and percent(%). Data has %95 confidence level and it is meaningful because of  $p < 0,05$ .

### **Findings**

573 breast cancer cases in this study divided into two groups, 199(%34,7) of premenopausal and 374(%65,3) of postmenopausal.

When we compare age average of both group, although premenopausal group is  $(42,67 \pm 5,40)$  years old on average and the oldest patient is 53 and the youngest one is 21, postmenopausal group is  $(62,97 \pm 9,72)$  years old on average and the oldest 92 and the youngest one is 21. For whole group average age is  $(55,92 \pm 12,86)$  and the oldest one 92 and the youngest one 21.

When separated age groups are summed up, 21(3,7%) are 20-35, 202(35,3%) are 36-50, 213(37,2%) are 51-65 and 137(23,9%) are 66 and older years old.

Most of cases have right breast disease(49%). Disease is mostly on upper lateral quadrant(63%) and rarely on lower medial quadrant(6,8%).

Histopathological classes of this group are 31(5,4%) of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS), 3(0,5%) of Lobular Carcinoma In situ (LCIS), 41(7,2%) of Invasive Lobular Carcinoma(ILC), 451(78,7%) of Invasive Ductal Carcinoma (IDC), 3(0,5%) of Metaplastic Carcinoma, 2(0,3%) of Inflammatory Carcinoma, 3(0,5%) of Paget Disease, 1(0,2%) of Malign Mesenchymal Carcinoma, 2(0,3%) of Filloides tumor, 34(5,9%) of Mix Type(IDC+ILC ), 2(0,5%) of others.

On tumor size in group it was separated as 35(6,2%) of Tis, 180(31,8%) of T1, 286(50,5%) of T2, 31(5,5%) of T3, 34(6%) of T4. It was noticed T2 tumor size is the most common group in postmenopausal and premenopausal patients and the most different rates are got on T4 tumor size between groups. T4 tumor size is 14,7% of premenopausal group although 85,3% of postmenopausal group.

On lymph node metastasis analyse, premenopausal group include mostly (%47)NO and (%45.4)N1 cases and postmenopausal group include mostly (%47.9)N1 and (%44.1)NO.

573 breast cancer cases divided into two groups on TNM classification, 479(83,6%) of early stage(Stage 0-I-II) and 94(16,4%) are late stage(Stage III-IV). it is realized 87% of premenopausal patients were diagnosed on early stage although 81,8% of postmenopausal patients.

According to analyse of operations on stages, 301(62,8%) of early stage breast cancer cases and 26(27,7%) of late stage had breast-conserving surgery( $p<0,001$ ) and 151(31,5%) of early stage breast cancer cases and 52(55,3%) of late stage cases had Modified Radical Mastectomy(MRM))( $p<0,001$ ).

About the steroid receptor availability; it is showed 47(27,5%) ER&PR- ,124(72,5%) ER&PR+ in premenopausal group and 81(23,7%) ER&PR- , 261(76,3%) ER&PR+ in postmenopausal group.

When cases are searched for Cerb B2 gene, it was seen Cerb B2 gene is negative in 414(86,3%) cases and positive in 66(13,8%).

KI-67 proliferation index was also searched for patients and it is noticed patients with lower than 15 KI-67 proliferation index are 27,9% premenopausal and 72,1% postmenopausal. Cases with KI-67 proliferation index between 15 and 45 are 47,3% premenopausal and 52,7% postmenopausal. 45 and more positive KI-67 index patients are 38% premenopausal and 62% postmenopausal.

Chemotherapy was applied 61,6% of patients, in spite of radiotherapy 78,9% and hormonetheraphy 76,4. It is showed systemic treatments were applied mostly on late stages.

## **Result**

Breast cancer is a type of heterogenic disease with clinical prognosis, different radiological and pathological potential. This heterogeneity causes necessary of putting whole cases individually to right place in this large spectrum. it is possible with knowing and using moleculer parameters as typical morphological prognostic parameters and planning and making individual treatment protocol for each patient.

In literature many prognostic factors like age, sex, tumor size, lymph node metastasis, histopathological type, steroid hormone availability, Cerb B2 gene and KI-67 proliferation index were searched but relation of menopause with these parameters were never analysed before.

Focusing on individual treatment plan, it is needed multicentered researches about prognostic factors and menopause relation.

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Memenin, mortalite ve morbidite açısından olduğu kadar estetik açıdan da tedavisinde en büyük sorun yaratan hastalığı meme kanseridir. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite olup, yine kadınlarda akciğer kanserinden sonra kanser ile ilişkili ölümlerin en sık sebebidir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Derneği (International Agency for Research on Cancer) GLOBOCAN projesinin verilerine göre 2008 yılında toplam yaklaşık 12,7 milyon kanser vakası teşhis edilmiş ve 7,6 milyon kanser nedeni ölüm meydana gelmiştir (1).

Cinsiyete göre dünyada kanser görülme sıklığı ve ölüm oranlarına bakıldığında, 2002 verilerine dayanarak erkeklerde en sık akciğer ve mide kanseri, kadınlarda ise meme ve kolorektal kanserler başta gelmektedir. Her iki cins için kanser görülme sıklığı ise sırasıyla akciğer, meme, kolorektal kanserler şeklindedir (2-3). Meme kanseri görülme sıklığı ülkeden ülkeye farklılık gösterir. Japonya hariç gelişmiş olan Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde ve ABD’de görülme sıklığı yüksektir (4). Amerika Birleşik Devletleri’nde 2005 yılında 211240 yeni hastaya tanı konulmuş, 40410 hasta meme kanserinden ölmüştür (5). 2010 yılı istatistiklerine göre, ABD’de kadınlar arasında gözlenen en yaygın kanser türleri meme ve kolorektal kanserlerdir (6).

Avrupa ülkelerinde ise görülme sıklığı kuzeyden güneye ve batıdan doğuya doğru gidildikçe azalmaktadır (7). Fakat meme kanseri insidansı düşük olan toplumlardaki meme kanseri artışı, meme kanseri insidansı yüksek olan toplumlardaki artışa oranla belirgin olarak yüksektir. Bu nedenle yıllar içinde batı ülkelerinde yaşayan kadınlarla, doğu ülkelerinde yaşayan kadınlar arasındaki meme kanseri görülme sıklığı farkının kapanması beklenmektedir (8).

Meme kanseri yaşla da ilişkili olup 30 yaşından önce nadir olarak görülürken, bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir artış göstermektedir. Menopoz dönemindeki hafif bir azalmayı takiben, menopoz sonrası yıllarda yavaş bir eğimle sürekli devam eden bir artış gösterir. Yapılan araştırmaya göre 20-59 yaş arası kadınlarda kanser nedeni ölümlerin birinci nedeni ve tüm kadınlarda kanser nedeni ölümlerin ikinci nedenidir (9).

Meme kanserli premenopozal ve postmenopozal hastalarda hastalığın seyri, biyolojik davranış farklılığı, prognostik faktörlerin değişik özellikler göstermesi nedeniyle ayrı ayrı antite olarak incelenmelidir.

Bu çalışmada İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2006-2013 yılları arasında tedavi olan premenopozal ve postmenopozal meme kanseri olgularının demografik ve prognostik faktörlerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

## 2.TARİHÇESİ

Meme kanserinin tanı ve tedavisinin tarihsel evriminin bilinmesi önemlidir ve gerçekte insanlığın 5000 yıldan beri kanser hastalığı ile yaşadığı maceranın bir özeti gibidir. Zira ilk defa tanımlanan veya gerçekleştirilen pek çok yenilik, tedavi modeli veya teori başlangıcını meme kanseri ile yapmıştır. Tarih öncesi çağlarda “hastalık” ya şeytani ruhların etkisi ile gelişen bir durum veya tanrıların gazabı sonucu verilen bir ceza olarak algılanırdı. Büyücüler, şifacılar, din adamları, aracılığı ile çeşitli adaklar, kurbanlar ve dualarla bu cezalardan kurtulmaya çalışırlardı. Milattan önce 3000-2500 yılları arasında Eski Mısır’da imhotep tarafından yazıldığı tahmin edilen tıbbi bir papirusta meme kanseri ile ilgili ilk kayıtlara rastlanmıştır. İmhotep bir hekim ve mimardır ve muhtemelen basamaklı piramid yapısını M.Ö.30.yüzyılda planlayan kişidir. Edwin Smith’in ortaya çıkardığı bu papirusta 9 meme hastası anlatılmaktadır ve bu hastaların hepsi erkektir. İmhotep’in tanımladığı lezyonların bir kısmı travma sonrası enfeksiyon olabilir. Ancak 45.olguda kitle oluşturan ve memeyi, göğüs duvarını içine alan “soğuk” bir lezyondan bahsedilmektedir. İmhotep soğuk tümörlerin hiçbir tedaviye cevap vermediğini, ellenmemesi gerektiğini vurgulamaktadır (10). İmhotep kanamayı durdurmak için koterizasyon (kızdırılmış demir aletleri ile) ve damarları bağlama tekniğini geliştiren hekimdir (10). Tarih öncesi dönemlerde yer alan diğer büyük kültürlerde, Hind, Çin, Aztek-Maya-İnka kayıtlarında meme hastalıkları ile ilgili ciddi araştırma yapılmamış veya kayıtlara rastlanmamıştır. Sadece M.Ö.2698’de doğduğu belirtilen Çin imparatoru Huang-Di’nın yazdığı tıp kitabında genel olarak tümörlerin tanımlanması yapılmakta ve tedavi yöntemleri anlatılmaktadır. Ancak meme kanseri ile ilgili özel bir bölüm mevcut değildir (11).

Klasik Yunan Periodunda (MÖ 460-160), 300 yıl boyunca Hipokrates’in bedenin 4 maddeden (kan, flegm, sarı safra, kara safra) oluştuğu, hipotezi geçerli olmuştur. Bu hipoteze göre hastalık bu 4 madde arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Hipotez batı dünyasında tıbbi çok uzun süre etkilemiş ve Galen’in teorilerinin de esasını oluşturmuştur. Hipokrat kanlı meme başı akıntısı ile gelen meme kanserli bir hastayı da tanımlamış ve menopoz ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemiştir (10).



Eski Yunan döneminde Büyük İskender tarafından MÖ 330'da Nil deltasında kurulmuş olan İskenderiye şehri bir ilim merkeziydi ve 700.000 yazılı eser barındıran çok büyük bir kütüphanesi vardı. Ne yazık ki bu kütüphane Sezar tarafından yok edilmiştir. İskenderiye'de büyük bir tıp okulu vardı ve ilk defa insan bedeni üzerinde anatomi araştırmaları başlatılmış ve bu yolla elde edilen bilgiler cerrahinin gelişmesini sağlamıştır. İmhotep'ten beri geleneksel olarak kullanılan koterizasyon ve damar bağlama yöntemlerini geliştirmişlerdi. İskenderiye okulunun yetiştirdiği en önemli cerrah Leonides (MS 100)'dir. Tarihte ilk defa meme kanserini mastektomi ve aksiller küraj ile tedavi eden hekimdir. Koterizasyon ve damar bağlama tekniklerini kullanarak memeyi eksize etmiştir. Bu dönemde Roma tıbbının etkisi ile geliştirilen cerrahi aletlerin çeşitliliği ve mükemmelliği dikkat çekicidir (11). MS 130'da Bergama'da doğmuş ve İskenderiye'de eğitim görmüş olan Galen'nin Hippocrates'ten etkilenecek ortaya attığı teorilerin, tüm Roma tıbbına ve gelecekte 1500 yıl süre ile Avrupa tıbbına hakim olduğunu görüyoruz. Galen de Hippocrates gibi bedenin 4 ana maddeden oluştuğunu ve meme kanserinin kara safra (melankoli)'nin memede birikmesi ile ortaya çıktığını ileri sürmüştür. Bu nedenle de memedeki tümör çıkarıldıktan sonra kanamanın durdurulmaması ve böylece kara safranın akması gerektiğini belirterek İskenderiyeli Leonides'ten daha geri bir uygulamayı savunmuştur (12). Aynı asırda (MS 30) Roma'lı Celsus iltihabın dört kardinal belirtisi tanımlamıştır. Ayrıca meme kanserinin 4 evresini; erken kanser, ülseriz kanser, ülserli kanser, karnabakar şeklinde ülserli kanser şeklinde tanımlamış ve adeta bugün TNM sınıflamasında T1, T2-T3-T4 tümörleri tarif etmiştir. Celsus erken kanser dışındaki meme kanserlerine cerrahi uygulanmaması gerektiğini savunmuştur (10). Roma imparatorluğunun yıkılmasından rönesansa kadar geçen dönem (MS 476-1500) ortaçağ olarak isimlendirilmişti. Bu dönem Hippocrates ve onun izleyicisi olan Galen'in etkisinde geçmiştir (10,11,12). Bu dönemde tıbbi bilgiler, okuma yazma bilen kesim olan papaz ve rahiplerin eline geçmiş, özellikle St. Benedict rahipleri eski tıp kitaplarını kopyalayıp tıp eğitimi ve uygulamalarını manastırlarda yapmaya başlamışlar ve zamanla bu uygulamaları tüm Avrupa ülkelerinde yaygınlaştırmıştı. 3.asrın ortalarında Hristiyan olduğu için Sicilya yöneticisi tarafından işkenceye tabi tutulmuş ve her iki memesi kısıkaçlarla koparılmış olan St. Agatha ortaçağ süresince meme hastalıklarının azizesi olarak kabul edilmiş ve iyileşmek için kadınların azizeye dua etmeleri istenmiştir (10,11).

Ortaçağ'da Aegina'lı Paul (MS 625) ve Milano'lu Lanfranc (MS 1250) yazdıkları kitaplarda meme cerrahisi hakkında oldukça geniş bilgiler vermişlerdir. Ancak anlayış yine Galen doğrultusundadır.

İspanya’da Yahudi hekim Maimonides, Razi ve İbni Sina’nın kitaplarını tercüme etmiştir. Razi meme kanserinin tüm olarak çıkarılabildiği durumlarda cerrahi tedavi ve alttaki dokuların koterizasyonunu önermiştir. İbni Sina ise Galen okulunun izleyicisidir ve tümör çıkarıldıktan sonra damarların bağlanmaması ve “kara safra”nın akması gerektiğini savunmuştur. İbni Sina’nın “Kanun Fil Tıbb” isimli kitabı asırlar boyunca tek referans kitabı olarak Avrupa’da geçerliliğini korumuştur (10,11,12). Ortaçağın sonlarında ve Rönesans döneminin başlangıcında hekimlik rahip ve papazların etkisinden kurtulmuş ve Salerno, Montpellier, Padua, Bologna, Paris, Oxford ve Cambridge’de tıp okulları açılmıştır (10,11).

Padua okulundan olan Andreas Vesalius kadavra üzerinde çalışarak ilk anatomi kitabını yazmıştır. Meme kanseri için mastektomi tavsiye etmiş ve kanamayı durdurmak için koter değil dikişler kullanılmasını önermiştir (10).

16.yüzyılın başlarında yaşamış olan ve devrinin en büyük cerrahı olarak kabul edilen Ambrose Pare yüzeysel ve küçük tümörlerin sadece eksizyon ile tedavi edilebileceğini ancak büyük tümörlere kurşun plakalar koyarak dolaşımının yavaşlatılması gerektiğini bildirmiştir. Aksiller lenf nodüllerin memedeki tümör nedeni ile büyüdüğünü fark ederek bunların çıkarılması gerektiğini belirtmiştir. Pulmoner dolaşımı tanımlayan Servetus 1509’da Paris’te büyücülükle suçlanarak yakılmıştır. Servetius aksiller glandlar ile birlikte pektoral kasında çıkarılmasını önermiştir. Rönesans döneminde Galen teorileri geçerliliğini giderek yitirmiştir (10).

1757’de Henri LeDran’ın meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebileceği esasına dayanan tezi yayınlanmıştır. Bu tez Galen’in meme kanserini “humoral” etkenlerle açıklayan tezinin sonu olmuştur (11,12).

Boerhaave; sarı safra, kara safra, fhlegm’ın kanın çeşitli şekillerinden başka bir şey olmadığını 18.yüzyılın başında bildirmiştir (11).

W.Fabry ve J.Schultes 16.yüzyılın sonlarında yazdıkları kitaplarda meme ameliyatının bütün teknik safhalarını detaylı bir şekilde anlatmışlardır. 17. ve 18.yüzyıl Avrupasında kanama ve infeksiyonlar nedeni ile meme ameliyatları tehlikeli ve ölümcül kabul edilmiş ancak deneyimli cerrahlar tarafından yapılması önerilmiştir. Bu dönemde memenin ve aksiller lenf nodüllerinin anatomisi ve ilişkisi anlaşılmış ve kanser ameliyatları sırasında çıkarılması kabul görmüştür.

Paris'te bu dönemde J.L.Petit, B.Perilhe ve R.Wiseman memeyi, aksiller lenf bezlerini ve pektoral kası birlikte çıkaran ve yarayı primer olarak kapatan cerrahlardı (10,11,12).

On dokuzuncu yüzyıl onkolojik cerrahi açısından çok büyük ilerlemelerin olduğu bir dönemdir. Asepsi ve antisepsi I.Semmel Weis, O.W.Holmes, L.Pasteur ve J.Lister çalışmaları ile günlük cerrahi uygulamaların arasına girmiştir. Glasgow da carbolic asid spreyi ile antisepsi ilk defa Lister tarafından kullanılmıştır. Sıcak buhar ile sterilizasyon P.J.Mikuliez, cerrahi eldivenler W.S.Halsted tarafından kullanılmıştır. Eter anestezisi W.T.Morton tarafından, kan grupları ve transfüzyonun esasları Landsteiner tarafından 19.yüzyılın ortalarında uygulanmıştır (10,11).

Mikroskop 18.yüzyılda A.Leewenhoek tarafından keşfedildi. 19.yüzyılda Berlin'den J.Müller, M.Schleiden ve T.Schwann insan vücudunun canlı hücrelerin kompozisyonundan oluştuğunu saptadılar. Müller kanserin yaşayan hücrelerin bir kompozisyonu olduğunu bildirmiş ancak bu hücrelerin normal işlevlerini kaybettiklerini belirtmiştir. R.Wirchow modern mikroskobik patolojinin başlangıcını oluşturan kitabını 1858'de yayınlamıştır. C.Tiersch ve W.von Waldeyer metastazın, ana tümörden ayrılan hücreler tarafından oluşturulduğunu saptamışlardır. C.Moore meme ve aksilla lenf nodüllerinin “en bloc” çıkarılmasını hastalığın yaygınlaşmasını engelleyeceğini savunmuş. W.M.Bank bu kuralı her hastada uygulamıştır. E.Kuster, R.von Volkman, L.Heidenhain, S.W.Gross meme, pektoral fasya ve kas ile birlikte aksiller içeriğin çıkarılmasını savunmuşlardır (10,11,12).

W.S.Halsted Alman cerrahların meme ameliyatlarını yakından incelemiş, Lister'in antisepsi çalışmalarından etkilenmiş ve 1894'de Baltimor Johns Hopkins hastanesinde oluşturduğu ameliyathanesinde radikal mastektomilerini (RM) uygulamıştır. Halsted RM'sinde prensip olarak meme, üzerini örten cilt, majör ve minör pektoral kaslar ve aksiller doku bir bütün olarak çıkarılmakta ve cilt defekti greft ile kapatılmaktadır. C.D.Haagensen radikal mastektominin hem sadık bir uygulayıcısı ve hem de en ciddi kritikçisi olmuştur. N.Y. Presbyterian hastanesinde memenin fizik muayenesini standardize etmiş, Colombia klinik sınıflamasını oluşturmuş ve in operabilite kriterlerini koyarak RM'nin lüzumsuz yere uygulanmasını engellemiştir. Bu çalışmalar TNM sınıflamasının esasını oluşturmuş ve 1954'de International Union Against Cancer ilk TNM sınıflaması yapılmıştır (11).

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

Ancak 19.yüzyılın sonunda 20.yüzyılın başında genişletilmiş ameliyatlara rağmen 5 yıl hayatta kalan hastaların oranı %40 civarındaydı.

Bu sayı yine de RM uygulanmayan hastaların yaşama oranından (%18) iki kat daha iyi idi (11).Yirminci yüzyılın başında meme kanserinin hem tanısı ve hem de tedavisi konusunda çok büyük devrimler gerçekleştirecek olan iki buluş yapıldı. Bunların birincisi X ışınlarının ve daha sonra radyum'un keşfi, ikincisi ise over hormonları ile meme kanseri arasındaki ilişkinin saptanmasıdır (10,11). C.Roentgen 1895'de X ışınlarının dokuya penetre olduğunu ve kanser hücrelerini öldürdüğünü saptadı.1896'da hem Amerika'da ve hem de Almanya'da meme kanseri olguları X ışınları ile tedavi edilmeye çalışıldı. 1895'de Pierre ve Marie Curie'nin radyumu keşfinden 30 yıl sonra Londra'da G.L. Keynes operabl meme kanserlerini ameliyat öncesi veya sonrası iyonize radyasyon ile tedaviye başladı (10,11). A.Schinzinger 1899'da genç hastalar meme kanserinin gidişini yavaşlatmak için ooforektomi yapmayı önermişti. 1896'da G.T. Beatson meme kanserli 3 hastada ooforektomi sonrası tümörlerin gerilediğini bildirmiştir. Bu tarihten sonra birçok ülkede mastektomiye ooforektomi ilave edilmiş ve standart ameliyat haline gelmiştir (10,11).

1905'de H. Starling'in hormonları tanımlamasından sonra meme kanserinin tedavisine ilave edilen hormon ablatif ameliyatların yerini östrojenin yapımını veya etkileri azaltan veya yok eden preparatlar almıştır: LHRH antagonistleri, östrojen reseptör modülatörleri (tamoxifen) ve aromataz inhibitörleri gibi. Östrojen ve progenlerin reseptörlerinin 1967'de E.Jensen tarafından keşfi hormonal tedaviden yararlanabilecek hastaların saptanmasını sağlamıştır (11). Yirminci yüzyılın başlarında RM'nin daha da genişletilerek uygulanması denenmiş ve birçok cerrah tarafından supraklavikuler, mamma interna ve mediastinal lenf nodülü disseksiyonları uygulanmıştır. Ancak bu tür ameliyatların hastalara ciddi bir yarar sağlamadığı ve prognozu iyileştirmedeği görülmüştür (10,11). Londra'da D.H.Patey ve R.S.Handley, "major pektoral kas tümör tarafından istila edilmedikçe çıkarılmamalı " tezini ortaya atmış ve modifiye radikal mastektomi tekniğini geliştirmiştir. Böylece RM'nin neden olduğu büyük deformitelerin kısmen de olsa önüne geçilmiştir (10). Mammografi meme kanserinin erken tanısını sağlayan en önemli keşiftir. A.Salomon Almanya'da 1913'de, S.L.Warren Newyork'da ilk Mammografi denemelerini yapmışlar ancak R.Egan'ın yumuşak doku tekniğini geliştirmesinden sonra yaygın olarak kullanıma girmiştir. Ultrasonografi 1950'li yıllarda, ışın vermeden birçok lezyonun saptanmasını sağlayan bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmış, bunu manyetik rezonans görüntülemesi ve Pet Scan gibi daha sofistike yöntemler izlemiştir (10,11).

Yirminci yüzyılın ortalarında radikal cerrahi karşıtları çoğalmıştır. Danimarka'dan Kaae ve Johansen, Edinburg'dan McWhirter basit mastektomi + aksiller ışınlamayı savunmuşlardır (10). Clevelandan G.Crile, geniş cerrahi girişimlerin ölüm oranlarını azaltmadığını ileri sürerek sadece tümör ve aksiller lenf bezlerinin çıkarılması esasına dayanan konservatif cerrahiye savunmuş ve uygulamıştır (11). 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 (11). Pittsburg'dan B.Fisher yaptığı uzun araştırmalardan sonra meme kanseri ile ilgili birçok teorelin yanlış olduğunu ileri sürmüştür. B.Fisher'e göre meme kanseri sistemik bir hastalıktır ve hastalığın nasıl seyredeceği beden ile kanser arasındaki biyolojik savaş sonucu belirlenir. Dolayısıyla yapılacak lokal tedavilerin şekli ve büyüklüğü şifa oranını etkilemez, sistemik tedavilerin uygulanması gerekir (11). Bu görüş çok sayıda kontrollü randomize çalışma yapılmasını sağlamış ve kemoterapinin önünü açmıştır. Birinci Dünya Savaşında kullanılan hardal gazının kemik iliği depresyonu yaptığının anlaşılması bugün uygulanan modern kemoterapinin temelini atılmasını sağlamış, böylece B.Fisher'in "etkili sistemik tedavi" önerisi gerçekleştirilmiştir (10).

Meme kanseri cerrahisinin yapılan çok sayıda randomize çalışma ile MRM ve meme koruyucu cerrahi ile eşit sonuçlar sağladığının gösterilmesinden sonra aksillanın tedavisi de gözden geçirilmiştir. Giderek daha çok sayıda hastaya erken dönemde tanı konulması aksiller lenf nodülü tutulumu azaltmış ve rutin aksiller disseksiyonu tartışılır hale getirmiştir. Guiliano 1994'de meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodülü biopsisinin sonuçlarını ve tekniği yayınlamış, bu tarihten sonra pek çok merkez SLN biopsi yapmaya başlamıştır (13). Ancak 20.yüzyıl bittiğinde hala meme kanserinin gerçek nedeni saptanamamıştır. Buna karşılık tümörün oluşmasına yol açabilecek hücrel büyüme faktörlerini, hücre içi haberleşme yollarını, hangi genlerin ne tür bozulmalar ile karşılaşılırsa meme kanserine yol açabileceklerini ve genlerin ifade ettikleri proteinlerini öğrendik. Yirmi birinci yüzyılın başında insan genomunun çözümlenmesi için uygulanan ileri teknoloji, genetik laboratuvarları tarafından kullanılmaya başlandı. Böylece gen ekspresyon taramalarını komperatif genom hibridizasyonu (CGH) veya tek nükleotid polimorfizm taraması (SNP) izledi. Bu teknolojiler ile tek defada on binlerce genetik lokasyon taranabilmektedir. SNP, DNA'nın polimorfik sekanslarını da inceleyebildiği için daha yararlı olmaktadır (14,15,16).

Bu teknikler ile yapılan genetik ve moleküler araştırmalar bize meme kanserinin tek tip bir hastalık olmadığını, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ve Cerb B-2 nin (+) veya (-) olduğuna göre “luminal hücreli” ve “bazal hücreli” olmak üzere 2 alt grubun bulunduğunu öğretti (15). Meme tümörünün biolojik davranışı ve çeşitli kemoterapilere nasıl cevap vereceğı bu yeni moleküler sınıflama ile önceden saptanabilir hale geldi (15,16).

Ancak hala pek çok çalışmanın yapılması gerekmektedir. Özellikle genomik çalışmalar ilerledikçe meme kanserini anlamamız ve hedefe yönelik ilaçlar geliştirmemiz mümkün olacaktır.



### **3.GENEL BİLGİLER**

#### **3.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ**

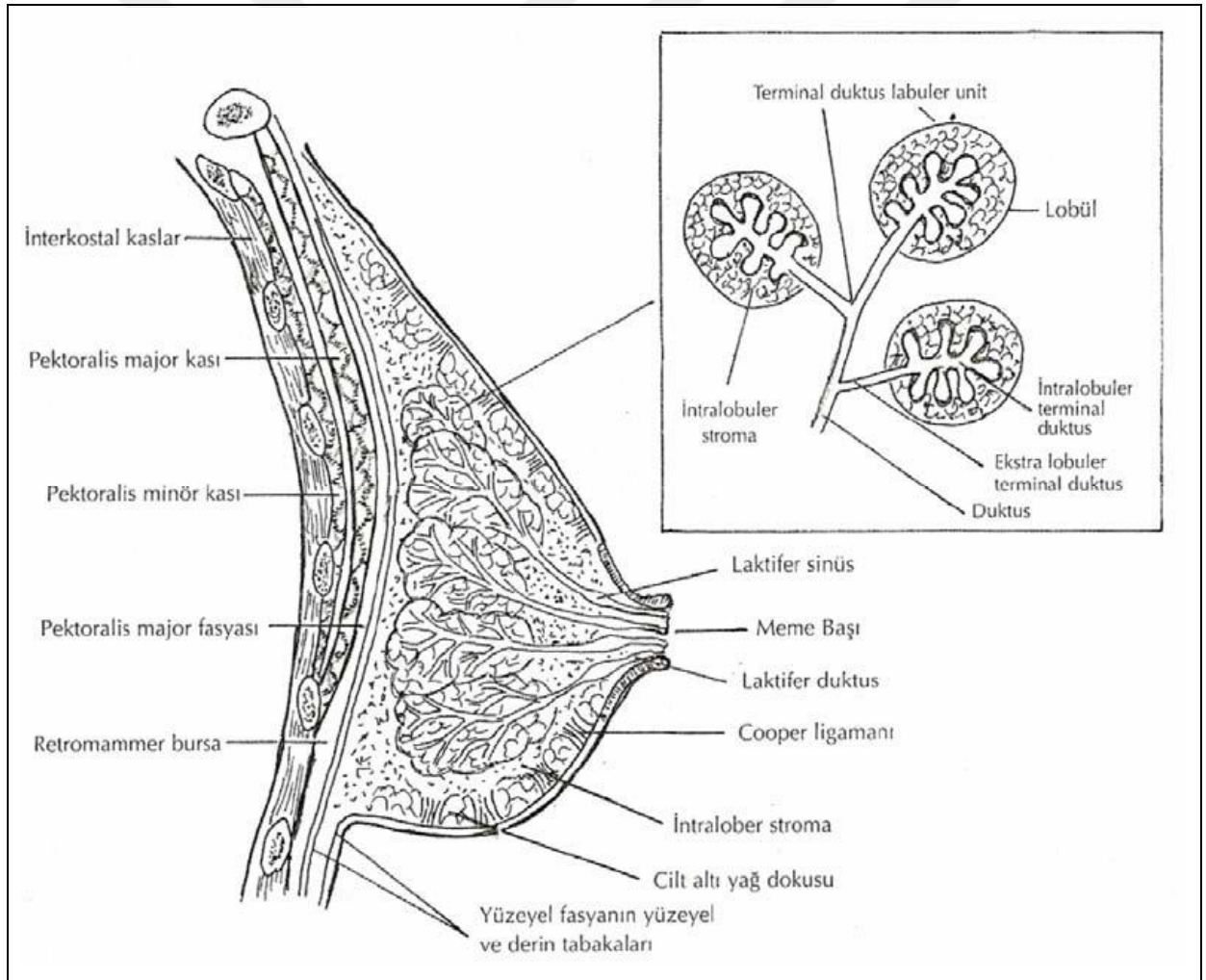
İnsanlarda embriyonel hayatın 6. haftasında aksilladan inguinal bölgeye doğru bir çizgi şeklinde uzanan ektodermal bir kalınlaşma olur (17,18). Süt çizgisi olarak isimlendirilen bu oluşumun alt 2/3'ü atrofiye olarak kaybolurken üst 1/3'lik parçasının orta kısmı daha belirgin bir şekil alarak memenin ilk taslağını oluşturur. Bu oluşum bir taraftan gelişmesine devam ederken diğer taraftan epitelyal tomurcuklar gelişir. Gebeliğin son üç ayında plasentaya ait seks hormonları fetal dolaşıma girerek bu epitelyal dokuların kanalize olmasını sağlar (17). Bunlar memenin ana duktal sistemini oluşturur. Zamanla bunların da sekonder olarak dallanması sonucu duktus ve asiniler ortaya çıkar. Parankimin farklılaşması gebeliğin 32. ile 40. haftasında lobüler ve alveoler yapıların gelişmesiyle oluşur. Meme glandı kitlesinde bir artış olurken, meme başı-areola kompleksi gelişir ve pigmente olur. Yeni doğanda uyarılan meme dokusu kolostral süt salgılar ve bu salgı meme başının sıkılmasıyla 4-7 gün gelebilir. Yeni doğanda plasental hormonların ortadan kalkmasından sonra memenin involüsyonu sonucu 3-4 hafta içinde kolostral sekresyon kesilir. Erken çocukluk döneminde uç veziküller tekrar kanalize olur, büyüme ve dallanmalar ile birlikte duktal yapılar gelişir. Bundan sonra puberteye kadar gelişim yönünden pek az değişiklik olur. Puberte ile birlikte meme bezlerine ait elemanların, bağ ve yağ doku oranının artmasıyla kadın memesi gelişmeye başlar. Memenin duktal sisteminin dallanmasında belirgin bir artış olurken, puberteye kadar belli belirsiz ayırt edilebilen meme ucu ve areolada daha da belirginleşir.

#### **3.2.MEMENİN ANATOMİSİ**

##### **3.2.1.Memenin Mikroskopik Anatomisi**

Meme, asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ile onları destekleyen kas ve fasya elemanları, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içerir. Epitelyal parankim, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur (19,20,24,25). Her lob 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde, toplayıcı bir duktus çevresinde gruplaşmış, sayıları 10 ile 300 arasında değişen asini bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Aktif olmayan meme glandında asiniler, kübik veya silindirik epitel hücrelerinin oluşturduğu tek katlı bir epitel tabakası ile döşelidir. Asinilerde epitel tabakasının dışında miyoepitelyal hücrelerden oluşan ikinci bir tabaka vardır (20,25). Bu hücreler uzamış şekilleri, kesif oval nukleusları ve ince sitoplazmik fibrilleri ile düz kas hücrelerine benzerler.

Bunlar sütün asini ve duktuslardan atılmasını sağlayan muskuler bir mekanizma oluşturur. Miyoeptilyal hücre tabakası asinilere yaklaştıkça incelir ve büyük toplayıcı duktuslarda ise kaybolur. Memede süt kanalları asinilerin birleşerek “terminal duktus” adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar. Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır (26). Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesiyle laktifer (segmental) duktus oluşur. Her lobun ayrı bir laktifer duktusu olup bunlar arasında bir ilişki yoktur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşıp meme başına doğru ilerlerler ve meme başının altında “laktifer sinüs” olarak isimlendirilen bir genişleme gösterir. Ampulla olarak adlandırılan koni şeklindeki boşaltıcı bir bölümle meme başından dışarı açılır. Laktifer sinüslerin hemen meme başının altındaki ampulla kısmı çok katlı yassı epitel ile örtülüdür (25).



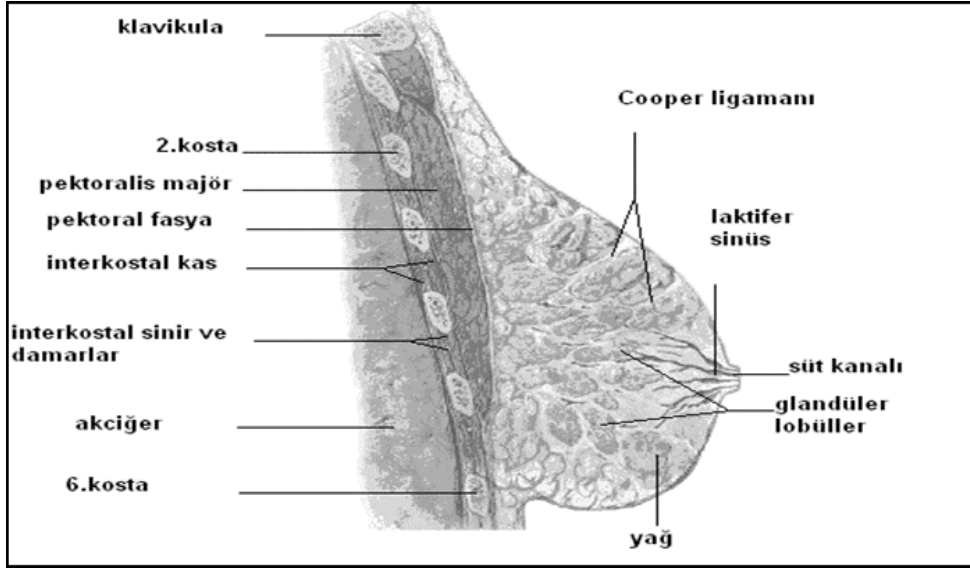
Şekil 1. Memenin mikroskobik yapısı



### 3.2.2.Memenin Makroskopik Anatomisi

Erişkin bir kadında meme dokusu ön göğüs duvarının pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (19). Meme, 2. veya 3. kaburga ile 6. veya 7. kaburgalar arasında yer alır. İçte sternumun kenarından dışta ön veya orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Yukarıda klaviküladan aşağıda kaburga kemerine, içte sternumun ortasından dışta latissimus dorsi kasının kenarına kadar yayılabilir (Şekil 2).

Bu özellik, mastektomilerde disseksiyonun ne kadar geniş yapılması gerektiğini göstermektedir. Memenin üst-dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler elemanlar içerdiği için bu kadranda selim ve habis meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru olan uzantısına “Spence’in aksiller kuyruğu” ismi verilmiştir. Bu yapı, derin fasyayı “Langer” deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır. Erişkin bir kadında memeler koni şeklindedir. Memelerin şekil ve büyüklükleri, içerdikleri yağ dokusunun miktarına bağlı olarak değişiklik gösterir (20). Her iki meme arasında büyüklük farkının bulunması sıklıkla görülen bir durumdur. Genelde altta yatan endokrin bir anomali bulunmaz ancak bu büyüklük farkının bir tümöre bağlı olup olmadığının araştırılması gerekir. Kadınların çoğunda menstruasyonun başlamasından önce memelerin büyüklüğünde, yoğunluğunda ve nodüleritesinde bir artma saptanır (21). Bu artıştaki en önemli etken memelerdeki sıvı birikimidir. Total meme hacmi menstrüel siklusun 6. ve 15. günleri arasında en düşük düzeydedir (19). Memenin yukarı-aşağı çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı yaklaşık 5-7 cm’dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gr ve laktasyonda ise 400-500 gr kadardır (19).



**Şekil 2. Memenin makroskobik anatomisi ve toraks duvarı ile ilişkisi**

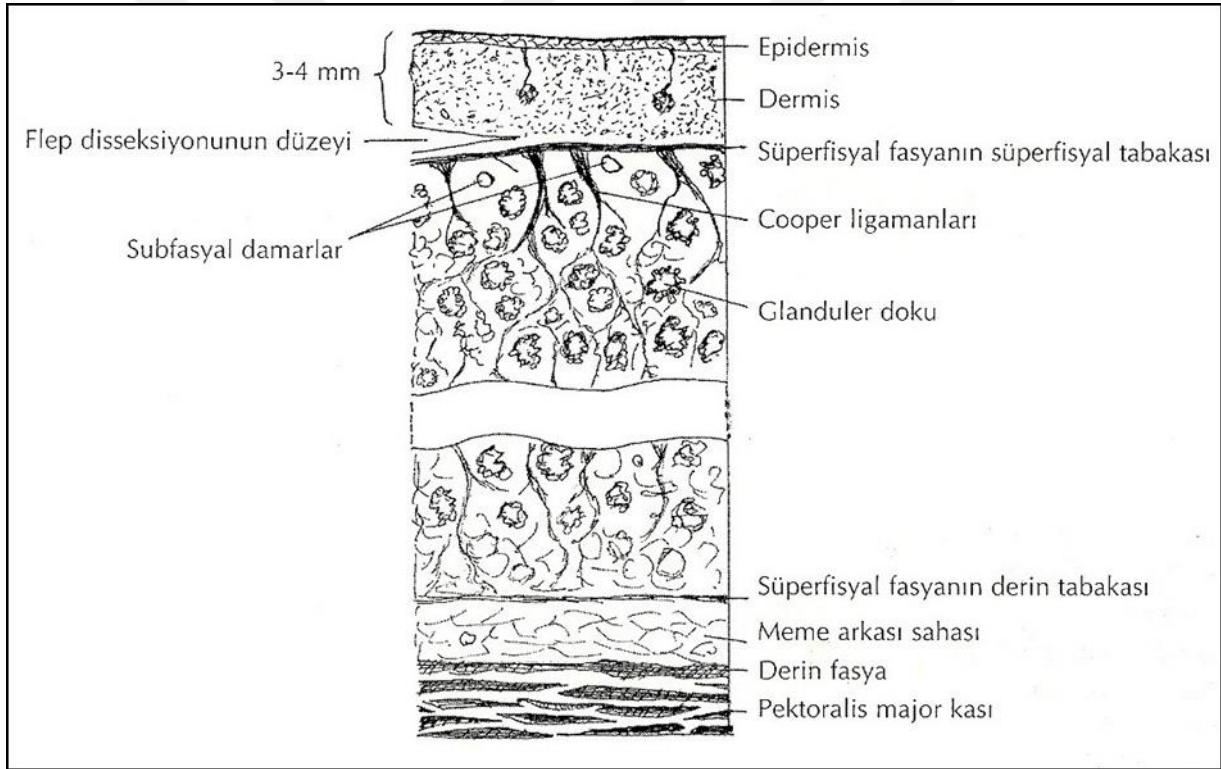
Meme başı ve areolanın epidermisi oldukça pigmentedir ve keratinize olmuş çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Pubertede, areola ve meme başının pigmentasyonu artar ve meme başı daha belirginleşir. Bu artış en fazla gebelikte belirgindir. Areola ve meme başının derininde bulunan düz kas lifleri ışınal ve dairesel bir şekilde meme başına doğru uzanan laktifer duktuslar boyunca sıralanmıştır (20). Bu düz kas lifleri, çeşitli uyarılara bir cevap olarak meme başının ereksiyon haline geçmesini sağlar. Areolada sebace glandlar, ter bezleri ve aksesuar areoler glandlar (Montgomery glandları) bulunur. Bu glandlar emme sırasında koruyucu olarak meme başının yağlanması sağlar. Meme başının uç kısmında çok sayıda serbest duysal sinir ucu ve dermal papillada Meissner cisimcikleri vardır (27). Memenin, özellikle meme başı ve areolanın, zengin duysal innervasyonu fonksiyon bakımından önemlidir. Çocuğun meme emmesi süt salgılanması ve laktasyonun devam etmesi için esas olan nöral ve nörohumoral olaylar zincirini başlatır.

### **3.2.3. Memenin Fasya İlişkileri**

Meme glandı aksillaya doğru uzanan kısmı hariç yüzeysel fasyanın, yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur. Mastektomi esnasında deri flepleri kaldırılırken, disseksiyonun yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakasının hemen üstünden yapılması uygun olur (20). İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edilen meme dokusundan dışarıya doğru uzanan fibröz çıkıntılar bulunur ki bu fasyal septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmiştir (22). Bu ligamanlar, yüzeysel olarak yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derin olarak da yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır (23).

Meme kanseri, yağ nekrozu veya infeksiyon hastalıklarında lezyonun içinde oluşan fibrozis olayından etkilenen Cooper ligamanlarında kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu çekilme meme cildini içeri doğru çekerek çöküntülere neden olur. Bu durum, özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir. Memenin arka yüzünde yüzeysel fasyanın derin tabakası ile pektoralis major ve göğüs duvarının diğer kaslarını örten derin fasya arasında iyi sınırlı bir aralık bulunur.

Yüzeysel fasyanın derin tabakasının uzantıları memenin arkasındaki bu aralığı geçerek pektoral fasya ile birleşirler. Bunlar memenin arka asıcı bağlarını (suspansör ligamanlar) oluştururlar. Meme parenkiminin derin uzantıları bazen pektoralis major kasının kas demetleri arasında bulunabilir. Memenin ancak bir bölümü pektoral fasya üzerinde bulunur. Memenin geri kalan bölümü, göğüs duvarının lateral kısmını örten diğer kasların üzerindedir.

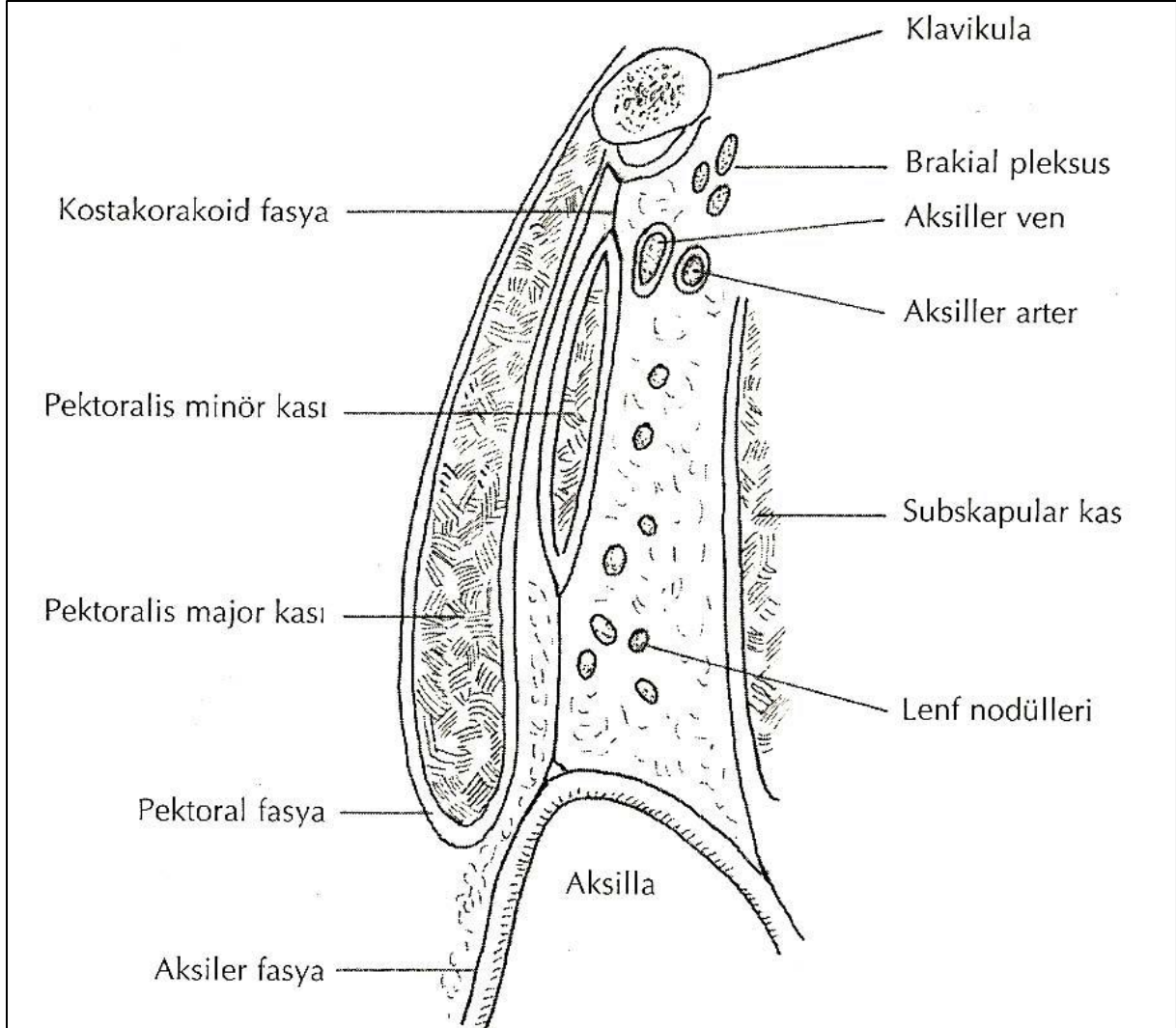


**Şekil 3. Memenin fasya ilişkileri**

#### **3.2.4.Aksiller Fasya**

Yüzeysel fasyanın derin tabakası, pektoral ve aksiller bölgede septumlar oluşturarak her iki pektoral kası sarar ve birbirinden ayırır. Aksiller boşluğu da bir köprü gibi katederek yukarıda deltoid kası ve klaviküladan, aşağıda göğüs duvarı kaslarına kadar uzanır. Aksiller fasyanın yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakası vardır (20).

Yüzeyel olanı, pektoralis major kasını saran pektoral fasya, derin olanı da pektoralis minör kasını saran kostakorakoid fasya'dır.



**Şekil 4. Aksiller fasya**

Pektoral fasya, pektoralis major kasının ön yüzünü örter ve iç tarafta karşı tarafın pektoral fasyası ile birleşir. Dış tarafta ise arkaya doğru dönerek bu kasın arka yüzünü örter ve üstte deltoid kasın fasyası ile birleşir. Kostakorakoid fasya daha derindedir. Alman anatomistler “derin pektoral fasya”, Fransız’lar “klavi-korako-aksiller aponöroz” ve Amerikalı anatomistler ise “klavipektoral fasya” terimini tercih etmektedir (20). Aksilladan geçen sinirleri, damarları ve lenfatikleri koruduğu gibi, aksillada bulunan yağ dokusu ile lenf nodüllerini bir arada tuttuğu için aksiller disseksiyon yapan cerrahlar için çok önemlidir.

### 3.2.5.Memenin Kan Dolaşımı

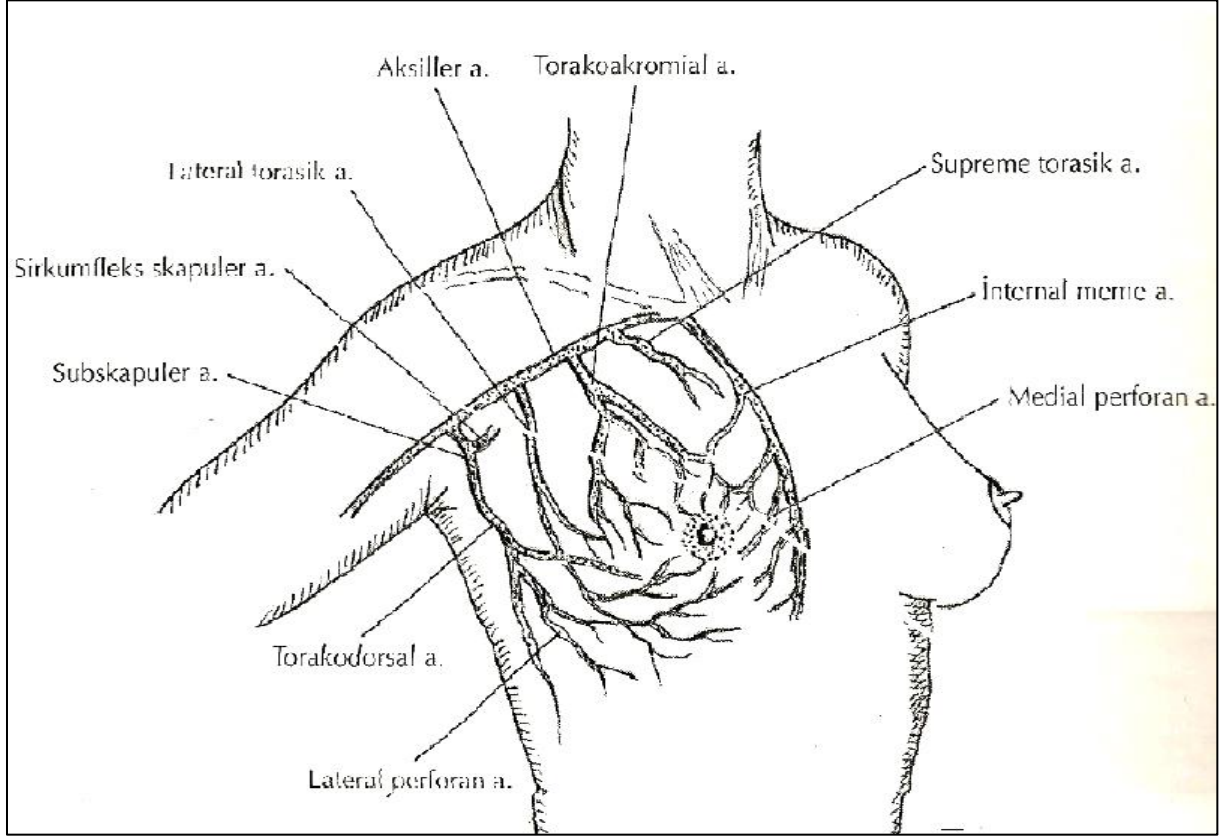
#### 3.2.5.1. Memenin Arterleri

Meme, kanlanması iyi olan ve birçok kaynaktan kan alan bir organdır. Memenin arteriyel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları (Şekil 5) aşağıda belirtilmiştir (19,20,28).

- İnternal meme arterinin (internal torasik arter) ön perforan dalları
- Lateral torasik arter (eksternal meme arteri)
- Torakoakromial arterin pektoral dalı
- En üst torasik arter (Supreme torasik arter)
- Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
- Subskapuler arter
- Torakodorsal arter

Memenin yaklaşık % 60'ı, özellikle medial ve santral kısımları, internal meme arterinin ön perforan dallarıyla beslenir (24). Subklaviküler arterin bir yan dalı olan internal meme arteri bu arterden ayrıldıktan sonra plevranın üstünden geçerek aşağıya, öne ve iç yana doğru ilerler. Memenin yaklaşık % 30'u, özellikle üst ve dış kadrantlar, lateral torasik arterden kan alır (24). Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar, pektoralis minör kasının dış yanından aşağıya doğru ilerler ve daha sonra memenin lateral kısmına ulaşır. Torakoakromial arter aksiller arterin ikinci kısmından doğar ve klavipektoral fasyayı delip geçmesinden sonra hemen pektoral dalını verir. Bu dal da memeye bazı dallar verir. Aksiller arterin en üst torasik dalı (Supreme torasik arter) genellikle göğüs duvarının kanını verir, ancak memeye de giden bazı dallar mevcuttur. Posterior interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memeye kan verirler. Subskapuler arter, aksiller arterin en büyük dalıdır ve subskapuler kasın dış kenarının karşısındaki aksiller arterin 3. kısmından doğar. Doğmasından sonra hemen sirkumfleks skapuler arteri verir. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerleyen arter de torakodorsal arter olarak isimlendirilir. Bu arter latissimus dorsi kasının kanlanmasını sağlar ve ayrıca serratus magnus kasına birçok dal verir. Radikal mastektomi esnasında bu arteriyel dallarda ve onlara eşlik eden venlerde bir kanama olduğu zaman bunun kontrol edilmesi zordur. Bundan dolayı bu bölgeye “kanlı köşe” ismi verilmiştir. Torakodorsal arter memenin kanlanmasında önemli bir rol oynamaz.

Ancak sıklıkla metastaz içeren santral ve skapuler lenf nodülleri grupları ile torakodorsal damarlar arasında çok yakın bir ilişki bulunduğu için cerrah aksiller disseksiyon esnasında çok dikkatli olmalıdır.



**Şekil 5. Memenin arterleri**

### 3.2.5.2. Memenin Venleri

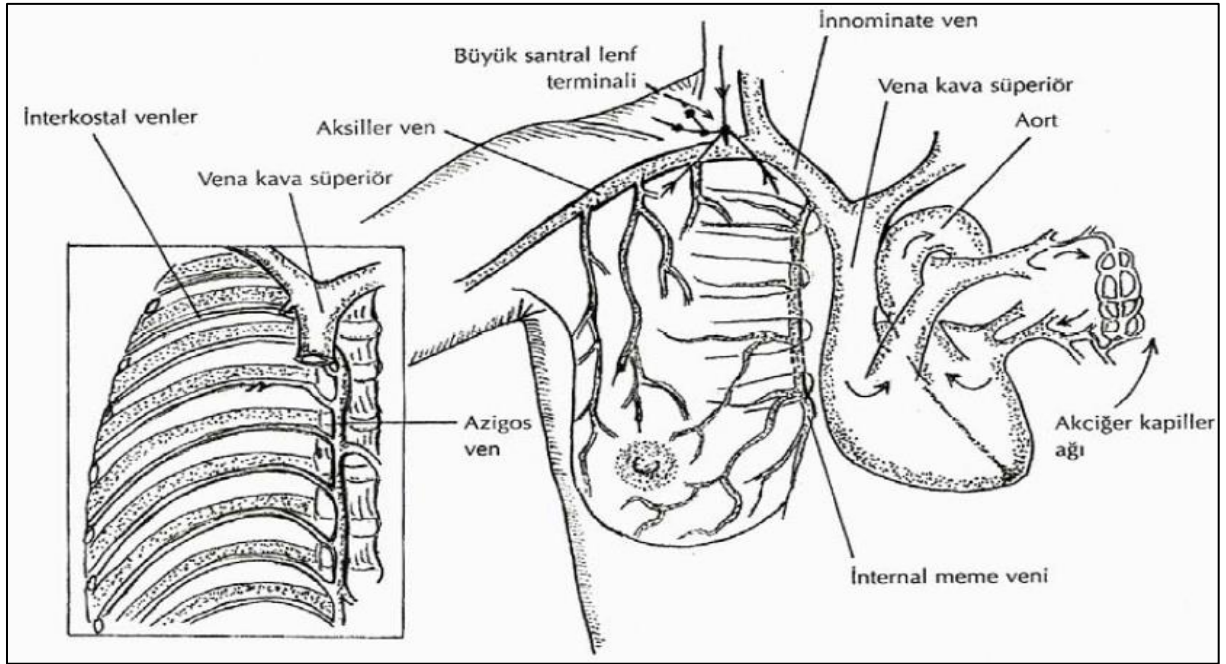
Memenin venleri, arterlerine eşlik etmektedir. Meme üzerindeki yüzeysel subkutanöz venler yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakasının hemen altındadır ve çok belirgindir. Yüzeysel venler özellikle kızıl ötesi ışık altında alınan fotoğraflarla incelenmiş, transvers ve longitudinal tip olmak üzere iki esas tip tarif edilmiştir (29). Memenin ve göğüs duvarının kanını taşıyan üç derin ven grubu mevcuttur (20,25). (Şekil 6)

1. İnternal meme veninin perforan dalları memeden kanı taşıyan en büyük venlerdir. İnternal meme venleri aynı taraftaki innominate venlere dökülürler. Bu venöz yol, metastatik karsinom embolilerinin akciğerlerin kapiller şebekesine gitmesini sağlayabilir.



2. Aksiller ven göğüs duvarından, pektoral kaslardan ve memenin derin yüzeylerinden gelen birçok dalı alır. Bunlar genellikle aksiller arterin dallarına yandaşlık yaparlar. Bu venöz yol da akciğerlere karsinom embolilerinin ulaşmasını sağlayabilir.

3. İnterkostal venler memeden venöz drenajı sağlayan en önemli yollardan biridir. Bu venler ile vertebral venler ve sonuç olarak döküldüğü azigos venler arasında ilişki mevcuttur. Bu yol, interkostal ve azigos venleri vasıtasıyla süperior vena kava ve akciğerlere ulaşır. Karsinom embolilerinin akciğer metastazlarına neden olduğu üçüncü bir yolu oluştururlar.



**Şekil 6. Memenin venleri**

Memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında ilişki bulunması, meme kanserinde ortaya çıkan vertebra metastazlarının oluşmasını izah bakımından önemlidir (20). Batson teorisine göre memenin bir kısım venöz kanını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz pleksuslar arasında ilişki mevcuttur (30). Bundan dolayı venöz kan ile memeden gelen metastaz elemanları öksürme ve karın içi basıncındaki küçük değişimler sırasında doğrudan vertebralara geçebilir. Batson kadavralarda yaptığı enjeksiyon deneyleriyle vertebral sistem venlerinin yalnız vertebraların değil, pelvis kemiklerinin, femurun üst kısmının, omuz kemiklerinin, humerusun üst kısmının ve kafatasının venöz kanını da drene ettiğini göstermiştir. Bu venöz sistemde valv mevcut değildir ve içindeki basınç düşüktür. Böylece meme kanserinde metastatik elemanlar belirtilen bu kemiklerde metastaza neden olabilirler.

### 3.2.6. Memenin İnnervasyonu

Memenin duysal innervasyonu başlıca 2-6. interkostal sinirlerin lateral ve ön deri dallarıyla sağlanır (25,31). Torasik interkostal sinirlerin lateral deri dalları meme derisinin lateral kısmının ve bu sinirin ön deri dalları ise meme derisinin medial kısmının innervasyonunu sağlar. Her ne kadar 2. ve 3. interkostal sinirler memenin üst yüzüne deri dalları verse de, meme sinirleri esas olarak 4. , 5. ve 6. interkostal sinirlerden çıkarlar. Bu sinirlerin tümü sempatik dallarını memeye ve üzerindeki deriye gönderirler ve bundan dolayı sinirlere refakat eden damarlar vasıtasıyla kan akımı ve derinin ter glandlarının salgılayıcı fonksiyonu üzerinde etkili olurlar. Ancak memenin salgı fonksiyonu esas olarak over ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır. İnterkostal sinirlerin lateral dalları interkostal aralıktan, serratus anterior kaslarının dijitalasyonları arasından çıkar. Sinirler kastan çıktıktan sonra ön ve arka dallara ayrılırlar. İkinci interkostal sinirin lateral deri dalı ön ve arka bölümlere ayrılmaz. İkinci lateral deri siniri **interkostobrakial** sinir olarak isimlendirilmiştir (20,25). Bu sinir aksillayı geçer ve kolun iç yüzünün altına doğru seyrederek. Aksiller diseksiyon sırasında interkostobrakial siniri korumaya çalışmak ve sıklıkla metastaz içeren skapuler lenf nodüllerinden disseke etmek kanser cerrahisi bakımından doğru değildir. İnterkostobrakial sinirin kesilmesi, kolun üst-iç kısmında ve aksillanın tabanında cilde ait duyu kaybına yol açar. Aksiller diseksiyonda, aksiller venin kaudalinde bulunan medial brakial deri siniri, bu venin yan dallarının diseksiyonu sırasında kesilebilir. Bu durumda kolun iç kısmındaki hissizlik sahası dirseğin altına kadar uzanır. İnterkostal sinirlerin ön dalları, sternumun yakınında perforan damarlar ile birlikte pektoralis major kasından çıkarlar ve memenin medial kısmının cildini innerve ederler. Torakodorsal sinir brakial pleksusun arka kordonundan çıkar, aksiller damarların arkasından geçer ve torakodorsal damarların yanında, dışa ve aşağıya doğru seyrederek ve latissimus dorsi kasına ulaşır. Seyri esnasında aksiller lenf nodüllerinin skapuler ve santral gruplarını geçer. Bu lenf nodüllerinde sıklıkla metastaz bulunduğu için, torakodorsal sinirin korunması mümkün olmaz ise kesilmesinin de fazla bir sakıncası yoktur. Serratus anterior kasını innerve eden uzun torasik sinir ( Bell siniri ) brakial pleksusun 5., 6. ve 7. köklerinin arka yüzünden çıkar ve daha sonra servikoaksiller kanal yoluyla aksillaya girer. Aksiller diseksiyon sırasında uzun torasik sinir korunmalıdır. Sinirin ameliyatta kesilmesi serratus anteriör kasının felcine ve “skapula alata” durumunun ortaya çıkmasına neden olur.

Omuz gücünde azalma ve kolun 90 derecenin üzerindeki abduksiyon hareketlerinde kısıtlılık ortaya çıkar (20).



### **3.2.7. Memenin Lenfatik Sistemi**

Memenin lenfatik sistemi meme kanserinin yayılması bakımından taşıdığı önem nedeniyle meme anatomisinin en önemli kısmını oluşturur. Memenin lenfatikleri 2 grup altında incelenebilir:

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

#### **3.2.7.1. Yüzeyel Lenfatikler**

Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Meme embriyolojik olarak ektodermden oluşur ve bu nedenle bir deri organı sayılır. Deride başlıca 2 lenf ağı mevcuttur:

1. Subepitelyal veya papiller pleksus
2. Subdermal lenfatik pleksus

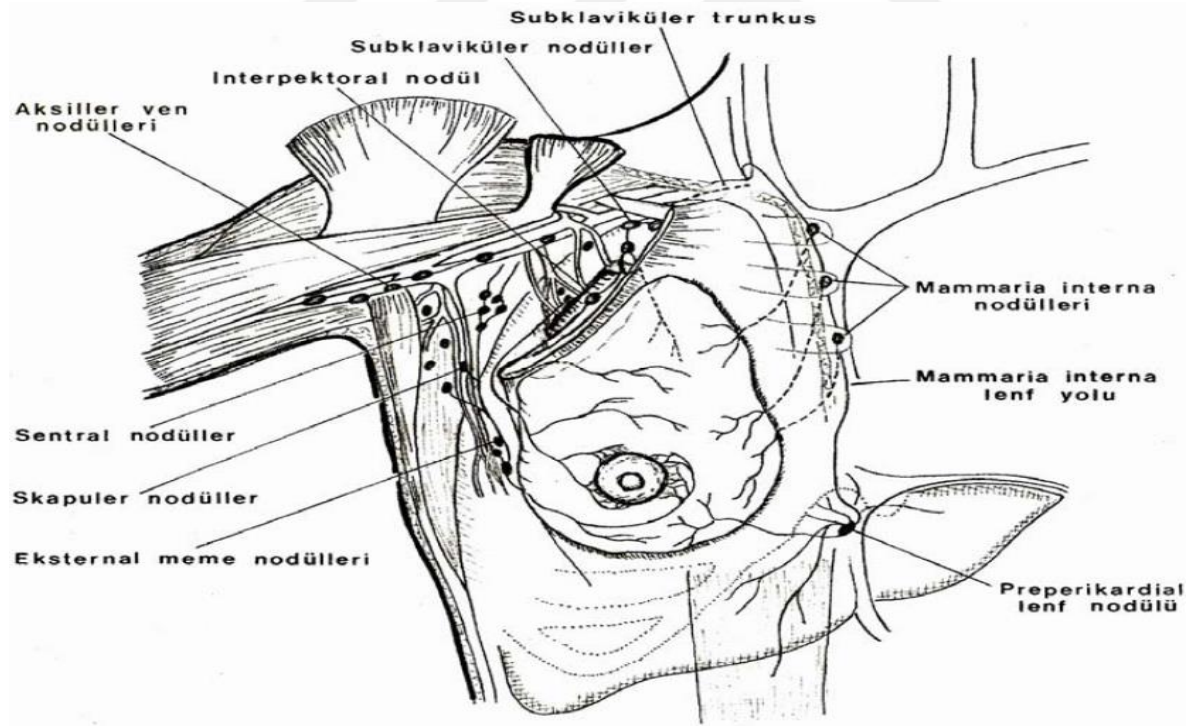
Memenin subepitelyal lenfatik pleksusu ile vücudu örten derinin subepitelyal lenfatikleri arasında yakın bir ilişki vardır. Lenfatik kanallar valv içermez ve lenf akımı bir yönden herhangi bir yöne olabilir. Bu lenfatik damarlar vertikal lenfatikler yoluyla subdermal lenfatik damarlara bağlıdırlar. Subdermal lenfatiklerin valvleri bulunduğundan bunlarda lenf akımı tek yönlüdür. Areolanın altında subareoler pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Subareoler pleksus meme başı ve areoladan lenfatik damarlar alır. Subepitelyal ve subdermal pleksusla vertikal lenf damarları vasıtasıyla bağlantı içindedir. Memenin yüzeyel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler aracılığı ile aksiller lenf nodüllerine, sekonder olarak da mamma interna lenf nodüllerine ve subklaviküler lenf nodüllerine drene olur.

#### **3.2.7.2. Derin Lenfatikler**

Memedeki lenfatik yayılmanın esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Vogt-Hoerner'e göre memedeki lenfatik yayılmanın esas yönü sentripedal olup subareoler pleksusa doğrudur (32). Sampson Handley ve Fraser gibi araştırmacılara göre meme kanserinin lenfatik yayılması vertikal yöndedir (33,34). Yani memenin arkasında bulunan derin pektoral fasyadaki lenfatik pleksuslara doğrudur.

Turner- Warwick'e göre memenin lenfatik drenajında subareoler lenfatik trunkusun büyük bir rolü yoktur ve esas lenfatiklerin memenin yüzeyel ve derin tabakalarından ziyade, meme dokusunun içinde bulunduğunu göstermiştir (35).

Hem aksiller lenf nodülleri hem de mamma interna lenf nodülü zinciri memenin bütün kadranslarından lenf alır. Ayrıca memenin herhangi bir kadransının lenfinin tek bir yönde drene olmadığını bildirmiştir. Halsell de lenfanjiyografi ile meme içindeki lenfatiklerin, sentrifügal olarak areoler bölgeden aksillaya doğru seyrettiğini göstermiştir (36). Memenin lenfini drene eden esas lenfatik trunkuslar, meme dokusu içinde yukarı ve lateral yönde seyrederler ve memenin aksiller uzantısının düzeyinde aksiller fasyayı delerek aksiller nodüllerin santral grubuna drene olurlar. Diğer toplayıcı lenfatik trunkuslar memenin arkasından doğarlar, pektoralis major kasını delerler ve her iki pektoral kas arasından yukarı doğru seyrederler aksiller ven nodül grubuna veya subklaviküler nodüllere ulaşırlar. Bugün kabul edilen görüş, meme içindeki lenf akımının derin subkütanöz ve meme içindeki lenfatik damarlardan sentrifügal olarak aksiller ve mamma interna lenf nodüllerine doğru olduğudur. Hultborn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au 198) enjeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler ve memedeki lenfin yaklaşık % 97'sinin aksiller nodüllere ve % 3'ünün internal meme zincirine aktığı sonucuna varmıştır (37).



**Şekil 7. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları**

### 3.2.7.3. Aksiller Lenf Nodları

Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Bu lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir (39). Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ile 40 arasında değişir.

1. Eksternal Meme Nodülleri: Genellikle anterior veya pektoral grup olarak isimlendirilen bu lenf nodülü zinciri 2-4 lenf nodülünü içerir ve lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarı altında bulunur.

2. Skapuler Nodüller: Genellikle posterior veya subskapuler grup olarak isimlendirilen bu grupta 5-7 lenf nodülü bulunur. Bu nodüller subskapuler damarlar ve onların torakodorsal dalları ile yakın bir komşuluk gösterir ve lateral göğüs duvarında bulunur. Bu grubun üst bölümündeki lenf nodülleri arasından interkostobrakial sinirler geçer. Ayrıca torakodorsal damarlar ile birlikte seyreden torakodorsal sinir de skapuler lenf nodüllerinin arasından geçer.

3. Santral Nodüller: Genellikle pektoralis minör kasının arkasında, aksillanın merkezindeki deri ve fasyanın altında bulunan oldukça büyük, 6-12 adet lenf nodülünü içerir. Bundan dolayı en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Çok defa diğer grupların lenfi santral nodüllere drene olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur.

4. İnterpektoral Nodüller (Rotter nodülleri): Bu nodül grubu 1-4 lenf nodülünü içerir ve pektoralis major ile minör kasları arasında bulunur.

5. Aksiller Ven Nodülleri: Anatomistler tarafından genellikle lateral grup olarak isimlendirilen bu grupta 6-10 adet lenf nodülü bulunur. Aksiller venin lateral kısmı boyunca ve venin iç tarafında veya arkasında bulunur.

6. Subklaviküler Nodüller: Aksillanın en tepesinde, torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur ve 3-7 adet lenf nodülünü içerir. Apikal grup olarak da isimlendirilir. Pektoralis minör kası kesilmedikçe, lenf nodüllerinin bulunduğu bu bölgeyi tümüyle çıkarmak mümkün değildir.

### 3.2.7.4. Mammaria Interna Lenf Yolu

Mammaria interna lenf yolu diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır (20). Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki yerlerden lenf gelir:

- Ligamentum falsiform yoluyla karaciğerin ön ve üst kısmından

- Diyafragmanın ön kısmından
- Rektus abdominus kasının üst kısmından
- Rektus kılıfından
- Meme glandının alt-iç kadranından

Preperikardial lenf nodüllerinden çıkan mamma interna lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında mamma interna damarlarının yakınında seyrederek yukarı doğru gider. İlk altı kıkırdak kaburganın arkasında bulunurlar. Mamma interna lenfatik zinciri, göğüs duvarının bir parçasının, pariyetal plevranın ön kısmının, göğüs duvarının bu bölgesine rastlayan kasların ve üzerindeki meme dokusunun bir kısmının lenf drenajını sağlarlar. Mamma interna lenfatik zinciri üzerindeki lenf nodülleri genellikle çok küçük olup nadiren 5-6 mm büyüklüğünde olabilirler.

### **3.2.7.5. Diğer Lenf Yolları**

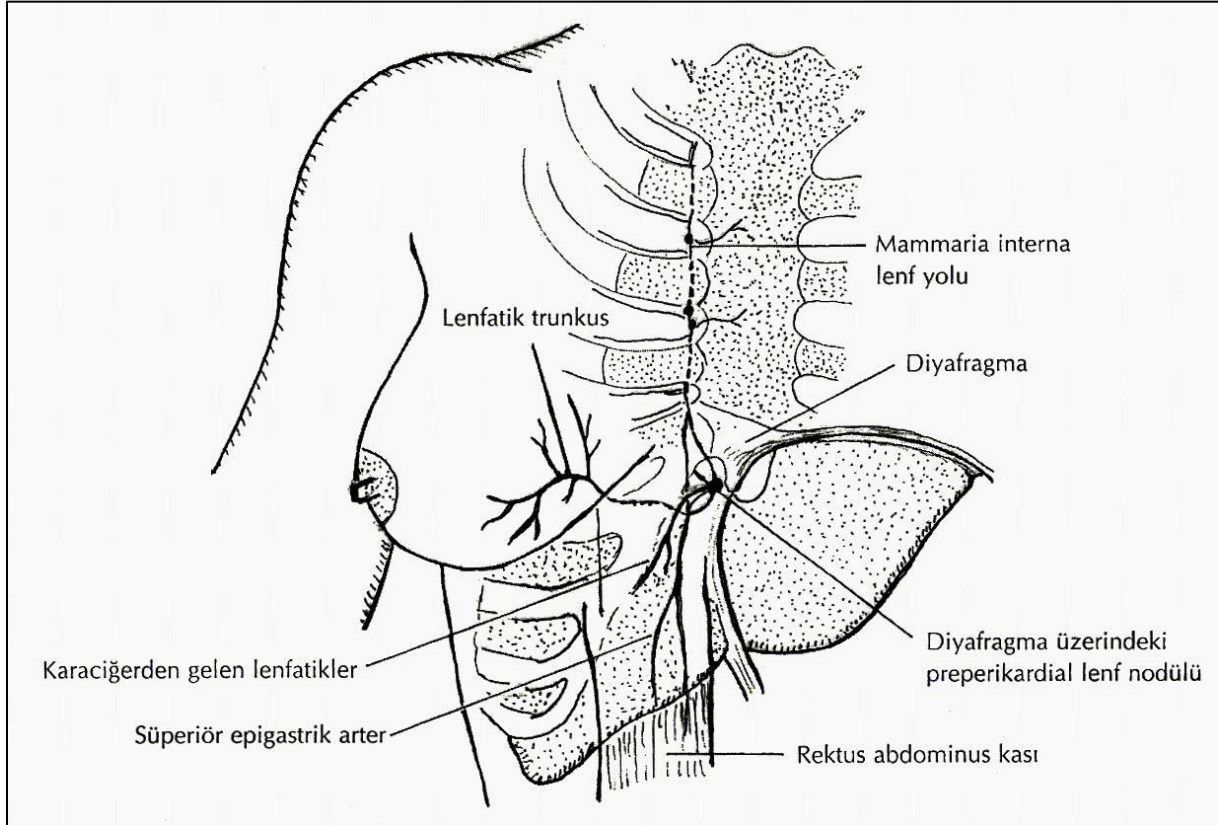
#### **3.2.7.5.1. Supraklaviküler Lenf Nodüllerine Giden Lenf Yolu**

Supraklaviküler lenf nodüllerinde metastaz 3 şekilde ortaya çıkar:

- Vena jugularis interna ile vena subklavianın birleşim yerinde, lenfatik sonlanma civarında bulunan sentinel nodüller karsinom ile tutulduğu ve lenfatik akım bu nodüller tarafından bir dereceye kadar bloke olduğu zaman, hastalık sentinel nodüllerle bağlantılı lenfatikler boyunca retrograd yönde supraklaviküler bölgedeki servikal grubun diğer lenf nodüllerine yayılır.
- Bazı olgularda aksiller nodüllerden doğrudan doğruya supraklaviküler nodüllere ulaşan direkt bir lenfatik yolun varlığı tespit edilmiştir. Barties ve Rouviere subklaviküler lenf nodüllerinden transvers servikal zincir nodüllerine giden efferent lenfatikler tespit etmişlerdir (38,39). Bobbio ve arkadaşları yaptıkları lenfanjiografik tetkiklerde olgularının yarısında kontrast maddenin aksiller ven nodüllerinden transvers servikal zincirin supraklaviküler nodüllerine ulaştığını göstermişlerdir (40).
- Bazen de tümör hücrelerinin aksiller lenf nodülü filtresini atlayarak doğrudan doğruya supraklaviküler lenf nodüllerine gittiği bilinmektedir.

### 3.2.7.5.2.Memeden Karaciğere Giden Lenf Yolu

Mammaria interna lenf yolu falsiform ligamanın üzerinde, diyafragmanın üst yüzünde bulunan preperikardial lenf nodüllerinden başlar. Bu lenf nodüllerine memelerin alt iç kadranlarından, falsiform ligamandan, karaciğerin ön ve üst kısmından, diafragmanın ön kısmından, rektus abdominus kasının üst kısmından ve rektus kılıfından lenf gelir. Bu nodüllerden çıkan lenfatik trunkuslar yukarı doğru seyreder. Memelerin alt iç kadranlarından çıkan ve süperior epigastrik kan damarlarına eşlik eden lenfatikler rektus fasyasını delerek rektus abdominis kasına girerler ve daha sonra ön preperikardial lenf nodüllerine boşalırlar. Rektus abdominus kasının lenfatikleri, metastazların meme kanserinden karaciğere ulaşmasını sağlayan bir yol oluşturur. Mammaria interna lenf yolunda ilk üç interkostal aralık düzeyinde metastazlara bağlı bir blokaj olduğu zaman, lenfatik akımın yönü tersine çevrilebilir ve kanser embolisi rektus kasındaki lenfatik yolla memeden karaciğere ulaşabilir (33).



Şekil 8. Mamaria interna lenf yolu ve karaciğere giden lenfatik yol

### 3.2.7.5.3.Orta Hattı Çaprazlayarak Karşı Memeye Giden Lenf Yolu

Anatomik çalışmalar memenin ve üzerindeki cildin lenfatiklerinin normal olarak karşı taraf lenfatiklerine drene olmadığını göstermiştir.

Ancak bir memede gelişen karsinom her yönde yayılmaya başladığı ve memenin esas lenfatik drenaj yolları metastaz ile bir dereceye kadar bloke olduğu zaman; karşı taraftaki göğüs duvarı cildine, memeye ve aksillaya lenfatik bir yayılma beklenebilir.

### 3.2.8.Aksilla

Aksillanın şekli, yüzleri birbirine eşit olmayan bir piramide benzer (25). Bu piramidin ön, arka ve iç olmak üzere üç yüzü ve aksillayı kapatan cildin oluşturduğu bir de tabanı vardır. Piramidin tepesi nokta şeklinde kapalı bir yer değildir. Burada serviko-aksiller kanal olarak isimlendirilen bir açıklık bulunur. Boyun bölgesinden gelerek kola giden damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Aksillanın ön duvarı cerrahi anatomi bakımından önemlidir. Pectoralis major ve minör kasları ve bunların fasyaları bu duvarı oluşturur. Pectoralis major kası sternumun ön yüzünden başlar. Bu kasın arkasında pectoralis minör kası bulunur ve kostakorakoid fasya ile çevrelenmiştir. Aksillanın tam bir disseksiyonu için daima kesilmesi gerekir (20). Aksiller boşluğun iç duvarı; kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasının 4. ve 5. parçaları tarafından oluşturulur. Aksillanın arka duvarı esas olarak subskapuler ve latissimus dorsi kasları tarafından oluşturulur. Latissimus dorsi kası mastektomide aksiller disseksiyonun sınırını göstermesi bakımından da önemli bir yapıdır. Aksillada, aksiller damar-sinir demeti (aksiller arter ve ven, brakial pleksus) ve bunlardan ayrılan yan dallar, korakobrakial kas, biceps braki kasının birleşik tendonları, interkostal aralıktan gelen damar ve sinirler, meme dokusunun aksiller uzantısı (Spence kuyruğu), interkostal aralıklardan gelen damar ve sinirler, lenf nodülleri, bütün bu yapıları saran gevşek gözeli ve yağlı bir doku bulunur (20,25). Brakial pleksusa ait elemanların, birkaç küçük yan dalın dışında, meme ile pek fazla ilişkisi yoktur. Buna karşılık aksiller ven ise, cerrahi bakımdan çok önemlidir. Zira aksiller disseksiyon esnasında aksiller veni çevreleyen fibröz kılıfın ve bu kılıf içinde bulunan lenf nodüllerinin birlikte çıkarılması gerekir. Aksillada brakial pleksustan iki önemli yan dal ayrılır. Bunlar; serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir (n.torasikus longus, Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden torakodorsal sinirdir. Bunlardan başka, subskapuler kasa giden alt subskapuler sinir ve pektoral kaslara giden medial ve lateral pektoral sinirler gibi ikinci derecede önemli olan sinirler de mevcuttur. Bell siniri göğüs duvarında, serratus anterior kasının liflerine bitişik olarak aşağı doğru iner. Bu sinir aksiller disseksiyon esnasında dikkatli bir şekilde korunmalıdır. Sinirin kesilmesi serratus anterior kasının felcine ve “scapula alata” durumunun ortaya çıkmasına neden olur. Torakodorsal sinir ise brakial pleksustan ayrıldıktan sonra aşağıya ve dışa doğru ilerleyerek latissimus dorsi kasına ulaşır.

Sinirin çevresindeki lenf nodüllerinde karsinom infiltrasyonu mevcutsa bu sinirin korunması olarak dışıdır. Kesilmesinin de bir sakıncası yoktur. İnterkostal aralıklardan memeye gelen sinir ve damarlar 1., 2., 3. ve 4. interkostal damar ve sinirlerin lateral perforan dallarıdır. Birinci interkostal sinirin lateral cilt dalı yoktur. İkinci interkostal sinirin lateral cilt dalı oldukça büyüktür ve aksillanın gevşek gözeli ve yağlı dokusu içinden geçtikten sonra interkostobrakial sinir adını alır ve kolun iç tarafının cildini innerve eder. Bu sinir de mastektomi sırasında kesilmektedir.

### **3.3.MEME KANSERİ**

#### **3.3.1.Epidemiyolojisi:**

Meme kanseri epidemiyolojisi alanında yapılan çalışmalar incelendiğinde meme kanserinin dünya kadınları arasında en sık gözlenen kanser türü olduğu görülmektedir.

##### **3.3.1.1.İnsidans:**

2008 yılı IARC(International Agency for Research on Cancer ) verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık 1.38 milyon kadında yeni meme kanseri gelişmektedir ve bu rakam ile meme kanseri tüm kanserler içerisinde en sık görülen ikinci kanser olmaktadır. İnsidansı Doğu Afrika'da 19.3/100.000 olarak görülürken Batı Avrupa'da 89.9/100.000 olarak görülmüştür (41). Bu iki kıta arasındaki farklılık gelişmiş ülkelerde(Japonya haricinde)meme kanserinin gelişmekte olan ülkelere göre daha sık olduğu fikrini uyandırmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nden (A.B.D) elde edilen bilgilere göre kadınlarda kanser ölüm sıralamasında meme kanseri 2. sırada yer almaktadır. 2009 yılı kanser istatistiklerine göre A.B.D'de yaklaşık 192370 invaziv ve 62280 insitu yeni meme kanseri vakası beklenmiştir ve 40170 kişinin meme kanseri hastalığı sebebiyle aynı yıl içerisinde yaşamını yitireceği tahmin edilmiştir. Meme kanseri insidansı dünyada çeşitli ülkeler tarafında farklı farklı bildirilmiştir. Bunlar arasında en yüksek oran 99.4/100.000 Kuzey Amerika'dan ve en düşük oranlar ise 22.1/100.000 ile Afrika'dan bildirilmiştir. Buna rağmen mortalite oranları arasında pek farklılık saptanmamıştır. Afrika'da 16.2/100.000 ve Kuzey Amerika'da ise 19.2/100.000 olarak bildirilmiştir (42). Toplumlar arasındaki bu değişiklikler yaşam biçimi, çevresel etkenler, tarama programları ve tedaviler arasındaki farklılıklara bağlanmıştır. Bazı başka kaynaklara göre ise meme kanseri mortalitesi açısından gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda 5.sırada, gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda ise 1.sırada yer almaktadır.

Ayrıca 2003 ile 2007 yılları arasında A.B.D’de SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) programı dahilinde 17 farklı coğrafi alanda çalışma yapılmış ve meme kanseri insidansı yılda 122.9/100.000 olarak saptanmıştır. Ülkemizde ise meme kanseri insidansı sırasıyla batı ve doğu bölgelerinde 50/100.000 ve 20/100.000 olarak bildirilmiştir (42,43).

Geçtiğimiz 50 yılda özellikle A.B.D’de olmak üzere meme kanseri insidansı dünya çapında artış göstermiştir. SEER programı verilerine göre A.B.D’de 1980’lerde ve 1990’larda insidans artmış fakat 2002’den sonra beyaz kadınlarda azalma göstermiştir. Bu zaman diliminde 5 yıllık sağ kalımda artış göstererek 1997 yılında 50 yaş ve üzeri kadınlarda %90'lara, 50 yaş altı kadınlarda ise %87'e ulaşmıştır. Bu gelişme tarama çalışmalarının artmasına ve tedavi etkinliklerinin artmasına bağlanmıştır.

#### **3.3.1.2.Prevalans**

Ocak 2007’de A.B.D’de meme kanseri öyküsü olan ve tedavi edilen yaklaşık 2.591.855 yaşayan kadın bulunmaktadır.

#### **3.3.1.3.Yaş Göre Meme Kanseri Dağılımı**

Artan yaş meme kanserinde en önemli prognostik faktör olma özelliğini halen korumaktadır. Görülen meme kanseri vakalarının büyük kısmının 50 yaş ve üzeri veya postmenopozal dönemde olduğu saptanmıştır. Artan yaş ise meme kanseri riskini arttıran faktörler arasında yer almaktadır.

SEER programı verilerine göre meme kanseri için ortalama yaş 2003-2007 yılları arası için 61 olarak bildirilmiştir. Tüm yaş gruplarına göre dağılım ise şu şekilde bildirilmiştir. 20 yaş altı %0; 20-34 yaş arasında %1,9; 35-44 yaş arasında %10,5; 45-54 yaş arasında %22,6; 55-64 yaş arasında %24,1; 65-74 yaş arasında %19; 75-84 yaş arasında %15,8; 85 yaş ve üzerinde ise %5,6 olarak bulunmuştur (44).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ortalama meme kanseri yaşı 51,5(12-97)saptanmıştır. Hastaların %20,2’si 40 yaş ve altı iken sadece %2-4 oranında hasta 35 yaş ve altı görülmüştür (45).

#### **3.3.1.4.Etnik Kökene Göre Meme Kanseri İnsidansı**

Meme kanseri insidansı ırklara ve etnik kökenlere göre farklılık göstermektedir. Geçen 30 yıl içerisinde beyaz kadınlarda meme kanseri siyahi kadınlara göre daha fazla görülmüştür. Fakat mortalite ise siyahi ırkta daha fazla görülmüştür.



Tüm ırklarda meme kanseri insidansı yılda 122.9/100.000 olarak bildirilirken beyaz ırkta 118.3/100.000, Asya ve Pasifik adalarındaki kadınlarda 90.0/100.000, Kızılderililerde ve Alaska yerlilerinde 76.4/100.000, Hispanik kadınlarda ise 86.0/100.000 olarak bildirilmiştir (46).

#### **3.3.1.5.Hastalık Evresi ve Sağ Kalım**

1999 ile 2006 yılları arasında 5 yıllık genel sağ kalım %89,0'dır. Beyaz kadınlarda bu oran %90,2 iken siyahi kadınlarda %77,5 olarak saptanmıştır. Hastalık evresine göre sağ kalım oranları ise şu şekilde bildirilmiştir: Lokalize tümörde %98,0, bölgesel lenfatik yayılımında %83,6, uzak metastaz olduğu durumda ise %23,4 (47).

#### **3.3.2.Etyoloji**

Meme kanseri, etiyolojisinde karmaşık değişkenlerin rol aldığı kompleks bir hastalıktır. Günümüzde bu hastalığa yol açan sebepler tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır ve bilinen etiyolojik sebepler toplam meme kanseri oluşturan sebeplerin %40'ına tekabül etmektedir. Bu etiyolojik sebepler için kati bir sınıflama bulunmamakla beraber anlaşılmasının kolaylığı açısından dört kategoride incelenmektedir.

##### **3.3.2.1.Kalıtımsal Sebepler**

Asyalı kadınlarla batı ülkeleri kadınları arasında meme kanseri görülme sıklığı ve mortalitesindeki belirgin farklar meme kanserli kişilerin ailelerinde iki üç kat artmış meme kanseri ortaya çıkışı, meme kanseri oluşumunda genetik etkilerin rol aldığını düşündürmektedir (48,49,50,51). Meme kanserine ailesel yatkınlık, ilk olarak 1866'da Paul Broca tarafından kendi eşinin ailesinde dört nesil süresince 24 kadının 10'unda meme kanserinin ortaya çıkışı sonrası ileri sürülmüştür (52). Daha sonra Macklin, meme kanserli bir kişinin annesinde toplumdaki kadınlara göre meme kanseri gelişme olasılığının 2 kat fazla, kız kardeşinde ise 2.5 kat fazla olduğunu göstermiştir (53). Anderson ve Badzioch yaptıkları araştırmalar sonunda meme kanserli bir kişinin annesinde meme kanserinin ortaya çıkması konusunda rölatif risk 8.8 iken, kız kardeşinde 2.7, kızında ise 4.6 olarak bulunmuştur (54,55). Menopoza girmiş meme kanserli bir kadının akrabalarında rölatif risk artmazken, menopoz öncesi dönemde ortaya çıkmış ise 9 kat artmaktadır (53). Meme kanseri aile hikayesi olan kişilerde meme kanserinin ortaya çıkma yaşı daha erken olup, hastalık bilateral olmaya eğilimlidir ve hastalığın erken ortaya çıkışı özellikle annesinde meme kanseri olanlarda daha da belirgindir (56,57).

Tüm bu çalışmalara ve sonuçlarına karşın artmış ailesel riskin ne kadarının genetik olarak geçtiği, ne kadarının da ailede ortak paylaşılan yaşam tarzına, beslenme alışkanlıklarına bağlı olduğu halen bilinmemektedir. Genetik yatkınlığa sebep olduğu düşünülen genler BRCA1 (Breast cancer susceptibility gene-meme kanserine yatkınlık geni) ve BRCA2'dir. Otozomal dominant bir gen olan BRCA1, 17.kromozomun uzun bacağı üzerinde yerleşmiş olup mutasyonların oluşması sonrası BRCA1 geninin ailevi meme kanseri ve over kanserinde (kalıtsal meme overyan kanser sendromu) etiyolojik rol oynadığı kabul edilmektedir (58,59). Meme kanserli olguların büyük bir kısmını oluşturan ve herediter geçiş göstermeyen sporadik olgularda ise bu genin bir rolü yoktur (58). BRCA1 geninin mutasyona uğramış şeklini taşıyan bir kadında 70 yıllık yaşam süresi boyunca meme kanserine yakalanma riskinin % 59-87, over kanserine yakalanma riski ise %28-44 olduğu hesaplanmıştır (60). BRCA2 ise 13.kromozom üzerinde bulunan ve ön değerlendirmelere göre ailevi olgularda hastalığın erken ortaya çıkışında ve bilateral hastalıkta rol oynayan bir genidir (60). Bu geni taşıyan kadınlarda anlamlı bir mutasyon gelişmesi halinde meme kanseri oluşma riski % 38-80, over kanseri oluşma riski ise %16-27 olarak hesaplanmıştır. Bunların dışında herediter bazı sendromlar varlığında da meme kanseri görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bunlar kalıtsal meme ovaryan kanser sendromu (BRCA1, BRCA2 mutasyonu), Li Fraumeni sendromu (p53 tümör supresör gen mutasyonu), Peutz Jeghers Sendromu (STK11 geninde mutasyon), Cowden Sendromu (PTEN geninde mutasyon), Muir Torre Sendromu.

### **3.3.2.2.Endokrin Nedenler**

#### **3.3.2.2.1.Reprodüktik Etkenler**

Erken menarşın meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (61,62). Genel olarak menarşın her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riskinin % 20 azaldığı kabul edilmektedir (63). Meme kanseri riski yönünden mensturasyonun başlama yaşı yanında ilk düzenli menstruasyon yaşı da önemlidir (64). Menarşı takiben düzenli menstruasyonların bir yıl içinde başlaması, düzenli menstruasyonları 1 yıldan geç başlayanlara göre riski iki katına çıkarmaktadır. Menarşı erken (12 yaş veya öncesinde) başlayan ve kısa sürede düzenli menstrüel dönemlere geçen kişilerde kanser riskinin menarşı geç başlayan (13 yaş veya üzerinde) ve uzun süre düzensiz menstrüel dönemleri olan kişilere göre 4 kat fazla olduğu kabul edilmektedir (61,63). Bu gözlemler düzenli ovulatuar dönemlerin kadınlarda meme kanseri riskini arttırdığını düşündürmektedir.

Meme kanserli kadınların kızlarında, menstrüel dönemin 22. gününde kan östrojen ve progesteron düzeylerinin ölçüldüğü iki çalışmada da östrojen ve progesteron düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek çıkması da bu düşüncüyü desteklemektedir (65,66). Meme kanseri riski ile menopoza yaşı arasında da bir ilişki mevcuttur. Menopoza 45 yaşından önce giren kadınlarda meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza giren kadınların yarısı kadardır (67). Yani aktif menstruasyon dönemi 40 yıl veya daha fazla süren kadınlarda risk aynı dönemi 30 yıl veya daha az olan kadınların iki katıdır (68). Bilateral oofektomi veya pelvis bölgesi ışınlaması ile yapay menopoza oluşturulması da meme kanseri riskini azaltmaktadır (69). Fakat yapay menopozun 50 yaşından sonra oluşturulmasının meme kanseri oluşumunda risk azaltıcı etkileri olduğu gösterilememiştir. Mac Mahan ise hamileliğin ve ilk hamilelik yaşının meme kanseri riski ile ilişkili olduğuna dikkatleri çekmiş, evlenmemiş veya hiç doğum yapmamış kadınlarda kanser riskinin doğum yapmış kadınlara göre 1,4 kat daha fazla olduğunu belirtmiştir (70). Bu çalışma ve takip eden çalışmalar hamileliğin getirdiği koruyucu etkinin özellikle ilk hamilelik yaşına bağlı olduğunu vurgulamışlardır (68,70,71). İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan bir kadında kanser riski, ilk doğumunu 20 yaşından önce yapan bir kadına göre 4 kat fazladır. Hiç doğurmamış kadınlarda ise 20 yaş öncesinde doğum yapanlara göre riskin 2 kat fazla olması paradoks bir şekilde evli fakat geç doğum yapan kadınlarda meme kanseri riskinin hiç doğum yapmamış kadınlara göre daha fazla olduğunu ortaya çıkarmaktadır (70). Doğum sayısının artmasının meme kanseri riski üzerindeki etkisini araştıran 14421 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada ise doğum sayısı arttıkça riskin azaldığı ve en düşük riskin 6 veya daha fazla doğum yapmış kadınlarda saptandığı belirtilmiştir (72,73). Bununla beraber uzun süren laktasyonların toplam ovulasyon dönemi sayısını azaltarak koruyucu bir etki yapması beklenmektedir. Çin’de yapılan bir çalışma bu düşüncüyü doğrulamış ve toplam 5 yıllık bir emzirme süresinin meme kanseri riskini % 30 oranında azalttığı bildirilmiştir (74).

#### **3.3.2.2. Hormonlar**

Meme kanserinin overlerin aktivitesi ile yakından ilişkili olması östrojenin hastalık patogeneğinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda dışarıdan verilen östrojenin ve özellikle östradiolün meme kanseri oluşumunu arttırdığı, overlerin çıkartılmasının veya dışarıdan antiöstrojenlerin verilmesinin ise kanser oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (75). Yapılan iki çalışmada, meme kanseri görülme sıklığının daha düşük olduğu Asyalı kadınlarda, sıklığın daha yüksek olduğu Amerikalı kadınlara göre idrar östradiol ve plazma östradiol düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (76,77).

Doğum yapmış kadınlarda, hiç doğum yapmamış kadınlara göre plazma cinsiyet hormonu bağlayabilen globulinin (SHBG) yüksek düzeylerde saptanması ve androjenlerle östrojenlere bağlanabilen SHBG'in östrojenin meme epiteline girişini engellediğinin gösterilmesi, östrojenin karsinojenik etkisini desteklemektedir (78). Menopoz dönemdeki kadınlarda yapılan 6 prospektif çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta analizde meme kanserli hastaların östradiol seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre % 15 daha yüksek olduğu ( $p<0.001$ ) saptanmıştır (79). Meme epitelinin mitotik aktivitesi normal menstrüel dönem süresince belirgin değişiklikler gösterir ve aktivite luteal fazda en yüksek değere çıkar. Bu da progesteronun östrojen varlığında meme epiteline mitotik aktiviteyi uyardığını gösterir. Menopoza girmemiş kadınlarda progesteron düzeyi veya idrarda pregnandiol düzeyi ölçen çalışmalar, meme kanserli hastalarda progesteronun ve pregnandiölün kontrol grubundan çok daha düşük düzeylerde olduğunu bildirmişler. Klinik olarak progesteron eksikliğine sahip kadınlarda yapılan çalışmalar ise bu kişilerde meme kanseri riskinin arttığını bildirmişlerdir (80). Fakat henüz progesteronun meme kanseri patogeneğinde yeri olup olmadığını gösterecek somut bulgular yoktur. Sentetik ve doğal östrojenler hamileliğin önlenmesi veya menopoz sonrası değişikliklerin giderilebilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 1978 yılında dünyada yaklaşık 80 milyon kadının oral kontraseptif kullandığını bildirmiştir. Östrojen ve progesteron ihtiva eden oral kontraseptifler (OK) ve meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcut olup bu çalışmalardan çıkarabilecek tek kesin sonuç OK'lerin meme kanserine karşı koruyucu etkilerinin olmadığıdır. Yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmanın sonucu büyük bir grup halinde toplanıp analiz edildiğinde, OK kullanımının süresiyle risk artışı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (81). Bu analizde postmenopoze veya 45 yaş üstü kadınlardaki uzun süreli OK kullanımı değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiş fakat premenopoze ve uzun süreli OK kullanmış kadınlarda rölatif risk, bir meta analizde 1,5 , bir diğerinde 1,4 olarak bulunmuştur. Kırk beş yaş altındaki genç kadınlarda uzun süreli OK kullanımının etkisini araştıran yedi çalışmanın tümünde meme kanseri riskinde istatistiksel anlamlı bir artış gösterilmiş ve her OK kullanılan yıl için meme kanseri riskinin % 3,1 arttığı hesaplanmıştır (82). Menopoz sonrası dönemde ortaya çıkan değişiklikleri önlemek amacıyla östrojenler dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Postmenopoze kadınlarda en çok kullanılan hormon konjuge östrojen olup, 14 ve 25. günlerde medroksiprogesteron asetat da eklenir.

Dışarıdan verilen östrojenler ile meme kanseri oluşumu arasındaki ilişkiyi araştıran ilk prospektif çalışmada, östrojen kullanan tüm grupta kontrol grubuna göre meme kanseri sıklığında % 25 bir fazlalık olduğunun belirtilmesinin yanında, uzun süreli kullanımın riski daha da arttırdığının vurgulanması bu çalışmanın en önemli sonucudur (83). Eksik hormonu yerine koyma tedavisi ile meme kanseri ilişkisini araştıran 10 çalışma incelendiğinde bu çalışmaların dokuzunda konjuge östrojen kullanımının meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonucuna göre her bir yıl hormon kullanımı meme kanseri riskini % 3,1 arttırmaktadır (82).

### 3.3.2.3.Çevresel Etekenler

Beslenmenin ve özellikle yağdan zengin beslenmenin deney hayvanlarında meme tümörleri oluşturduğu uzun zamandan beri bilinmekle birlikte insanlarda ilk defa Armstrong, ülkelerin yağdan zengin besin miktarları ile meme kanseri sıklığı ve mortalitesi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (84,85). Doll ve Peto, ABD'deki meme kanserlerinin yaklaşık % 50'sinden yağdan zengin beslenmenin sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (86). Willetin 89494 kişilik grubu ile en büyük prospektif çalışmasında, ek olarak yağdan zengin beslenme tarzına sahip kişilerde meme kanseri sıklığının yağdan fakir beslenenlere göre daha düşük olduğu da görülmüştür (88). Hunter tarafından prospektif çalışmaların sonuçları toplandığında 337819 kadından 4580'inde meme kanseri geliştiği saptanmış ve buna göre doymuş ve doymamış yağ oranları ile toplam alınan yağ miktarının anlamlı etkisi gözlenmemiştir (90). Bununla birlikte zeytinyağı alımının yüksek olması meme kanseri riskini düşürmektedir (91). Liftten zengin gıdanın bilyer sistemden barsağa dökülen östrojenlerin reabsorbsiyonunu inhibe ederek meme kanseri oluşumuna karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında da liftten zengin besinlerin meme tümörü sıklığını azalttığı gösterilmiştir (92).En büyük gruba sahip olan 1439 olgudan oluşan prospektif bir çalışmada ise liftten zengin beslenmenin koruyucu etkisinin çok belirgin olmadığı belirtilmiştir (89). Anti-oksidan özelliğe sahip olan A, E ve C vitamini üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Retinol'ün in vitro koşullarda insan meme kanserli hücrelerinin büyümesini önlediği gösterilmiş ve A vitamini ile meme kanseri riski ilişkisini araştıran olgu kontrol çalışmalarından ilkinde Graham, A vitamini alımının artması ile kanser riskinin azalacağını bildirmiştir (94). Daha sonra dokuz çalışmayı değerlendiren meta analizde de A vitamininin meme kanseri oluşumu konusunda anlamlı bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (95) E vitamini ile yapılan prospektif çalışmalar da E vitamininin meme kanseri oluşumunda koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilememiştir (96,97).

C vitamini ile yapılan ilk olgu kontrol çalışmasında koruyucu bir etkinin ortaya konmamasına karşın aynı grup tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada C vitamininin meme kanseri oluşumuna karşı anlamlı bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (94,98).

Howe ve ark. da yaptığı meta analizde aynı sonuca varmıştır (87). Yapılan üç prospektif çalışmadan ikisinin koruyucu etkiyi doğrulaması yanında sonuncusunun bu etkiyi gösterememesi nedeniyle C vitamininin koruyucu etkisi konusunda kesin konuşabilmek ancak yeni çalışmalar sonrası mümkün olacaktır (93,96,97). Meme kanseri riski ve beslenme faktörlerinin ilişkisi araştırıldığında en belirgin olarak ortaya konulmuş olan risk artırıcı faktör alkoldür. On iki olgu-kontrol çalışmasının değerlendirildiği meta analizde günde 12 gram alkol alan kadınlarda meme kanseri riski 1,4 , günde 24 gr alkol alanlarda ise 1,7 olarak bulunmuştur (99). Kafeinin ise selim meme hastalıklarındaki etkisi göz önüne alınarak meme kanserinde bir risk faktörü olabileceği düşünülmüş ancak olgu kontrol çalışmalarında böyle bir etki gözlenmemiştir (100,101). Sigaranın östrojen metabolizmasını değiştirmesi ve menopoz yaşını erkene alması nedeniyle meme kanserine karşı koruyucu bir etkisi olabileceği düşünülmüş ancak yapılan geniş olgu-kontrol ve prospektif çalışmalar meme kanseri riski ile sigara içimi arasında hiçbir ilişki gösterememiştir (103,104). Fiziksel aktivitenin menarşi geciktireceği ve daha az süre östrojenin etkisine maruz kalacağı gözlenmiştir. Adolesan ve erişkin dönemde yapılan egzersizlerin meme kanseri riski üzerine etkisini araştıran yakın tarihli bir çalışmada egzersizin 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı ve haftada 4 saat veya daha fazla egzersiz yapan kadınlarda kanser riskinin hiç egzersiz yapmayanlara göre % 60 daha az olduğu bildirilmiştir (105). Matürasyonunu tamamlamamış meme dokusu radyasyona çok duyarlı olup, radyasyona maruz kalma sonrası gelişme bozuklukları ve meme kanseri oluşabilir. Hildreth, çocukluğunda timus genişlemesi nedeniyle radyoterapi uygulanmış 1201 kadında meme kanseri oluşma riskini, bu kadınların radyasyon almamış kız kardeşleri ile karşılaştırarak araştırmıştır (102). Radyasyon alan grupta meme kanseri riskinin diğer gruba göre 3.6 kat arttığını bildirilmiştir. Meme kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan 41109 kadında diğer memede meme kanseri oluşma riskini araştıran bir çalışmada, meme kanseri riskinin sadece 45 yaşın altındaki kadınlarda sınırlı bir istatistiksel anlamlılık ile arttığı bildirilmiştir (106).

#### **3.3.2.4.Memenin Selim Lezyonları**

Meme dokusundaki hangi selim değişikliklerin kansere neden olabileceğini inceleyen çalışma Dupont ve Page tarafından yapılmıştır (107).

Bu çalışmada 3303 hastadan on binden fazla biopsi yapılarak ortalama 17 yıl takip edilmiş ve çeşitli histolojik alt tipler ile meme kanseri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Meme biyopsisinde proliferatif değişikliklere (sklerozan, adenozis, papilloma) sahip olan ve grubun % 51'ini oluşturan kadınlarda meme kanseri riskinin, proliferatif değişikliği bulunmayan kadınlardan 1,9 kat fazla olduğu hesaplanmıştır. Atipik hiperplazi saptanan kadınlarda ise meme kanseri oluşma riski 4,4 kat fazladır. Atipik hiperplazi ile birlikte ailevi meme kanseri hikâyesi olanlarda, aile hikâyesi olmayanlara göre kanser oluşma riski ise 9 kat fazladır. Proliferatif değişikliklerle birlikte kalsifikasyonların bulunması riski arttırırken, selim kistlerin varlığı riski değiştirmemektedir.

Bununla beraber riskin en yüksek olduğu grupta (atipik hiperplazi+aile hikayesi) dahil, 25 yıl süre boyunca olguların ancak % 40'ında meme kanseri oluşmakta ve bunlarında 1/3'ünden azı hastalık nedeniyle kaybedilmektedir (107).

### **3.3.3.Meme Kanseri Risk Faktörleri**

Meme kanseri için risk faktörleri içsel(intrinsik) ve dışsal(ekstrinsik) olarak ikiye ayrılmaktadır. İçsel faktörler arasında endojen hormonal etkenler, genetik yatkınlık ve selim meme lezyonları yer almaktadır. Dışsal faktörler arasında ise eksojen hormonal etkenler, yaşanan coğrafi bölge, çevresel etkenler ve beslenme alışkanlıkları sayılmaktadır.

Oluşturdukları risk seviyelerine göre 3 ana grupta toplanmaktadır.

- Çok yüksek derecede risk oluşturanlar (rölatif riski-RR-5'in üzerinde olanlar)
- Yüksek derecede risk oluşturanlar (RR 'i 1.5 ila 5 arası olanlar)
- Düşük derecede risk oluşturanlar (RR 'i 1.5'un altında olanlar)

#### **3.3.3.1.Çok Yüksek Derecede Risk Oluşturan Faktörler**

##### **3.3.3.1.1.Genetik Yatkınlığın Olması**

Genetik mutasyonlar yüksek penetrasyonlu ve düşük penetrasyonlu mutasyonlar olmak üzere ele alınırlar. Kişide BRCA1, BRCA2, TP53(Li Fraumeni Sendromu), PTEN(Cowden Sendromu)ve STK11(Petz Jeghers Sendromu) gibi genlerde yüksek penetrasyonlu mutasyon saptanmış olması meme kanseri için en yüksek derecedeki risk faktörlerinin başında gelmektedir. Özellikle BRCA1 ve BRCA2 genlerinden birinde mutasyon olması hem meme hem de over kanseri gelişme riskini çok yükseltmektedir. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar otozomal dominant olarak penetrasyon gösterir.

BRCA1 geninde anlamlı bir mutasyon olması durumunda kadınlarda 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme olasılığı %59-87, over kanseri gelişme olasılığı %28-44 olduğu bildirilmiştir. BRCA2 geninde mutasyon olması durumunda meme kanseri gelişme olasılığı %38-80, over kanseri gelişme olasılığı %16-27 olduğu gösterilmiştir. BRCA2 geninde mutasyon saptanan erkeklerde meme kanseri görülme olasılığı yaklaşık %7 olduğu bilinmektedir. Öte yandan BRCA1 geni mutasyonunda erkekte meme kanseri riskinin arttığına dair kanıt yoktur (108).

Genetik yatkınlık sonucu ortaya çıktığı düşünülen meme kanseri olgularının yaklaşık %25'inin BRCA1 ve BRCA2 geninde oluşan mutasyonlara ikincil geliştiği saptanmıştır. Erkekte meme kanseri olgularının yaklaşık %15-40'ının BRCA2 geninde oluşan mutasyona bağlı geliştiği düşünülmektedir. BRCA2 geninde mutasyon olan erkelerde meme kanseri gelişme riskinin normal popülasyona göre 200 misli arttığı düşünülmektedir.

BRCA1 ve BRCA2 dışında yüksek penetrasyona sahip TP53(Li Fraumeni Sendromu), PTEN(Cowden Sendromu)ve STK11(Petz Jeghers Sendromu) genlerinde oluşan mutasyonlara ikincil meme kanseri olguları daha az oranda görülmekte, ancak BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlarda olduğu gibi kanser daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır.

BRCA1 geni mutasyonu olan kadınlarda 40 yaşa kadar meme kanseri gelişme riskinin %18, BRCA2 geninde mutasyon olan kişilerde ise bu oran %15 olduğu belirtilmektedir. BRCA2 geni mutasyonu olan kişilerde meme kanseri, BRCA1 geni mutasyonu olanlara göre daha erken görülmektedir (109).

Aynı ailede çok sayıda genç meme kanseri olgusu olması, aynı ailede meme kanseri dışında over kanserinde gelişmiş olması, aynı aile ferdiinde hem meme hem over kanseri gelişmiş olması, herhangi bir aile ferdiinde bilateral meme kanseri gelişmiş olması, ailenin bir erkek ferdiinde meme kanseri gelişmiş olması, ailenin Aşkenazi Yahudi kökenli olması herediter yatkınlığa işaret eder.

#### **3.3.3.1.2.Lobüler Karsinoma in situ (LKIS) varlığı**

Daha önce yapılan meme biyopsilerinde LKIS saptanmış olmasının her iki memede kanser gelişimi için en önemli risk belirteci olduğu bilinmektedir. Retrospektif çalışmalar LKIS'ı olan kadınların riskinin ortalama riske sahip olanlara göre yaklaşık 8-10 misli fazla olduğu gösterilmiştir. Retrospektif çalışmalarda LKIS tanısı konulması ile invaziv kanserin ortaya çıkması arasında ortalama 20 yıl geçtiği ortaya konmuştur.

Sadece eksizyonel biopsi ile tanısı konan 180 LKIS'lı hastanın 12 yıllık prospektif takibi sonucu önemli bilgiler edinilmiştir. Birincisi invaziv nükslerin her iki memede eşit oranda geliştiği saptanmıştır.



Bu bulgu LKIS'in meme kanseri için önemli bir risk belirteci olduğunu desteklemektedir. İkinci olarak, bugüne kadar bilinenin aksine LKIS sonrası gelişen invaziv kanserlerin büyük bir çoğunlukla lobüler tip olduğu gösterilmiştir. Üçüncü olarak LKIS sonrası ilk 10 yılda gelişen nükslerin çoğunlukla ipsilateral memede daha ileri yıllarda ise daha çok kontralateral memede ortaya çıktığı saptanmıştır (110).

#### **3.3.3.1.3.Göğüs Duvarına İyonize Radyasyon Uygulanması**

Göğüs duvarına iyonize radyasyon uygulanmış olmasının meme kanseri riskini ciddi oranda arttırdığı bilinmektedir. Bu bölgeye radyasyon uygulanması 2 şekilde mümkün olmaktadır.

Tüberküloz gibi hastalıklarda sık ve çok sayıda akciğer grafisinin çekilmesi, ikinci olarak da Hodgkin lenfoması nedeni ile bu bölgeye radyoterapi uygulanması şeklindedir.

Alınan doz sayısı ve toplam miktarı arttıkça ve yine maruz kalındığındaki yaş erken oldukça riskin seviyesi artmaktadır. Meme kanseri riski bu tedaviyi aldıktan 8-10 yıl sonra ortaya çıkmakta ve ömür boyu sürmektedir (111).

#### **3.3.3.2. Yüksek Dercede Risk Oluşturan Faktörler**

##### **3.3.3.2.1.İleri Yaş:**

İleri yaş meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür.65 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri görülme riski daha genç hastalara göre 6 misli daha fazladır. Risk 80 yaşa kadar yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır (112).

##### **3.3.3.2.2.Yakın Akraba Meme ve/veya Over Kanseri Olması:**

Genel olarak birinci derecede bir akrabası meme kanseri olan kadınların meme kanseri riskinin hiç akraba öyküsü olmayanlara göre 2 misli artmış olduğu saptanmıştır.

Meme kanseri görülen birinci derece akraba sayısı artıkça, akrabada meme kanseri görülme yaşı 50'nin altında olursa ve yakın aile ferinde bilateral meme kanseri görülmesi durumunda risk daha da artmaktadır.

Yakın bir akrabada over kanserinin meme kanseri ile birlikte görülmüş olması ya da farklı fertlerde de olsa aynı ailede meme ve over kanserinin görülmüş olması genetik yatkınlık olabileceğini kuvvetle işaret eder (112).

### **3.3.3.2.3.Atipik Duktal/Lobüler hiperplazi(ADH/ALH)Varlığı:**

ADH saptanan kadınlarda meme kanseri görülme riskinin 3-4 misli arttığını ve bu riskin her iki meme içinde geçerli olduğunu bilmekteyiz. Riskin ADH saptanan 45 yaş altı kadınlarda daha da arttığı(yaklaşık 7 misli) saptanmıştır.55 yaş üzerindeki ADH saptanan hastalarda risk 3 misli arttığı rapor edilmiştir. Bu hastalarda ortaya çıkan riskin 25 yıl süre ile devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca memede saptanan ADH odak sayısı arttıkça riskinde belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir.

3 veya daha fazla ADH odağı saptanması durumunda yaştan bağımsız olarak meme kanseri riskinin 8 misli arttığı görülmektedir. ALH sonrası riskin her iki meme için 3-4 misli arttığı gösterilmiştir.

Özellikle premenopozal kadınlarda saptanması durumunda meme kanseri riski yaklaşık 7 misli artmaktadır. ALH hem meme kanseri için öncü bir lezyon hem de risk belirteçidir.

Aynı kişide ADH ve ALH beraber saptanmış olması yaş ve odak sayısından bağımsız meme kanseri riskini 7 misli artırmaktadır (113).

### **3.3.3.2.4.Geçirilmiş İnvaziv Meme Kanseri veya Duktal Karsinoma Insitu(DKIS)**

Daha önce DKIS veya invaziv meme kanseri gelişmiş olması karşı memede ikinci bir primer (metakron)meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Bu risk 2 ila 4 misli artmış rölatif risktir. Riskin boyutu hastanın yaşı ne kadar genç ise o kadar yüksek olmaktadır.

Daha önce bir memesinde DKIS saptanmış ve tedavi edilmiş kadınlarda ortalama 10 yıllık takip sonucunda 2 ila 3 kat riskin arttığı saptanmıştır.

### **3.3.3.2.5.MammoŞekilMeme Yoğunluğunun Artışı:**

Kendi yaş grubuna göre meme dokusunun yoğunluğunun artmış olması meme kanseri riskini arttırmaktadır. MammoŞekilolarak en yoğun memeye sahip kadınların en az yoğunluğa (yağlı meme) sahip kadınlara kıyasla 4 ila 5 misli artmış rölatif riski olduğu ortaya konmuştur (114).

### **3.3.3.2.6.Serum Östradiol ve Testesteron Seviyesi:**

Serum Östradiol ve Testesteron Seviyelerinin yüksekliği postmenopozal meme kanseri görülme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu RR 2 misli yüksektir (115).

### **3.3.3.3.Düşük Derecede Risk Oluşturan Faktörler**

#### **3.3.3.3.1.Menarş ve Menopoz Yaşları:**

Menarş ve Menopoz yaşları bir kadının yaşamı boyunca en üst düzeyde östrojen ve progesterona maruz kaldığı dönemi belirtmektedir.

Aralarındaki süre uzadıkça meme kanseri için risk arttığı, süre kısaldıkça riskin azaldığı görülmüştür. 12 yaşından önce menarş olan kadınların 15 yaşından sonra olanlara göre meme kanseri RR'nin 1.3 misli fazla olduğu gösterilmiştir. Öte yandan 55 yaşına kadar menopoza girmemiş kadınların 45 yaştan önce menopoza girmiş kadınlara göre RR 1.2 misli fazla olduğu ortaya konmuştur (116).

#### **3.3.3.3.2. Doğum Öyküsü ve Yaşı:**

Erken yaşta (özellikle 20 yaş öncesinde ) ilk doğumunu yapmış olmak meme kanseri riskini azalttığı saptanmıştır. Diğer taraftan hiç doğum yapmamış olmak veya ilk doğumunu 30 yaşından sonra yapmış olmak meme kanseri riskini 2 kat arttırmaktadır.

Doğum sayısı arttıkça riskin azaldığı tespit edilmiştir. Kadının tamamladığı her hamilelik meme kanseri riskini %10 azaltmaktadır (117).

#### **3.3.3.3.3. Emzirme:**

Tam bir görüş birliği olmasa da emzirmiş kadınlarda hiç emzirmemiş kadınlara göre meme kanseri riskinin düşük olduğu belirtilmektedir (117).

#### **3.3.3.3.4. Hormon Replasman Tedavisi:**

Menopoz nedeniyle 5 yıl süre ile kombine hormon replasman preparatlarının kullanılması meme kanseri riskini %25 oranında arttırdığı gösterilmiştir. Fakat sadece östrojen veya sadece tibolon preparatlarının kullanılmış olması risk artışı yapmamaktadır (118).

#### **3.3.3.3.5. Alkol Tüketimi:**

Alkol tüketimi meme kanseri riskinde anlamlı artışa sebep olmaktadır. Bu artış alınan alkol miktarı ile doğru orantılıdır (119).

#### **3.3.3.3.6. Obezite:**

Özellikle menopoz sonrasında VKİ'si 30'un üzerinde olan kadınlarda meme kanseri riskinin daha zayıf kadınlara göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Fakat premenopozal kadınlarda VKİ ile meme kanseri riskinde ters orantı vardır (120).

#### **3.3.3.3.7. Fiziksel Aktivite:**

Adolesan dönemde yapılan fiziksel aktivitenin risk azalması sağladığı, postmenopozal dönemdeki aktivitenin riske etkisi olmadığı gösterilmiştir (121).

#### **3.3.3.3.8. Atipik Olmayan Proliferatif Meme Lezyonları:**

Daha önce yapılan meme biyopsilerinde saptanmış olan şiddetli epitelyal hiperplazi, papillom, sklerozan adenozis ve kompleks fibroadenom o kişide meme kanseri riskini en fazla 1.5 misli arttırmaktadır.

#### **3.3.4. Meme Kanseri Prognostik Faktörler**

Meme kanserinin klinik davranışı oldukça heterojendir. Tanı anında tedaviden bağımsız olarak hastalığın seyri ile doğru orantılı olarak bilgi verebilen, kolaylıkla ölçülüp klinikte değerlendirilebilen prognostik faktörlerin bulunması bir grup düşük riskli hastanın gereksiz tedavi almasını engeller. Yani prognostik faktörler veya bunların kombinasyonları meme kanserli hastalarda kime tedavi verip vermeyeceğimizi belirlemede yardımcıdır.

İkinci önemli adım vermeyi düşündüğümüz tedaviden fayda görecektir grubun belirlenmesidir. Bu ayırım ise prediktif faktörler ile olur. Prediktif faktörler genellikle uygulanacak tedavinin hedefi veya o hedefin ekspresyonu/fonksiyonu ile ilgili modülatörlerdir.

##### **3.3.4.1. Hastaya Bağlı Özellikler**

###### **3.3.4.1.1. Tanı Sırasında Yaş:**

Yaş en önemli bağımsız risk faktörüdür. Yaşla insidans artmaktadır. İnsidans eğrisi menopoza kadar her on yılda iki katı artarak dik bir şekilde yükselir, 50 yaşında plato yapar ve sonradan yine dik bir şekilde yükselir. Bu yaşla ilgili insidans eğrisinin şekli önemli ölçüde over aktivitesi ile etkilenmektedir. Tanı anında 50 yaş altındaki hastalarda, 50 yaş üstündeki hastalara göre prognoz daha iyi olduğu ancak 35 yaş altındaki hastalarda şaşırtıcı şekilde prognoz daha kötü seyrettiği bildirilmiştir.

###### **3.3.4.1.2. Menopozal Durum:**

Menopoz durumu ile sağ kalım arasındaki prognostik ilişki halen çelişkilidir.

###### **3.3.4.1.3. Gebelik:**

Gebelik ya da laktasyon sırasında meme kanserinin ortaya çıkması ya da meme kanserli hastanın gebe kalması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

###### **3.3.4.1.4. Etnik Özellikler:**

Siyah ırkta sağ kalım daha kısa olup, bu durum tanı anında siyah kadınların daha ileri evreli tümörlere sahip olmalarıyla ilişkilendirilebilir.

### 3.3.4.2.Tümöre Bağlı Özellikler

#### 3.3.4.2.1.Aksiller Lenf Nodu Durumu:

Primer meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum en önemli prognostik faktördür. Meme kanseri hastalarında cerrahi sonrası tedavi ve prognoz aksiller lenf nodlarında metastatik tutulumla yakından ilişkilidir.

Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça total sağ kalım azalmakta, lokal ve uzak nüks riski artmaktadır. Aksiller lenf nodlarında metastaz yoksa 10 yıllık hastalıksız yaşam süresi %70–80 arasındadır. Bu oran aksillası pozitif olan hastalarda %30'lara kadar düşer (123,124). Birçok klinik çalışmada aksiller tutulumu göre hastalar: a) Negatif nod b) 1–3 pozitif nod c) 4 veya daha fazla pozitif nod gibi gruplara ayrılmıştır. Araştırmaların hemen tamamında hastalığın seyri ve tutulan nod sayısı arasında direkt bir ilişki saptanmıştır (125). İnvaziv tümörlerin aksine, in situ (non- invaziv tümörlerde) aksiller nod tutulum oranı çok düşüktür(%2–3 oranında). Hastaların yaşam süreleri ile tutulan nod sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır. Tutulan nod sayısına paralel olarak prognoz da kötüleşmektedir. Hastalıksız yaşam süresinin de tutulan nod sayısı ile ilişkisi 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 (126). Ayrıca lenf nodu tutulumu tümörün büyüklüğü ile de ilgilidir. Aksillada yaygın tutulum olan olgularda hastalık nüks olasılığı yüksek olmakla kalmayıp, tutulum göstermeyenlere göre çok daha erken görülmektedir (127). Aksiller disseksiyonda pektoralis minör kasının dış yanındaki (level 1) ve arkasındaki (level 2) lenf ganglionlarının çıkarılması yeterlidir. Bu işlemle 10 tane lenf nodunun çıkarılması ve değerlendirilmesi aksilla tutulumu konusunda bize yeterli bilgileri sağlamaktadır. Aksillada level 1 düzeyindeki lenf nodlarında metastaz yok ise; level 2 ve level 3 metastaz olması riski (skip metastaz) çok düşüktür (%1,3–5) (122). Aksilla dışında intramammarian ve supraklavikuler lenf nodu tutulumu da kötü prognoza işaret eder.

#### 3.3.4.2.2.Tümör Boyutu:

En önemli bağımsız parametrelerden birisidir. Tümör boyutunun artması ile sağ kalım azalmakta, lokal ve uzak nüks riski artmaktadır (128). Tümörün boyutu arttıkça nükleer differansiasyon derecesi de artmaktadır. Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap 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 (129).

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.

#### **3.3.4.2.3.Histolojik Tümör Tipi:**

Günümüzde meme karsinomlarının histopatolojik tipleri için dünyada tek bir sınıflama sistemi bulunmamakla birlikte genelde DSÖ sınıflaması farklı merkezlerde değiştirilerek kullanılmaktadır (130).

- **İnvaziv Duktal Karsinom:** Memenin duktus epitelinden gelişen tümörlerdir. Tüm invaziv meme karsinomlarının %47-75'ini oluştururlar.
- **İnvaziv Lobuler Karsinom:** İnvaziv lobuler karsinomların sıklığı %2–15 arasında değişmektedir (131,132). Oldukça yüksek oranda bilateral olma eğiliminde olup, senkron (%3) ya da metakron (%20) gelişebilirler (133). Klasik tipte lobuler karsinomalar ile invaziv duktal karsinomaların prognozu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (133,134).
- **Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:**
  - a. Tubuler Karsinom:** Tüm meme karsinomlarının %2'sini mamografi ile tespit edilenlerin %8–20'sini oluşturur (135,136).
  - b. İnvaziv Kribriiform Karsinom**
  - c. Müsinöz Karsinom:** Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturmakta olup genelde ileri yaşta görülürle (136).
  - d. Sekretuar Karsinom:** İlk olarak çocuklarda tanımlanmış olmakla birlikte erişkinde de tüm yaşlarda bildirilmektedir (137). Çocuklarda iyi gidişli iyi diferansiye malignitelerdir.
- **Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:**
  - a. Metaplastik Karsinom**
  - b. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom**
  - c. İnflamatuvar Meme Karsinomu:** En agresif meme karsinomu olduğu düşünülmektedir.
  - d. Lipitten Zengin Karsinom:** Agresif gidişli nadir bir tümördür (138).
  - e. Medüller Karsinom**

#### **3.3.4.2.4.Histolojik Derecelendirme (grade):**

Bir başka önemli prognostik faktördür. Tümördeki tubul formasyonu, nükleer özellikler ve mitotik özellikler ayrı ayrı değerlendirilip skorlandıktan sonra, elde edilen değerler toplanarak elde edilen histolojik derecelendirmenin yapıldığı “Scarff-Bloom-Richardson Sisteminin Nottingham Modifikasyonu” prognozu en sağlıklı yorumlayan sistemlerdendir. İyi differansiye (grade I), orta differansiye (grade II) ve kötü diferansiye (grade III) olarak ifade edilirler. Grade’in artması kötü prognozu gösterir (139,140).

#### **3.3.4.2.5.Evre:**

Kanser evrelemesi tanı konduğu anda anatomik olarak tümörün yayılım düzeyinin bir göstergesi olup, tedavi yönteminin seçilmesi ve tümörün biyolojik davranışının belirlenmesini yönlendiren en önemli kriterdir (139,140).

#### **3.3.4.2.6.Diğer Histolojik Faktörler:**

##### **a. Stromal Reaksiyon:**

Periferinde inflamatuvar reaksiyon bulunmayan tümörlerin daha az nodal metastaz gösterdiği ve muhtemelen daha iyi prognozlu olduğu belirtilmektedir. Sadece medüller karsinom için tersi geçerlidir.

**b. Vasküler İnvazyon:** Vasküler invazyonun histolojik olarak değerlendirmesini histolojik grade, lenf bezi durumu, tümörün boyutu ve tipine ilave olarak güçlü prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir. Vasküler invazyonun artmış lokal nüks ve kötü prognoz taşıdığı gösterilmiştir.

##### **c. Perinöral İnvazyon:**

Tümörlerin sinir çevresine invazyon yapabilme kapasitesidir. Memede belirgin sinir dokusu olmadığı için nadir görülür. Bağımsız bir prognostik faktör değildir.

##### **d. Tümör Sınırı:**

Karsinom odağının sınırlarının, çevre meme dokuyla infiltratif görünümde ilişkisinin itici sınırlı kanserlere oranla daha kötü prognoz gösterdiği savunulmaktaysa da, bu konu halen tartışılmaktadır.

##### **e. Lokal Deri Tutulumu:**

Tümörün üzerindeki deri tutulumu kötü prognozu, dermal lenfatiklerde tümör embolilerinin varlığı inflamatuvar meme kanserini işaret etmektedir.

**f. Meme Başı Tutulumu:**

Meme başı tutulumunun en sık izlendiği tümörler, intraduktal karsinom (%80) ve intraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom (%30) olup, meme başı tutulumu izlenen hastalarda lenf nodu metastazı da artmaktadır.

**g. Tümör Nekrozu:**

Artmış lenf nodu metastazı riski ile birlikte dir.

**h. Multisentrisite:**

Ayrı kadrarlarda ya da primer odağın periferine 5 cm uzaklıktaki alanlarda tümöral odağın varlığında kullanılan terimdir. Multisentrik tümörlerde nüks daha sık, prognoz daha kötü olup, mastektomi tercih edilmelidir.

**i. Multifokalite:**

Aynı kadranda birden çok odakta tümör varlığında ya da tümöre 5 cm ve daha yakın alanda tümöral odakların varlığında kullanılan terminolojidir.

**j. Anjiogenezis:**

Birçok çalışmada, belirgin vasküler komponent taşıyan invaziv meme karsinomlarının daha agresif seyir gösterdiği, anjiogenezin aksiler ve uzak metastaz riskini gösteren bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (139,140).

**3.3.4.2.7.Hücre Kinetiğine Bağlı Özellikler:**

**a. Mitotik İndeks:** Proliferasyonun değerlendirilmesinde en sık, kolay, ucuz ve hızlı yöntem olan mitotik indeks, ışık mikroskopu ile mitotik figürlerin sayılıp, alandaki kanser hücreliliğine, tümör hacmine veya alanına oranlanılarak verilebilmektedir.

**b. Timidinle İşaretleme İndeksi(TLI):**

Tümörde DNA sentezleyen S fazındaki hücrelerin oranını gösterir. Yüksek TLI' e sahip tümörler hızlı büyüme ve erken nüks potansiyeline sahiptir.

**c. Flow Sitometrik S Faz Fraksiyon Ölçümü:** Flow sitometri kullanılarak S fazındaki hücreler tespit edilir.

**d. İmmünohistokimyasal Proliferasyon Ölçümü:**

**3.3.4.2.8.Steroid Reseptörleri (Östrojen ve Progesteron Reseptörleri):**

Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir ve kültürlerde de, fonksiyonel östrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücresinde mutajenik etkisi kanıtlanmıştır. Başta meme ve endometrium kanseri olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir.



Tartışmalar devam etmekle birlikte ER ve PR (+) tümörlerin tedaviye iyi yanıt verdiği ve prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir. Primer meme kanserlerinin %55-65'i, meme kanseri metastazlarının %45-55'i ER (+)'tir. Primer ve metastatik meme kanserlerinin %45-60'ında da PR(+)'tir. ER ve PR (+)'liği postmenopozal dönemde premenopozal döneme göre daha fazladır (%66-74 ve %42-56). ER (+) tümörlerde hormon tedavisine yanıt %55-60 iken, (-) tümörlerde %8 kadardır. Hem ER hem de PR (+) hastalarda hormon tedavisine yanıt %75-80'e ulaşmaktadır. ER(-) PR (+) hastalarda ise bu oran %46 civarındadır. Zaman uzadıkça hormon reseptörlerinin pozitif olmasının sağladığı avantaj ortadan kalkmaktadır.

Son yıllarda hormon reseptörlerinin adjuvan kemoterapi açısından bir prediktif değer olduğu belirlenmiş, reseptör negatif hastalarda kemoterapiden alınan mutlak faydanın daha yüksek olduğu bildirilmektedir. ER ve PR meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür.

#### **3.3.4.2.9.Kromozomal Anomaliler:**

Meme kanserinde başta c-erbB2 ve p53 olmak üzere, onkogen ve tümör supressör genlerin prognoza etkileri ile ilgili çalışmalar ağırlık kazanmıştır.

##### **a. Tümör Baskılayıcı Genler:**

Meme kanserinde öneme sahip başlıca tümör supressör genler retinoblastom geni, p53, BRCA-1 ve BRCA-2 genleridir. Retinoblastom G1' den S fazına geçişi bloke ederken, p53 hücre siklusunun G1'de durmasını sağlar, ya da DNA hasarından sonra apoptotik hücre ölümüne yol açarak hücre siklusunda sinyal taşınma yollarına müdahale eder. Buna karşın p53 fonksiyonundaki kayıp mutant hücrelerin ortaya çıkmasına yol açar. Meme kanserinde olguların yaklaşık 1/3'ünde p53 genini kapsayan allel kayıpları saptanır.

##### **b. Onkogenler:**

Hücre transformasyonunu yöneten genlerdir. Onkogenlerin prokürsörü olan protoonkogenler, normal hücrede sıradan hücre proliferasyonu ve differansiasyonunu düzenleme görevindedir. Protoonkogenlerin uygunsuz aktivasyonu veya aberran ekspresyonu normal hücrelerin transformasyonuna neden olur. Genin biyolojik aktivitesinde artış olur ve bu da yoğun ve kontrolsüz hücre çoğalması ile sonuçlanır.

##### **c.CerbB-2 (HER-2/neu) Onkogeni:**

c-erbB2 proteininin overekspresyonunun hücre kültüründe transformasyon ve tümör oluşumu ile ilgili olduğu gösterilmiştir.

Bu gen 17. kromozomda lokalizedir. Meme kanserlerinin %10-40'ında onkogen amplifikasyonu ve overekspresyonu söz konusudur. C-erbB2 proteininin ekspresyonu duktal karsinoma in situ da invaziv tümörlere göre daha yüksektir.

C-erbB2 (+)'liği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif, anöploid ya da yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır.

Çok sayıdaki çalışma ile c-erbB2 amplifikasyonunun diğer kötü prognostik faktörlerin varlığı, düşük tedavi yanıt oranları ve lenf nodu pozitif meme kanserlerinde hastaların yaşam süreleriyle ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu açıdan c-erbB2'nin meme kanseri için tek başına bir prognostik faktör olabileceğini akla getirmektedir. c-erbB2 ekspresyonu ile ilgili verilerin çoğu lenf nodu pozitif hastalardan elde edilmesine rağmen uzun süreli takip sonrasında lenf nodu negatif hastalarda da c-erbB2 amplifikasyonu olanların daha kötü prognoza sahip oldukları gözlenir. İnvaziv meme kanserlerinin alt tipleri arasında sadece invaziv duktal karsinomlarda c-erbB2 amplifikasyonu gösterilmiştir. Genellikle invaziv lobular karsinomlarda c-erbB2 aktivasyonu görülmemektedir.

İn situ lobuler karsinomlarda da aşırı üretime rastlanmamıştır. Buna karşılık DKİS alt tipi olan komedo tipte c-erbB2 aşırı üretiminin prevalansı %90'ın üzerindedir. Bu tipteki karsinomlarda bu proteinin çok miktardaki üretimi ile gen amplifikasyonu arasında bağlantı olduğu ve gen amplifikasyonunun komedo tipi meme kanseri için erken bir genetik bulgu olduğu gösterilmiştir (139,140).

### **3.3.5.Meme Kanseri Histopatolojisi**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2003 sınıflamasına göre invaziv meme karsinomu tipleri;

#### **1- İn situ karsinom**

-İn situ duktal karsinom

-İn situ lobuler karsinom

#### **2-İnvaziv karsinom**

-İnvaziv duktal karsinom(Not Otherwise Specified-NOS)

-İnvaziv lobuler karsinom

-Tubuler karsinom

-İnvaziv kribriform karsinom

- Medülller karsinom

-Müsin oluşturan karsinomlar

.Müsinöz karsinom

.Müsinöz kistadenokarsinom

- .Taşlı yüzük hücreli karsinom
- İnvaziv papiller karsinom
- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Apokrin karsinom
- Metaplastik karsinom
- .Pür epitelyal
- .Karışık epitelyal ve mezanşimal
- Lipitten zengin karsinoma
- Sekretuar (juvenil) karsinom
- Onkositik karsinoma
- Adenoid kistik karsinom
- Asinik hücreli karsinoma, berrak hücreli karsinoma
- Sebase karsinoma
- Nöroendokrin karsinomlar
- .Solid nöroendokrin karsinomlar
- .Atipik karsinoid tümör
- .Küçük hücreli karsinoma
- .Büyük hücreli karsinoma

### **3.3.5.1.Benign Lezyonlar**

#### **3.3.5.1.1.Papillom**

Papillomlar, histopatolojik olarak santralde fibrovasküler bir koru çevreleyen benign epitel hücreleri ile örtülü intraduktal tümörlerdir (141,142).

Papillomlar, tüm benign meme lezyonlarının % 1-2'sinin oluşturur. Hayatın dördüncü ve beşinci dekadlarında daha sık saptanır. Klinik olarak spontan ya da provokasyon ile seröz, sarı renkli, kahverengi ya da kanlı meme başı akıntısına neden olur.

#### **3.3.5.1.2.Adenom**

Memenin oldukça nadir, benign lezyonudur (141). Genç kadınlarda izlenen bu lezyonlarda fibroadenoma dönüşüm gözlenebilir. Malign dönüşüm konusunda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır (143).

### **3.3.5.1.3.Fibroadenom**

Fibroadenom(FA)lar kadınlarda en sık gözlenen benign meme kitleleridir. Tüm kadınların yaklaşık % 10'unda gözlenir. En sık 2. ve 5. dekadlar arasında olmakla birlikte tüm yaş gruplarında izlenebilir. Ancak bu ayrımın klinik olarak bir önemi yoktur.

Malignite olasılığı oldukça düşüktür (Normal popülasyona oranla 1.3-1.9 kat artış izlenir). Olguların % 10-15'inde bu lezyon multifokal olma eğilimindedir (144).

Klinik olarak iyi sınırlı, ağrısız ve hareketli bir lezyon olarak palpe edilirler. MG'de homojen dens görünümde olan bu lezyonlarda, halo bulgusu gözlenebilir. FA'lar özellikle ileri yaş grubunda endotümöral patlamış mısır benzeri kaba kalsifikasyonlar gösterebilir. Bu tümörler US olarak iyi sınırlı, düzgün konturlu, oval şekilli, hareketli ve homojen internal eko paternde izlenirler. Juvenil fibroadenom adölesan yaş grubunda hızla boyutsal artış gösteren lezyonlardır ve tüm FA'ların % 0,5 - %2'sini oluşturur. Dev fibroadenomlar ise çok büyük (5 cm'nin üzerinde) boyutlara ulaşan lezyonlardır. Bu lezyonlar özellikle gebelik ve laktasyon döneminde sık olarak izlenirler (145).

### **3.3.5.1.4.Filloides Tümörü (Sistosarkoma Filloides, Periduktal Stromal Tümör)**

Sadece meme dokusunda oluşabilen fibroepitelyal bir tümördür. Periduktal stromadan kaynaklanır ve kistik boşluklar içerisinde yaprağa benzer proliferasyon oluşturur. Tüm meme tümörlerinin % 0,3'ünü oluşturur. Üçüncü ve beşinci dekadlar arasında en sık rastlanır. Hızlı boyutsal artış gösterir ve sıklıkla 10 cm boyuta ulaşır. Tüm Filloides tümörlerin yaklaşık % 80'i benign karakterdedir (143-146). Filloides tümörlerde, rezeksiyon sonrası rekürrens riski yüksektir (yaklaşık: % 30).

Olguların en sık klinik başvuru yakınması ele gelen meme kitlesidir. Fizik muayenede düzgün ya da irregüler konturlu, 10 cm'nin üzerinde boyutlara ulaşan kitle lezyonu palpe edilir. MG'de kenarları düzgün, lobüle konturlu, yuvarlak ya da oval şekilli, homojen ve yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenir. Nadiren mikrokalsifikasyon ya da makrokalsifikasyon gözlenebilir. Bu tümörler US'de iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekilli tümörler olarak izlenir. İçyapısında kistik odakların saptanması önemli bir özelliğidir (147).

### **3.3.5.1.5.Hamartom (Adenofibrolipom)**

Normalde meme glandı içerisinde bulunan tüm dokuların anormal bir şekilde bir araya gelmesi ile oluşan bir tümördür. Boyutu 1,5 - 10 cm arasında değişkenlik gösterir. Tüm meme benign lezyonlarının % 4-8'ini oluşturan bu lezyon pseudokapsül ile çevrelenir ve malign dönüşüm riski taşımaz. Klinik olarak sıklıkla palpe edilemez. MG olarak saptanabilen lezyonlardır ve tanı bu yolla konur.

US, kuşkulu durumlarda, özellikle yoğun meme dansitesi arasında net olarak değerlendirilemeyen lezyonların demarkasyonunda yardımcı bir yöntemdir. Hipoekoik, iyi sınırlı ve içyapısında yağ lobülleri içeren ve hipoekoik halosu bulunan lezyonlar olarak izlenir. MR ve mamografinin hamartoma tanısında yeri yoktur (143,148,149).

#### **3.3.5.1.6.Lipom**

Yağ dokusundan oluşmuş, sıklıkla ince bir kapsül içeren memenin nadir benign lezyonlardır. Klinik olarak ele gelen, düzgün konturlu, yumuşak ve hareketli lezyonlardır. Tanıda en önemli yöntem mamografidir. Yağ dansitesinde, içyapısında ince septalar içeren bir lezyon gözlenmesi radyolojik tanı için tipiktir. Böyle bir lezyon izlendiğinde US ve MR ile ileri inceleme endike değildir.

#### **3.3.5.1.7.Kistler**

Meme kistleri kadın meme dokusunda en sık izlenen lezyondur. Kistler histolojik olarak, periferik duktal segmentlerin lokal genişlemesi ve sıvı ile dolması sonucu gelişir. Genellikle fibrokistik değişiklikler ile terminal duktal lobüller ilişkilidir. Üçüncü ve dördüncü dekadlardaki kadınların yaklaşık yarısında, değişik boyutlarda tek ya da multipl kistlerin varlığı ile karakterize fibrokistik değişiklikler izlenir (150,151).

Komplike kist terimi memenin radyolojik incelemesi sırasında saptanan konglomerasyon oluşturan kistleri tanımlar. Bu durum kistin enfeksiyonu, kist içine kanama ya da kist duvar ya da lümeninde gelişmiş neoplastik süreçte sekonder olarak gelişir (151).

Klinik olarak sıklıkla asemptomatiktir ve MG veya meme US incelemesi sırasında rastlantısal olarak saptanır. Nadiren, özellikle premenstrüel dönemde ağrıya neden olabilirler (150).

US kist tanısı koymada ilk tercih edilecek yöntem olmalıdır (143). MG’de kistler yağ dokusu ile çevrelendiklerinde, sferik ya da oval şekilli, iyi sınırlı lezyonlar olarak izlenir. Kistlerin duvarında ince semisirküler kalsifikasyon saptanabilir

#### **3.3.5.1.8.Galaktosel**

Galaktosel uni- ya da multi-loküle, süt dolu retansiyon kistleridir. Gebelik ya da laktasyon döneminde ve yeni doğan ve infantlarda anne hormonlarına sekonder gelişebilir. MG’de dens meme dokusu içerisinde gizlenebileceği gibi, oval veya sferik şekilli basit kist benzeri lezyonlar olarak karşımıza gelebilirler. Tipik bulgu 90° lateral mammogramda yağ-sıvı seviyesinin izlenmesidir.

Galaktoselin süt içeriğine bağlı olarak içyapısı anekoik ya da hipoeoik olarak gözlenir (143). Lezyonun posteriorunda posterior akustik güçlenme çoğu kez izlenir.

#### **3.3.5.1.9.Adenozis**

Terminal duktal segmentlerin non-neoplastik proliferasyonu sonucu gelişir. Başlıca dört ana gruba ayrılır: Künt (“blunt”) duktal adenozis, duktusların intra- glandüler proksimal kesimlerinin küçük kistik ekspansiyonu sonucu gelişen ve içleri sekresyon dolu genişlemeleridir. Genelde tüm adenozislerde görüldüğü gibi, bu küçük keseciklerin de içi hafif hiperplazi gösteren yassı epitel ile döşelidir. Bu grup adenozisler intra-glandüler yerleşimli olup duktal segmentler ile ilişkisi bulunmaz. Sklerozan adenozis dezmoplazinin eşlik ettiği glandüler lobüllerin epiteli ve myo- epitelinden kaynaklanan proliferatif değişikliklerdir. Fokal, generalize ve tümör benzeri proliferasyon olmak üzere başlıca üç alt gruba ayrılır. Sklerozan adenozis sıklıkla FA, papilloma veya duktal adenom gibi diğer benign stromal meme lezyonları ile birlikte izlenir. Nadiren de olsa atipik lobüler hiperplazi ya da lobüler karsinoma in situ ile birliktelik gösterebilir. Bu grup adenoziste genel popülasyona oranla malignite riski yaklaşık 1,5–2 kat fazladır.

Mikroglandüler adenozis küçük boyutlu tubüllerin bağ ve yağ dokusu içerisine doğru büyüme gösterdiği benign bir adenozis grubudur. MG incelemede dansitesi yüksek, tümör benzeri lezyonlar şeklinde gözlenir ancak nadiren generalize formda izlenebilir. Radyal skar tek ya da multipl sayıda, fibröz ve elastoid bir merkez çevresinde non-neoplastik fokal tubuler proliferatif değişiklikleri ifade eder. Santral fibröz merkezden periferik doğru radyal şekilde genişler ve bu alanda sıklıkla bulgulara intraduktal epitelyal hiperplazi eşlik eder.

MG incelemede sıklıkla spiküler konturlu ve yüksek dansiteli alanlar olarak izlenir ve bu görünümü ile invaziv karsinomları taklit eder. Bu lezyon içerisinde yer alan Atipik hiperplazi alanlarından tubuler, duktal ya da lobüler karsinoma gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

#### **3.3.5.2.Premalign Lezyonlar**

Benign meme lezyonlarının meme karsinomu riskini artırdığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bu lezyonların tümünün etkisi aynı oranda olmayıp, bazılarının meme karsinomu riskini artırıcı etkisi yok ya da yok denecek kadar azdır. Nonproliferatif lezyonlar risk oluşturmaz iken, atipisiz proliferatif meme hastalıkları hafif derecede, atipik hiperplaziler ise daha yüksek risk oluşturur.

Meme lezyonlarında invaziv karsinom gelişme riski:

**a.Risk artışı yok (rölatif risk:1)**

.Adenozis Duktal ektazi Fibroadenom (kompleks özellikler içermeyenler)

.Fibrozis

.Mastit

.Hafif epitel proliferasyonu

.Basit kistler

.Basit apokrin metaplazi

.Skvamöz metaplazi

**b.Hafif derecede risk artışı (rölatif risk: 1.5-2)**

.Orta ve ağır epitel proliferasyonu

.Kompleks özellikler gösteren fibroadenom

.Skleroza adenozis ve Kompleks skleroza lezyon (radial skar)

.İntraduktal papillom

**c.Orta derecede risk artışı (rölatif risk 4-5)**

.Atipik duktal hiperplazi

.Atipik lobüler hiperplazi

**d.Yüksek derecede risk artışı (rölatif risk 8-10)**

.In situ duktal karsinom (düşük grade'li)

.In situ lobuler karsinom

### **3.3.5.3.Karsinoma In Situ**

#### **3.3.5.3.1.Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS)**

En önemli tanısal özelliği, duktal karsinoma in situ (DCIS)'dan farklı olarak MG olan mikrokalsifikasyon ile birliktelik göstermemesidir. Gerçek bir karsinom olmamakla birlikte ciddi derecede lobüler atipik hücrelerin varlığını ifade eder. Genel toplumda sıklığı % 0,8-6 arası değişkenlik gösterir. Tanısı hem mamografi olarak hem de klinik olarak oldukça güçtür. Normal fibroglandüler parankim ya da benign meme değişikliklerinden ayırım yapabilmek için bir kriter mevcut değildir. Genellikle başka bir nedenle gerçekleştirilmiş meme biyopsilerinde rastlantısal bir bulgu olarak karşımıza gelir. Bu parankimal değişiklik sıklıkla multisentrik (% 50) ve bilateral (% 30) olarak izlenir (152).

Klinik olarak önemi, biyopsiyi takip eden yıllar içerisinde invaziv lobüler ya da duktal karsinom gelişme riskindeki rölatif artıştır. Biyopsi ile LCIS tanısı alan olguların karsinom gelişimindeki kümülatif risk artışı, ilk 5 yıl için % 10, ilk 10 yıl için ise %15 olarak bildirilmiştir.

MG ve US ile saptanabilir bir bulgu olmamasına karşın MR mamografi incelemelerde bazı olgularda LCIS sahalarında diffüz kontrast tutulumu varlığı bildirilmiştir (152,153).

#### **3.3.5.3.2.Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)**

MG taramalarında ve biyopsi materyallerinde izlenme sıklığı % 2 ile 29 arası değişkenlik gösteren bu histolojik durum duktal sistemde bazal membran destrüksiyonu olmaksızın izlenen atipik değişimi ifade eder. Tüm DCIS'ların % 30'u multisentrik yerleşimli ve % 60'dan fazlası geniş alanlara yayılan lezyonlar olarak izlenir. Rastlanma sıklığı 40 ve 60 yaşlar arasında zirve yapar. Nadiren palpasyon bulgusu verir.

MG olguların tama yakınında mikrokalsifikasyon varlığı izlenir(154). Bununla birlikte histolojik biyopsilerde rastlantısal olarak, kalsifikasyon içermeyen DCIS alanları izlenebilir. Histolojik olarak komedo karsinoma, solid karsinoma, kribriform karsinoma, mikropapiller karsinoma ve papiller karsinoma olmak üzere 5 alt tipi bulunur. Komedokarsinoma en malign tiptir ve bu tipinde mikrokalsifikasyon varlığı daha sıktır.

MG incelemede en önemli gösterge, mikrokalsifikasyon varlığıdır. Ancak bazı olgularda MG incelemede mikrokalsifikasyon olmaksızın DCIS varlığı da izlenebilir. Nadiren düzgün, irregüler ya da spiküler konturlu lezyonlar saptanabilir. MG incelemelerde saptanan her mikrokalsifikasyon DCIS anlamına gelmez. Vermiküler ve irregüler tip ve “v” veya “y” şeklinde, bir duktus boyunca uzanan ve dallanma gösteren ince lineer mikrokalsifikasyonlar (BI-RADS tip V) ile birliktelik gösterme olasılığı oldukça yüksektir (%50-72). Mikrokalsifikasyonlar intraduktal hücrelerin nekrozuna sekonder oluşmuş kalsifikasyonlardır. MR mamografi incelemede komedo tip DCIS lezyonlarının çoğunluğu erken arteriyel dönemde paramanyetik kontrast madde tutulumu gösterir ve bu davranış şekli invaziv karsinoma benzerlik gösterir. Non-komedo tip DCIS lezyonlarının çoğunluğu yavaş ve ılımlı kontrast madde tutulum paterni sergiler ve bu görünümü ile diğer benign patolojilerden ayırt edilemez (154,155).

#### **3.3.5.4.Malign Lezyonlar**

##### **3.3.5.4.1.İnvaziv Duktal Karsinoma**

En sık izlenen invaziv meme karsinomu alt grubu olup tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %60-80'inini oluşturur. Terminal duktal lobüler segmentten kaynaklanır. DCIS sık izlenen bir bulgu olmasına karşın tüm duktal invaziv karsinomların yaklaşık % 30-40'ı MG incelemede mikrokalsifikasyon içerir. Görüntüleme yöntemlerinde duktal karsinomların büyük çoğunluğu irregüler konturlu nodüler lezyon ya da spiküler konturlu kitle lezyonu olarak izlenir (156).



MG olarak tüm meme kansinoların da olduğu gibi duktal invaziv kansinolar, fokal lezyon oluşturduklarında yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenir. Nadiren düzgün konturlu yuvarlak şekli lezyonlar şeklinde inceleme yöntemlerine yansiyabilir. Lezyon varlığı halinde US inceleme ile sıklıkla arkasında akustik gölgelenme gösteren hipoekoik iç yapıda izlenir. Varlığı halinde mikrokalsifikasyonlar, fokal lezyon içinde ya da komşuluğuunda multipl hiperekojen noktacıklar olarak izlenebilir. Diffüz büyüme paterni gösteren duktal kansinolar, görüntüleme yöntemleri ile güçlükle saptanır ve MG olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme olasılığı düşüktür.

Bu zeminde lokalize kitle lezyonu oluşmadığı sürece MG ya da US ile malignite varlığı saptanamaz ve bu olguların tanısında MR inceleme önem taşır. Bu tümörlerin %70-80 kadarı ER ve %15-30 kadarı cerbB2 pozitifliğı gösterir.10 yıllık sağ kalım %35-50 arasındadır (155,156).

#### **3.3.5.4.2.İnvaziv Lobüler Karsinoma**

Tüm meme kansinoları arasında ikinci sıklıkta izlenen alt gruptur (%5- 15). Tipik olarak diffüz büyüme paterni ya da yapısal distorsiyon oluşturarak büyürler. Ancak sık olmayarak lobüle ya da spiküler konturlu kitle lezyonu oluştururlar. Çok nadir olarak düzgün konturlu kitle lezyonu olarak inceleme yöntemlerinde izlenebilir. Sıklıkla histolojik olarak LCIS alanları taşırlar. İnvaziv lobüler karsinoma mamşekilolarak mikrokalsifikasyon içermez ancak nadiren LCIS alanları komşuluğuunda bulunan DCIS alanlarında mikrokalsifikasyon bulunabilir.

MG incelemede genellikle kitle oluşturmadıkları ve fibrozis ile birliktelik göstermedikleri için yansımaz. Bu nedenle de tarama MG’lerinde saptanamayabilirler. Olguların büyük oğunluğuunda diffüz büyüme paterni gösteren bu grup lezyonlar US inceleme ile de saptanamaz. Lobüler invaziv karsinoma sıklıkla multisentrik ya da bilateral olarak izlenir. Solid, Alveolar, Trabeküler, Tblolobler varyantları tanımlanmıştır. Yüksek oranda (%67-92) ER pozitifdir (152,156,157).

#### **3.3.5.4.3.Medüller Karsinoma**

İnvaziv duktal kansinoma histolojik olarak yüksek sellülerite gösteren özel bir alt grubudur.BRCA1 mutasyonu sık görülür. Grlme sıklığı yaklaşık % 3-4 olarak rapor edilmektedir. Karakteristik olarak bu tümör, düzgün konturludur ancak kontur özellikleri makro- ya da mikro- lobülasyon gösterebilir. MG olarak düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon olarak izlenir.

US incelemede bu lezyonlar hipoekoik içyapıda, homojen ve düzgün konturlu olduklarında FA'dan ayırt etmek güçleşir. US olarak özellikle medüller tip karsinomların ekojenitesinin bazı olgularda kistler ile karışacak şekilde oldukça hipoekoik olabileceği akılda tutulmalıdır. Çok büyük boyutlara ulaştığında santralde nekroz ile uyumlu kistik alan ve bu bölgede kalsifikasyon izlenebilir. Sıklıkla triple negatiftir (Bazal-like) (156-157).

#### **3.3.5.4.4.Müsinöz Karsinoma**

Tipik olarak ileri yaşlarda izlenen ve müsinöz komponent üreten nadir bir duktal karsinoma alt grubudur. Düzgün konturlu büyüme gösterir. MG incelemede düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon şeklinde izlenen bir diğer karsinoma grubudur. Lezyonun kontur özellikleri mikrolobülasyon gösterebilir. Mikrokalsifikasyon gelişimi oldukça nadirdir. %65 oranında ER pozitifdir. 1/3 oranında aksiller lenf nodu metastazı görülür. İyi prognozludur.

#### **3.3.5.4.5.Papiller Karsinoma**

İnvaziv duktal karsinomun diğerlerine göre daha nadir bir alt gruptur. Genellikle nodüler büyüme gösterir. Kist duvarından köken alan papiller tümörler, inceleme yöntemlerine kist duvarında kontur düzensizliği ve irregüleritesi olarak yansır. Böyle durumlarda kist içeriği sıklıkla hemorajiktir. MG incelemede medüller ve müsinöz tip karsinoma benzer şekilde düzgün sınırlı yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenirler. Ancak belirtilen diğer iki grup karsinoma alt grubundan farklı olarak MG incelemede sıklıkla mikrokalsifikasyon içerir.

US olarak görünür olduklarında, duktus veya kist içerisine doğru büyüme gösteren nodüler lezyonlar olarak izlenirler. En az aksiller lenf nodlarına metastaz yapan invaziv meme karsinomudur (159).

#### **3.3.5.4.6.Tubuler Karsinoma**

İyi diferansiye bu grup karsinomların prognozu oldukça iyidir. Sıklıkla radyal skar alanlarından kaynaklanır. Histolojik olarak iyi diferansiye parankim benzeri tubullerden oluşur. MG olarak büyük fibrotik alanlar ile birliktelik gösteren spiküler konturlu lezyonlar izlenirler. Ayrıca MG incelemede mikrokalsifikasyonların varlığı izlenebilir. Aksiller lenf nodu metastazı %10'un altındadır ve prognozu etkilemez.

Diğer daha nadir karsinoma alt grupları; kribriform karsinoma, adenoid kistik karsinoma, skuamöz hücreli karsinoma ve mukoeypidermoid karsinoma olarak sayılabilir.

#### **3.3.5.4.7.Memenin Paget Hastalığı**

Meme başı ya da areoler epidermis hücrelerinden kaynaklanan özel bir malignite alt grubudur. Klinik olarak meme derisinde eritem ve ülserasyonlarla seyirlidir. MG olarak olguların büyük bölümünde meme başında anormallik izlenmez. Meme başı ve areolada bazen fokal değişiklikler izlenebilir ancak MG incelemenin Paget Hastalığında temel amacı altta yatan ve tabloyu oluşturan meme karsinomunu dışlamaktır. Meme MR incelemede var olan lezyonun kontrast tutulum paterni hiç kontrast tutulumu olmaması ile malign tip yoğun ve hızlı kontrast tutulum paterni arasında değişiklik göstermektedir. Tanı meme başından sürüntü örneği veya biyopsi ile konur (160-161).

#### **3.3.5.4.8. İnflamatuvar Karsinoma**

Prognozu ileri derecede kötü bir meme malignite alt grubudur. Klinik tablo meme derisinde diffüz ödem, eritem ve hipertermidir. MG olarak meme derisinde diffüz kalınlaşma, subkutanöz dokuda ve parankimde yer alan trabeküler yapılarda belirginleşme ve nadiren malign tip mikrokalsifikasyonlar izlenir. US incelemede meme cilt kalınlığında belirgin artış, Cooper ligamanlarında kalınlaşma ve subkutanöz dokuda ödematöz değişiklikler izlenir. MR incelemede, kalınlaşmış meme cildi ve parankimal yapılarda yoğun kontrast tutulumu gözlenir. Olguların büyük çoğunluğunda fokal bir kitle lezyonu izlenmez. Cerrahi yöntemler uygulanamayan bu grup karsinomlar radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilmeye çalışılır (162,163).

#### **3.3.6.Meme Kanserinde Genetik Sınıflama**

Meme kanserinde histopatolojik sınıflamanın yanı sıra meme kanseri hücresinde baz Genetik markırların bulunup bulunmamasını temel alan yeni genetik sınıflamalarda bulunmaktadır. Bu markırların değerlendirilmesi ile meme kanseri;

- Luminal A ve B
- Cerb-B2 pozitif
- Bazaloid tip olarak 3 ana alt guruba ayrılmaktadır

##### **3.3.6.1.Luminal meme kanseri**

En sık görülen alt tiptir. İki gruba ayrılır.

##### **a.Luminal A:**

Estrojen reseptörü pozitif ve progesteron reseptörü pozitif, cerbB2 negatif ve düşük KI 67 olan tümörler “luminal A” kabul edilir.

#### **b.Luminal B:**

Hormon reseptörleri pozitif fakat ekspresyonları daha düşük olan, cerbB2 pozitif veya negatif olan ve yüksek Ki67 içeren tümörler “luminal B” kabul edilir. Luminal A tip meme kanserine göre daha kötü prognoza sahiptirler.

#### **3.3.6.2.HER2 tip meme kanseri (cerbB2-pozitif/ER-negatif)**

ER ve PR negatif ve HER2-pozitif olan tümörlerdir. Meme kanserlerinin %15-20'si bu gruptadır.

#### **3.3.6.3.Bazal-tip meme kanseri**

Bu gruptaki tümörlerin büyük bölümü üçlü negatiftir (ER, PR ve HER2 negatif). Prognozu en kötü olan gruptur.

### **3.3.7.Meme Kanserinde Evreleme**

Meme kanserinde evreleme yalnızca hastaya hangi tedavinin seçileceği ve prognozun nasıl olacağı konusunda bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda farklı tedavi tiplerinin karşılaştırılmasını da sağlar. Hastalığın anatomik yayılımını esas olarak fizik muayene, çeşitli laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerine göre belirlenen klinik evreleme hastalarda prognoz hakkında her zaman en doğru bilgiyi vermemektedir. Klinik evreleme tümörün hormon reseptör durumu, grade'i ve büyüme hızı göstergeleri gibi önemli prognoz kriterlerini içermemektedir. Oysa cerrahi açıdan çıkarılan materyalin incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme gerçekte prognoz tayininde daha değerlidir.

Başlangıçta meme kanseri evrelemesi sadece lokalize hastalık, bölgesel lenf düğümü tutulumu, uzak metastaz durumu ile yapılmaktaydı. Günümüzde bile hala cerrahlar arasında bu tarzda bir ayırma gidilmektedir. Bugün ise evrelemeyi daha standardize eden, hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Kanser Komitesinin son baskısına göre TNM sınıflaması tabloda verilmiştir.

#### **3.3.7.1.TNM Sistemi**

##### **3.3.7.1.1.Tümör Boyutu (T) (tablo 1)**

Fizik muayene, mamografi ya da ultrasonografi ile tespit edilen çaptır. Fizik muayenede saptanan boyut ile patolojik incelemede tespit edilen gerçek tümör çapının aynı olma oranı %54 iken, görüntüleme yöntemlerinde oran %59'dur. Bölgesel lenf nodu tutulumu, sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süresi ile tümör boyutunun direkt ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle lenf nodu metastazı olmayanlarda en önemli prognostik faktördür.

Tümör boyutu hesaplaması yapılırken aynı memede, aynı anda birden çok tümör olduğunda en büyük çaplı tümör esas alınmalıdır. Simültane bilateral kanserler ayrı ayrı evrelendirilmelidir. Tümörün deriye doğrudan yayılımı dışında meme başı çekintisi, ve derinin içe doğru çökmesi gibi kriterler T evrelemesini değiştirmez. T'yi değiştirip T4b oluşturan değişiklikler portakal kabuğu görüntüsü, derinin fiksasyonu, ya da derideki satellit nodüllerdir. Yine inflamatuvar meme kanserinde altında kitle olsun olmasın, deride ortaya çıkan endurasyon ve eritematöz değişiklikler T4d bulgusu olarak değerlendirilir. Ayrıca göğüs duvarı tutulumu ile kastedilen pektoral kas tutulumu değil, kostaların, interkostal kasların ve serratus anterior kaslarının tutulumudur.

**Tablo 1: AJCC Kanser Evreleme Sisteminin 2002 bildirisine göre primer tümörün sınıflandırılması**

| Primer Tümör (T) |                                                                 |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Tx               | Değerlendirilemeyen primer tümör                                |
| T0               | Primer tümör bulgusu yok                                        |
| Tis              | İnsitu tümör veya tümör bulgusu olmaksızın Paget Hastalığı      |
| Tis (DCIS)       | Duktal karsinoma in situ                                        |
| Tis (LCIS)       | Lobuler karsinoma in situ                                       |
| Tis (Paget)      | Primer tümör bulgusu olmaksızın Paget Hastalığı                 |
| T1               | Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük                      |
| T1mic            | Tümör 0,1 cm ya da daha küçük                                   |
| T1a              | Tümör 0,1 cm'den büyük fakat 0,5 cm'yi geçmemiş                 |
| T1b              | Tümör 0,5-1 cm arasında                                         |
| T1c              | Tümör 1-2 cm arasında                                           |
| T2               | Tümör 2 cm'den büyük 5 cm'yi aşmamış                            |
| T3               | Tümör 5 cm'den büyük                                            |
| T4               | Tümörün boyutu ne olursa olsun deri veya göğüs duvarına yayılım |
| T4a              | Toraks duvarına ulaşmış                                         |
| T4b              | Meme derisinde ödem, ülserasyon ve nodül                        |
| T4c              | T4a ve T4b'nin birlikte olması                                  |
| T4d              | İnflamatuvar karsinom                                           |

### 3.3.7.1.2.Bölgesel Lenf Nodülleri (N) (Tablo 2A-2B)

Fizik muayene ile tespit edilen durumdur. İnvaziv kanserli hastalardaki en önemli prognostik faktördür. Sadece disseksiyon tekniği ile aksiler tutulumun tespit edilebilmesi için en az 10 lenf düğümü çıkarmak gerekirken, bugün komplet aksiler disseksiyon yerine vital mavi boya ya da gama kamera kullanılarak yapılan sentinel lenf nodu örneklemeleriyle de aksiler lenf nodu tutulumu tespit edilebilmektedir.

**Tablo 2A: AJCC Kanser Evreleme Sisteminin 2002 bildirisine göre klinik olarak lenf bezleri metastazlarının sınıflandırılması**

| <b>Bölgesel Lenf Nodları – Klinik Olarak (N)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nx                                               | Değerlendirilemeyen lenf nodu durumu                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| N0                                               | Bölgesel lenf nodu tutulumu yok                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| N1                                               | Aynı taraf koltuk altında bir ya da daha fazla mobil lenf noduna metastaz                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| N2                                               | Bir veya daha fazla, birbirine ya da çevre dokulara yapışık lenf nodu metastazı veya aksiler metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) görülebilen aynı taraf internal mammarian lenf noduna metastaz                                                                                                           |
| N2a                                              | Bir veya daha fazla, birbirine ya da çevre dokulara yapışık lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| N2b                                              | Aksiler metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen aynı taraf internal mammarian lenf noduna metastaz                                                                                                                                                                                                                        |
| N3                                               | Klinik olarak belirgin aksiler lenf nodu metastazına ek olarak aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarına ya da klinik olarak belirgin aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında metastaz olması veya aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında, aksiler ve veya internal mammarian lenf nodlarında metastaz olsun olmasın, metastaz olması |
| N3a                                              | Aynı taraf infraklavikuler ve aksiler lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| N3b                                              | Aynı taraf mammaia interna ve aksiler lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| N3c                                              | Aynı taraf supraklavikular lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Tablo 2B: AJCC Kanser Evreleme Sisteminin 2002 bildirisine göre patolojik olarak lenf bezleri metastazlarının sınıflandırılması**

| <b>Bölgesel Lenf Nodları – Patolojik Olarak (pN)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pNx                                                  | Değerlendirilemeyen lenf nodu durumu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| pN0b                                                 | Histolojik olarak lenf nodu metastazı yok ve izole tümör hücreleri için ek çalışma yapılmamış. (izole tümör hücreleri, sadece IHK ya da moleküler metodlar ile tespit edilebilen, tek tümör hücresi ya da 0,2 mm'den daha büyük olmayan küçük hücre kümeleridir. İzole tümör hücreleri genellikle malign aktiviteyi göstermezler.)                                                                                       |
| pN0(i-)                                              | Histolojik olarak lenf nodu metastazı yok, IHK (-)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| pN0(i+)                                              | Histolojik olarak lenf nodu metastazı yok, IHK (+), 0,2 mm'den daha büyük IHC kümesi yok                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| pN0(mol-)                                            | Histolojik olarak lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| pN0(mol+)                                            | Histolojik olarak lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| pN1                                                  | 1-3 Aksiller lenf nodu metastazı ve /veya klinik olarak tespit edilemeyip sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen mikroskobik internal mammarian lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                              |
| pN1mi                                                | Mikro metastazlar (0,2 mm'den büyük 2 mm'den küçük)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| pN1a                                                 | 1-3 Aksiller lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| pN1b                                                 | Klinik olarak tespit edilemeyip sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen mikroskobik internal mammarian lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| pN1c                                                 | 1-3 Aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak tespit edilemeyip sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen mikroskobik internal mammarian lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                    |
| pN2                                                  | 4-9 aksiller lenf nodu metastazı ya da aksiler metastaz olmaksızın klinik olarak belirlenebilen internal mammarian lenf bezi metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| pN2a                                                 | 4-9 aksiller lenf nodu metastazı (en az 1 tanesinde tümör boyutu 2 mm'den büyük)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| pN2b                                                 | aksiler metastaz olmaksızın klinik olarak belirlenebilen internal mammarian lenf bezi metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| pN3                                                  | Aksillada 10'dan fazla lenf nodunda metastaz olması, ya da infraklavikuler lenf bezi metastazı, ya da aksillada 1 ya da daha fazla lenf nodu metastazı varken klinik olarak internal mammarian lenf nodu metastazı olması, ya da aksillada 3'ten fazla metastatik lenf nodu olduğu durumda klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf bezi disseksiyonu ile bulunan mikrometastaz olması, ya da |
| pN3a                                                 | Aksillada 10'dan fazla lenf nodunda metastaz olması( en az birinde tümör>2mm), ya da infraklavikuler lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| pNb                                                  | Aksillada 1 ya da daha fazla lenf nodu metastazı varken klinik olarak internal mammarian lenf nodu metastazı olması, ya da aksillada 3'ten fazla metastatik lenf nodu olduğu durumda klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf bezi disseksiyonu ile bulunan mikrometastaz olması                                                                                                              |
| pN3c                                                 | İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı olması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

### 3.3.7.1.3. Metastaz (M) (Tablo 3)

Bölgesel metastaz dışında kemik, akciğer, beyin ve karaciğer gibi metastazların tespit edilmesidir (164).

**Tablo 3: AJCC Kanseri Evreleme Sisteminin 2002 bildirisine göre uzak metastazların sınıflandırılması**

| Uzak Metastaz (M) |                                           |
|-------------------|-------------------------------------------|
| Mx                | Uzak metastaz varlığı değerlendirilememiş |
| M0                | Uzak metastaz yok                         |
| M1                | Uzak metastaz var                         |

**Tablo 4: AJCC Kanseri Evreleme Sisteminin 2002 bildirisine göre TNM evrelendirme sınıflandırılması**

| Evre      | T              | N              | M  |
|-----------|----------------|----------------|----|
| Evre 0    | Tis            | N0             | M0 |
| Evre I    | T1             | N0             | M0 |
| Evre IIA  | T0             | N1             | M0 |
|           | T1             | N1             | M0 |
|           | T2             | N0             | M0 |
| Evre IIB  | T2             | N1             | M0 |
|           | T3             | N0             | M0 |
| Evre IIIA | T0             | N2             | M0 |
|           | T1             | N2             | M0 |
|           | T2             | N2             | M0 |
|           | T3             | N1             | M0 |
|           | T3             | N2             | M0 |
| Evre IIIB | T4             | N0             | M0 |
|           | T4             | N1             | M0 |
|           | T4             | N2             | M0 |
| Evre IIIC | Herhangi bir T | N3             | M0 |
| Evre IV   | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

### 3.3.8. Meme Kanseri Tumor Yayılım Görüşleri

Meme kanseri yayılımında üç temel görüş öne sürülmüştür (165).

#### 3.3.8.1. Halsted Görüşü

Bu teoriye göre meme kanseri sıralı bir progresyon izler. Memedeki gelişim bölgesinden aksiller lenf nodlarına ve en sonunda metastaz bölgesine yayılım gösterir. Bu düşünceden yola çıkarak tümörün agresif bölgesel rezeksiyonu ve bölgesel metastazların rezeksiyonu sağ kalımı arttırmada en önemli basamaktır. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-B-04) çalışması sonuçlarına göre radikal mastektominin daha sınırlı cerrahilere üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca evre I meme kanserli hastaların uzun zamanlı izlemlerinde %20 oranında metastatik hastalık riski taşıdıklarının görülmesinden sonra lokal tedavinin gerekli ancak tek başına kür için yeterli olmadığı görüşü ağırlık kazanmıştır.

### **3.3.8.2.Fisher Görüşü**

Bu görüşte meme kanserinin başlangıç anında sistemik bir hastalık olduğu ve kür için mikrometastatik yükün hedef alınması gerektiği savunulmaktadır.

### **3.3.8.3.Spectrum Görüşü**

Bu teori Halsted ve Fisher görüşlerinin ikisini de içerir. Meme kanserinin başlangıçta sistemik olabileceği ancak her zaman bunun şart olmadığı düşünülmektedir. Genellikle primer tümörün ve nodal yayılımın, metastatik yayılımdan önce gelişmesi nedeniyle lokal tedavinin önemli olduğu ve kür şansının her evrede lokal ve sistemik tedavinin bir arada uygulanması ile elde edilebileceği düşünülmektedir.

## **3.3.9.Meme Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri**

### **3.3.9.1.Mamografi(MG)**

Mamografi, günümüzde meme kanserine bağlı ölümleri azalttığı gösterilen tek tarama testidir. 40-49 yaş grubunda meme kanser mortalitesinde %15,  $\geq 50$  yaş grubunda meme kanser mortalitesinde %22 azalma sağladığı gösterilmiştir (166). Meme kanseri tanısında en duyarlı (%85-90) görüntüleme yöntemi olan mamografinin seçiciliği düşüktür. Mamografi ve US'nin düşük seçiciliği yeni inceleme yöntemlerini gündeme getirmektedir.

Silik, düzensiz ışımsal sınırlı ya da mikrolobüle şekilli, pleomorfik mikrokalsifikasyon içeren kitlelerde malignite olasılığı %80'in üstündedir. Malignitelerin %5-30'u mamografi ile izlenememektedir (167).

Mamografinin özellikle dens memelerde duyarlılığı düşmektedir. Kolb ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dens memelerde mamografinin tek başına meme kanserini saptama oranı %48 iken mamografi ve sonografi birlikte kullanıldığında oran %97 olarak saptanmıştır (168). May ve arkadaşları tarafından yapılan 374 olguluk bir çalışmada mamografi ve sonografi birlikte kullanıldığında yanlış negatiflerin oranı % 2,6 saptanmıştır (169).

Mamografinin dezavantajları, meme kompresyonuna bağlı ağrı ve rahatsızlık, radyasyon riski, ek görüntülemeler için hastanın tekrar çağrılmasıdır.



Periferik yerleşimli lezyonların, görüntüleme alanına girmemesi, hatalı pozisyonlama, yetersiz kompresyon, yorumlama hataları ve dens memelerde değerlendirmenin güçleşmesi diğer olumsuz faktörlerdendir. Mamografinin duyarlılığı,  $\geq 50$  yaş kadınlarda; yağlı memede %98, dens memede %84,  $< 50$  yaş kadınlarda yağlı memede %81, dens memede %30-69 olarak gösterilmiştir (168).

Mamografide DKİS'nun en erken bulgusu mikrokalsifikasyonlardır. Mikrokalsifikasyonlar DKİS olgularının %80-85'inde izlenmekte ve asemptomatik olgularda erken tanının konmasını sağlar. Bu nedenle kalsifikasyonların değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Mikrokalsifikasyonların tipik olan formları segmental duktal kalsifikasyonlar şeklinde izlenmektedir. Lineer, dallanan şekillerde kalsifikasyonlar olabilir. Çubuk şeklinde casting tip kalsifikasyonlar izlenebilir. Bunlar küçük laktiferöz duktuslarda V veya Y şeklinde izlenmektedir. Pleomorfik kaba granüler kalsifikasyonlar ise çapları 2 mm kadar olabilir.

### **3.3.9.2.Ultrasonografi(US)**

Ultrasonografi, palpabl ve nonpalpabl lezyonların saptanması ve karakterizasyonu, klinik ve mamografik bulguların ileri değerlendirilmesi, girişimsel işlemlere kılavuzluk, meme implantları ile ilişkili problemlerin değerlendirilmesinde önemlidir. Laktasyondaki kadınlarda, 30 yaş altı kadınlardaki palpabl kitlelerde, erkek memesi değerlendirmesinde ilk görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon kullanılmaması, ağrısız ve pratik olması, girişimsel işlemlerde kolaylık sağlaması gibi avantajları mevcuttur. US'nin sınırlamaları ise uygulayıcıya bağımlılığı, mikrokalsifikasyonlar ve 5 mm'den küçük lezyonları göstermekte sınırlı olması ve uzun zaman gerektirmesidir.

Meme lezyonlarını değerlendirmede standardizasyonu sağlamak amacıyla, ACR (American Collage of Radiology) tarafından BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflaması yapılmıştır ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **Mamografide Birads Sınıflaması (170)**

**BIRADS-0:** Ek mamografik inceleme gereklidir.

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

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

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

**BIRADS-4:** Şüpheli bulgular: Malignite için klasik bulgular göstermeyen ancak kategori 3'e göre artmış malignite olasılığı olan lezyonlardır. Nonpalpable ve biyopsi yapılan lezyonların çoğu bu gruba girer. Bu grup lezyonlarda malignite oranı %35'e ulaşmaktadır.

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

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

#### **Ultrasonografide Bıradıs Sınıflaması**

**BIRADS-0:** Değerlendirme tamamlanmamıştır, mamografi ve MRG gibi ek incelemeler gereklidir.

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

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

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

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

**BIRADS-5:** Yüksek olasılıkla malign lezyonlar. Malignite olasılığı %95 ve üstü olan ve kesin biyopsi endikasyonu bulunan lezyonlardır. Düzensiz sınırlı lezyon, lenf nodu metastazı gibi. Şekil olarak düzensiz multilobüle, kenarları ışınsal ve belirsiz, transfers/anteroposterior çap oranı 1.4'ün altında, kenar gölgesi olmayan kümelenmiş lineer mikrokalsifikasyon odakları ve posterior ekosu azalmış lezyonlar malign olarak değerlendirilmektedir.

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

### **3.3.9.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahip olması, multiplanar ve kesitsel görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak vermesi ve kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelere oranla güvenilir olması nedeniyle memenin incelenmesinde, konvansiyonel meme inceleme yöntemlerine yardımcı olarak, seçilmiş olgularda kullanılmaktadır. MRG'in meme kanseri saptamadaki duyarlılığı %95-100 olup, düşük özgüllüğü ise yöntemin dezavantajıdır.

MRG endikasyonları;

- Meme implantlarını değerlendirilmesinde,
- MamoŞekil ve sonoŞekil olarak belirsiz lezyonların değerlendirilmesinde,
- Tek bir projeksiyonda izlenen mammoŞekil anormalliğinin değerlendirilmesinde,
- Spontan meme başı akıntısının değerlendirilmesinde,
- Negatif mamografi, fizik muayene bulgusu olup aksiller lenf nodu metastazı olan olgularda okült prime meme kanserinin saptanmasında,
- Biyopsi ile kanıtlanmış meme kanserinde hastalığın lokal yayılımının saptanmasında,
- Lokal ileri meme kanserinde cerrahi öncesi neoadjuvan tedaviye cevabın izlenmesinde,
- Meme kanseri için yüksek riskli hastaların taramasında kullanılır.

MRG'nin dezavantajları arasında mikrokalsifikasyonları belirlemedeki yetersizliği, siklik parankimal değişikliklerden etkilenmesi ve radyolog denetimine bağlı olması sayılabilir.

### **3.3.10. Meme Kanseri Biyopsi Yöntemleri**

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

Biopsi endikasyonları şunlardır;

- Memede palpe edilen her kitlede (kist hariç),
- Meme başı(tek taraflı, tek porustan, spontan, seröz, seröz-kanlı, kanlı) akıntılarda,
- Uygun tedaviye rağmen 15 gün içinde iyileşmeyen meme başı ve areoladaki ekzamatiform lezyon, erozyon ve ülserasyonda,
- Akut mastit belirtisi veren gebe ya da laktasyonda olmayan kadınlarda 10 günlük antibiyotik tedavisinden sonra iyileşme olmaması durumunda,
- Meme apsesi tanısı ile girişim yapılmış gebe ya da emzikli olmayan kadınlarda apse mevcutsa apse duvarından, apse yoksa deri ve meme dokusundan,
- Meme apsesi belirtisi veren laktasyondaki kadınlarda apseye rastlanılmaması durumunda,
- MG ile gösterilen tüm şüpheli lezyonlarda,
- Meme kisti aplikasyonunda kist sıvısında beklemiş kanın olması ya da sıvının tipik kist sıvısı olmaması halinde, aynı kistin boşaltıldıktan sonra iki kez daha dolması durumunda,
- Ampire edilen kistin yerinde bir yoğunluk kalmışsa ve bu yoğunluk üç hafta sonra yapılan kontrolde hala devam ediyorsa biyopsi endikasyonu kesindir.

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

İİAB, maliyet ve morbiditesi düşük, hızlı sonuç elde edilebilen bir yöntem olması nedeniyle günümüzde gerek palpabl gerekse nonpalpabl lezyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İİAB ile alınan materyalin lamın üzerine hemen yayılması ve hemen fikse edilmesi gerekmektedir. Yayma kalitesi iyi olmayan, kötü boyanmış ve havada kurutulmuş preparatlarda mikroskopik değerlendirmelerde sorun yaşanmaktadır (171).

İİAB, öncelikle komplike kistlerin aspirasyonu ve malign olduğu düşünülen kitlelerin tanısı için kullanılabilir. Benign lezyonlarda spesifik tanı elde edilemeyeceği için önerilmemektedir. Kist aspirasyonunda hemorajik sıvı gelmesi halinde, mutlaka sitolojik tetkik yapılmalıdır. İİAB’de duyarlılık %60-95, özgüllük %72-100, pozitif prediktif değer %93-98, negatif prediktif değer %80-90 arasında değişmektedir (172-175). Yöntemin başarısı uygulayıcının ve sitopatoloğun tecrübesi ile yakından ilgilidir. Önemli dezavantajları; benign lezyonlarda spesifik tanı elde edilememesi, malign lezyonlarda in situ- invaziv kanser ayırımı ve evreleme yapılamaması, reseptör durumunun ve onkojenlerin çoğunlukla belirlenememesi, yetersiz ve yanlış negatif oranlarının yüksek olmasıdır.

İİAB için lokal anestezi gerekmez. Küçük kitlelerin lokal anesteziden sonra sınırlarının belirginsizleşebileceği göz önüne alınmalıdır.

İİAB'nin en önemli sakıncası yanlış negatiflik oranının % 15-20 gibi yüksek oluşudur. Bu durum daha çok teknik nedenlerden kaynaklanır. Ayrıca fibröz dokudan zengin kanserlerde, iyi differansiye kanserlerde de yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Negatif sonuçlar klinik ve MG bulgularla yeniden irdelenerek İİAB tekrarlanmalı ve gerekirse açık biyopsi yapmaktan kaçınılmamalıdır. İİAB'nin yanlış pozitif sonucu hemen hemen sıfırdır (176).

### **3.3.10.2.Kesici İğne Biyopsisi (KİB)**

Kesici özellik taşıyan bir iğne ile kitlenin içerisinde doku parçası alınmasıdır. Bu işlem için farklı tipte iğneler geliştirilmiştir. Her model muhtelif kalınlıkta iğneler içerir. İİAB ile karşılaştırıldığında, KİB' duyarlılık, özgüllük ve doğru tanı oranları yüksek, yetersiz tanı oranları düşüktür. Nonpalpabl lezyonlarda duyarlılık %82-99, özgüllük %90-100, pozitif prediktif değer %98-100, negatif prediktif değer %85-100 arasında değişir. Yanlış negatif tanı oranı düşüktür (%2-4) (177-178-179). KİB'in diğer önemli avantajları, kesin histolojik tiplendirme, in situ/ invaziv kanser ayırımı, prognostik faktörlerin belirlenebilmesi, benign lezyonlarda spesifik tanı elde edilebilmesidir. Önemli bir dezavantaj, her örnekleme sonrası iğnenin memeden çıkarılması ve doku örneği alındıktan sonra kanama ve hematoma riskidir. Kesici iğne biyopsilerinde ise doku parçası alındığından histolojik yöntemlerle tanı konur (180).

### **3.3.10.3.Ensizyonel Biyopsi**

Memede yer alan büyük lezyonlarda, tanıya varmak için, cerrahi yöntemle kitleden yeterli doku parçasının alınmasıdır. Ensizyonel biopsi durumuna göre lokal ya da genel anestezi altında yapılabilir. Klinik olarak tümör düşünülüp neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda hem tanıyı kesinleştirmek hem de reseptör durumu ile prognozu etkileyen diğer parametreleri tayin için gerektiği kadar doku almak imkânı vardır. Parça çıkarılırken koter kullanılmamalıdır. Zira ısı, reseptörleri tahrip edebileceğinden reseptör tayini sağlıklı olmayabilir.

Enflamatuvar kanser düşünülen durumlarda deriyi de içine alarak yapılacak ensizyonel biopsi başvurulacak tek yöntemdir.

### **3.3.10.4.Eksizyonel Biyopsi**

Meme içerisindeki lezyonun tümü ile çıkarılma esasına dayanır. Eksizyonel biyopsi selim çıkan lezyonlarda tedaviyi de beraberinde getirirken tümör düşünülüp meme koruyucu ameliyatı planlanan hastalarda da meme için yapılacak işlemin bitirilmiş olmasını sağlar. Eksizyonel biopsi duruma ve hastanın arzusuna göre lokal ya da genel anestezi ile yapılabilir.

Eksizyon lezyon üzerine ve Langer'in deri çizgilerine paralel olarak yapılmalıdır. Saat 3 ve 9'dan geçen yatay çizgi ve bu çizginin altında kalan bölgede durum gerektiriyorsa radyal ensizyonlar kullanılabilir; fakat 3-9 çizgisinin üstündeki bölgeye radyal ensizyon kesinlikle yapılmamalıdır.

Tümör düşünülen ve meme koruyucu cerrahi planlanan hastaların eksizyonel biyopsilerinde lezyon, etrafında makroskobik olarak selim görülen bir santimetrelilik meme dokusu ile birlikte çıkarılmalıdır. Eksizyonel biyopsinin amacı şüpheli lezyonun tümünü çıkarmaktır. Bu nedenle şüpheli bölgenin tümüyle çıkarılması amaçlanmalıdır. Eksizyonel biopsi endikasyonu konmuş, biopsi esnasında lezyonun makroskobik olarak belirgin ve yaygın fibrokistik değişiklikten olduğunun görüldüğü durumda lezyonun tümüyle çıkarılması düşünülmemelidir; şüpheli yerlerden ensizyonel biyopsiler yapılmalıdır. Aksi halde onarım gerektirecek şekil bozuklukları ortaya çıkar.

Özellikle küçük lezyonların eksizyonel biyopsilerinde lezyon çıkarılıncaya kadar reseptörlerin tahribini önlemek için, koter kullanılmaması genellikle benimsenen bir yoldur.

### **3.3.10.5.Stereotaktik Meme Biyopsisi**

Stereotaktik meme biyopsisi, palpe edilemeyen, mamografilerde şüpheli lezyonlardan radyoloji kılavuzluğunda örneklerin alındığı bir minimal invaziv cerrahi yöntemidir. Kavramsal olarak stereotaktik teknik gayet açıktır. Çocukların üç boyutlu slayt görüntüleyicisi gibi, stereotaktik metotta iki MG görüntü alınır, her biri merkezden 15 derece açı yapar, hastanın memesinde üç boyutlu alanda biopsi yapabilmesi için pozisyon üç açılı hale getirilir. Hasta stereotaktik masada memesi masadaki bir açıklıktan sarkacak şekilde karın üstü uzanır ve arkadan CCD (Charge Coupled Device) levhasına bastırılır. Bası yapan levhada 55 cm'lik bir açıklıktan biopsi yapılacak alanın hizasını belirlemek için bir 'öncü' film çekilir. Sonra 15 derece sağa ve sola doğru bir ofset film alınır. Biopsi yapılacak lezyon her pozisyonda belirlenir ve işaretlenir. Bilgisayar memedeki lezyonun derinliğini ve biyopsinin hizasını belirlemek üzere küçük motorlara bilgi gönderir. Lokal anestezi ile 2-3 mm'lik bir cilt insizyonu yapılır, bu yolla stereotaktik iğne sokulur. Biopsi iğnesi uygun derinliğe yerleştirilir ve iğnenin istenen hedefte olduğunu göstermek için görüntüler alınır. Daha sonra, mevcut birkaç cihazdan biri ile başarılı şekilde lezyonun içinden artarda 'core' biyopsiler alınır. Daha sonra, iğne çekilir ve işlem sonrası görüntüler alınır.

Endikasyonları arasında, bazı sebepler nedeni ile doku tanısı gerektiren mamografilerde (palpe edilemeyen radyolojik yoğunluk, tek küme veya multipl mikrokalsifikasyon odağı, sadece bir mamografi görüntüde rastlanan şüpheli lezyon) altı ay arayla izlenmesi gereken bir lezyonun radyolojik olarak değerlendirilmesi, sınırlı bir cerrahi girişim veya anesteziye izin veren ilave hastalıklar sayılabilir (181).

### **3.3.11.Meme Kanserinde Tedavi**

#### **3.3.11.1.Cerrahi Tedavi**

Meme kanserinin cerrahi tedavisi uzun zamandır yapılmaktadır ve meme kanseri cerrahisi tekniği, yapılan cerrahinin genişliği, çeşitli cerrahi tekniklerin sonuçları üzerinde tartışılan bir konudur. Başlarda meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu kabul edildiğinden dolayı radikal mastektomi (RM) meme kanseri cerrahisinde uygulanan ilk yöntemdir. Bu metotta rutin olarak tüm meme; lenf bezleri, pektoralis major ve minör kasları, interkostal kasların superfisyal fasyaları ile birlikte anblok olarak çıkarıldı. Radikal mastektomi ile meme kanserinde yaşam süresi ve lokal nüks bakımından çok önemli gelişmeler sağlandı (182). Sonrasında; Halsted, aksillası negatif olan hastaların % 23'ünün radikal mastektomi yapılmasına rağmen hastalığın yayılması sonucu öldüğünü belirtti (183).

Bunun sonucunda meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu tezi sorgulanır oldu. Yapılan çalışmalar radikal mastektominin evre I meme kanseri olan kadınlarda % 20'ye ulaşan nüks oranını azaltmadığını ve çok küçük kanserlerde bile erken metastazlar olabileceğini gösterdi (184). Radikal mastektominin birçok hastada yetersiz kalması, meme lenfatiklerinin tamamen çıkarılmamasına bağlanmış ve genişletilmiş radikal mastektominin geliştirilmesine neden olmuştur ancak bu ameliyatlardan sonra da yaşam sürelerinde bir artış olmaması ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle bu operasyonlar da terk edilmiştir. Erken tanı ve geniş cerrahi girişimlere rağmen tedavideki başarı oranının düşük olması meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu teorisini sarsmıştır. Sonuçta Halsted ve diğer radikal mastektomi yapan cerrahların çoğu tek başına cerrahinin meme kanserinin tedavisinde yetersiz kaldığını kabul etmiştir. Bu tartışmaların sonucunda daha önce uygulanan saldırgan cerrahi yaklaşım terk edilmeye başlanmış ve daha az saldırgan cerrahi ile birlikte cerrahi dışı yardımcı tedaviler uygulamaya girmiştir. Bu tedavilerin başında radyoterapi gelmektedir. Radyoterapi meme kanseri tedavisinde ilk defa Emile Grubbe tarafından 1895 yılında uygulanmıştır (185). Mc Whirten 1948 yılında, mastektomi+aksiller diseksiyon ve radyoterapi uyguladığı hastalarında 5 yıllık sağ kalımın, radikal mastektomi yapılanlardan daha iyi olduğunu göstermiştir (186).

Daha sonra Patey ve Dyson kendilerine ait olan modifiye radikal mastektomi (MRM) tekniğini yayınlamışlardır (187). Radikal mastektomiden farkı pektoralis majörün yerinde bırakılmasıdır. Yetmişli yıllara yaklaşırken meme kanserinde östrojen ve progestinlerin reseptörlerinin E.Jensen tarafından keşfi hormonal tedaviden yararlanabilecek hastaların saptanmasını sağladı. Bu gelişmeler ile birlikte “Sistemik Hastalık Hipotezi” artık genel bir kabul görmeye başlamış ve kozmetik görünimleri daha iyi olan kısıtlı cerrahi rezeksiyonlar, radyoterapi, meme kanserine etkili hormonlar ve sitostatik ilaçların kullanımı denenmeye başlanmıştır. Bu döneme “Fisherian Dönem” adını verenler vardır. Fisher ve ark. 1966 yaptığı çalışmalarda, Halsted ve onun gibi düşünenlerin aksine meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu ve lenf nodüllerinin tümör hücrelerinin yayılımı için bir bariyer oluşturmadığını gösterdiler (188,189).

Tarama mamografisinin kullanımının artması ve kadınların meme kanseri konusunda bilgilendirilmesi ile beraber erken evre meme kanseri yakalama oranı artmıştır. Palpe edilmeden ya da küçük çapta iken klinik ya da radyolojik olarak tanı konulabilen hasta sayısının artmasıyla, tümörün etrafındaki temiz cerrahi sınır ile eksize edildiği kadrenektomi, geniş lokal eksizyon gibi meme koruyucu cerrahi yöntemler yaygın kabul gören bir seçenek olmuştur. Erken evre meme kanserinde, yirmi yıla yakın izlemde, MKC ve radyoterapi ile MRM sonucunda hasta ve hastalıksız sağ kalım yönünden fark olmadığı gösterilmiştir (190). Early Breast Cancer Trialists grubunun yaptığı bir meta-analizde en az 10 yıl izlenen mastektomi ve MKC’li hastalarda yaşam süresi açısından benzer sonuçlar alınmıştır (191). Evre I ve II meme tümörlerinde mastektomi ile MKC’yi karşılaştıran European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışmasında da benzer yaşam süreleri elde edilmiştir (192).

Meme kanserinin güncel cerrahi tedavisi hastalıklı organın kısmen ya da tamamen çıkarılması yanında koltuk altı diseksiyonuna dayanır. Bununla hem hastalığın bölgesel tedavisi hem de tümörün evresi yapılabilmekte, ayrıca yardımcı tedavinin gerekli olup olmadığı kararı verilebilmektedir.

#### **3.3.11.1.1.Aksiller Diseksiyon(ALND)**

Cerrahi tedavi halen meme kanseri hastalarının çoğunda öncelikli tedavidir. Richard von Volkmann 1875 yılında meme dokusundaki lenfatik damarların aksiller lenf nodları ile ilişkisini ortaya koymuştur (193). Sonraki yıllarda aksiller diseksiyon meme kanseri cerrahisi için standart olarak önerilmiş ve uygulanmıştır (194,195).



Ancak mamografinin tarama amacıyla kullanılması, toplumda meme kanseri ile ilgili farkındalık uyandıracak kampanyaların düzenlenmesi, etkin ve uygulanabilir tarama programlarının geliştirilmesi meme kanseri hastalarına daha erken evrede tanı konulabilmesine ve tedavide daha konservatif yöntemlerin kullanılabilmesine neden oldu. Bununla birlikte geliştirilen yeni kemoterapötikler ve hormon tedavileri hastalığın lokal kontrolü üzerine de anlamlı katkı sağlamıştır (196). Meme kanseri cerrahisinde yıllar içinde ortaya çıkan ve memeyi korumayı amaçlayan minimalist yaklaşımla birlikte ALND'nun amaçları ve tekniğin genişliği sorgulanmaya başlanmıştır. Ayrıca tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sistemik adjuvan tedavilerin sağ kalım üzerine olumlu etkilerinin ortaya konması ve ALND'nuna ait komplikasyonların ve morbiditelerin daha iyi anlaşılmasıyla aksillaya yönelik cerrahi girişim tekniklerinin yeniden gözden geçirilmesi zorunluluğu doğmuştur (197,198).

T1-T2 tümörü olan hastaların yaklaşık olarak % 70'inde ALND sonrası histopatolojik inceleme negatif olmaktadır (199). Bu hastalar ALND'ndan fayda görmeyecekleri gibi bu işlemin yaratabileceği morbiditeye maruz kalabilirler. Aksiller lenf düğümü diseksiyonunun temel hedefi yeterli prognostik bilgiyi sağlamak, adjuvan tedavi gereksinimini belirlemek ve hastalığın lokal kontrolünü sağlayabilmektir.

#### **3.3.11.1.2.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi(SLNB)**

Tümörün bulunduğu yerden, drene olacağı ilk lenf bezine bekçi, gözcü veya haberci anlamına gelen “sentinel” lenf bezi denmektedir. Hipotetik olarak eğer sentinel lenf bezi tümör taşımıyorsa o bez yatağındaki diğer lenf bezlerinin de tümörsüz olduğu kabul edilir. Böylece yapılacak olan bölgesel lenfatik diseksiyona gerek kalmaz ve buna bağlı olabilecek vasküler ve nöral zedelenmeler ile yara enfeksiyonları ve işleme bağlı yüksek maliyetten kaçınılmış olunur. SLNB aksillanın evrelemesinde düşük morbidite ve % 90'ın üzerinde doğruluk oranıyla kolay uygulanabilir bir teknik olarak meme cerrahisinde başarı ile birçok merkezde uygulanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada SLNB'nin yaklaşık % 5-10 yanlış negatif sonuçla etkili ve kolay uygulanan bir yöntem olduğu gösterilmiştir (200).

#### **SLNB Prensipleri:**

- Sistemik çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri, diğer aksiller lenf nodlarına yayılmadan önce sentinel lenf nodu/nodları denen bir ya da birkaç lenf noduna doğru yayılır.
- Metastazları içeren lenf drenajı iste bu sentinel lenf noduna/nodlarına olur. Bu notlar genelde Level I seviyesindedir.

-Mavi boya ya da radyoaktif madde ile işaretli koloit enjeksiyonu ile sentinel lenf nodu işaretlenmesi / haritalaması yapılabilir.

-İşaretlenen sentinel lenf nodunun çıkarılması ve histolojik olarak incelenmesi SLNB olarak tanımlanır.

-SLNB ile aksilla hakkında karar verilerek morbiditesi yüksek, ameliyat süresi uzun, maliyeti fazla olan total ALND'dan kaçınılabilir.

### SLNB'nin Güçlükleri:

-Yaş (Lenf nodlarının boyayı veya radyoaktif maddeyi tutma kabiliyeti yaşla azalır. Lenf dokusu yağla yer değiştirir). Belirleme güçlüğü 39 yaş altı kadınlarda %0.3, 70 yaş üstü kadınlarda %2.7'dir (205).

-Daha önce aksillaya yapılmış cerrahi girişim

-Büyük tümörler

-Geçirilmiş aksiller travma ya da enfeksiyon

-Şişmanlarda başarı oranı daha düşük (kombine teknik önerilir)

-Gebelik ve laktasyon (maruz kalınan doz düşük ancak ASCO rehberi önermiyor).

SLNB için hasta seçiminde ASCO (American Society of Clinical Oncology) önerilerde bulunmuştur (206). (tablo 5)

**Tablo 5: SLNB için hasta seçiminde ASCO (American Society of Clinical Oncology) önerileri**

| Klinik Durum                           | Önerilen                            | Kanıtın derecesi |
|----------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| T1-T2 Tümörler                         | Kabul edilebilir                    | iyi              |
| T3-T4 Tümörler                         | Önerilmez                           | yetersiz         |
| Multisentrik                           | Kabul edilebilir                    | Limitli          |
| İnflamatuvar meme CA                   | Önerilmez                           | Yetersiz         |
| DCIS-mastektomi                        | Kabul edilebilir                    | Limitli          |
| DCIS mastektomi yok                    | Önerilmez (>5cm, Mikroinvas. haric) | Yetersiz         |
| Şüpheli, ele gelen LN                  | Önerilmez                           | İyi              |
| İleri yaş                              | Kabul edilebilir                    | Limitli          |
| Obesite                                | Kabul edilebilir                    | Limitli          |
| Erkek meme kanseri                     | Kabul edilebilir                    | Limitli          |
| Hamilelik                              | Önerilmez                           | Yetersiz         |
| Internal mamary LN değerlendirmede     | Kabul edilebilir                    | Limitli          |
| Geçirilmiş meme biyopsisi              | Kabul edilebilir                    | Limitli          |
| Geçirilmiş Aksiller cerrahi            | Önerilmez                           | Limitli          |
| Geçirilmiş Onkolojik olmayan Meme Cer. | Önerilmez                           | Yetersiz         |
| Preoperatif KT sonrası                 | Önerilmez                           | Yetersiz         |
| Preoperatif KT öncesi                  | Kabul edilebilir                    | Limitli          |

#### SLNB’NİN Getirileri:

- ALND komplikasyonlarından kaçınılmış olur.
- Doğru evreleme sağlar.
- Anestezi süresi kısalır.
- Dren yoktur.
- Yatış süresini kısaltır.
- Maliyeti düşürür.
- İşe dönüş süresi kısalır.
- Psikolojik uyum sorunları daha çabuk aşılr

#### 3.3.11.2.Sistemik Tedavi

Pek çok çalışmada gerek hormonoterapi gerekse kemoterapinin kullanılmasının lokal-bölgesel kontrole ve hastalıksız ve genel sağ kalıma değişik derecelerde katkısı gösterilmiştir. Adjuvan tedavi premenopoz ve postmenopoz olgularda mortalite riskini %20-25 düşürmüştür (203).

Nodal duruma göre fayda değerlendirildiğinde adjuvan tedavinin yararı oransal olarak benzer bulunmuştur. Yani nod negatif olgular nod pozitif olgular ile aynı şekilde fayda görebilir. Ancak nod pozitif olguların nüks riski daha yüksek olduğu için sistemik tedaviden faydalanma oranı biraz daha yüksektir. EBCTCG’nin 1998 yılında yaptığı meta analizde polikemoterapi ile kemoterapi almayanları karşılaştırılmıştır. Nod durumu ve ER durumu ne olursa olsun kemoterapi alan grupta renkkürese ve ölüm hızında azalma saptanmıştır (204).

#### 3.3.11.3.Radyoterapi

Erken evre (Evre I ve II) meme kanserli olgular günümüzde genellikle meme koruyucu cerrahi nadiren ise mastektomi ile tedavi edilmektedirler. Aksiller bölgeye ise sentinel lenf bezi örnekleme ile yaklaşılmaktadır. Sentinel lenf bezi tutulumu saptanan olgularda aksiler diseksiyon uygulanmaktadır. Bu konuda yeterli deneyime sahip olmayan merkezlerde ise halen aksiller diseksiyon yapılmaktadır. Meme koruyucu cerrahi sonrası standart olarak tüm meme ışınlanması gerekmektedir. Erken evre olgularda hastaya ve hastalığa bağlı koşullar göz önüne alınarak mastektomi yapılabilir. Mastektomi sonrası ise aksiller lenf bezi tutulumu varlığında ya da aksilla tutulumu olmayan olgularda olumsuz faktörlerin varlığında radyoterapi yapılmaktadır. Randomize çalışmalar mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ardından radyoterapi uygulanan olgular arasında hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından fark olmadığını göstermiştir (205,206). Meme koruyucu cerrahinin en önemli avantajı vücut imajı ve yaşam kalitesinin korunmasıdır.

Yalnızca meme koruyucu tedavi ile meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapiyi karşılaştıran randomize çalışmalarda ise sağ kalımda önemli bir farklılık sağlanmamasına rağmen lokal yineleme radyoterapi uygulanmayanlarda anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (205).

Mastektomi sonrası radyoterapide amaç, operasyon sonrası göğüs ön duvarında, ciltte, kalan meme dokusunda ve bölgesel lenfatiklerde bulunan tümöral hücrelerin yok edilmesidir. Radyoterapi uygulamasında hangi alanın ne kadar doz alacağı prospektif ve retrospektif çalışmalarla belirlenmeye çalışılmıştır. Ancak bu pek çok merkezde uygulama farklılıklarının doğmasına sebep olmuştur. Mesela histolojik incelemelerde mamaria interna lenf zincirinde patolojik infiltrasyon %20-50 arasında değişirken, histolojik verifikasyona rağmen tedavi edilmeyen olgularda mamaria internanın klinik nüksü hiçbir zaman bu kadar yüksek olmamaktadır.

Radyoterapi meme kanseri tedavisinde gerek primer gerekse adjuvan olarak önemli bir yere sahiptir.

Erken evre meme kanserinde kemoterapi ve hormonoterapi ile 10 yıllık sağ kalım % 70-80'lere ulaşırken, lokal kontrol uzun yaşam süresi olan bu hastalarda ciddi bir problem olmaya devam etmiştir. Bunun üzerine yapılan meta analizlerde postoperatif radyoterapinin lokal kontrolü arttırdığı gösterilmiştir (207,208). Artmış lokal kontrolün yanı sıra uzak metastaz üzerine de olumlu katkılar sağladığı gösterilmiştir (209). Meme koruyucu cerrahi uygulanmış tüm hastalarda postop meme ışınlanması bugün için rutin-standart bir uygulama olmuştur.

Postmastektomi RT Endikasyonları:

-5cm.den büyük tm.

-Pectoralis fasya invazyonu

-T4 tm (cilt-toraks duvarı invazyonu)

-4 ve daha fazla lenf nodu met.

Literatürde verilerle desteklenmeyen;

-Aksillada 3cm.den büyük lenf nodu met.

-Ekstrakapsüler yayılım

-Tümörün cerrahi sınıra yakınlığı

-Multipl primer tümör

-Lenf damar invazyonu

-Medyal yerleşimli tümörler bazı radyasyon onkologlarınca ışınlanması gerektiğine inanılan endikasyonlardır.

#### 4.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 01.01.2006-31.12.2012 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne meme kanseri nedeniyle başvuran 573 olgunun retrospektif analizini içermektedir. Retrospektif inceleme hastanemizin PROBEL bilgisayar sisteminden yararlanılarak analiz edilmiştir. Çalışmamıza, dosya bilgileri yetersiz veya eksik olan 54 olgu ile erkek meme kanseri olguları dahil edilmemiştir.

Olguların yaş, menopoz durumu, tümör taraf ve kadran dağılımı, uygulanan cerrahi tedavi şekli, primer tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu metastaz durumu, TNM evresi, steroid hormon reseptör durumu, c-erbB2 geni durumu, KI-67 proliferasyon indeksi oranı, adjuvan KT, RT ve HRT tedavi alma oranı ayrı ayrı kaydedilip karşılaştırıldı.

Bu değişkenlerin her biri için ayrı ayrı, birbirine etkisi olabileceği düşünülenler için de birleşik tablolar ve grafikler hazırlanmıştır.

##### **İstatistiksel Yöntemler**

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testleri kullanılmıştır. Değişkenlerin bir biriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Gamma korelasyon testi kullanılmıştır. Kategorik cevap değişkenin ikili(diotom) ve çoklu(multinomial) kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi kullanılmıştır. Kategorik veriler n(sayı) ve yüzdelerle(%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

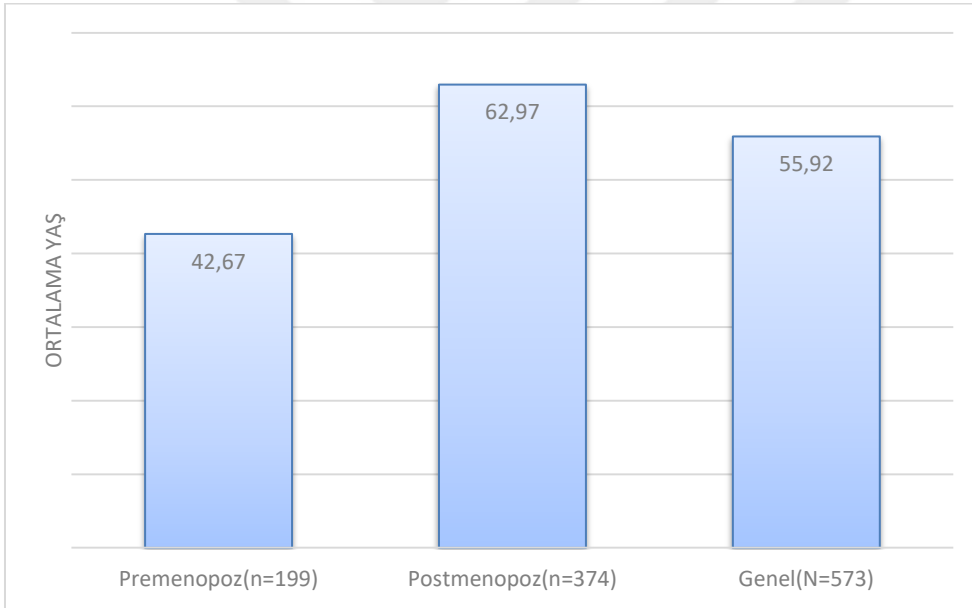
## 5.

Çalışmamıza toplam 573 meme kanserli olgu alınıp bu olguların 199(34,7%)’u Premenopoz 374(65,3%)’ü Postmenopoz şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

Çalışmaya alınan grupların yaş ortalamaları değerlendirildi (**Tablo 6**). Olguların gruplara göre yaş ortalamaları BULGULAR değerlendirdiğinde Premenopoz grubunun ortalama yaşı ( $42,67 \pm 5,40$ ), en büyük olgunun yaşı 53, en küçük olgunun yaşı 21 iken Postmenopoz grubunun ortalama yaşı ( $62,97 \pm 9,72$ ) olup en büyük olgunun yaşı 92, en küçük olgunun yaşı 40 idi.

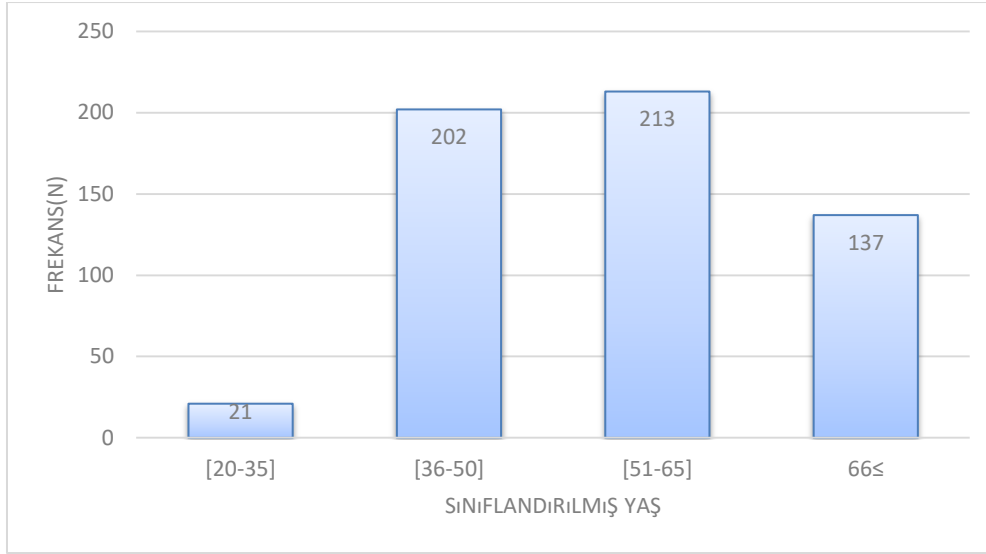
Bu olguların genel yaş ortalaması ( $55,92 \pm 12,86$ ) olup en büyük olgunun yaşı 92, en küçük olgunun yaşı 21 idi.

**Şekil 9: Çalışmaya alınan olguların Yaş ortalamalarının gruplara göre dağılımları**



Çalışmaya alınan olguların sınıflandırılmış yaş dağılımları incelendiğinde; olguların 21(3,7%)’i 20-35 yaşları arasında, 202(35,3%)’si 36-50 yaşları arasında, 213(37,2%)’ü 51-65 yaşları arasında, 137(23,9%)’si 66 ve üstü yaşlarda idi.

**Şekil 10: Çalışmaya alınan olguların Sınıflandırılmış Yaş dağılımları**

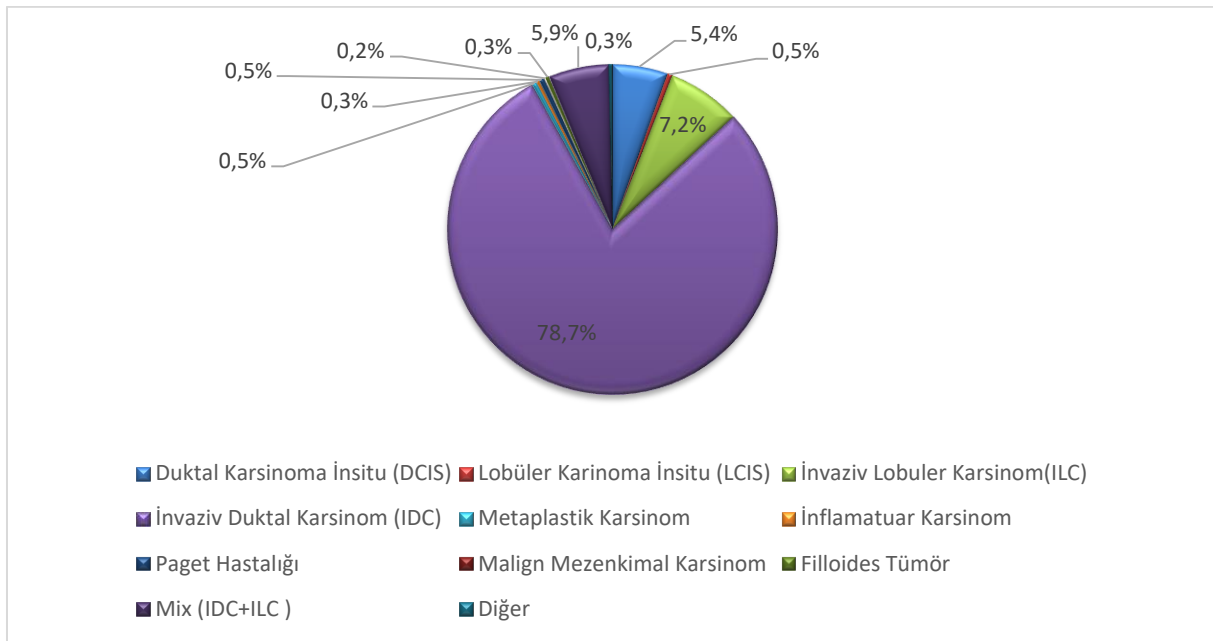


**Tablo 6: Çalışmaya alınan grupların Yaş ortalamalarının değerlendirilmesi**

| Gruplar            | Yaş          |                 |
|--------------------|--------------|-----------------|
|                    | Ortalama±Ss. | Maximum-Minimum |
| Premenopoz(n=199)  | 42,67±5,40   | 53-21           |
| Postmenopoz(n=374) | 62,97±9,72   | 92-40           |
| Genel(N=573)       | 55,92±12,86  | 92-21           |
| Yaş                | Frekans(n)   | Yüzde(%)        |
| [20-35]            | 21           | 3,7%            |
| [36-50]            | 202          | 35,3%           |
| [51-65]            | 213          | 37,2%           |
| 66≤                | 137          | 23,9%           |

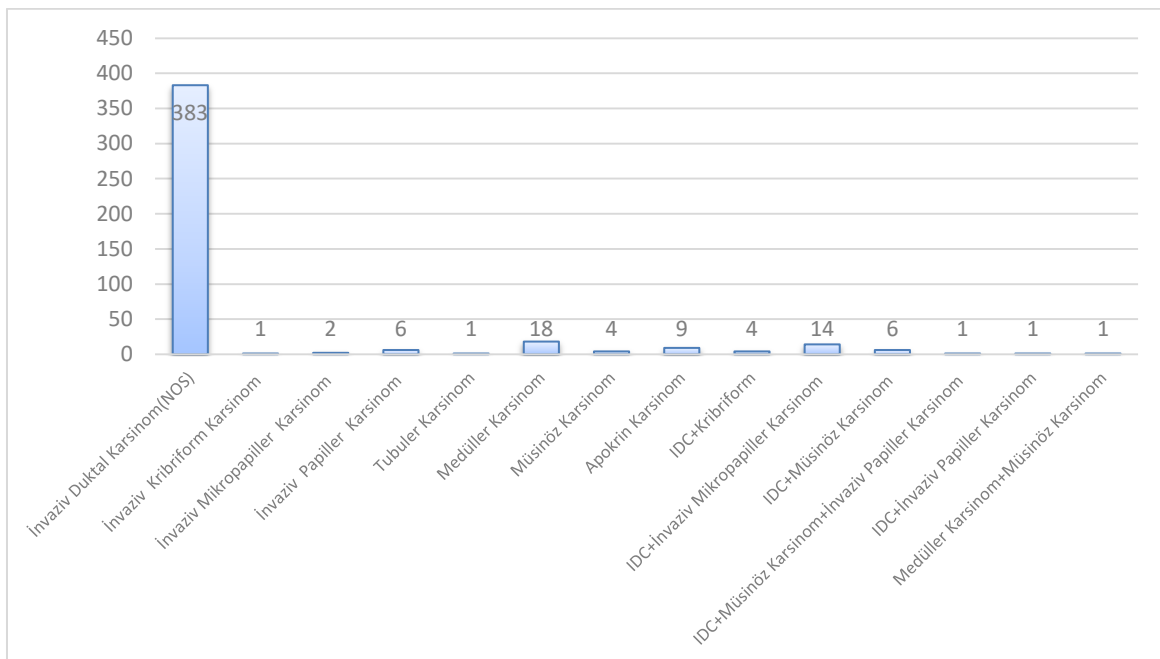
Çalışmaya alınan olguların histopatolojik tiplerine göre dağılımları incelendi (**Tablo 7**). Olguların 31(5,4%)’i Duktal Karsinoma İnsitu (DCIS), 3(0,5%)’ü Lobüler Karinoma İnsitu (LCIS), 41(7,2%)’i İnvaziv Lobuler Karsinom(ILC), 451(78,7%)’i İnvaziv Duktal Karsinom (IDC), 3(0,5%)’ü Metaplastik Karsinom, 2(0,3%)’si İnflamatuvar Karsinom, 3(0,5%)’ü Paget Hastalığı, 1(0,2%)’i Malign Mezenkimal Karsinom, 2(0,3%)’si Filloides Tümör, 34(5,9%)’ü Mix (IDC+ILC ), 2(0,5%)’si Diğer idi.

**Şekil 11: Olguların patolojiye göre dağılımları**



İnvaziv Duktal Karsinom (IDC) olan 451 olgunun 383(84,9%)'ü İnvaziv Duktal Karsinom(NOS), 1(0,2%)'i İnvaziv Kribriform Karsinom, 2(0,4%)'si İnvaziv Mikropapiller Karsinom, 6(1,3%)'sı İnvaziv Papiller Karsinom, 1(0,2%)'i Tubuler Karsinom, 18(4%)'i Medüller Karsinom, 4(0,9%)'ü Müsinöz Karsinom, 9(2%)'u Apokrin Karsinom, 4(0,9%)'ü IDC+Kribriform, 14(3,1%)'ü IDC+İnvaziv Mikropapiller Karsinom, 6(1,3%)'sı IDC+Müsinöz Karsinom, 1(0,2%)'i IDC+Müsinöz Karsinom+İnvaziv Papiller Karsinom, 1(0,2%)'i IDC+İnvaziv Papiller Karsinom ve 1(0,2%)'i Medüller Karsinom+Müsinöz Karsinom idi.

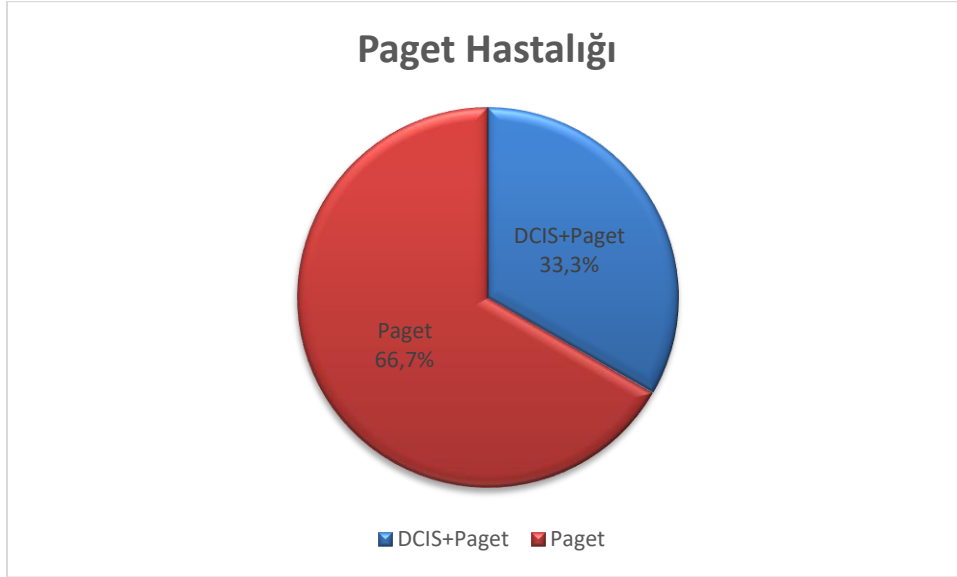
### Şekil 12: İnvaziv Duktal Karsinom (IDC)





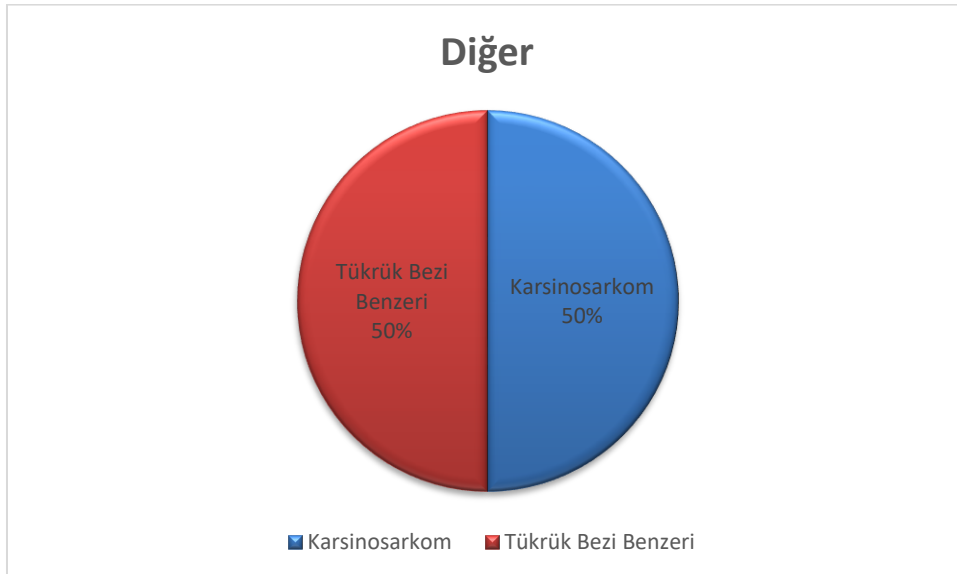
Paget hastalığı olan 3 olgunun 1(33,3%)'i DCIS+Paget ve 2(66,7%)'si Paget idi.

Şekil 13: Paget hastalığı



Histopatoloji sonucu diğer olarak sınıflandırılan 2 olgunun 1(50%)'i Karsinosarkom ve 1(50%)'i Tükrük Bezi Benzeri idi.

Şekil 14: Diğer

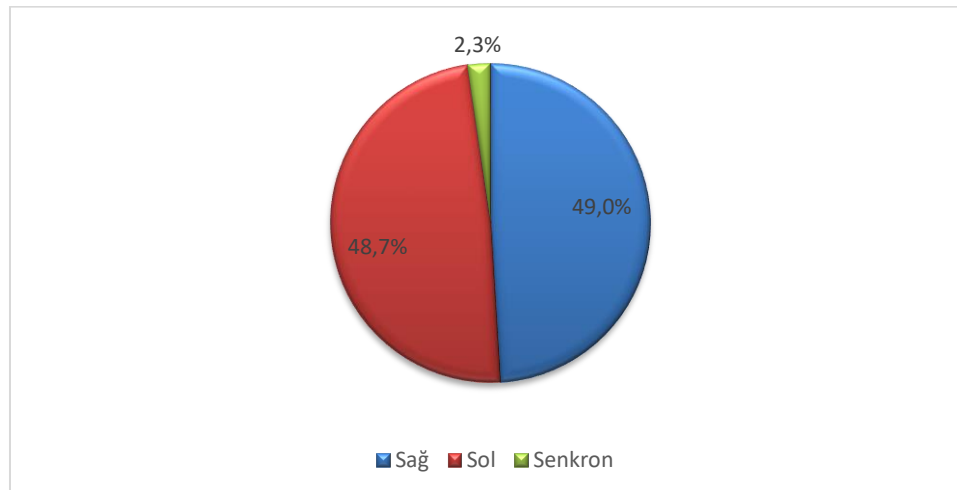


**Tablo 7: Çalışmaya alınan olguların histopatolojik tiplerine göre dağılımları**

| PATOLOJİ                                       | Frekans(n) | Yüzde(%)     |
|------------------------------------------------|------------|--------------|
| <b>Duktal Karsinoma İnsitu (DCIS)</b>          | <b>31</b>  | <b>5,4%</b>  |
| <b>Lobüler Karinoma İnsitu (LCIS)</b>          | <b>3</b>   | <b>0,5%</b>  |
| <b>İnvaziv Lobuler Karsinom(ILC)</b>           | <b>41</b>  | <b>7,2%</b>  |
| <b>İnvaziv Duktal Karsinom (IDC)</b>           | <b>451</b> | <b>78,7%</b> |
| İnvaziv Duktal Karsinom(NOS)                   | 383(84,9%) |              |
| İnvaziv Kribriform Karsinom                    | 1(0,2%)    |              |
| İnvaziv Mikropapiller Karsinom                 | 2(0,4%)    |              |
| İnvaziv Papiller Karsinom                      | 6(1,3%)    |              |
| Tubuler Karsinom                               | 1(0,2%)    |              |
| Medüller Karsinom                              | 18(4%)     |              |
| Müsinöz Karsinom                               | 4(0,9%)    |              |
| Apokrin Karsinom                               | 9(2%)      |              |
| IDC+Kribriform                                 | 4(0,9%)    |              |
| IDC+İnvaziv Mikropapiller Karsinom             | 14(3,1%)   |              |
| IDC+Müsinöz Karsinom                           | 6(1,3%)    |              |
| IDC+Müsinöz Karsinom+İnvaziv Papiller Karsinom | 1(0,2%)    |              |
| IDC+İnvaziv Papiller Karsinom                  | 1(0,2%)    |              |
| Medüller Karsinom+Müsinöz Karsinom             | 1(0,2%)    |              |
| <b>Metaplastik Karsinom</b>                    | <b>3</b>   | <b>0,5%</b>  |
| <b>İnflamatuvar Karsinom</b>                   | <b>2</b>   | <b>0,3%</b>  |
| <b>Paget Hastalığı</b>                         | <b>3</b>   | <b>0,5%</b>  |
| DCIS+Paget                                     | 1(33,3%)   |              |
| Paget                                          | 2(66,7%)   |              |
| <b>Malign Mezenkimal Karsinom</b>              | <b>1</b>   | <b>0,2%</b>  |
| <b>Filloides Tümör</b>                         | <b>2</b>   | <b>0,3%</b>  |
| <b>Mix (IDC+ILC )</b>                          | <b>34</b>  | <b>5,9%</b>  |
| <b>Diğer</b>                                   | <b>2</b>   | <b>0,30%</b> |
| Karsinosarkom                                  | 1(50%)     |              |
| Tükürtük Bezi Benzeri                          | 1(50%)     |              |

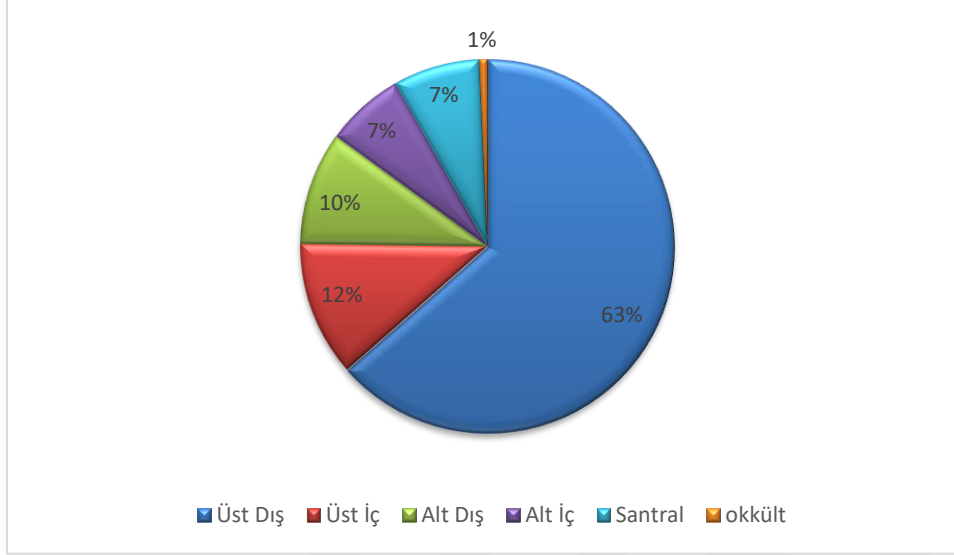
Çalışmaya alınan olgular grup, tümör taraf ve kadran dağılımı, uygulanan cerrahi yöntem, tümör çapı, lenf nodu metastazı, TNM evresi, steroid reseptör durumu, cerb B2 durumu, KI-67 proliferasyon indeksi, adjuvan KT, RT ve HRT tedavisine göre dağılımları değerlendirildi (**Tablo 8**).

Çalışmaya alınan olguların 281(49%)’inde tümör yerleşimi sağ taraf, 279(48,7%)’u sol taraf, 13(2,3%)’ü senkrondu.

**Şekil 15: Çalışmaya alınan olguların Taraf dağılımları**

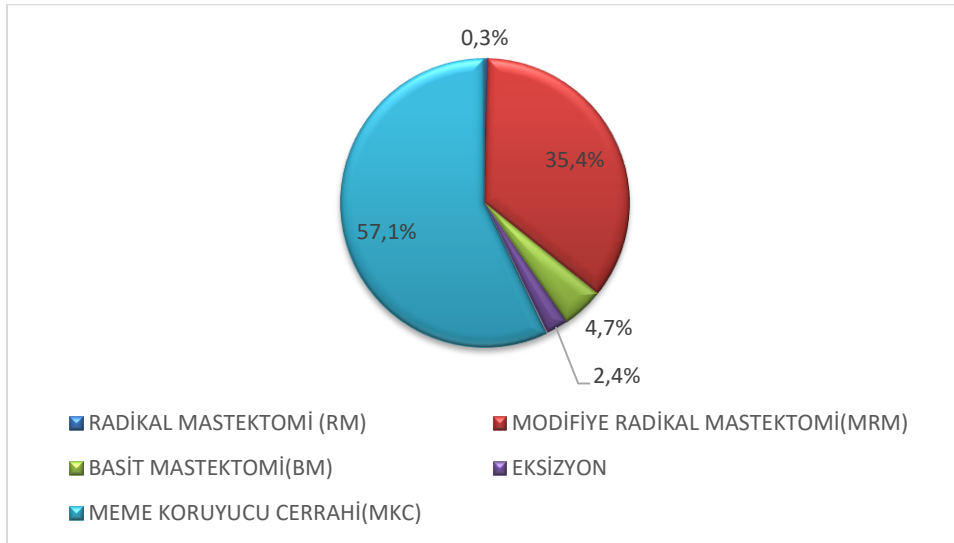
Çalışmaya alınan olguların 364(63,5%)'ünün kadran dağılımı üst dış, 67(11,7%)'sinin üst iç, 56(9,8%)'sinin alt dış, 39(6,8%)'unun alt iç, 43(7,5%)'ünün santral ve 4(0,7%)'ünün de kadran dağılımı okkült idi.

**Şekil 16: Çalışmaya alınan olguların Kadran dağılımları**



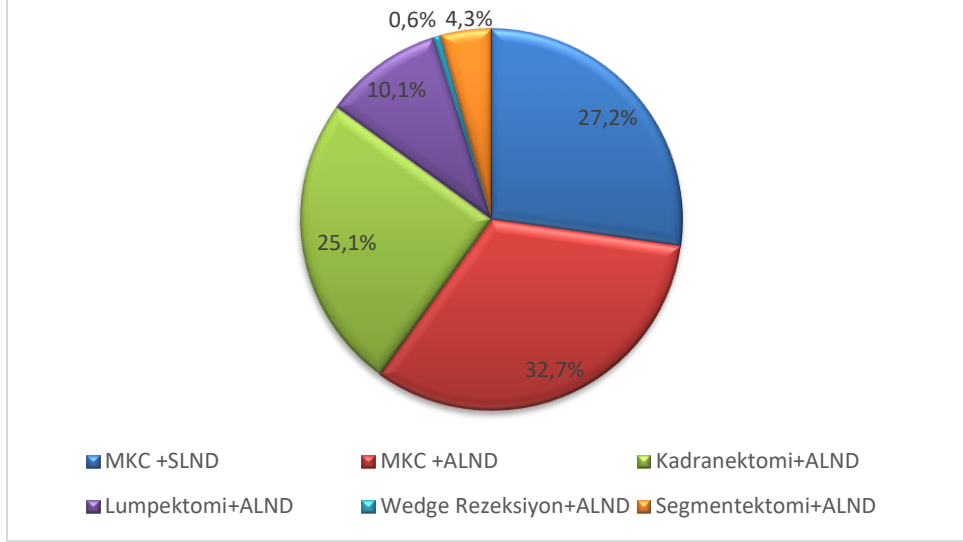
Çalışmaya alınan olgulara uygulanan cerrahi yöntem dağılımları değerlendirildiğinde 14(2,4%)'ü Eksizyon, 2(0,3%)'si Radikal Mastektomi, 203(35,4%)'ü Modifiye Radikal Mastektomi, 27(4,7%)'si Basit Mastektomi(BM), 327(57,1%)'i Meme Koruyucu Cerrahi idi.

**Şekil 17: Çalışmaya alınan olgulara uygulanan Cerrahi Yöntem dağılımları**



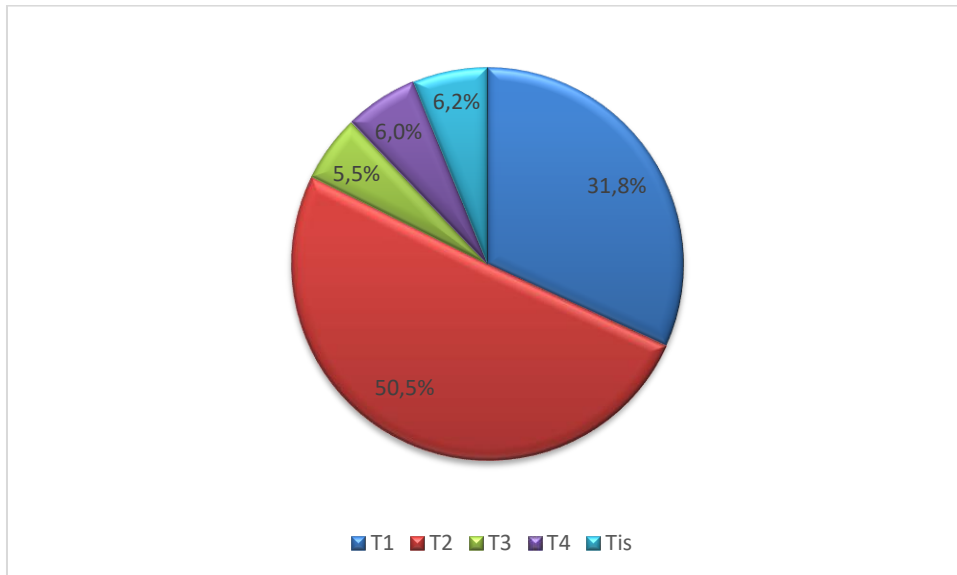
Ameliyatı Meme Koruyucu Cerrahi olan 327 olgunun 89(27,2%)'u MKC+SLND, 107(32,7%)'si MKC+ALND, 82(25,1%)'si Kadranektomi+ALND, 33(10,1%)'ü Lumpektomi+ALND, 2(0,6%)'si Wedge Rezeksiyon+ALND, 14(4,3%)'ü Segmentektomi+ALND idi.

**Şekil 18: Meme Koruyucu Cerrahi(MKC)**



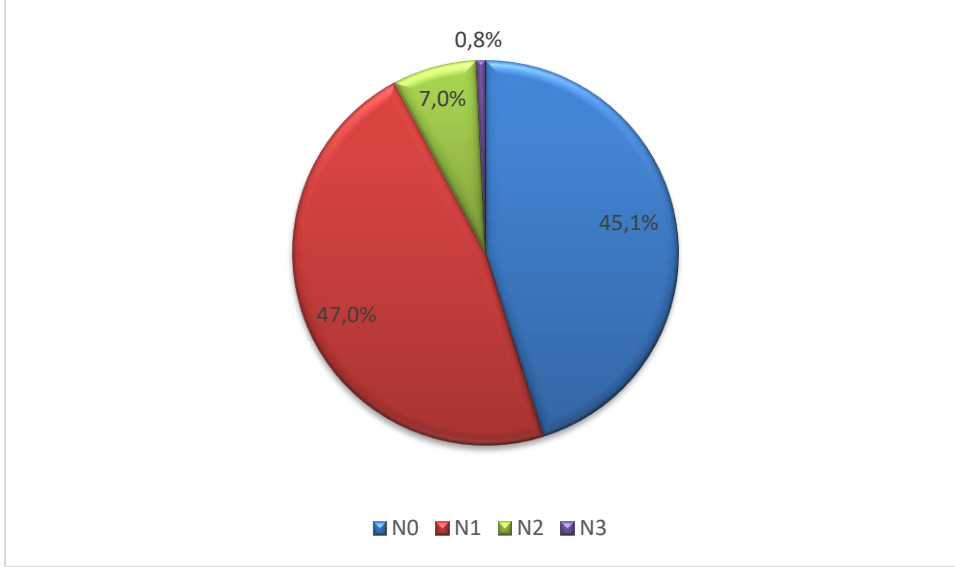
Çalışmaya alınan olguların Tümör çapları dağılımı incelendiğinde 35(6,2%)'inin Tis 180(31,8%)'inin T1, 286(50,5%)'sının T2, 31(5,5%)'inin T3, 34(6%)'ünün T4 olduğu görüldü.

**Şekil 19: Çalışmaya alınan olguların Tümör Çaplarının dağılımları**



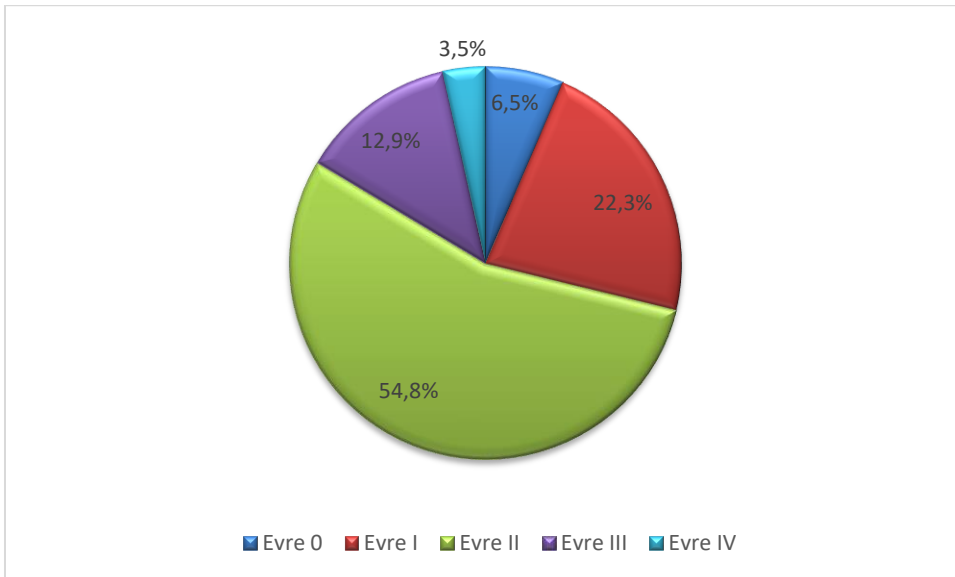
Çalışmaya alınan olguların Lenf nodu metastaz dağılımları incelendiğinde 237(45,1%)'sinin N0, 247(47%)'sinin N1, 37(7%)'sinin N2 ve 4(0,8%)'ünün N3 olduğu görüldü.

**Şekil 20: Çalışmaya alınan olguların Lenf Nodu metastaz dağılımları**



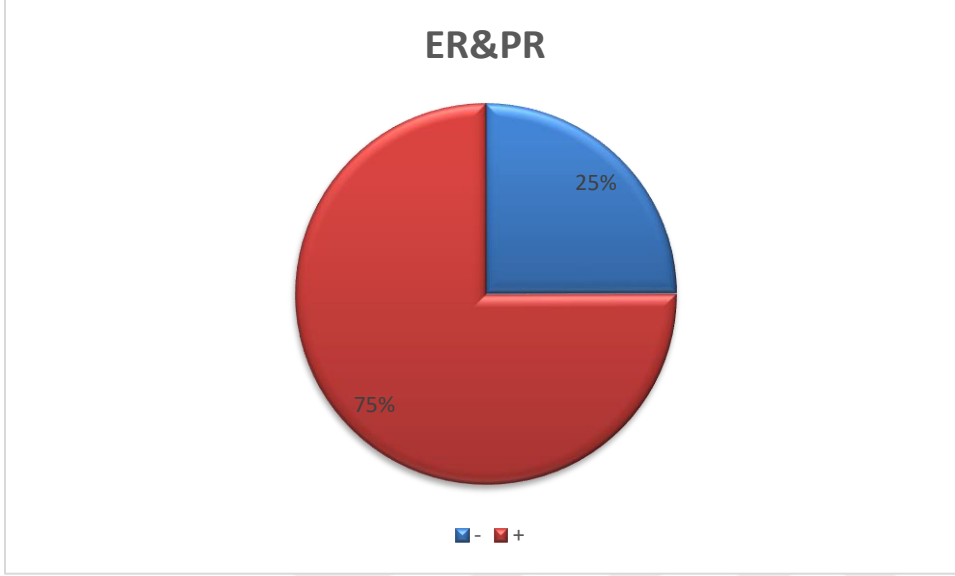
Çalışmaya alınan olguların TNM evresi incelendiğinde 37(6,5%)'sinin Evre0, 128(22,3%)'inin EvreI, 314(54,8%)'ünün EvreII, 74(12,9%)'ünün EvreIII ve 20(3,5%)'sinin EvreIV olduğu görüldü.

**Şekil 21: Çalışmaya alınan olguların TNM Evre dağılımları**



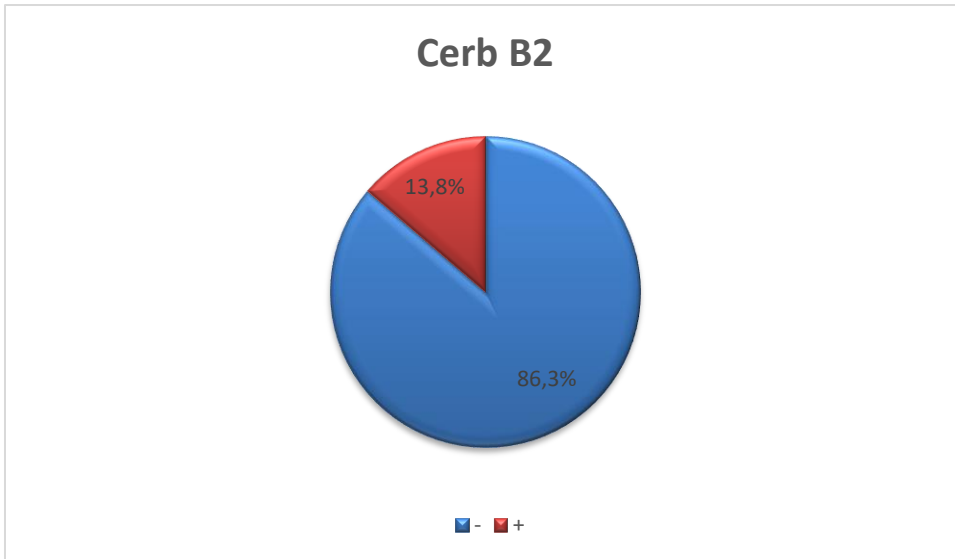
Çalışmaya alınan olguların steroid reseptör durumu incelendiğinde 128(25%)'in de ER&PR negatif(-) , 385(75%)'in de ER&PR pozitif(+) idi.

**Şekil 22: Çalışmaya alınan olguların Stereoid Reseptör dağılımları**



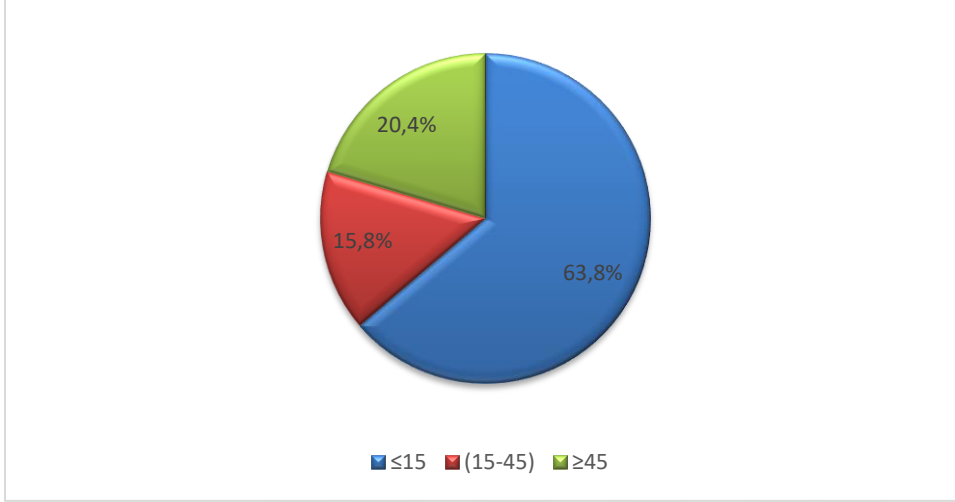
Çalışmaya alınan olguların Cerb B2 geni durumu incelendiğinde 414(86,3%)'ün de Cerb B2 negatif(-), 66(13,8%)'sın da Cerb B2 pozitif(+) idi.

**Şekil 23: Çalışmaya alınan olguların Cerb B2 gen durum dağılımları**



Çalışmaya alınan olguların KI-67 proliferasyon indeksi incelendiğinde 222(63,8%)’sin de KI-67 15 ten küçük, 55(15,8%)’in de KI-67 15-45 arasında, 71(20,4%)’in de KI-67 45 ten büyük olduğu görüldü.

**Şekil 24: Çalışmaya alınan olguların KI-67 proliferasyon indeksi dağılımları**



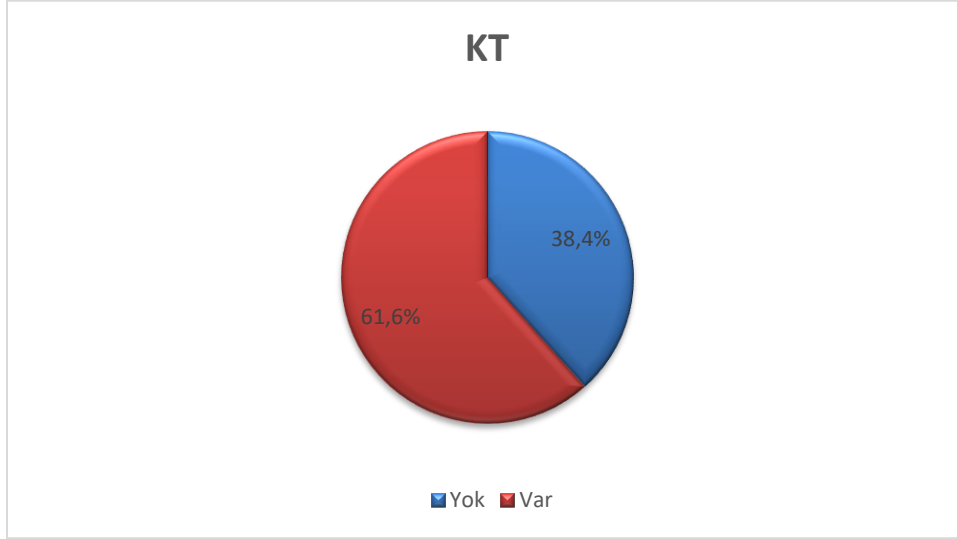
Çalışmaya alınan grupların adjuvan HRT tedavi alma durumu değerlendirildiğinde 135(23,6%)’sin de adjuvan HRT tedavisi almadığı, 438(76,4%)’ün de adjuvan HRT tedavisi aldığı görüldü.

**Şekil 25: Çalışmaya alınan olguların adjuvan HRT tedavisi alma dağılımları**



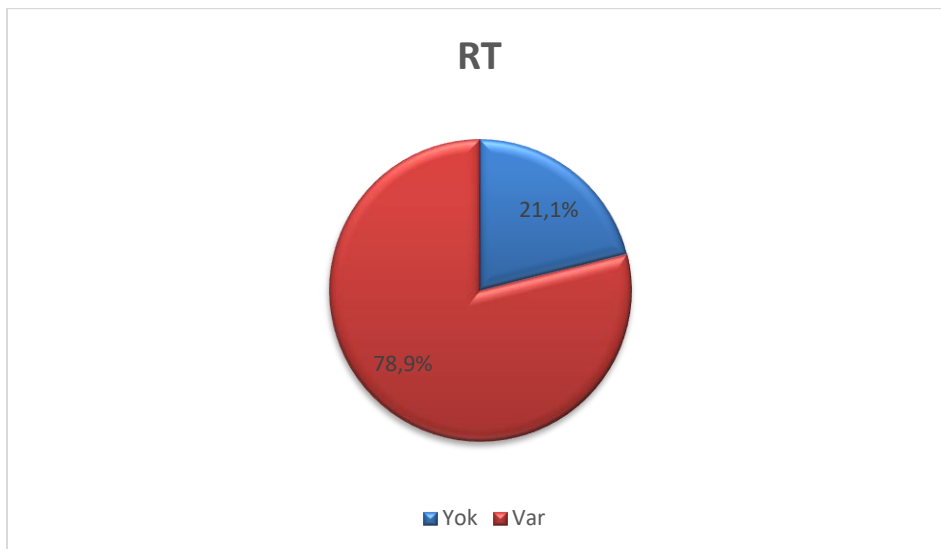
Çalışmaya alınan olguların adjuvan KT tedavi alma durumu değerlendirildiğinde 220(38,4%)’sin de adjuvan KT tedavisi almadığı, 353(61,6%)’ün de adjuvan KT tedavisi aldığı görüldü.

**Şekil 26: Çalışmaya alınan olguların adjuvan KT tedavisi alma dağılımları**



Çalışmaya alınan olguların adjuvan RT tedavisi alma durumu değerlendirildiğinde 121(21,1%)’in de adjuvan RT tedavisi almadığı, 452(78,9%)’sin de adjuvan RT tedavisi aldığı görüldü.

**Şekil 27: Çalışmaya alınan olguların adjuvan RT tedavisi alma dağılımları**





**Tablo 8: Çalışmaya alınan olguların gruplar, tümör taraf ve kadran dağılımı, uygulanan cerrahi yöntem dağılımı, tümör çapı, lenf nodu metastazı, TNM evresi, steroid reseptör durumu, cerb B2 gen durumu, KI-67 proliferasyon indeksi, adjuvan KT, RT ve HRT tedavisi alma durumuna göre dağılımı**

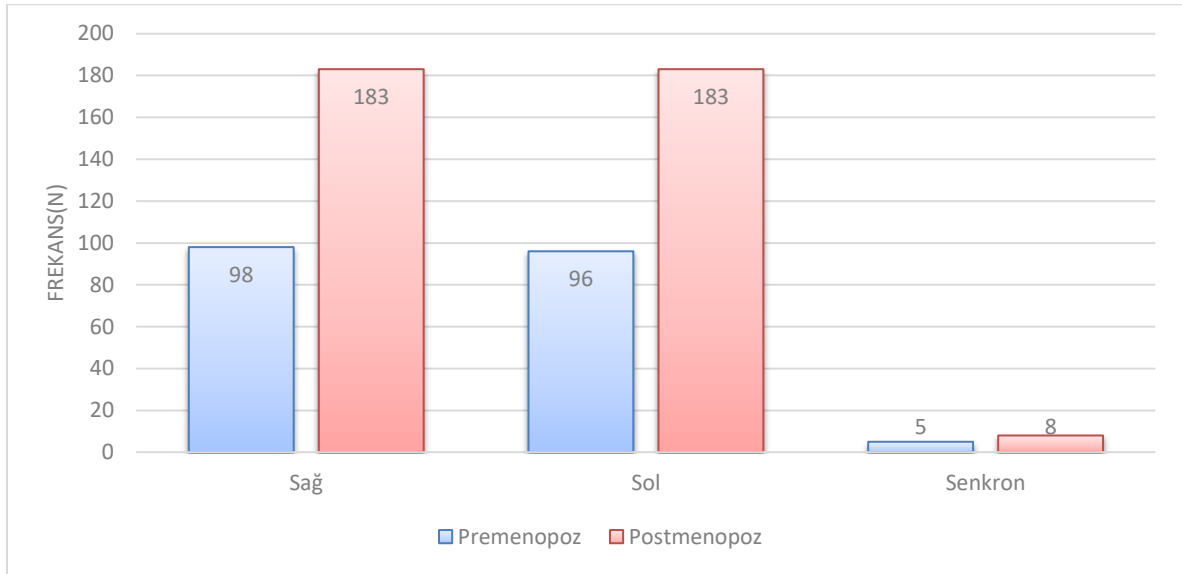
|                              |                                         | Frekans(n) | Yüzde(%)     |
|------------------------------|-----------------------------------------|------------|--------------|
| Gruplar                      | Premenopoz                              | 199        | 34,70%       |
|                              | Postmenopoz                             | 374        | 65,30%       |
| Taraf                        | Sağ                                     | 281        | 49,00%       |
|                              | Sol                                     | 279        | 48,70%       |
|                              | Senkron                                 | 13         | 2,30%        |
| Kadran Dağılımı              | Üst Dış                                 | 364        | 63,50%       |
|                              | Üst İç                                  | 67         | 11,70%       |
|                              | Alt Dış                                 | 56         | 9,80%        |
|                              | Alt İç                                  | 39         | 6,80%        |
|                              | Santral                                 | 43         | 7,50%        |
|                              | Okkült                                  | 4          | 0,70%        |
| Uygulanan<br>yöntem          | <b>Radikal Mastektomi (RM)</b>          | <b>2</b>   | <b>0,3%</b>  |
|                              | <b>Modifiye Radikal Mastektomi(MRM)</b> | <b>203</b> | <b>35,4%</b> |
|                              | <b>Basit Mastektomi(BM)</b>             | <b>27</b>  | <b>4,7%</b>  |
|                              | <b>Eksizyon</b>                         | <b>14</b>  | <b>2,4</b>   |
|                              | <b>Meme Koruyucu Cerrahi(MKC)</b>       | <b>327</b> | <b>57,1%</b> |
|                              | MKC +SLND                               | 89(27,2%)  |              |
|                              | MKC +ALND                               | 107(32,7%) |              |
|                              | Kadranektomi+ALND                       | 82(25,1%)  |              |
|                              | Lumpektomi+ALND                         | 33(10,1%)  |              |
|                              | Wedge Rezeksiyon+ALND                   | 2(0,6%)    |              |
|                              | Segmentektomi+ALND                      | 14(4,3%)   |              |
| Tümör Çapı                   | Tis                                     | 35         | 6,20%        |
|                              | T1                                      | 180        | 31,80%       |
|                              | T2                                      | 286        | 50,50%       |
|                              | T3                                      | 31         | 5,50%        |
|                              | T4                                      | 34         | 6,00%        |
| Lenf Nodu metastazı          | N0                                      | 237        | 45,10%       |
|                              | N1                                      | 247        | 47,00%       |
|                              | N2                                      | 37         | 7,00%        |
|                              | N3                                      | 4          | 0,80%        |
| TNM Evre                     | Evre 0                                  | 37         | 6,50%        |
|                              | Evre I                                  | 128        | 22,30%       |
|                              | Evre II                                 | 314        | 54,80%       |
|                              | Evre III                                | 74         | 12,90%       |
|                              | Evre IV                                 | 20         | 3,50%        |
| Steroid reseptör durumu      | -                                       | 128        | 25,00%       |
|                              | +                                       | 385        | 75,00%       |
| Cerb B2 gen durumu           | -                                       | 414        | 86,30%       |
|                              | +                                       | 66         | 13,80%       |
| KI- 67 proliferasyon indeksi | ≤15                                     | 222        | 63,80%       |
|                              | (15-45)                                 | 55         | 15,80%       |
|                              | ≥45                                     | 71         | 20,40%       |
| Adjuvan HRT                  | Yok                                     | 135        | 23,6%        |
|                              | Var                                     | 438        | 76,4%        |
| Adjuvan KT                   | Yok                                     | 220        | 38,40%       |
|                              | Var                                     | 353        | 61,60%       |
| Adjuvan RT                   | Yok                                     | 121        | 21,10%       |
|                              | Var                                     | 452        | 78,90%       |

Çalışmaya alınan grupların tarafa göre dağılımları değerlendirildi (Tablo 9). Çalışmaya alınan olguların gruplara göre taraf dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0,954>0,05$ ). Gruplara göre dağılımlar benzer dağılmışlardır.

**Tablo 9: Çalışmaya alınan grupların Tarafa göre dağılımlarının değerlendirilmesi**

| Taraf   | Gruplar                            |                                     | P Değeri |
|---------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
|         | Premenopoz<br>n(Satır %) (Sütün %) | Postmenopoz<br>n(Satır %) (Sütün %) |          |
| Sağ     | 98(34,9%)(49,2%)                   | 183(65,1%)(48,9%)                   | 0,954    |
| Sol     | 96(34,4%)(48,2%)                   | 183(65,6%)(48,9%)                   |          |
| Senkron | 5(38,5%)(2,5%)                     | 8(61,5%)(2,1%)                      |          |

Pearson Chi-Square Test

**Şekil 28: Çalışmaya alınan grupların tarafa göre dağılımları**

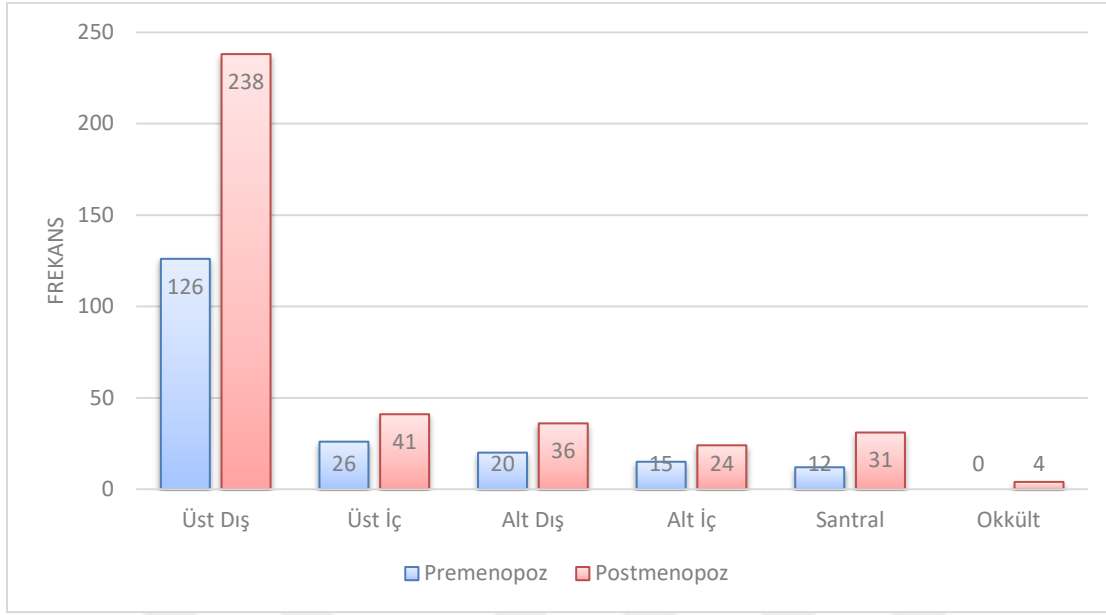
Çalışmaya alınan grupların kadrın yerleşimine göre dağılımları değerlendirildi (**Tablo 10**). Çalışmaya alınan olguların gruplara göre kadrın dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0,583>0,05$ ). Gruplara göre dağılımlar benzer dağılmışlardır.

**Tablo 10: Çalışmaya alınan grupların Kadrın Yerleşimine göre değerlendirilmesi**

| Kadrın Dağılımı | Gruplar                            |                                     | P Değeri |
|-----------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
|                 | Premenopoz<br>n(Satır %) (Sütün %) | Postmenopoz<br>n(Satır %) (Sütün %) |          |
| Üst Dış         | 126(34,6%)(63,3%)                  | 238(65,4%)(63,6%)                   | 0,583    |
| Üst İç          | 26(38,8%)(13,1%)                   | 41(61,2%)(11%)                      |          |
| Alt Dış         | 20(35,7%)(10,1%)                   | 36(64,3%)(9,6%)                     |          |
| Alt İç          | 15(38,5%)(7,5%)                    | 24(61,5%)(6,4%)                     |          |
| Santral         | 12(27,9%)(6%)                      | 31(72,1%)(8,3%)                     |          |
| Okkült          | 0(0%)(0%)                          | 4(100%)(1,1%)                       |          |

Pearson Chi-Square Test

**Şekil 29: Çalışmaya alınan grupların Kadrana yerleşimine göre dağılımı**



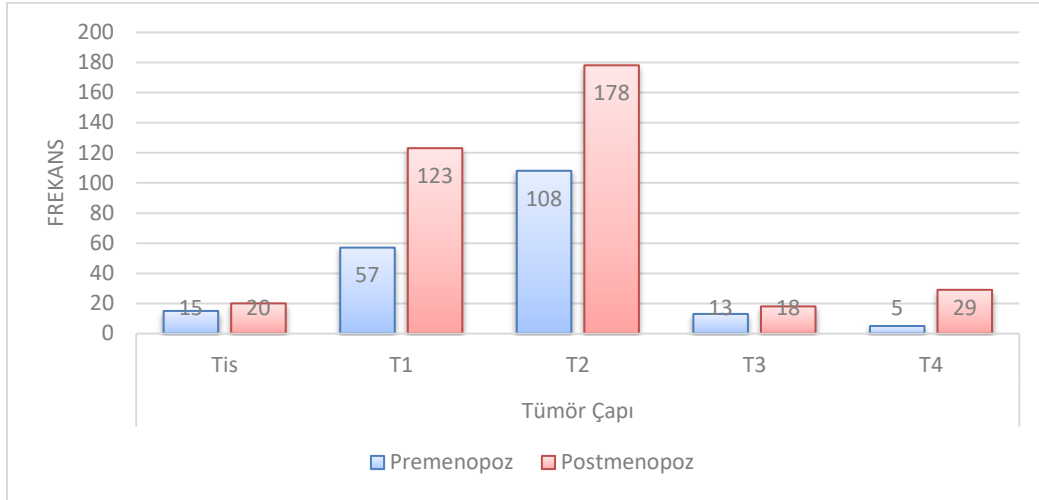
Çalışmaya alınan grupların Tümör çapına göre dağılımları değerlendirildi (**Tablo 11**). Tümör çapı Tis olan olguların 42,9% u Premenopoz olan grupta, 57,1%'i Postmenopoz olan grupta gözlendi. Tümör çapı T1 olan olguların 31,7%si Premenopoz olan grupta, 68,3%'i Postmenopoz olan grupta gözlendi. Tümör çapı T2 olan olguların 37,8% i Premenopoz olan grupta, 62,2%'i Postmenopoz olan grupta gözlendi. Tümör çapı T3 olan olguların 41,9% u Premenopoz olan grupta, 58,1%'i Postmenopoz olan grupta gözlendi. Tümör çapı T4 olan olguların 14,7%si Premenopoz olan grupta, 85,3%'ü Postmenopoz olan grupta gözlendi. Premenopoz grubunda olan 199 olgunun tümör çapının 7,6%'sı Tis, 28,8%'i T1, 54,5%'i T2, 6,6%'sı T3 ve 2,5%'i T4 olup, Postmenopoz grubunda olan 374 olgunun tümör çapının 5,4%'ü Tis, 33,4%'ü T1, 48,4%'ü T2, 4,9%'u T3 ve 7,9%'u T4 olup bu dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0,048<0,05$ ). Tis, T1, T2 ve T3'te Postmenopoz grubunda görülme oranları 57,1% ile 68,3% arasında değişirken, T4'te bu oran Postmenopoz grubunda 85,3%'e çıkmıştır.

**Tablo 11: Çalışmaya alınan grupların Tümör Çapına göre dağılımlarının değerlendirilmesi**

| Tümör Çapı | Gruplar              |                      | P Değeri |
|------------|----------------------|----------------------|----------|
|            | Premenopoz           | Postmenopoz          |          |
|            | n(Satır %) (Sütün %) | n(Satır %) (Sütün %) |          |
| Tis        | 15(42,9%)(7,6%)      | 20(57,1%)(5,4%)      | 0,048    |
| T1         | 57(31,7%)(28,8%)     | 123(68,3%)(33,4%)    |          |
| T2         | 108(37,8%)(54,5%)    | 178(62,2%)(48,4%)    |          |
| T3         | 13(41,9%)(6,6%)      | 18(58,1%)(4,9%)      |          |
| T4         | 5(14,7%)(2,5%)       | 29(85,3%)(7,9%)      |          |

Pearson Chi-Square Test

**Şekil 30: Çalışmaya alınan grupların Tümör çapına göre dağılımları**



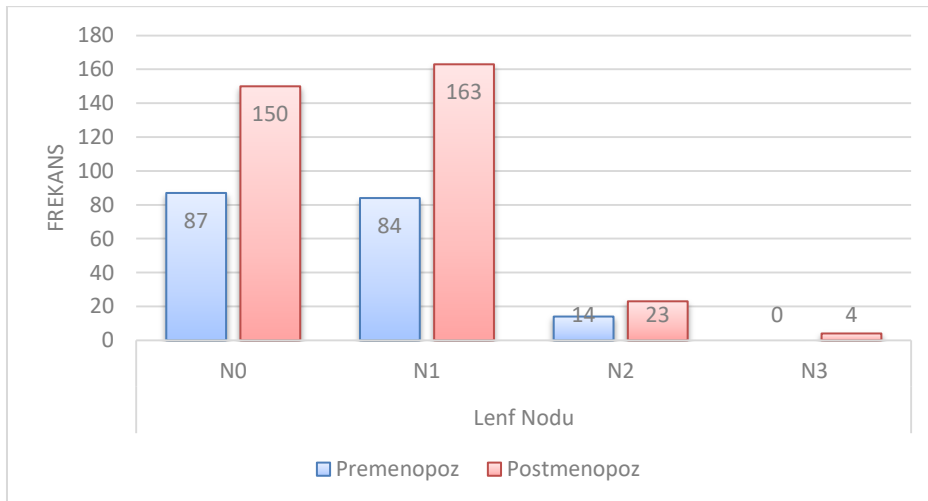
Çalışmaya alınan grupların lenf nodu metastazına göre dağılımları değerlendirildi (Tablo 12). Çalışmaya alınan olguların gruplara göre lenf nodu metastaz dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0,445>0,05$ ). Gruplara göre dağılımlar benzer idi.

**Tablo 12: Çalışmaya alınan grupların Lenf Nodu Metastazına göre dağılımlarının değerlendirilmesi**

| Lenf Nodu | Gruplar                            |                                     | P Değeri |
|-----------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
|           | Premenopoz<br>n(Satır %) (Sütün %) | Postmenopoz<br>n(Satır %) (Sütün %) |          |
| N0        | 87(36,7%)(47%)                     | 150(63,3%)(44,1%)                   | 0,445    |
| N1        | 84(34%)(45,4%)                     | 163(66%)(47,9%)                     |          |
| N2        | 14(37,8%)(7,6%)                    | 23(62,2%)(6,8%)                     |          |
| N3        | 0(0%)(0%)                          | 4(100%)(1,2%)                       |          |

Pearson Chi-Square Test

**Şekil 31: Çalışmaya alınan grupların Lenf Nodu Metastazına göre dağılımları**



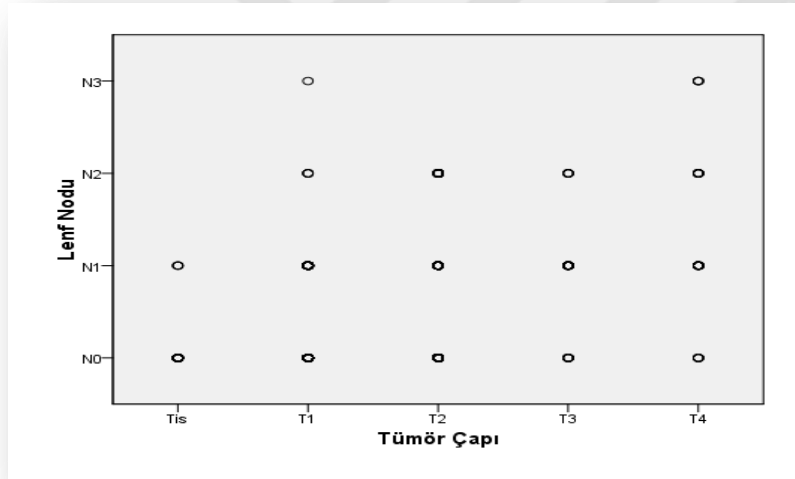
Lenf Nodu Metastazı ile Tümör Çapı arasındaki ilişki değerlendirildi (**Tablo 13**). Lenf Nodu metastazı ile Tümör Çapına arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü yüksek derecede ( $r=0,553$ ) anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,001$ ).

**Tablo 13: Çalışmaya alınan grupların Lenf Nodu Metastazı ile Tümör Çapına göre dağılımı**

| Tümör Çapı | Lenf Nodu            |                      |                      |                      |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|            | N0                   | N1                   | N2                   | N3                   |
|            | n(Satır %) (Sütun %) | n(Satır %) (Sütun %) | n(Satır %) (Sütun %) | n(Satır %) (Sütun %) |
| Tis        | 17(85%)(7,2%)        | 3(15%)(1,2%)         | 0(0%)(0%)            | 0(0%)(0%)            |
| T1         | 108(63,9%)(45,8%)    | 57(33,7%)(23,3%)     | 3(1,8%)(8,8%)        | 1(0,6%)(25%)         |
| T2         | 101(36,7%)(42,8%)    | 153(55,6%)(62,4%)    | 21(7,6%)(61,8%)      | 0(0%)(0%)            |
| T3         | 6(20,7%)(2,5%)       | 19(65,5%)(7,8%)      | 4(13,8%)(11,8%)      | 0(0%)(0%)            |
| T4         | 4(15,4%)(1,7%)       | 13(50%)(5,3%)        | 6(23,1%)(17,6%)      | 3(11,5%)(75%)        |

Gamma Corelaction Test :  $r=0,553$   $p<0,001$

**Şekil 32: Çalışmaya alınan grupların Lenf Nodu Metastazı ile Tümör Çapı arasındaki ilişki**



Çalışmaya alınan grupların TNM evresine göre dağılımları değerlendirildi (**Tablo 14**). TNM evresi Evre0 olan olguların 40,5% i Premenopoz grubunda 59,5%'i Postmenopoz grubunda, Evre I olan olguların 31,3% ü Premenopoz grubunda 68,8%'i Postmenopoz grubunda, Evre II olan olguların 37,6% sı Premenopoz grubunda 62,4%'ü Postmenopoz grubunda, Evre III olan olguların 33,8% i Premenopoz grubunda 66,2%'si Postmenopoz grubunda, EvreIV olan olguların 5% i Premenopoz grubunda 95%'i Postmenopoz grubunda olduğu görüldü.

Premenopoz grubunda olan 199 olgunun 7,5%'sı Evre 0, 20,1%'i Evre I, 59,3%'i Evre II, 12,6%'sı Evre III ve 0,5%'i Evre IV olup; Postmenopoz grubunda olan 374 olgunun 5,9%'sı

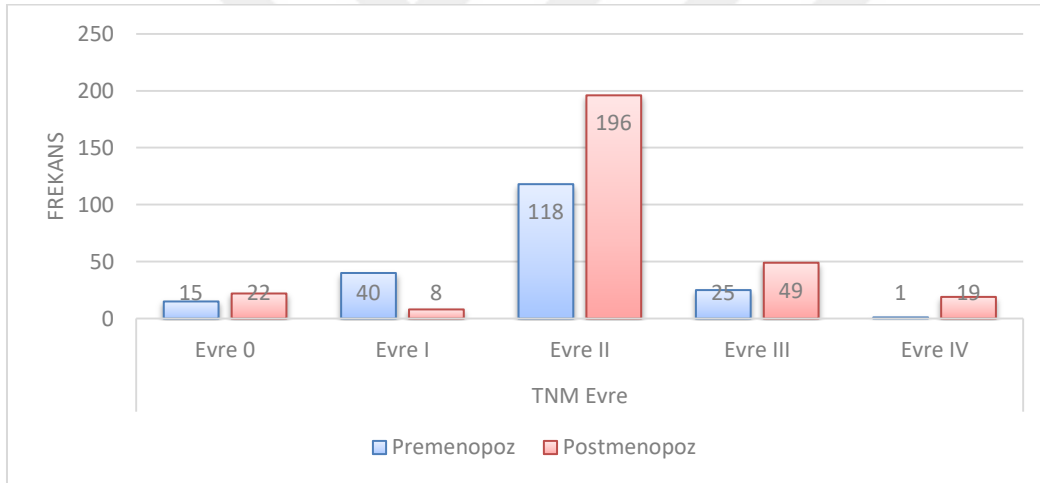
Evre 0, 23,5%'i Evre I, 52,4%'i Evre II, 13,1%'sı Evre III ve 5,1%'i Evre IV olup bu dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0,037<0,05$ ). Evre 0, Evre I, Evre II ve Evre III'ün Postmenopoz grubunda görülme oranları 59,5% ile 68,8% arasında değişirken Evre IV'de bu oran Postmenopoz grubunda 95%'e çıkmıştır.

**Tablo 14: Çalışmaya alınan grupların TNM Evresine göre dağılımlarının değerlendirilmesi**

| TNM Evre | Gruplar                            |                                     | P Değeri |
|----------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
|          | Premenopoz<br>n(Satır %) (Sütun %) | Postmenopoz<br>n(Satır %) (Sütun %) |          |
| Evre 0   | 15(40,5%)(7,5%)                    | 22(59,5%)(5,9%)                     | 0,037    |
| Evre I   | 40(31,3%)(20,1%)                   | 88(68,8%)(23,5%)                    |          |
| Evre II  | 118(37,6%)(59,3%)                  | 196(62,4%)(52,4%)                   |          |
| Evre III | 25(33,8%)(12,6%)                   | 49(66,2%)(13,1%)                    |          |
| Evre IV  | 1(5%)(0,5%)                        | 19(95%)(5,1%)                       |          |

Pearson Chi-Square Test

**Şekil 33: Çalışmaya alınan grupların TNM evresine göre dağılımları**



TNM Evresine göre uygulanan Cerrahi Yöntem dağılımları değerlendirildi (**Tablo 15**). 573 meme kanserli olgunun TNM evresine göre incelenmesinde 479(83,6%)'u erken evre(Evre 0-I-II), 94(16,4%)'ü geç evre (EvreIII-IV) olduğu saptandı. Erken evre meme kanseri saptanan olguların 301(62,8%)'ine, geç evre meme kanseri saptanan olguların 26(27,7%)'sına Meme Koruyucu Cerrahi(MKC)( $p<0,001$ ), erken evre meme kanseri saptanan olguların 20(4,2%)'sine, geç evre meme kanseri saptanan olguların ise 7(7,4%)'sine Basit Mastektomi(MRM) ( $p=0,18$ ), erken evre meme kanseri saptanan olguların 151(31,5%)'ine, geç evre meme kanseri saptanan olguların 52(55,3%)'sine Modifiye Radikal Mastektomi(MRM) ( $p<0,001$ ), erken evre meme kanseri saptanan olguların 7(1,5%)'sine, geç evre meme kanseri saptanan olguların 7(7,4%)'sine Eksizyon uygulanmış olup istatistiksel

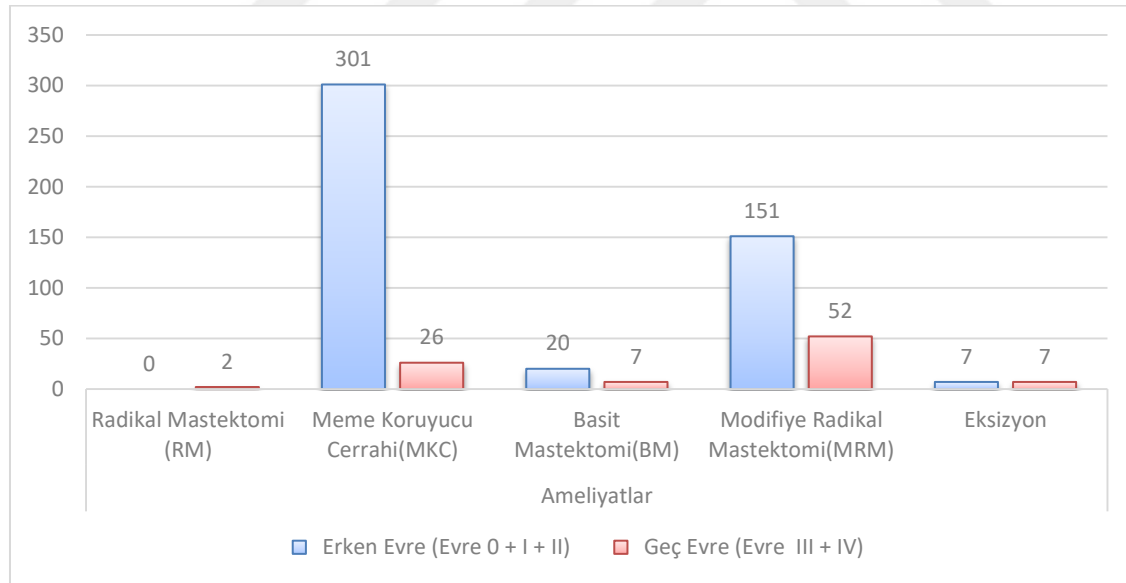
açından anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Radikal Mastektomi(RM) yapılan olguların 2(2,1%)'si geç evrede gözlenmiştir. Erken evre meme kanseri saptanan olgulardan basit mastektomi cerrahi yöntemi uygulanan 20(4,2%) hasta incelendiğinde 3(15%) 'ünün DCIS, 17(85%) 'sinin ise SLNB uygulanıp negatif sonuç saptanan olgular olduğu; eksizyon cerrahi yöntemi uygulanan 7(7,4%) hasta incelendiğinde tanı ve sistemik tedavi amaçlı işlem sonrası malign tanı alıp tamamlayıcı cerrahi işlemi kabul etmeyen olgular olduğu görüldü.

**Tablo 15: TNM Evresine göre uygulanan Cerrahi Yöntem dağılımları**

| Ameliyatlar                      | TNM Evre                                          |                                              | P Değeri |
|----------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------|
|                                  | Erken Evre<br>(Evre 0 + I + II)<br>(n=479)(83,6%) | Geç Evre<br>(Evre III + IV)<br>(n=94)(16,4%) |          |
|                                  | N(Sütun %)                                        | N(Sütun %)                                   |          |
| Radikal Mastektomi (RM)          | 0(0%)                                             | 2(2,1%)                                      | -        |
| Meme Koruyucu Cerrahi(MKC)       | 301(62,8%)                                        | 26(27,7%)                                    | <0,001   |
| Basit Mastektomi(BM)             | 20(4,2%)                                          | 7(7,4%)                                      | 0,18     |
| Modifiye Radikal Mastektomi(MRM) | 151(31,5%)                                        | 52(55,3%)                                    | <0,001   |
| Eksizyon                         | 7(1,5%)                                           | 7(7,4%)                                      | <0,001   |

Chi-Square Test

**Şekil 34: TNM Evresine göre uygulanan Cerrahi Yöntem dağılımları**

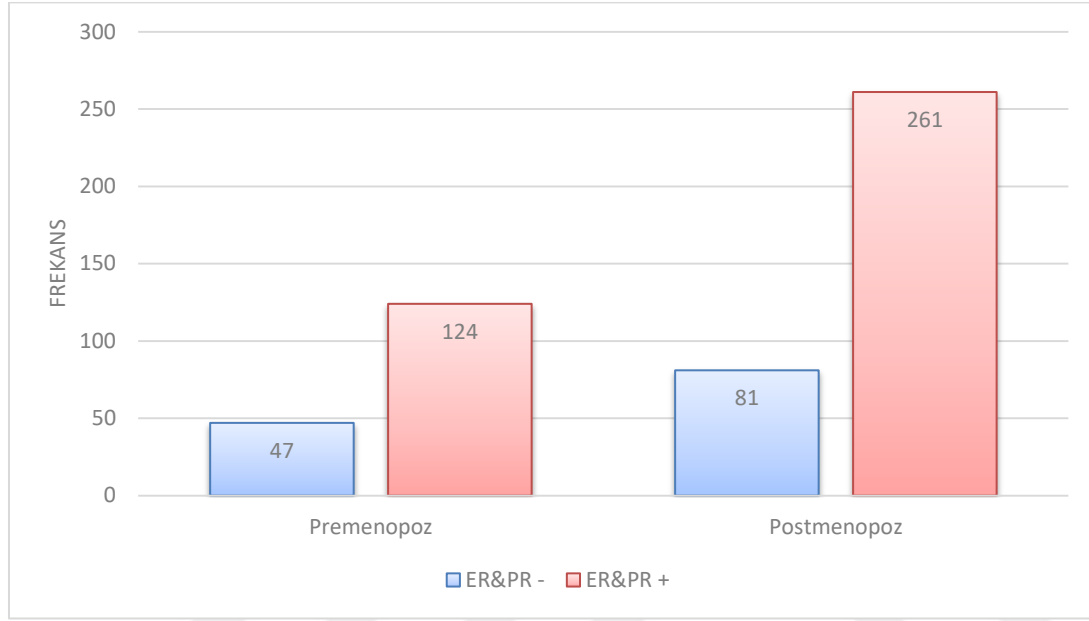


Çalışmaya alınan grupların steroid reseptör durumuna göre dağılımları değerlendirildi (Tablo 16). Çalışmaya alınan olguların gruplara göre steroid reseptör durumu dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,348>0,05$ ). Gruplara göre dağılımlar benzer idi.

**Tablo 16: Çalışmaya alınan grupların Steroid reseptör durum dağılımlarının değerlendirilmesi**

| ER&PR | Gruplar                            |                                     | P Değeri |
|-------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
|       | Premenopoz<br>n(Satır %) (Sütün %) | Postmenopoz<br>n(Satır %) (Sütün %) |          |
| -     | 47(36,7%)(27,5%)                   | 81(63,3%)(23,7%)                    | 0,348    |
| +     | 124(32,2%)(72,5%)                  | 261(67,8%)(76,3%)                   |          |

Pearson Chi-Square Test

**Şekil 35: Çalışmaya alınan grupların Steroid Reseptör durumuna göre dağılımları**

Çalışmaya alınan grupların Cerb B2 gen durumuna göre dağılımları değerlendirildi (Tablo 17). Çalışmaya alınan olguların gruplara göre Cerb B2 gen durum dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0,269>0,05$ ). Gruplara göre dağılımlar benzer idi.

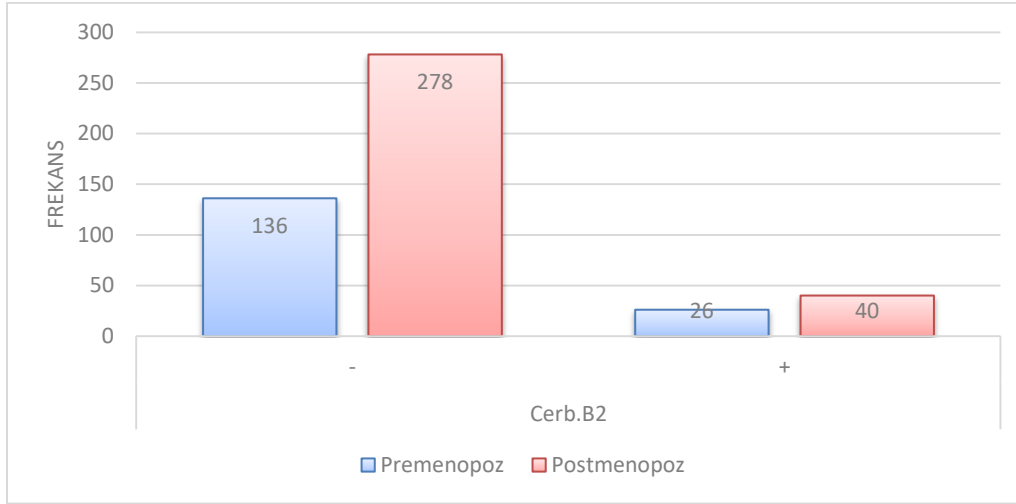
**Tablo 17: Grupların Cerb B2 gen durumuna göre dağılımlarının değerlendirilmesi**

| Cerb B2 | Gruplar                            |                                     | P Değeri |
|---------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
|         | Premenopoz<br>n(Satır %) (Sütün %) | Postmenopoz<br>n(Satır %) (Sütün %) |          |
| -       | 136(32,9%)(84%)                    | 278(67,1%)(87,4%)                   | 0,269    |
| +       | 26(39,4%)(16%)                     | 40(60,6%)(12,6%)                    |          |

Pearson Chi-Square Test



**Şekil 36: Çalışmaya alınan grupların Cerb B2 gen durumuna göre dağılımları**



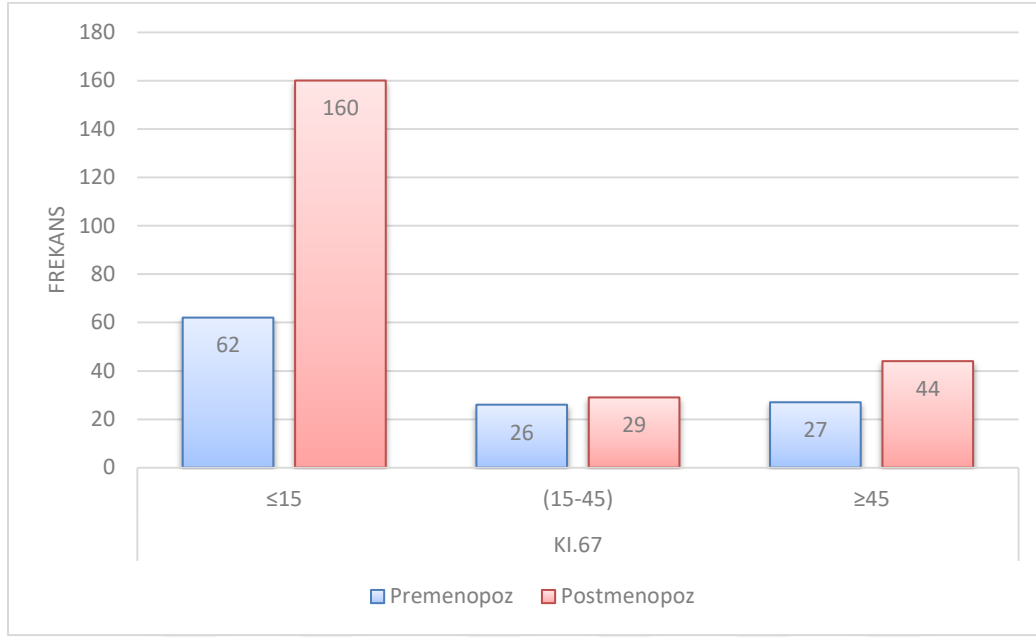
Çalışmaya alınan grupların KI-67 proliferasyon indeksine göre dağılımları değerlendirildi (**Tablo 18**). KI-67 proliferasyon indeksi 15 ten küçük olan olguların 27,9%'u Premenopoz grubunda 72,1%'i Postmenopoz grubunda gözlemlendi. KI-67 proliferasyon indeksi 15 ve 45 arasında olan olguların 47,3%'ü Premenopoz grubunda 52,7%'si Postmenopoz grubunda gözlenirken KI-67 proliferasyon indeksi 45 ten büyük olan olguların 38%'i Premenopoz grubunda 62%'si Postmenopoz grubunda gözlenmiş olup bu dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0,015<0,05$ ). KI-67 proliferasyon indeksi  $\leq 15$  olan olguların Postmenopoz grubunda olma oranı KI-67 proliferasyon indeksi  $45 \leq$  olan olguların postmenopoz grubunda olma oranından 1,6 kat daha fazladır.

**Tablo 18: Çalışmaya alınan grupların KI-67 proliferasyon indeksine göre dağılımlarının değerlendirilmesi**

| KI 67     | Gruplar              |                      | P Değeri |
|-----------|----------------------|----------------------|----------|
|           | Premenopoz           | Postmenopoz          |          |
|           | n(Satır %) (Sütün %) | n(Satır %) (Sütün %) |          |
| $\leq 15$ | 62(27,9%)(53,9%)     | 160(72,1%)(68,7%)    | 0,015    |
| (15-45)   | 26(47,3%)(22,6%)     | 29(52,7%)(12,4%)     |          |
| $\geq 45$ | 27(38%)(23,5%)       | 44(62%)(18,9%)       |          |

Pearson Chi-Square Test

**Şekil 37: Çalışmaya alınan grupların KI-67 proliferasyon indeksine göre dağılımları**



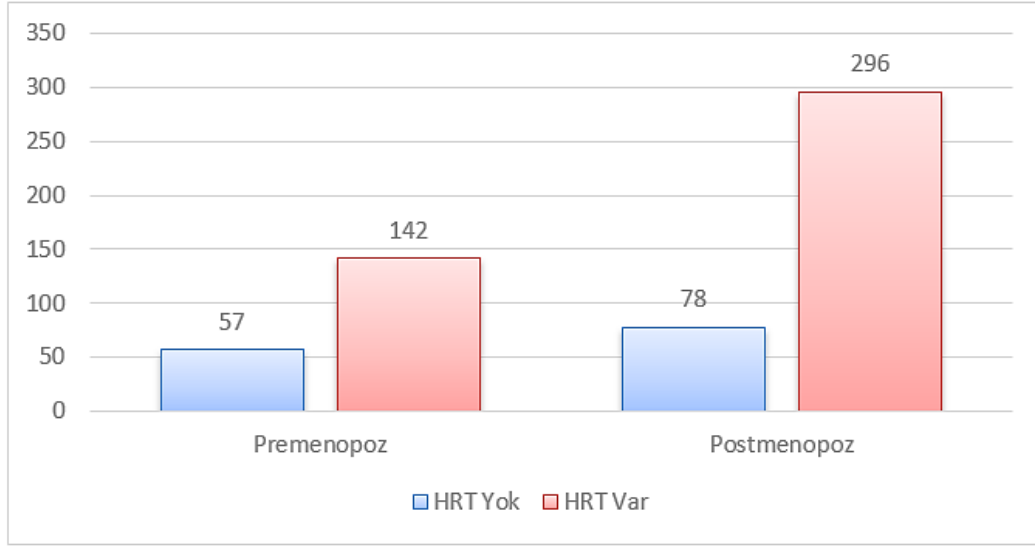
Çalışmaya alınan grupların adjuvan HRT tedavisi almasına göre dağılımları değerlendirildi (**Tablo 19**). Adjuvan HRT almayan olguların 42,2%’i premenopoz grubunda 57,8%’i postmenopoz grubunda gözlenirken, adjuvan HRT alan olguların 32,4%’ü premenopoz grubunda 67,6%’sı postmenopoz grubunda gözlenmiş olup bu dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0,036<0,05$ ). Postmenopoz grubundaki olgularda adjuvan HRT alma oranı premenopoz grubundaki olgulara göre daha fazladır.

**Tablo 19: Çalışmaya alınan grupların adjuvan HRT tedavi almasına göre dağılımlarının değerlendirilmesi**

| HRT | Gruplar              |                      | P Değeri |
|-----|----------------------|----------------------|----------|
|     | Premenopoz           | Postmenopoz          |          |
|     | n(Satır %) (Sütün %) | n(Satır %) (Sütün %) |          |
| Yok | 57(42,2%)(28,6%)     | 78(57,8%)(20,9%)     | 0,036    |
| Var | 142(32,4%)(71,4%)    | 296(67,6%)(79,1%)    |          |

Pearson Chi-Square Test

**Şekil 38: Çalışmaya alınan grupların adjuvan HRT tedavisi almasına göre dağılımları**



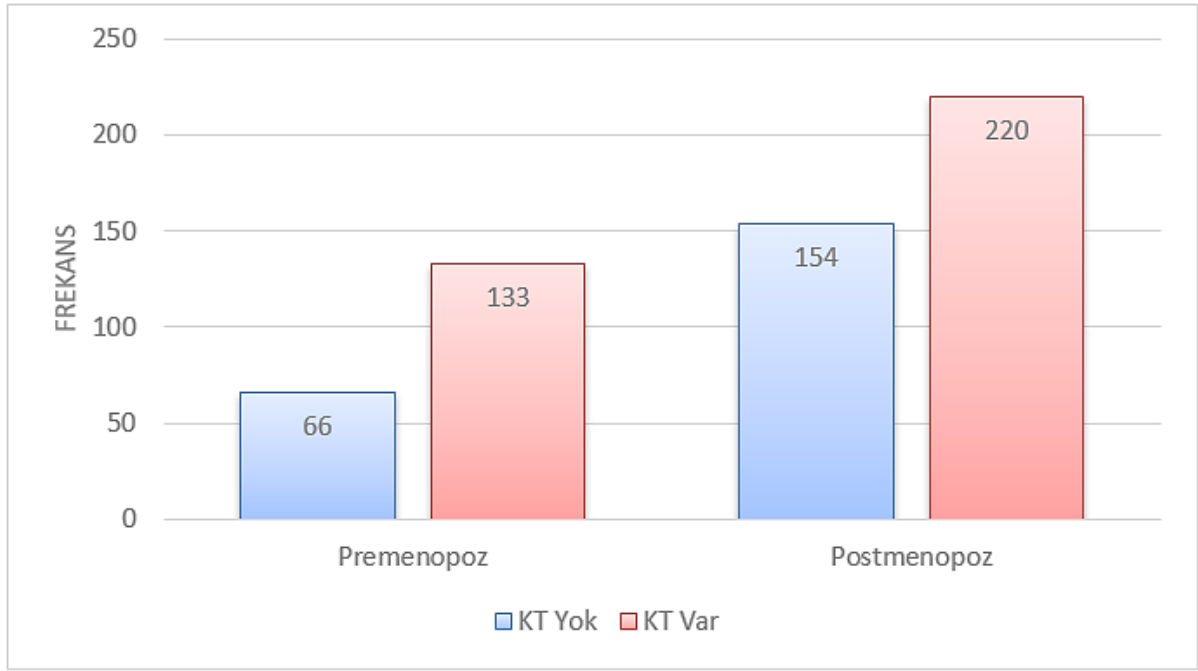
Çalışmaya alınan grupların adjuvan KT tedavisi almasına göre dağılımları değerlendirildi (**Tablo 20**). Olguların gruplara göre adjuvan KT tedavisi alma dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0,060>0,05$ ). Gruplara göre dağılımlar benzer idi.

**Tablo 20: Çalışmaya alınan grupların adjuvan KT tedavisi almasına göre dağılımlarının değerlendirilmesi**

| KT  | Gruplar              |                      | P Değeri |
|-----|----------------------|----------------------|----------|
|     | Premenopoz           | Postmenopoz          |          |
|     | n(Satır %) (Sütün %) | n(Satır %) (Sütün %) |          |
| Yok | 66(30%)(33,2%)       | 154(70%)(41,2%)      | 0,060    |
| Var | 133(37,7%)(66,8%)    | 220(62,3%)(58,8%)    |          |

Pearson Chi-Square Test

**Şekil 39: Çalışmaya alınan grupların adjuvan KT tedavisi almasına göre dağılımları**

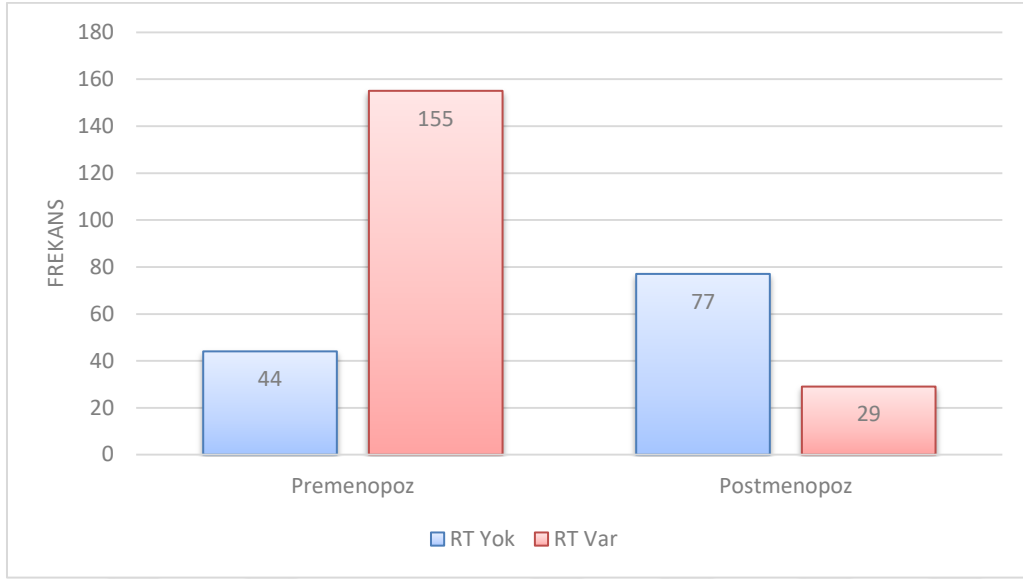


Çalışmaya alınan grupların adjuvan RT tedavisi almasına göre dağılımları değerlendirildi (**Tablo 21**). Çalışmaya alınan olguların gruplara göre adjuvan RT tedavisi alma dağılımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı( $P=0,671>0,05$ ). Gruplara göre dağılımlar benzer idi.

**Tablo 21: Çalışmaya alınan grupların adjuvan RT tedavisi almasına göre dağılımlarının değerlendirilmesi**

| RT                      | Gruplar              |                      | P Değeri |
|-------------------------|----------------------|----------------------|----------|
|                         | Premenopoz           | Postmenopoz          |          |
|                         | n(Satır %) (Sütün %) | n(Satır %) (Sütün %) |          |
| Yok                     | 44(36,4%)(22,1%)     | 77(63,6%)(20,6%)     | 0,671    |
| Var                     | 155(34,3%)(77,9%)    | 297(65,7%)(79,4%)    |          |
| Pearson Chi-Square Test |                      |                      |          |

**Şekil 40: Çalışmaya alınan grupların adjuvan RT tedavisi almasına göre dağılımları**



Postmenopoz grubu için risk faktörlerinin değerlendirildi (Tablo 22).

Postmenopoz grubunda olup;

TNM Evre IV olan olguların oranı Premenopoz grubunda olan olguların oranından 12,95 kat daha fazla, Tümör çapı T4 olan olguların oranı Premenopoz grubunda olan olguların oranından 4,35 kat daha fazla, adjuvan HRT tedavisi alan olguların oranı premenopoz grubunda olan olguların oranından 1,52 kat daha fazla, KI-67 proliferasyon indeksi  $\leq 15$  olan olguların oranı Premenopoz grubunda olan olguların oranından 2,31 kat daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $P < 0,05$ ).

En önemli risk Faktörü TNM Evrelemesi olarak saptandı.

**Tablo 22: Çalışmaya alınan gruplar için risk faktörlerinin değerlendirilmesi**

|                     | Postmenopoz       |            | Odss Ratio için 95%G.A |           |
|---------------------|-------------------|------------|------------------------|-----------|
|                     | P Değeri          | Odss Ratio | Alt Sınır              | Üst Sınır |
| TNM Evre(Evre IV)   | 0,018             | 12,95      | 1,562                  | 107,416   |
| Tümör Çapı(T4)      | 0,013             | 4,35       | 1,362                  | 13,896    |
| HRT(Var)            | 0,037             | 1,52       | 1,025                  | 2,263     |
| KI-67( $\leq 15$ )  | 0,007             | 2,31       | 1,263                  | 4,237     |
| Logistic Regression | GA: Güven Aralığı |            |                        |           |

## 6.TARTIŞMA

Meme kanseri, epigenetik ve genetik değişikliklerin progresif birikimi ile oluşan, kalıtsal ve çevresel risk faktörlerinin etkili olduğu heterojen bir hastalıktır (210). Meme kanserine bağlı denetimsiz hücre çoğalması genellikle genomik instabilite belirtileri ve belirli epitelyal özelliklerin ortadan kalkması gibi değişiklikler sergiler. Bu yüzden kanser gelişimine neden olan moleküler mekanizmaların bilinmesi ve buna en uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesi önem taşır. Meme kanseri araştırmalarının genel amacı, prognostik ve prediktif değişiklikleri belirlemektir (211).

Bağımlı ve bağımsız risk faktörlerinin çeşitli derecelerde etkin olduğu bu hastalık için yaş en önemli bağımsız risk faktörüdür. Meme kanserinin insidansı yaşla birlikte artmaktadır. İnsidans eğrisi menopoza kadar her 10 yılda iki kat artarak dik bir şekilde yükselmektedir. Hastalık 50 yaşında plato yapar ve daha sonra tekrar dik bir şekilde yükselir. Bu eğri önemli ölçüde over aktivitesinden etkilenmektedir. Meme kanserine postmenopozal dönemde daha sık rastlanır (211,212). Meme kanserli hastaların % 80'inden fazlası 40 yaş üzerindedir. 1381 olguluk bir çalışmada 40-70 yaş grubunda meme kanserli olgu sayısı, tüm olguların % 67,5'ünü oluşturmaktadır (213). Meme kanseri görölme sıklığı premenopozal dönemde daha az görölmektedir (214).

SEER programı verilerine göre meme kanseri için ortalama yaş 2003-2007 yılları arası için 61 olarak bildirilmiştir. Tüm yaş gruplarına göre dağılım ise şu şekilde bildirilmiştir: 20 yaş altı %0; 20-34 yaş arasında %1,9; 35-44 yaş arasında %10,5; 45-54 yaş arasında %22,6; 55-64 yaş arasında %24,1; 65-74 yaş arasında %19; 75-84 yaş arasında %15,8; 85 yaş ve üzerinde ise %5,6 olarak bulunmuştur.

Bizim alışmamızda olguların sınıflandırılmış yaş dağılımları incelendiğinde; olguların 21(3,7%)'i (20-35) yaşları arasında, 202(35,3%)'si (36-50) yaşları arasında, 213(37,2%)'ü (51-65) yaşları arasında, 137(23,9%)'si 66 ve üstü yaşlarda idi. 50 yaş üzeri meme kanserli olgu sayısı, tüm olguların %61,1'ini oluşturmaktadır.

Bu sonuçlara bakıldığında hastalarımızın yaş gruplarına dağılımının uluslararası yayınlarla benzer olduğu ve hastalığın daha çok 40-45 yaş üstündeki kadınlar için yüksek risk taşıdığı görülmektedir.

Yayınlarda sol memede malignite görülme oranının sağ memeye göre hafifçe yüksek olduğu ve bu yüksekliğin bazı serilerde 1,1 katına kadar olabildiği bildirilmektedir. Kwong ve ark.'nın çalışmasında 7449 vakanın 3756'sında sol memede, 3515'inde sağ memede malignite saptanmış (215). Bizim çalışmamızda sağ memede malignite görülme oranı %49, sol memede malignite görülme oranı %48.7, senkron tümör görülme oranı %2.3 bulunmuştur. Bizim çalışmamıza benzer 2007 yılında yayınlanan bir tez çalışması olan Özmete'nin vaka değerlendirmesinde, 212 hastanın %50,2'si sağ memede %49,8'i sol memede saptanmış (216).

Meme kanserleri en sık memenin üst dış kadranda görülür. Bu bölgede görülme oranı %50-60'tır. Tümörlere üst iç kadranda %10, alt dış kadranda %10, alt iç kadranda %10 ve areolar bölgede % 20 oranında rastlanmaktadır. Fisher ve arkadaşları primer tümör lokalizasyonunun hem radikal cerrahi hem de MKC uygulanan hastalar için prognoza etki etmediğini bildirmiştir (217,218). Lee ve ark., meme kanserinin üst dış kadranda daha sık olarak görülmesinin nedenini araştırmışlar ve farklı kadrarlardan alınan 746 meme biyopsisinin sonuçlarını incelemişlerdir. Biyopsi sonuçlarını normal, benign ve malign lezyon olarak sınıflamışlardır. Malign lezyonların üst dış kadranda daha sık olarak görülmesini, üst dış kadranda daha fazla meme dokusu bulunmasıyla açıklamışlardır (219). Tümör lokalizasyonu ile prognoz arasında bir ilişkinin olmadığını bildirilmesi, memede tümör lokalizasyonu oranlarının sadece meme muayenesi sırasında dikkate alınacak verileri sunduğunu göstermektedir. Meme tümörünün daha sık oranda üst dış kadranda lokalize olması meme koruyucu cerrahi tedavi uygulaması için bir avantaj oluşturmaktadır (220,221,222,223).

Bizim çalışmamızda primer tümörün kadranda dağılımı incelendiğinde %63,5'ü üst dış kadranda, %11,7'i üst iç kadranda, %9,8'i alt dış kadranda, %6,8'i alt iç kadranda, %7,5'i santral lokalizasyonda saptandığı ve bunun uluslararası yayınlarla benzerlik gösterdiği bulunmuştur.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan prognostik faktörlerden biri de tümörün histolojik tipidir. Meme kanseri histolojik olarak invaziv ve in situ karsinom olarak ikiye ayrılır. İnvaziv karsinomun en sık histolojik subtipi invaziv duktal (%75–80) karsinomlardır. Diğer subtipler sırasıyla invaziv lobuler (%5–15), tubüler (%2), müsinöz (%1–6), medüller (%1–2) ve daha az oranda da mikst tiptir (224).

Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda; olguların 31(5,4%)'i Duktal Karsinoma İn situ, 3(0,5%)'ü Lobüler Karsinoma İn situ, 41(7,2%)'i İnvaziv Lobüler Karsinom, 451(78,7%)'i İnvaziv Duktal Karsinom, 3(0,5%)'ü Metaplastik Karsinom, 2(0,3%)'si İnflamatuvar Karsinom, 3(0,5%)'ü Paget Hastalığı, 1(0,2%)'i Malign Mezenkimal Karsinom, 2(0,3%)'si Filloides Tümör, 34(5,9%)'ü Mix(İnvaziv Duktal karsinom+İnvaziv Lobüler Karsinom), 2(0,5%)'si diğer idi.

İnvaziv Duktal Karsinom olan 451 olgunun 383(84,9%)'ü İnvaziv Duktal Karsinom(non spesifik tip), 1(0,2%)'i İnvaziv Kribriform Karsinom, 2(0,4%)'si İnvaziv Mikropapiller Karsinom, 6(1,3%)'si İnvaziv Papiller Karsinom, 1(0,2%)'i Tubuler Karsinom, 18(4%)'i Medüller Karsinom, 4(0,9%)'ü Müsinöz Karsinom, 9(2%)'u Apokrin Karsinom, 4(0,9%)'ü İnvaziv Duktal Karsinom+İnvaziv Kribriform Karsinom, 14(3,1%)'ü İnvaziv Duktal Karsinom+İnvaziv Mikropapiller Karsinom, 6(1,3%)'si İnvaziv Duktal Karsinom+Müsinöz Karsinom, 1(0,2%)'i İnvaziv Duktal Karsinom+Müsinöz Karsinom+İnvaziv Papiller Karsinom, 1(0,2%)'i İnvaziv Duktal Karsinom+İnvaziv Papiller Karsinom ve 1(0,2%)'i Medüller Karsinom+Müsinöz Karsinom idi.

Primer tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (225). Tümör çapının klinik, radyolojik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (226).

Tümör çapı aksiller nod tutulumunda etkiler. Çap 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 (227).

Bizim çalışmamızda olguların tümör çapları incelendiğinde 35(6,2%)'inin Tis, 180(31,8%)'inin T1, 286(50,5%)'isinin T2, 31(5,5%)'inin T3, 34(6%)'ünün T4 saptandığı görüldü. Premenopoz ve post menopoz gruplarındaki olguların tümör büyüklüğü analizinde en sık T2 tümör büyüklüğü saptandığı, pre ve postmenopoz gruplarındaki olgularda en büyük farkın ise T4 tümör büyüklüğünde saptandığı bulunmuştur. Premenopoz grubundaki olgularda T4 %14,7, postmenopoz gruplarındaki olgularda ise %85,3'dür.



Bu anlamlı farkın postmenopozal dönemde kendi kendine muayene yapma bilincinin olmaması, vücut farkındalığının azalması, tarama programlarına uyumun az olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Meme kanserinin prognozunun belirlenmesinde ve uygulanacak tedavi protokolünün seçiminde en önemli faktör aksiller lenf nodlarının durumudur. Bu nedenle aksilla diseksiyonu, meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve uygulanacak adjuvan tedavinin belirlenmesinde önemlidir (228,229). Aksiller lenf nodlarında histolojik incelemede saptanan metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda en güçlü prognostik faktördür (228). Olivotto ve arkadaşları 40-60 yaş arası hastalarda aksiller lenf nodu metastaz oranının azaldığını tespit etmişlerdir (230,231). Holmberg ve arkadaşları premenopozal meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu metastaz oranını yüksek bulmuşlardır (232).

Bizim çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal meme kanserli olguların lenf nodu metastazı analizinde istatistiksel fark saptanmayıp premonopoz grubundaki olgularda en sık (%47)NO, 2.sık (%45,4)N1, postmenopoz grubundaki olgularda ise en sık (%47,9)N1, 2.sık (%44,1)NO tutulum saptanmıştır. NO oranının yüksekliği İzmir ili ve çevresinde tarama programlarına ulaşılabilirliğin yüksekliği ve etkin kullanımı sonucu erken evre tanı alan hastaların neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Bölgesel lenf nodu metastazı olasılığı, tümör çapı ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER), 1973-1987 yılları arasında meme kanseri sıklığında görülen % 36'lık artışın tarama mamografisi sayesinde erken tanıya bağlı olduğunu açıkladı (233,234). Meme kanserinin erken tanısı ise tümör çapının küçülmesi böylece aksilla pozitifliğinin azalması anlamına gelmektedir. Yapılan çok sayıdaki klinik çalışmada, mamografi ile saptanan, palpe edilemeyen invaziv meme kanserinde aksilla pozitifliği oranı % 10-15 arasında değişmektedir (235). T1a tümörlerde aksiller lenf düğümü metastazı riski % 8 iken T1b tümörlerde bu risk %12'e çıkmaktadır (236).

Wilson ve arkadaşları (237) yaptıkları çalışmada 4 ve üzerindeki lenf nodu tutulumunun sağ kalımı önemli oranda azalttığını saptamışlardır. Bu çalışmada aksiller nod tutulumu; T1 tümörü olan 60 olguda % 51,6, T2 tümörü olan 101 olguda % 59,4, T3 tümürlü 41 olguda ve T4 tümürlü 10 olguda sırasıyla % 51,2 ve % 100 olarak bulundu. Tümör boyutu ile aksiller nod tutulumu arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Bizim çalışmamızda Tümör Çapı ile Lenf Nodu metastazı arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü yüksek derecede( $r=0,553$ ) anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,001$ ).

Çalışmaya alınan grupların Tümör Çapı ile Lenf Nodu metastazına göre dağılımı

| Tümör Çapı | Lenf Nodu                  |                            |                            |                            |
|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|            | N0<br>n(Satır %) (Sütun %) | N1<br>n(Satır %) (Sütun %) | N2<br>n(Satır %) (Sütun %) | N3<br>n(Satır %) (Sütun %) |
| Tis        | 17(85%)(7,2%)              | 3(15%)(1,2%)               | 0(0%)(0%)                  | 0(0%)(0%)                  |
| T1         | 108(63,9%)(45,8%)          | 57(33,7%)(23,3%)           | 3(1,8%)(8,8%)              | 1(0,6%)(25%)               |
| T2         | 101(36,7%)(42,8%)          | 153(55,6%)(62,4%)          | 21(7,6%)(61,8%)            | 0(0%)(0%)                  |
| T3         | 6(20,7%)(2,5%)             | 19(65,5%)(7,8%)            | 4(13,8%)(11,8%)            | 0(0%)(0%)                  |
| T4         | 4(15,4%)(1,7%)             | 13(50%)(5,3%)              | 6(23,1%)(17,6%)            | 3(11,5%)(75%)              |

Gamma Corelaction Test :  $r=0,553$   $p<0,001$

Evrelendirme, optimum tedavinin seçimi ve prognozun belirlenmesi açısından çok önemlidir. Bir çalışmada evrelere göre beş yıllık sağ kalım oranları şu şekilde bildirilmiştir; evre I'de % 96, evre II'de % 82, evre III'te % 53 ve evre IV'te % 18.68.

Bizim çalışmamızda grupların TNM evresine göre dağılımları değerlendirildiğinde TNM evresi Evre0 olan olguların 40,5% i Premenopoz grubunda 59,5%'i Postmenopoz grubunda gözlendi. TNM evresi EvreI olan olguların 31,3% ü Premenopoz grubunda 68,8%'i Postmenopoz grubunda gözlendi. TNM evresi EvreII olan olguların 37,6% sı Premenopoz grubunda 62,4%'ü Postmenopoz grubunda gözlendi. TNM evresi EvreIII olan olguların 33,8% i Premenopoz grubunda 66,2%'si Postmenopoz grubunda gözlendi. TNM evresi EvreIV olan olguların 5% i Premenopoz grubunda 95%'i Postmenopoz grubunda gözlenmiş olup bu dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0,037<0,05$ ).

Premenopoz grubunda olan 199 olgunun 7,5%'sı Evre 0, 20,1%'i Evre I, 59,3%'i Evre II, 12,6%'sı Evre III ve 0,5%'i Evre IV olup; Postmenopoz grubunda olan 374 olgunun 5,9%'sı Evre 0, 23,5%'i Evre I, 52,4%'i Evre II, 13,1%'sı Evre III ve 5,1%'i Evre IV olup bu dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0,037<0,05$ ).

İleri evre meme kanseri oranının postmenopoz grubunda görülme yüzdesinin artması tümör büyüklüğü gibi postmenopozal dönemde kendi kendine muayene yapma bilincinin olmaması, vücut farkındalığının azalması, tarama programlarına uyumun az olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Toplum bilinçlendirme ve farkındalık çalışmaları ile tarama programlarının etkinliği artıkça gelecekte erken evre meme kanseri tanı oranının ve prognoz artacağını düşünmekteyiz.

Bir çok merkezde meme koruyucu cerrahinin etkileri ve uzun dönem sonuçlarını irdelenecek prospektif çalışmalar yapılmış ve ilerleyen dönemlerde meme koruyucu cerrahinin uygun sistemik tedavi ile kombine edildiğinde mastektomi uygulanan hastalardaki sağ kalımı yakaladığı, daha iyi kozmetik sonuçlar elde edildiği ve 20 yıllık takiplerde % 9-14 arasında değişen nispeten MRM'ye benzer lokal nüks riski ve %85 sağ kalım ile hastaların tedavi edilebileceği meta analizlerle ortaya konulmuştur (205,206,238,239).

Günümüzde meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi meme kanserinde standart bir tedavi yaklaşımı olmuştur. Hastalar MKC ve radyoterapi sonrası 5. ve 10. yıllarındaki yaşam kalitesi ve sağlık durumlarını neredeyse toplumdaki erişkin sağlıklı kadın popülasyonuna benzer olarak tanımlamaktadırlar (240).

Bizim çalışmamızda uygulanan cerrahi girişim dağılımları değerlendirildiğinde 14(2,4%)'ü Eksizyon, 2(0,3%)'si Radikal Mastektomi, 203(35,4%)'ü Modifiye Radikal Mastektomi, 27(4,7%)'si Basit Mastektomi, 327(57,1%)'i Meme Koruyucu Cerrahi idi.

Ameliyatı Meme Koruyucu Cerrahi olan 327 olgunun 89(27,2%)'u MKC+SLND, 107(32,7%)'si MKC+ALND, 82(25,1%)'si Kadranektomi+ALND, 33(10,1%)'ü Lumpektomi+ALND, 2(0,6%)'si Wedge Rezeksiyon+ALND, 14(4,3%)'ü Segmentektomi+ALND idi.

573 meme kanserli olgunun TNM evresine göre incelenmesinde 479(83,6%)'u erken evre(Evre 0-I-II), 94(16,4%)'ü geç evre(EvreIII-IV) olduğu saptandı. Premenopozal dönemdeki meme kanserli olguların %87'si erken evrede tanı alırken postmenopoz hastaların %81,8'i erken evrede saptandı. Erken evre meme kanseri saptanan olguların 301(62,8%)'ine, geç evre meme kanseri saptanan olguların 26(27,7%)'sine Meme Koruyucu Cerrahi ( $p<0,001$ ) , erken evre meme kanseri saptanan olguların 20(4,2%)'sine, geç evre meme kanseri saptanan olguların ise 7(7,4%)'sine Basit Mastektomi ( $p=0,18$ ), erken evre meme kanseri saptanan olguların 151(31,5%)'ine, geç evre meme kanseri saptanan olguların 52(55,3%)'sine Modifiye Radikal Mastektomi ( $p<0,001$ ), erken evre meme kanseri saptanan olguların 7(1,5%)'sine geç evre meme kanseri saptanan olguların 7(7,4%)'sine Eksizyon uygulanmış olup istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Radikal Mastektomi yapılan olguların 2(2,1%)'si geç evrede gözlenmiştir.

Çalışmamız sonuçları uluslararası yayınlar ile benzerlik gösterip, kliniğimizde cerrahi yöntem uygulaması olarak seçilen MKC'nin yıllar içinde giderek artan bir tercih olduğu görülmektedir.

Uzun yıllardan beri meme kanserinde steroid reseptör statüsü tedavi kararını vermekte kullanılır. ER pozitif hastalarda hastalıksız sağ kalımın ER negatif hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup, San Antonio ve NSABP verilerine göre hastalıksız sağ kalım avantajı 5 yılda %10'dur. İlişkili oldukları hormonlara bağlanan bu reseptörler nukleusa transloke olarak spesifik gen ekspresyonuna yol açarlar (241).

Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER pozitifdir (242). Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı PR pozitifdir (242). ER, evre1 ve 2 meme kanserlerinde, sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilgili bulunmuş PR'nün ise sağ kalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (242). İnsitu duktal karsinomalarda da nükleer derece arttıkça ER ve PR pozitifliğinin azaldığı saptanmıştır (243).

Graham A. Colditz ve ark.'nın ER/PR verilerine ulaşabildikleri 2096 olgunun yaş grubuna göre reseptör durumu incelendiğinde hastaların 1281'i ER+/PR+, 318'i ER+/PR-, 80'i ER-/PR+ ve 417'si ER-/PR- saptanmış (245).

Sadece postmenopoze olguları değerlendiren iki çalışmaya ait sonuçlar ise şöyledir;

Lusine Yaghjyan ve ark.'nın 1989-2001 yılları arasında kayıtlarına ulaştığı 1042 postmenopoze olgunun 645'inde (%62) ER+, 551'inde (%52,8) PR+ saptanmış (244). Çalışmamızda ise premenopoze olgular incelendiğinde olguların 47(27,5%) ER&PR-, 124(72,5%) ER&PR+ , postmenopoz olgular incelendiğinde ise 81(23,7%) ER&PR- , 261(76,3%) ER&PR+ saptandı. Bu oranlar uluslararası yayınlar ile benzerlik göstermekteydi. Rowan T. Chlebowski ve ark.'nın çalışmasında, postmenopoze dönemdeki 50-79 yaş grubunda 147916 olgudan 3239'sında invaziv meme kanseri saptanmış ve bunlar 50-59, 60-69 ve 70-79 olmak üzere 3 yaş grubunda incelenmiş. 50-59 yaş grubunda 630 (%26) ER+ ve 156 (%34) ER- , 60-69 yaş grubunda 114 (%48) ER+ ve 213 (%46) ER-, 70-79 yaş grubunda ise 635 (%26) ER+ ve 92 (%20) ER- olgu saptanmış (245). Çalışmamızda benzer gruplar oluşturulduğunda, postmenopoze 50-79 yaş grubunda toplam 250 hasta bulundu. Bu olgulardan 50-59 yaş grubunda 73 (%66,3) ER+ ve 30 (%27,2) ER- , 60-69 yaş grubunda 57 (%66,2) ER+ ve 22 (%25,5) ER-, 70-79 yaş grubunda ise 31 (%57,4) ER+ ve 17 (%31,4) ER- olgu saptandı.

Yaş ve/veya menopoz durumu ile reseptör pozitifliği oranlarının değişmesi incelendiğinde, özellikle genç hastalarda erken tanının önemi ortaya çıkmaktadır. Çünkü, zaten hastalığın ilerleme hızının yüksek olduğu genç yaş grubunda nüks ve metastazları önlemeye yönelik hormonoterapi silahımızın olmaması, hastaları sadece cerrahi sonrası kemoterapi ve radyoterapi ile takip edeceğimiz anlamına gelmektedir.

Meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2) proteininin overekspresyonu ve ilişkili olduğu genin amplifikasyonu görülmektedir. HER-2 testi, meme kanserli hastaların patolojik değerlendirmesinde önemli bir faktördür, yalnızca prognostik değil aynı zamanda hedefe yönelik tedavi seçiminde prediktif bilgi de sağlamaktadır. HER-2 proteininin ekstrasellüler bölgesine karşı geliştirilmiş bir antikor olan trastuzumab'ın, HER-2 overekspresyonu gösteren meme kanserli hastaların tedavisinde kullanılması sağ kalım sürelerini anlamlı olarak uzatmıştır.

Patolojik prognostik bir parametre ve moleküler belirteç olarak bir biomarker olan “insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 geni=HER-2 geni veya c-erbB-2 geni” durumu, aynı zamanda tedavi planlanmasını da yönlendirecek önemli verilerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık olarak %20'sinde (%10-%30), HER-2 gen amplifikasyonu ya da bu genin protein ürününün overekspresyonu görülür (246,247). Meme karsinomunda HER-2 pozitifliği; agresif tümör büyümesi, rekürrens riskinde artış, kısa sağ kalım ve özellikle lenf nodu pozitifliği olan hastalarda kötü prognoz ile birliktedir (248,249). Ayrıca, meme kanserli hastada, kemoterapi ve hormonoterapiye yanıtın tahmininde de kullanılmaktadır (250,251).

Bizim çalışmamızda olguların 414(86,3%)'ün de Cerb B2 negatif(-), 66(13,8%)'sın da Cerb B2 pozitif(+) saptandı. Bu oran uluslararası yayınlar ile benzerlik göstermekteydi. Premenopoz ve postmenopoz meme kanserli olgularda Cerb B2 oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Proliferasyon göstergeleri arasında en sık kullanılan yöntemlerden birisi Ki-67' nin immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesidir. Ki-67, sadece proliferen olan hücrelerde bulunan bir nükleer antijene karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Yapılan çalışmalarda Ki-67 ekspresyonunun; tümör büyüklüğü, histolojik derece, vasküler invazyon ve aksiller lenf nodu tutulumu ile doğrudan, steroid reseptörleri ile ters ilişkide olduğu ileri sürülmektedir (252,253).

Birçok çalışmada Ki-67 ile histolojik derece (254-256), lenf nodu durumu (256), hastanın yaşı (257), tümör çapı (256,258), hormon reseptör durumu (256, 258-260), ploidi (261), p53 durumu (262), epidermal büyüme faktör reseptör ekspresyonu (EGFR) (263) arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca Ki-67 proliferatif indeksi ile hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (264). Yeni yapılan bir çalışmada Ki-67'nin lenf nodu negatif hastalarda tümör derecesi ve çapı ile, lenf nodu pozitif hastalarda ise tümör derecesi, hormon reseptör durumu ve c-erbB-2 ekspresyonu ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (265). Ayrıca Ki-67 ekspresyonu daha yüksek olan hastalarda hastalıksız ve genel sağ kalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir (265).

Yapılan çalışmalarda, meme kanserli hastalardan ince iğne aspirasyon biyopsisi alınan sitolojik örneklerin değerlendirilmesiyle Ki-67 ve p53 gibi parametrelerin değerlendirilebileceği ve tedavinin yönlendirilmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (266,267).

Yapılan büyük bir çalışmada KI-67 kategorisi %15'den düşük, %16-25, %26-35, %36-45 ve %45 üzeri ayrılmıştı (268). Bizim çalışmamızda premenopoz ve postmenopoz olgularının KI-67'ye göre kategorisi %15'den küçük, %15-45 arası ve %45'den büyük olarak alındı. KI-67 15 ten küçük olan olguların 27,9%'u Premenopoz olan grupta 72,1%'i Postmenopoz olan grupta gözlendi. KI-67 15 ve 45 arasında olan olguların 47,3%'ü Premenopoz olan grupta 52,7%'si Postmenopoz olan grupta gözlenirken, KI-67 45 ten büyük olan olguların 38%'i Premenopoz olan grupta 62%'si Postmenopoz olan grupta gözlenmiş olup bu dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0,015<0,05$ ). En büyük fark KI-67 proliferasyon indeksi %15'den küçük olan kategoride postmenopoz grubunda gözlendi. Bu sonuçta erken yaşta meme kanseri olgularındaki prognozun kötü olmasıyla ilişkilendirildi.

Hastalarımıza uygulanan KT, RT ve HRT gibi ek tedavilerin sayı ve oranlarının literatürdeki serilerle karşılaştırılması Tablo-18'de görülmektedir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nın 1992-2003 yılları arasındaki verilerini yansıtan ilk çalışmada, KT ve RT gören hasta oranlarının diğer serilere göre oldukça düşük olması o dönemde kanser kayıt sisteminin henüz oturmamış olması dışında bir dönem Ege bölgesindeki tek radyoterapi merkezi olması nedeniyle tüm diğer hastane ve illerden gelen hastaları da kapsadığından hastalara ait bilgi eksikliklerinin sonuçlara yansımaları olarak değerlendirilebilir.

Nitekim hormonoterapi gören hasta sayısının belirtilmemiş olması, yaklaşık yirmi beş yıldır östrojen reseptör bloke edici ajanların reseptör pozitif hastalarda rutin kullanıldığı göz önüne alınırsa, serinin eksik bilgilendirme içerdiğini ortaya koymaktadır. Cong Xue'nin serisinde kemoterapi gören hastalarının oranının beklenenden yüksek, radyoterapi gören hastaların oranının ise beklenenden düşük olmasının olası nedeni, yerel ileri meme kanserlerinin çoğunlukta olması olabilir. Çünkü radyoterapi oranlarını arttıran faktörlerin başında, meme koruyucu cerrahide kalan meme dokusuna radyoterapinin tedavinin ayrılmaz bir parçası olmasıdır. Bu seride, hastaların evre dağılımı yayında belirtilmemiş olmakla birlikte gibi mastektomi yapılan hastaların oranının %95,4 olması bu savımızı doğrulamaktadır.

**Tablo 23: Hastalara Uygulanan Tedavilerin Değerlendirmesi**

|                              | KT       |      | RT       |      | HRT      |      | Toplam<br>Hasta Sayısı |
|------------------------------|----------|------|----------|------|----------|------|------------------------|
|                              | <i>n</i> | %    | <i>n</i> | %    | <i>n</i> | %    |                        |
| <i>A.Haydaroğlu (2005)</i>   | 1389     | 35,6 | 1305     | 33,3 | -        | -    | 3897                   |
| <i>Ava Kwong (1997-2007)</i> | 3607     | 55,8 | 3892     | 60,2 | 3984     | 53,5 | 6465                   |
| <i>Cong Xue (1997-2008)</i>  | 5130     | 88,3 | 1354     | 23,3 | 4045     | 69,6 | 5809                   |
| <i>Çalışmamız</i>            | 353      | 61,6 | 452      | 78,9 | 438      | 77,1 | 573                    |

## 7.SONUÇ

Meme kanseri klinik davranışı, radyolojik ve patolojik özellikleri ile biyolojik potansiyeli farklı olan heterojen bir hastalık grubudur. Bu heterojenite, her meme kanseri olgusunun, bu geniş spektrum içindeki uygun ve doğru yerine, ayrı ayrı yerleştirilmesi ihtiyacını beraberinde getirir. Bu da ancak bugüne kadar tanımlanmış, morfolojiye dayalı prognostik parametreler yanı sıra morfolojiye dayalı olmayan prognostik parametreler, yani moleküler belirteçlerin bilinmesi ve değerlendirilmesi, ayrıca her hasta için gerekli bireysel tedavi planının oluşturularak kişiye özel tedavinin sağlanması ile mümkün olabilmektedir.

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2006-2013 yılları arasında tedavi olan premenopozal ve postmenopozal meme kanseri olguları, prognostik faktörler açısından incelendi. Yaptığımız analiz sonucu, istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ortaya çıkan farklılıklar:

- Meme kanserli postmenopozal olgularda TNM EvreIV'de başvurma oranı premenopozal olguların oranından 12,95 kat daha fazla
- Meme kanserli postmenopozal olgularda tümör çapı T4'ün görülme oranı premenopozal olguların oranından 4,35 kat daha fazla
- Meme kanserli postmenopozal olgularda KI-67'si  $\leq 15$  olma oranı premenopozal olguların oranından 2,31 kat daha fazla
- Meme kanserli postmenopozal olgularda adjuvan HRT tedavisi alma oranı premenopoz grubunda olan olguların oranından 1,52 kat daha fazla
- En önemli risk faktörü TNM evreleme olarak belirlendi.

Birçok yayında prognostik faktör olarak yaş, cinsiyet, tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı, histopatolojik tip, steroid hormon reseptörü, cerb B2 geni, KI-67 proliferatif indeksi incelenmiş fakat bu parametrelerin menopozal durum ile ilişkileri analiz edilmemiştir.

Kişiye özel tedavi planı doğrultusunda prognostik faktörlerin menopoz durumu ile ilişkili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
3. Özet A. Türkiye ve dünyada kanser epidemiyolojisi 2000. [http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/onkoloji/kanser\\_epidemiyolojisi.htm](http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/onkoloji/kanser_epidemiyolojisi.htm)
4. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001;2(9):533-43.
5. Gunderson LL, Tepper JE (2007). Clinical Radiation Oncology, Breast Cancer, (Gunderson LL, Tepper JE. Eds. ). Second Edition, Elsevier, Philadelphia, s1453.
6. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60(5):277-300.
7. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. Lancet 2005;365(9472):1727-41.
8. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7-33.
9. Xu X, Gammon MD, Zhang Y, Bestor TH, Zeisel SH, Wetmur JG, Wallenstein S, Bradshaw PT, Garbowski G, Teitelbaum SL, Neugut AI, Santella RM, Chen J. 2010, BRCA1 promoter methylation is associated with increased mortality among women with breast cancer. Breast Cancer Research Treat,115:397–404 p.
10. Donegan WL. History of Breast Cancer in Breast Cancer DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis and L. Norton. Editors. DC Decker Inc. Ontario 2006, p.1-14.
11. Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer in The Breast, KI Bland and EM Copeland III. Saunders – Elsevier, St. Louis 2004, p.3-18.
12. Sanders-Goebel S. Crisis and Controversy: Historical Patterns in Breast Cancer Surgery. CBMH/BCHM 8:77-99; 1991.
13. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenter JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 231, 220:391-401, 1994.
14. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer Nature 415:530-536, 2002.
15. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad USA 100:8418-23, 2003.

16. Habel L, Shak S, Jacobs MK et al. A population – based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node – negative patients Breast Cancer Res. 31; 2006 May 8(3):R25.
17. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, Eds. Diseases of the breast. New York: Lippincott-Raven, 1996:1-14.
18. Spratt JS, Tobin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, Eds. Cancer of the breast. 4th Ed., London: Saunders Co, 1995: 22-42.
19. Ross MH, Romrell LJ. Histology. A text and atlas. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989
20. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. Diseases of the breast. 3th Ed., London: Saunders Co, 1986:1-46.
21. Fowler PA, Casey CE, Cameron GG, et al. Cyclic changes in composition and volume of the breast during the menstrual cycle, measured by magnetic resonance imaging. Br J Obstet Gynaecol 1991;97:595-602.
22. Cooper Sir AP. The anatomy and diseases of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1845.
23. Haagensen CD. Physician's role in the detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, Ed. Diseases of the breast. 3th Ed., London: Saunders Co, 1986:516-576.
24. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, Eds. Breast diseases. 2nd. Philadelphia: Lippincott JB, 1991:1-13.
25. Romrell LI, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, Eds. The breast-Comprehensive management of benign and malignant diseases. 2nd Ed. London: Saunders Co, 1998:19-37.
26. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, Eds. Cancer of the breast. 4th Ed. London: Saunders Co, 1995:16-21.
27. Sykes PA. The nerve supply of the human nipple. J Anat 1969;105:201.
28. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. J Surg Oncol 1977;9:71-85.
29. Massopust LC, Gardner WD. Infrared photographic studies of the superficial thoracic veins in the female. Surg Gynec Obst 1950;91:717.
30. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic processes. Ann Int Med 1942:16-38.

31. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. *Anat Rec* 1959;135:153-167.
32. Vogt-Hoerner G, Contesso G. Localisation anatomique de premier ganglion axillaire metastatique de cancer du sein. *J Chir* 1963;86:37.
33. Handley WS. Cancer of the breast. London: John Murray, 1906.
34. Fraser JA. A study of the malignant breast by whole section and key block section methods. *Surg Gynec Obst* 1927;45:266.
35. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Brit J Surg* 1959;46:574.
36. Halsell JT. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. *Ann Surg* 1965;162:221.
37. Hultborn KA, Larsen KG, Raghult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiol* 1955;43:52.
38. Rouviere H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris: Masson, 1932.
39. Bartels P. Das Lymphgefäßsystem. In: Von Bardeleben K. *Handbuch der Anatomie des Menschen*. Jena. Fischer G 1909;3:4.
40. Bobbio P, Peracchia G, Pellegrino E. Anatomia radiografica del sistema linfatico ascellare e sopraclaviculare. *Atenco Parmense* 1962;33:5.
41. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*.2010;10:1002
42. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA cancer J clin* .2009;59:225-49
43. Ozmen V. Breast cancer in the World and Turkey. *Meme Sağlığı Dergisi*.2008;Cilt:4 Sayı :2.
44. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). *SEER Cancer statistics review, 1975-2007*, National Cancer Institute. Bethesda, MD.
45. Gazioğlu E. *essential in the management of Breast Diseases*. Celcius Medical publications. Bucharest. 2005; s:117-124
46. Kamangar G, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*.2006;24:2137-2150

47. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. J Natl Cancer Institute. 1996;88:365-371.
48. Hoveer R. Breast cancer: geographic, migrant, and time-trend patterns In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven, 1996.
49. Seer J. Cancer statistics review 1973-1990. In: Miller B, Gloeckler R, Hankey B, Eds. Breast. Bethesda: NIH publication, 1992.
50. Martynova RP. Studies in the genetics of human neoplasms: Cancer of the breast based on 201 family histories. Amer J Cancer 1937;29:530-540.
51. Tulinius H. Familial breast cancer in Iceland. Int J Cancer 1982;29:365-371.
52. Lynch HT, Mulcahy GM, Eynch P, et al. Genetic Factor in breast cancer. A survey. Pathol Ann. 1976;11:77-101.
53. Mocklin MT. Comparison of the number of breast cancer deaths observed in relatives of patients and the number expected on the basis of mortality rates. JNCI 1959;22:927-940.
54. Anderson DE. Some characteristics of familial breast cancer. Cancer 1971;28:1500-1504
55. Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. Cancer 1985;56:383-387.
56. Anderson DE. Genetic study of breast cancer. Identification of a high risk group. Cancer 1971;34:1090-1097.
57. Ottman R, King M, Pike MC et al. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. Lancet 1983;11:556-559.
58. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. Science 1991;266:120-122.
59. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994;266:66-71.
60. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene BCRA2, to chromosome 13q. Science 1994;265:2088-2090.
61. Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT et al. Oral contraceptives use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. Br J Cancer 1981;43:72-76.
62. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer. Int J Cancer 1982;29:13-20.
63. Henderson BE, Pike MC, Casagrande JT. Breast cancer and the estrogen window hypothesis. Lancet 1981;2:263-267.

64. Henderson BE, Pick MC, Ross RK et al. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer* 1985;56:1206-1208.
65. Henderson BE, Gerkins V, Rosario I et al. Elevated serum levels of estrogen and prolactin in daughters of patients with breast cancer. *N Engl J Med* 1975;293:790-794.
66. Trichopoulos D, Brown JB, Garas J. Elevated urine estrogen and pregnanediol levels in daughters of breast cancer patients. *JNCI* 1981;67:603-608.
67. Trichopoulos D, Mac Mahon B, Cote P. The menopause and breast cancer risk. *JNCI* 1972;48:605- 609.
68. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *Br J Cancer* 1983;47:757-762.
69. Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause. A short study. *JNCI* 1968;41:315-320.
70. MacMahon B, Cok P, Lin TM et al. Age at first birth and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull WHO* 1970;43: 203-212.
71. Trichopoulos D, Hsieh C, MacMahon B et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983;31:701-704.
72. Yuan JM, Yu MC, Ross RK et al. Risk factors for breast cancer in Chinese women in Shanghai. *Cancer Res* 1988;48:1949-1952.
73. Mollengaard A, Eweretz M, Lynge E. The association between the risk of breast cancer and age at first pregnancy and parity in Maribo county, Denmark. *Acta Oncol* 1995;29:705-711.
74. Musey VC, Collins DC, Musey FI et al. Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin. *N Eng J Med* 1987;316:229-232.
75. Miler WR . Oestrogens and breast cancer. Biological considerations. *Br Med Bull* 1990;47:470-478.
76. MacMahon B, Cole P, Brown JB et al. Urine estrogen profiles of Asian and North American Women. *Int J Cancer* 1974;14:161-168
77. Bernstein L, Yuan JM, Ross KK et al. Serum hormone levels in premenopausal Chinese women in Shanghai and white women in Los Angeles. *Cancer Causes and Control* 1990;1:51-58.
78. Bernstein L, Pike MC, Ross RK et al. Estrogen and sex hormone binding globulin levels in nulliparous and parous women. *JNCI* 1985;74:741-745.

79. Thomas HV, Reeves GK, Key TJA. Endogenous estrogen and postmenopausal breast Cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997;8: 922-928.
80. Key TA, Pike MC: The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:29-35.
81. ANONIM. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;47:1713-1727.
82. Pike M, Bernstein L, Spicer D. Exogenous hormones and breast cancer risk. In: Neiderhuber J, ed. *Current therapy in oncology*, St. Louis: Decker, 1993.
83. Hoover R, Gray LA, Cole P et al. Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl J Med* 1976;295:401-406.
84. Freedman LS, Clifford C, Messina A. Analysis of dietary fat, calories, body weight and the development of mammary tumors in rats and mice. *Cancer Res* 1990;50:5710-5715.
85. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;617:15-21.
86. Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *JNCI* 1981;1191:66-69.
87. Howe Gr, Hirohata T, Hislop TG et al. Dietary factors and risk of breast cancer combined analysis of 12 case-control studies. *JNCI* 1990;82:561-568.
88. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Dietary fat and the risk of breast cancer, *N Engl J Med* 1987;22:316-320.
89. Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1992;268:2037-2041.
90. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer: a pooled analysis, *N Engl J Med* 1996;334:356-361.
91. Martin-Moreno JM, Willett WC. Gorgojo L, et al. Dietary fat olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994;58:774-780.
92. Cahen LA, Kendal ME, Zang E et al. Modulation of N-nitrosomethylurca-induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. *JNCI* 1991;83:496-198.
93. Albames D. Total calories, body weight and tumor incidence in mice *Cancer Res* 1987;47:1987- 1991.

94. Sporn MB, Roberts AB. Role of retinoids in differentiation and carcinogenesis. *Cancer Res* 1983;43:3034-3038.
95. Graham S, Marshall J, Mettlin C et al. Diet in the epidemiology of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1982;116:68-70.
96. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK et al. Vitamin A and the risk of cancer. A prospective study. *JNCI* 1987;79:443-150.
97. Rohan TE, Howe GR, Friedenrich CM et al. Dietary fiber vitamins A, C and E risk of breast cancer. A cohort study. *Cancer Causes Control* 1993;4:29-35.
98. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA et al. A prospective study of consumption of vitamins C, E, A and breast cancer risk. *N Engl J Med* 1993;329:234-239.
99. Knekt P, Aromaa A, Maatela J et al. Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *JNCI* 1991;82: 864-892.
100. Van den Brandt PA, Goldbohm PA, Mittendorf R et al. A cohort study on alcohol consumption and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994;139: 269-271.
101. Reichman ME, Judd JT, Lonscope C et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:722-726.
102. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM . The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 1989;321:1281-1284.
103. Boice JD, Harvey E, Blettner M et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:781-787.
104. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R et al. Physical exercise activity reduces the risk of breast cancer in young women. *JNCI* 1991;86:1103-1107.
105. O'Connell DL, Hulka BS, Chambless LA et al. Cigarette smoking, alcohol consumption and breast cancer risk. *JNCI* 1987;78:229-234.
106. Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:145-118.
107. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-151.
108. Begg CB, Haile RW, Brog A et al. Variation of breast cancer risk among BRCA1/2 carriers. *JAMA* 2008;299:194-201.
109. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-33.

110. Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH ve ark. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978;12:225-51
111. Travis LB, Hill D, Doros GM ve ark. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1428-37.
112. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ ve ark. Family history, age, and risk of breast cancer: prospective data from Nurses' Health Study. *JAMA* 1993;270:338-43
113. Pate DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer Jr WD, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a prospective cohort study. *Lancet* 2003;361:126-9.
114. Chen J, Pee D, Ayyogari R ve ark. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 1215-26
115. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94: 606-16
116. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6: 245-54
117. Mahue-Giangreco M, Ursin G, Sullivan-Halley J, Berstein L. Induced abortion, miscarriage and breast cancer risk of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:209-14
118. Cuzick J. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2008;44: 2344-9
119. Key J, Hodgson S, Omar RZ ve ark. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 759-70
120. Morimoto LM, White E, Chen Z ve ark. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741-51
121. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA ve ark. Physical activity and breast: a systematic review. *Epidemiology* 2007; 18: 137-57
122. Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter R. A rational approach to and result of women with breast carcinoma. *J Breast* 1997;3:9



123. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131: 79–88
124. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122: 1311–1316
125. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5: 102–110.
126. Fisher B, Boyer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551–1557. 62. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45: 2917–2924.
127. Mittra I, MacRae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: Does axillary lymph node metastasis represent biology or chromology? *Sur J Cancer* 1991;27: 1574–1583.
128. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology (V.2.2009). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf). (erişim tarihi: 12.01.2010)
129. Crowe JP, Gordon NH, Shenk RR, et al. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg* 1992;127: 910–915
130. Donegan WL. In *Cancer of Breast*. Donegan and Spratt (ed). 4th ed. Philadelphia WB Saunders Comp. 1995; 387–389.
131. World Health Organization. *Histological Typing of Breast Tumors*, 2nd ed. International Histological Classifications of tumours. Geneva: World Health Organizations 1982;19.
132. Liu E, Thor A, He M, et al. The Her 2 (cerb B2) oncogene is frequently amplified in in situ carcinomas of the breast. *Oncogene* 1992; 7:1027–1032.
133. Van Der Burg B, De Groot RB, Isbruk L, et al. Oestrogen directly stimulates growth factor signal transduction pathways in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43:111–115.
134. Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1989; 60: 605–609.

135. Rosen PP. Invasive lobular carcinoma. In: Rosen PP (ed) Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 545–565.
136. Cartens PHB, Greenberg RA, Francis D, et al. Tubular carcinoma of the breast: A long term follow-up. Histopathology 1985; 9: 221–280.
137. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, et al. Comparative pathology of breast cancer in randomised trial of screening. Br J Cancer 1991; 64: 108–113.
138. Tavassol FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast. Cancer 1980; 45: 2404–2413.
139. Baykal A, ğahin AA. Meme hastalıklarının patoloji ve moleküler biyolojisi. Temel Cerrahi. Güneğ Kitabevi. 2004:929-942
140. Erdamar S. Meme Karsinomlarında histolojik tipler ve prognoz. Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi. Cilt I. 2002;301-306.
141. Fisher U. Practical MR Mammography. In: Benign and Malign Changes. pp. Georg Thieme Verlag, 1st edition. Stuttgart, 50-136: 2004.
142. Francis A, England D, Rowlands D and Bradley S. Breast papilloma: Mammogram, ultrasound and MRI appearances. The Breast 2002; 11: 394–7.
143. Murillo Ortiz B, Botello Hernandez D, Ramirez Mateos C, Reynaga Garcia FJ. Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. Ginecol Obstet Mex 2002; 70: 613-8.
144. Markopoulos C, Kouskos E, Mantas D, et al. Fibroadenomas of the breast: is there any association with breast cancer? Eur J Gynaecol Oncol 2004; 25: 495-7.
145. Zacharia TT, Lakhar B, Ittoop A, Menachery J. Giant fibroadenoma. Breast J 2003; 9: 53.
146. Kinoshita T, Fukutomi T, Kubochi K. Magnetic resonance imaging of benign phyllodes tumors of the breast. Breast J 2004;10: 232-6.
147. Franceschini G, Masetti R, Brescia A, et al. Phyllodes Tumor of the Breast. Magnetic Resonance Imaging Findings and Surgical Treatment. Breast J 2005; 11: 144-5.
148. Watson L. Breast hamartoma. Radiol Technol. 2001; 72: 611-3.
149. Georgian-Smith D, Kricun B, McKee G, et al. The mammary hamartoma: appreciation of additional imaging characteristics. J Ultrasound Med 2004; 23: 1267-73.
150. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic Lesions of the Breast: Sonographic-Pathologic Correlation. Radiology 2003; 227: 183–91

151. Venta LA, Kim JP, Pelloski CE, Morrow M. Management of complex breast cysts. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1331-6.
152. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 55-60.
153. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 257–65.
154. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 101–10.
155. Liberman L, Morris EA, Dershaw D, Abramson AF, Tan LT. Ductal enhancement on MR Imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 519–25.
156. Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: Correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003; 13: 2425-35.
157. Schelfout K, Goethem MV, Kersschot E, et al. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* 2004; 14: 1209–16.
158. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, et al. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance *Radiology* 1989; 170: 79-82.
159. Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, et al. Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology* 2003; 65: 311-5.
160. Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005; 40: 363-7.
161. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189: 89-94.
162. Lee KW, Chung SY, Yang I, et al. Inflammatory breast cancer: imaging findings. *Clin Imaging* 2005; 29: 22-5.
163. Belli P, Costantini M, Romani M, Pastore G. Role of magnetic resonance imaging in inflammatory carcinoma of the breast. *Rays* 2002; 27: 299-305.
164. Baksan S, Demirer S. Meme kanserinin evrelemesi. *Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitapevi. Cilt I.* 2002;353-56.

165. Lang EJ MD, Babiera GV Locoregional Resection in Stage IV Breast Cancer: Tumor Biology, Molecular and Clinical Perspectives Surg. Clin. N. Am. 87 527–538. 2007.
166. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force 2002; 137: 347-60.
167. Majid S, Paredes E, Doherty R, Sharma R, Salvador X: Missed breast carcinoma: Pitfalls and Pearls. Radiographics 2003; 23: 881–95
168. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002; 225: 165-75.
169. May L, Slanetz PJ, Moore R, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. Radiology 2002; 225: 176-81.
170. ACR, BI-RADS-mammography, fourth edition, 194-7: 2003.
171. İlvan Ş. Cerrahi meme patolojisinde patoloğun yaşadığı sorunlar ve klinisyenlerin beklentileri, Cerrahi meme patolojisi günleri, İstanbul: 4-7: 2005.
172. Azevedo E, Svane G, Auer G. Stereotaxic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non-palpabl lesions. Lancet 1989; 1033-6
173. Jackson VP, The status of mamographically guided fine needle aspirasyon biopsi of non-palpabl breast lesions. Radiol Clin N Am 1992; 30; 155-66
174. Pisano ED, Fajordo LL, Tsimikas J, et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for non-palpabl breast lesions in a multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnosis Oncology Group 5 Study. Cancer 1998; 82: 678-88
175. Velanovich V, Lewis FR, Nathanson SD, et al. Comparison of mamographically guided breast biopsy techniques. Ann Surg 1999; 229: 625- 33
176. Painter RW, Clark WE. Negative findings on fine needle aspiration biopsy of solid breast masses. Am J Surg 1988; 155: 387-90
177. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. Radiol Clin N Am 2002; 40: 483-500
178. Brenner RJ, Bassett LW, Fajordo LL, et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multiinstitutional prospective trial. Radiology 2001; 218: 866-72

179. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, et al. Stereotactic, automated large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 1999; 210: 799-805
180. McMahon AJ, Lutfy AM. Needle Core Biopsy of a Breast With a Spring-loaded Device. *Br J Surg* 1992; 79: 1042.
181. Cameron JL. *Current Surgical Therapy*. Güncel Cerrahi Tedavi.(8nd ed) Çeviren: Ergüney S, Çiçek Y. Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd.Şti., İstanbul, 609- 10: 2001.
182. Halsted WS. The results of operations for the cure of the cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hospital Bull.* 1894;4:497-555
183. Halsted WS. The result of radical operation for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;46:1-19
184. Fisher B, Redmont C, Fisher ER, et al. The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology and overview of findings. *Cancer* 1980;46:1009-1025
185. Grubbe EH. *X-ray treatment: its origin, birth and early history*. St. Paul MN: Bruce Publishing, 1949
186. McWhirter R. The value of basal mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol* 1948;21:599-610.
187. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13
188. Fisher B, Fisher ER. Transmigration of lymph nodes by tumor cells. *Science* 1966;152:1397-1398.
189. Fisher B, Fisher ER. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122:791-798.
190. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr, DJ, Menard C, Lippman ME, Lichter AS, Altemus RM. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy. The National Cancer Institute randomized trial. *Cancer* 2003; 98:697-702. (PMID: 12910512)
191. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Eng J Med* 1995; 333: 1444-5.

192. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 1143-50.
193. Thorek M. Surgery of the breast. In: *Modern Surgical Technic*, 2nd Ed., Philadelphia: Lippincott JB, 1949
194. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *R Med Chir Soc* 1867;1:244-280.
195. Banks WM. On free removal of mammary cancer with extirpation of the axillary glands as a necessary accompaniment. *BMJ* 1882;2:1138-1141.
196. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38:366-368.
197. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J et al, Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation, *New Engl J Med* 347, 567-75, 2002
198. Veronesi U, Marubinu E, Mariani L, et al, The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer*, 35: 1320-5, 1999
199. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group(EBCTCG), Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365: 1687-1717, 2005
200. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg*. 2004;240:462-68.
201. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW. 3–28 Sentinel Node Skills Verification and Surgeon Performance: Data From a Multicenter Clinical Trial for Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg* 242:593–602, 2005
202. ASCO guideline recommendations for SLNB in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. Lyman GH, 2005; 23:7703-20.
203. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-3827.

204. National Cancer Institute. PDQ Treatment Health Professionals.  
<http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq>.
205. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41.
206. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227–32.
207. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer. *Lancet* 2000;355:1757-1770.
208. Levitt SH: Is there a role for postoperative adjuvant radiation in breast cancer? Beautiful hypothesis versus ugly facts: 1987 Gilbert H. Fletcher Lecture. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:787-796.
209. Ragaz J, Jackson SM, Le N et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer, *N Engl J Med*; 1997;337:956-62.
210. Conzen SD, Grushko TA, Olopade OI. The Molecular Biology of Breast Cancer 8th ed.43:(1); 1595–1605
211. Erdamar, S. Meme Karsinomlarında Histolojik Tipler ve Prognoz, Meme Hastalıkları, Editörler: Ünal G., Ünal H. Nobel Tıp Kitabevleri, 2001;301-305.
212. İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:70 4 Aralık 2006; s. 65 – 71
213. Spatt JS, Donegan WL, Sigestad CP. Epidemiology and Etiology. In Donegan WL, Spratt JS(eds) *Cancer of The Breast*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1995
214. G.C. Zografos, M. Panou, N. Panou . Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent view. *International Journal of Gynecological Cancer* 2004;14 (5), 721–740.
215. Kwong A, Mang OWK, Wong CHN, Chau WW, The Hong Kong Breast Cancer Research Group and Law SCK. Breast Cancer in Hong Kong, Southern China: The First Population-Based Analysis of Epidemiological Characteristics, Stage-Specific, Cancer-Specific, and Disease-Free Survival in Breast Cancer Patients: 1997–2001. *Ann Surg Oncol*. 2011 October; 18(11): 3072–3078.

216. Özmete S. Cerrahi Tedavi Uygulanan Meme Kanserli Hastaların Erken Dönem Sonuçları. Tez Danışmanı Prof. Dr. Alper Akinoğlu, Çukurova Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 2007 Adana
217. Fisher, B., Redmond, C., Poison, R., et al. Eight-year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Lumpectomy without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer, N. Engl. J. Med 1989; 822-28.
218. Fisher, B. Lumpectomy Versus Quadrantectomy for Breast Conservation (A Critical Appraisal), Eur. J. Cancer 1995, 1567-69.
219. Lee HS. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. The Breast vol 14(2), 151-2, 2005.
220. Anderson, J.A., Page, D.L. The Breast. Oxford Textbook of Pathology, Megee, J.O.D., Isacson, P.G., Wright, N.A. Edition Oxford, Oxford University Press 1643-81: 1992.
221. Cotran, R.S., Kumar, V., Robbins, S.L. Robbins Pathologic Basis of Disease 4. th Edition, Philadelphia W.B. Saunders Company 1181-202: 1989.
222. Kozak O., Arslan, İ., Pekcan, M., Alpaslan, F. Meme Kanserinde Konservatif Cerrahi, Meme Hastalıkları Dergisi 1995; 2: 105-108.
223. Verenosi, U., Salvadori, B., Luini, A., et al.: Conservative Treatment of Early Breast Cancer: Long-Term Results of 1232 Cases Treated with Quadrantectomy, Axillary Dissection and Radiotherapy, Ann. Surg 1990; 211: 250-59.
224. Dalay N. Meme kanserinin biyolojik özellikleri Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitapevi, 2003; 34-71.
225. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 1029-35.
226. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. Cancer 1990; 66: 331-40.
227. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, et al. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. Arch Surg 1992; 127: 910-5.
228. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989;63: 181-187.



229. McReady DR, Hortobagay GN, Kau SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arc Surg* 1989;124:21-25
230. Nouh Mohamad A. et al: Lymph Node Metastasis in Breast Carcinoma: Clinicopathologic Correlations in 3747 Patients. *Journal of the Egyptian national Cancer Inst.* 2004;50-56,
231. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-87.
232. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15.
233. Kopans DB. Updated results of the trials of screening mammography. *Surg Clin North Am* 1997;6:233.
234. Breen N, Kessler L: Changes in the use of screening. *Am J Public Health* 1994;84:62,
235. Cady B. New era in breast cancer. *Surg Clin North Am* 1997;6:195-202.
236. Saez RA, Clark GM, McGuire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5: 99-102.
237. Wilson FJ, Cox JD. Definitive, adjuvant, palliative radiation therapy in mammary cancer. In Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*. Philadelphia: WB Saunders, 1995;p505-518. 82. Özman i, Saydam S, Bektaer C. Meme kanseri cerrahisinde seroma problemi. *Ulusal Cerrahi*
238. Group EBCTC. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-1455.
239. Morris AD, Morris RD, Wilson JF et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3:6-12.
240. Freedman GM, Li T, Anderson PR, et al. Health States of women after conservative surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121: 519-526.
241. Bai T, Luoh SW. GRB-7 facilitates HER-2/Neu-mediated signal transduction and tumor formation. *Carcinogenesis* 2008; 29(3): 473-479.
242. Tavansol F. *Pathology of the breast*. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange 52-3: 1999.

243. Jakesz R, Reiner A, Bieglmaier C, et al. Tumor histology and steroid receptors in breast carcinoma. *Oncologic* 1981; 4: 73-8.
244. Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, Vachon C and Tamimi RM. Mammographic Breast Density and Subsequent Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women According to Tumor Characteristics. *Oxford Journals, Medicine, JNCI J Natl Cancer Inst, Volume 103 Issue 15, Pp. 1179-1189.*
245. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD and Hankinson SE. Risk Factors for Breast Cancer According to Estrogen and Progesterone Receptor Status. *Oxford Journals Medicine, JNCI J Natl Cancer Inst, Volume 96, Issue 3, Pp. 218-228.*
246. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA. Studies of the HER-2 / neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707- 12. (PMID: 2470152) [CrossRef]
247. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82. (PMID: 3798106) [CrossRef]
248. Bozzetti C, Nizzoli R, Guazzi A, Flora M, Bassano C, Crafa P, et al. HER-2/neu amplification detected by fluorescence in situ hybridization in fine needle aspirates from primary breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 1398- 403. (PMID: 12196365) [CrossRef]
249. Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1936-42. (PMID: 8105035)
250. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-45. (PMID: 17159189) [CrossRef]
251. Hanna WM, Kahn HJ, Pienkowska M, Blondal J, Seth A, Marks A. Defining a test for HER-2/neu evaluation in breast cancer in the diagnostic setting. *Mod Pathol* 2001; 14: 677-85. (PMID: 11455000) [CrossRef]
252. Walker RA, Campeljohann RS. Comparison of monoclonal antibody Ki-67 reactivity with grade and DNA flow cytometry of breast carcinomas. *Br J Cancer* 1988; 57: 281.

253. Brown RW, Allred DC, et al. Prognostic significance and clinical- pathological correlations of cell cycle kinetics measured by Ki-67 immunocytochemistry in axillary node- negative carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16: 191.
254. Betta PG, Robutti F, Pilato FP, et al. Correlation of proliferation activity with pathological features in breast carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10: 433-437.
255. Bouzubar N, Walker KJ, Griffiths K, et al. Ki-67 immunostaining in primary breast cancer: pathological and clinical associations. *Br J Cancer* 1989; 59: 943-947.
256. Wrba F, Chott A, Reiner A, et al. Ki-67 immunoreactivity in breast carcinomas in relation to transferrin receptor expression, estrogen receptor status and morphological criteria. An immunohistochemical study. *Oncology* 1989; 46: 255-259.
257. Şahin AA, Ro JY, Block MB, et al. Ki-67 immunostaining in node-negative Stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis. *Cancer* 1991; 68: 549-557.
258. Veronese SM, Gambacorta M. Detection of Ki-67 proliferation rate in breast cancer. Correlation with clinical and pathologic features. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 30-34.176
259. Campani D, De-Negri F, Fabri R, et al. Estrogen, progesterone receptors and proliferating activity evaluated by immunocytochemistry in breast cancer. *Int J Biol Markers* 1991; 6: 144-150.
260. Di-Stefano D, Mingazzini PL, Scuochi L, et al. A comparative study of histopathology, hormone receptors, peanut lectin binding, Ki 67 immunostaining, and nucleolar organizer region-associated proteins in human breast cancer. *Cancer* 1991; 67; 463-471.
261. Lee AK, Wiley B, Loda M, et al. DNA ploidy, proliferation and neu-oncogene protein overexpression in breast carcinoma. *Mod Pathol* 1992; 5: 61-67.
262. Barbareschi M, Leonardi E, Mauri FA, et al. p53 and c-erbB-2 protein expression in breast carcinomas. An immunohistochemical study including correlation with receptor status, proliferating markers, and clinical stage in human breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 408-418.
263. Nicholson RI, McClelland RA, Finlay P, et al. Relationship between EGF-R, c-erbB-2 protein expression and Ki-67 immunostaining in breast cancer and hormone sensitivity. *Br J Cancer* 1993; 29 A: 1018-1023.
264. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, et al. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3926-3931.

- 265.** Trihia H, Murray S, Price K, et al. International Breast Cancer Study Group. Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors-a surrogate marker? *Cancer* 2003 Mar 1; 97 (5): 1321-31.
- 266.** Dalquen P, Baschiera B, et al. MIB-1 (Ki-67) immunostaining of breast cancer cells in cytologic smears. *Açta Cytol* 1997 Mar- Apr; 41 (2): 229-237.
- 267.** Ljung BM, Chew K, et al. Fine needle aspiration techniques for the characterization of breast cancers. *Cancer* 1994 Aug 1; 74 (3 suppl): 1000-1005.
- 268.** E.C Inwald ve ark. *Breast Cancer Res treat*(2013) 139:539-552

