

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI

LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE METASTATİK LENF NODU ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

DR. SAMİ BENLİ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI

**LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE METASTATİK
LENF NODU ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. SAMİ BENLİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

PROF.DR. MEHMET SERDAR SAYDAM

ÖNSÖZ

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi, deneyim ve vakitlerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen, sabır ve hoşgörülerini ile beni daima iyi bir hekim olmaya teşvik eden başta sayın Ana Bilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. İbrahim Astarciöğlü olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr. Seymen Bora, Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Cem Terzi, Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor, Prof. Dr. Koray Atila, Prof. Dr. Tarkan Ünek, Prof. Dr. A. Emre Canda Prof. Dr. Ali İbrahim Sevinç, Yrd. Doç. Dr. Mücahit Özbilgin ve Uzm. Dr. Tufan Egeli, Uzm. Dr. Z. Serhan Derici, Uzm. Dr. Cihan Ağalar, Uzm. Dr. Tayfun Bişgin'e ; ihtisasım boyunca haftada ortalama 100 saat birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve serviste görevli tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, gece nöbetlerinde aynı amaç uğruna çalıştığımız acil servis ve anestezi bölümü asistanlarına teşekkür ederim

Tezimin hazırlanmasında fikir aşamasından basım aşamasına dek kıymetli yardımlarını benden esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Serdar Saydam'a, eğitim danışmanım Prof. Dr. Selman Sökmen'e, Uzm. Dr. Süleyman Aksoy'a ayrıca teşekkürü borç bilirim.

Son olarak bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini esirgemeyen annem, babam kız kardeşlerim ve erkek kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER	sayfa
TABLolar	II
GRAFİKLER	III
RESİMLER	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
3.MEME KANSERİ	6
4.HASTALAR VE YÖNTEM	34
5.BULGULAR	36
6.TARTIŞMA	46
7.KAYNAKLAR	50
8.ETİK KURUL ONAYI	56

TABLolar:

Tablo 1: meme kanserinde risk değerlendirme formu

Tablo 2: BIRADS sınıflaması

Tablo 3: TNM sınıflamasına göre evreleme

Tablo 4: karakteristik hasta bilgileri

Tablo 5: Patolojik bulgular

Tablo 6: histolojik tümör tipleri ve oranları

Tablo 7 : lenf nodu sayıları ve oranları

Tablo 8: LNO ya göre yüzdeler ve sağkalımlar

Tablo 9: TNM ye göre yüzdeler ve sağkalımlar



GRAFİKLER

Grafik 1: Farklı BIRADS gruplarındaki hastaların survi

Grafik 2: Operasyon şekline göre hasta survileri

Grafik 3: Lenf nod oranlarına göre survi

Grafik 4: Lenf nod sayılarına göre survi (TNM)

Grafik 5 : Metastaz durumunun sağ kalıma etkisi



RESİMLER

Resim 1 :İğne işaretli meme biyopsisi

Resim 2 : MRM sonrası görünüm



KISALTMALAR

LNR : Lenf nod oranı

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi

LH: Luteinleştirici hormon

FSH : Folikul stimüle edici hormon

DHEA : Dehidroepiandrosteron

HRT :Hormon replasman tedavisi

BRCA1: Meme kanseri etkilenen gen 1

BRCA2: Meme kanseri etkilenen gen 2

IGF -1: İnsilun benzeri büyüme faktörü -1

LCIS: Lobuler karsinoma in situ

DCIS: Duktal karsinoma in situ

MRI: Manyetik rezonans imaging

İİABX: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System

PCNA: Proliferating cell nukleer antigen

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

EGFr: Epitelyal growth faktör reseptörü

IHK: İmmunohistokimya

RT-PCR: Reverse transkriptaz polimeraz chain reaction

SLN: Sentinel lenf nodu

ALND: Aksiller lenf nodu disseksiyonu

LNO: Lenf nodu oranı

MKC : Meme koruyucu cerrahi

ÖZET

Meme kanseri kadınlar arasında en çok tanı konulan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada gelmektedir. Aksiller lenf nodu tutulumu en önemli klinik prognostik faktörlerden olmasının yanında tutulan aksiller lenf nodu sayısı hastanın tedavisine şekil veren en önemli belirteçlerdendir. AJCC sınıflandırma sistemine göre ;1-3 lenf nodu tutulumu N1, 4-9 lenf nodu tutulumu N2, 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu N3 olarak sınıflandırılmaktadır. TNM evresine göre çıkarılan toplam lenf nodu sayısı evreleme sisteminde yer almamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmaların da gösterdiği üzere çıkarılan toplam lenf nodu sayısında evreleme sistemine dahil edilmesi gerekliliği düşünülmektedir. Bu yüzden lenf nodu oranı yeni prognostik faktör olarak düşünülmektedir. Lenf nodu oranı da metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan toplam lenf nodu sayısına bölünmesiyle oluşmaktadır.

Bu çalışmanın amacı hastaliksız yaşam süresini değerlendirmede lenf nodu oranının TNM evreleme sistemin N bölümüyle karşılaştırıldığında prognostik olarak daha anlamlı olduğudur. Bu çalışmada merkezimizde (9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Meme Endokrin Birimi) referans merkez olarak 2006-2016 yılları arasında lokal ileri evre meme kanseri nedeniyle opere edilen neoadjuvan tedavi almayan 348 hasta değerlendirilmiş olup metastatik lenf nod oranının toplam lenf nodu sayısına oranının TNM evrelemesinden hastalığın prognozu açısından daha önemli bilgiler vereceği desteklemektedir.

Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmada 9 Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde 2006-2016 yılları arasında invaziv meme kanseri nedeniyle aksiller disseksiyon yapılan 348 hasta değerlendirilmiştir. Hasta kayıtlarına hasta bilgi yönetim sistemi, patoloji, radyoloji ve genel cerrahi arşivlerinden ulaşılmıştır. Çalışmaya tanı sırasında uzak metastazı olan, hasta kayıtlarına net ulaşılamayan, neoadjuvan tedavi alan hastalar dahil edilmemiştir.

Bütün hasta verileri ve optimal lenf nod oranları IBM SPSS 22 versiyonu kullanılarak çalışılmıştır. Lenf nod oranları düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (düşük, ≤ 0.20 ; orta, $0.21-0.65$; yüksek, >0.65). Kaplan-Meier eğrisi

kullanılarak hastaliksız yaşam süresi hesaplanmış olup Long-Rank ile de karşılaştırması yapılmıştır.

Bulgular

Optimal lenf nod oran sınırları düşük, ≤ 0.20 ; orta 0.21-0.65; ve yüksek risk grupları olarak sınıflandırılmışlardır , > 0.65 , ve ortalama yaşam süreleri bu gruplar arasında sırayla 84.9 %, 82.3%, 62.2% şeklinde analiz edilmiştir P < .001. ayrıca sayı olarak metastatik lenf nod sayısında ortalama yaşam süresi üzerine etkisi mevcuttur. Ortalama yaşam süreleri 1-3, 4-9, 10 ve üzeri; 86.1%, 80.1% 63.2 şeklindedir P < .001.

Sonuç

Lenf nod oranı klasik klinikopatolojik faktörlerden bağımsız olarak aksiller tutulumu olan hastalarda önemli bir prognostik faktördür. Güncel kabul gören evreleme sistemine ek olarak lenf nod oranı evrelemeye eklenmelidir.

Anahtar kelimeler

Meme kanseri, lenf nod oranı, prognostik faktör, hastaliksız sağ kalım

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy, accounting for over a million cases each year. It is also the leading cause of cancer death in women World wide. Most important prognostic factor in breast cancer is axillary lymph nodes status that the number of involved nodes has been incorporated into routine clinical decision making. Committee on Cancer (AJCC) staging system, patients with different positive ALNS have been classified as various pN disease (pN0: zero positive node, pN1: 1–3 positive nodes, pN2: 4-9 positive nodes and pN3: ≥ 10).

Recently, however, a few studies have suggested that, not only the number of positive nodes but also the total number of lymph nodes removed should be taken into consideration. Therefore, a new prognostic factor of lymph node ratio (LNR), which was defined as the ratio of the number of positive to total removed lymph nodes.

The purpose of our study was to investigate whether the lymph node ratio (LNR) is a better prognostic factor in predicting disease-free survival (DFS) for breast cancer patients as compared with pN staging. The analysis was based on 348 breast cancer patients who had underwent axillary lymph node dissection between 2006 and 2016 in 9 Eylul University Department of General Surgery.

Patients and Method

This study population consisted of 348 female patients who were confirmed to have the diagnosis of nonmetastatic primary invasive breast cancer and have underwent axillary lymph nodes dissection at 9 Eylül University Hospital from 2006 to 2016. we used medical records and tumor registry information to collect data on these patients. Patients were excluded from this study who (1) had distant metastases at diagnosis; (2) had incomplete pathological data entries; (3) underwent neoadjuvant treatment.

The optimal cutoff points of LNR were determined by IBM SPSS Statistic 22. Patients were divided into 3 LNR risk groups (low, ≤ 0.20 ; intermediate, 0.21-0.65; and high,

>0.65). Kaplan-Meier survival analysis and Long Rank were performed. In order to evaluate whether LNR was associated with overall survival (OS).

Results

Optimal cutoff points classified patients into low, ≤ 0.20 ; intermediate, 0.21-0.65; and high risk groups, > 0.65 , corresponding to disease free survival rates of 84.9 %, 82.3%, 62.2% respectively $P < .001$. The number of positive lymph nodes correlated with overall survival. OS 86.1%, 80.1% and 63.2% for patient with 1-3, 4-9 and 10 or more positive lymph nodes respectively $P < .001$. In the multivariable analysis, the risk of death increased with increasing LNR $P < .001$.

Conclusion:

The LNR has an important prognostic value in node-positive patients, independent of traditional clinicopathological factors. LNR should be added as an independent prognostic variable to the current staging system.

Key Words

Breast cancer, lymph node ratio, prognostic factors, disease free survival

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, kadınlar arasında dünyada en çok tanı konulan kanserdir. Ayrıca kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Meme kanserinde aksiller lenf nod tutulumu ve tutulan aksiller lenf nod sayısı önemli prognostik faktörlerdendir (1, 2).

AJCC (American Joint Committie on Cancer) 8. baskı evrelemesine göre TNM sınıflaması kullanılmaktadır. TNM sınıflamasında metastatik lenf nodu sayısına göre üç gruba ayrılır.

pN1: 1–3 pozitif lenf nodu, pN2: 4-9 pozitif nodu ve pN3: ≥ 10 lenf nodu şeklindedir. TNM evrelemesinde disseke edilen toplam lenf nodu sayısı hesaba katılmamaktadır. AJCC aksiller bölgenin değerlendirilmesi için en az 6 lenf nodu disseke edilmesi gerektiğini önerse de genel görüş olarak doğru aksiller evreleme için en az 10 lenf nodu disseke edilmelidir. Metastatik aksiller lenf nodu sayısının artışı tümör çapından bağımsız olarak ortalama yaşam süresinin azalmasıyla ilişkilidir. Son zamanlarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre sadece metastatik olarak tutulan lenf nodların dan ziyade çıkarılan tüm lenf nodlarının hesaba katılması gerekliliği düşünülmektedir. Bu yüzden TNM evresindeki N kategorisinin yanında yeni bir prognostik faktör olan lenf nod oranı (LNO) gündeme gelmektedir. Lenf nod oranı ise metastatik lenf nodlarının, eksize edilen tüm lenf nodlarına olan oranıdır. Lenf nodu oranı hem prognostik olarak değer taşımasının yanısıra disseksiyon şekli, cerrahın deneyimi, patoloğun deneyimi ve merkezin deneyimi gibi faktörleride değerlendirmemize olanak sağlamaktadır. Bu bağlamda opere edilen hastalarda metastatik lenf nodu sayısı aynı olsada toplam disseke edilen lenf nodu sayısı farklı olacaktır. Eksik yapılan bu disseksiyon şekli hastanın tedavisine ve prognozuna yansiyacaktır. Günlük pratikte lenf nodu incelemesinin heterojen olması dolayısıyla TNM ye alternatif olarak lenf nod oranı gündeme gelmiştir (3). Bazı çalışmalarda metastatik lenf nodu sayısından ziyade lenf nod oranının prognostik açıdan daha anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Lenf nodu oranının prognostik önemi kolorektal kanserlerde dahil olmak üzere çoğu kanserde gösterilmiştir (4,5,6).

Son çalışmalarda da gösterildiği üzere lenf nodu oranının sınır aralıkları çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bazı yazarlar lenf nodu oranını düşük risk ve yüksek risk olarak ikiye ayırmalarına rağmen bazı yazarlar ise düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflamaktadır. Vinh-Hung et al. 1829 nod pozitif hastada yaptığı çalışmalarında hastaların lenf nodu oranını düşük, orta ve yüksek riskli olarak ayırmaktadır ve düşük risk olarak lenf nodu oranı < 0.20 , orta risk olarak lenf nodu oranı $0.21-0.65$ arası ve yüksek riskli grubu ise > 0.65 olarak sınıflandırmıştır (7). Bununla birlikte lenf nodu oranının sınırları geniş hasta gruplarında çalışılmamıştır. Aynı zamanda bazı sınıflandırmalar arasında çelişki bulunmaktadır. Ibrahim ve arkadaşlarının tarafından bildirilen kohort çalışması $0.21-0.65$ ve >0.65 lenf nod oranı ortalama yaşam süresini etkilemezken; Dings ve arkadaşlarının, Ahn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında $0.21-0.65$ ve >0.65 lenf nod oranı ikisi de ortalama yaşam süresini kısaltmaktadır (8,9) . Chagpar ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada lenf nodu oranı $0.21-0.65$ ortalama yaşam süresini etkilemezken, >0.65 lenf nod oranı ortalama yaşam süresini azaltmaktadır (10).

Her ne kadar birçok çalışmada lenf nodu oranının prognostik önemi belirtilmiş olsa da pozitif lenf nodu oranını güncel pN evresine alternatif olarak gösteren formal bir öneri bulunmamaktadır (11). Bu yüzden yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı değişik lenf oranı gruplarının geniş hasta gruplarında çalışılması gerekmektedir.

Bu çalışmada meme kanseri nedeniyle aksiller disseksiyon yapılan neoadjuvan tedavi almayan evre 2 ve evre 3 hastalarda metastatik aksiller lenf nodu sayısının toplam disseke edilen lenf nodu sayısına oranının prognostik açıdan önemi retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Meme kanseri asırlar boyunca cerrahların ilgisini çekmiştir. Milattan önce 3000-2500 yılları arasında Eski Mısır'da bir hekim ve mimar olan İmhotep tarafından yazıldığı tahmin edilen tıbbi bir papirüste meme kanseri ile ilgili ilk kayıtlara rastlanmıştır.

Edwin Smith'in ortaya çıkardığı bu papirüste 9 meme hastası anlatılmaktadır ve bu hastaların hepsi erkektir. Yazar bu hastalık için tedavisi yoktur ibaresini kullanmıştır. Birinci yüzyıla kadar meme kanseri hakkında birkaç referansa daha rastlanmıştır. De medicina' da Celcus meme kanseri hakkında şu ifadeleri kullanmıştır: cacoethes (erken kanser) dışında hiçbir çıkarılamaz. Diğerleri hakkında her tedavi yöntemi denenmiştir. Ameliyat ne kadar vahşileşirse kanser daha hızlı büyür (12).

Hipokrat kanlı meme başı akıntısı ile gelen meme kanserli bir hastayı da tanımlamış, menopoz ve meme kanserinin ilişkili olabileceğini belirtmiştir (13).

İkinci yüzyılda Galen klinik izlenimlerini yazmıştır: sık sık memenin içerisinde yengeç hayvanına benzeyen bir tümör gördük. Tıpkı yengecin gövdesindeki bacaklar olduğu gibi bu hastalıkta da tümörün etrafından kenara doğru büyüyen damarlar yengeci andırmaktadır. Bu hastalığı sıklıkla başlangıç aşamasındayken tedavi edebildik ancak büyük boyuta ulaştıktan sonra kimse tedavi edemedi. Tüm ameliyatlarda tümörün etrafındaki dokuyla birlikte çıkarılmaya çalışılmıştır (14).

Tıbbın Galenik sistemine göre kanser, siyah safranın fazlalığına bağlıdır, vücudun bir kısmında bulunan bir yapının çıkarılması hastalığı düzeltmez. Galen tarafından tanımlanan teoriler tıbbi rönosans dönemine kadar etkilemektedir.

İskenderiyeli cerrah Leonides milattan sonra 2. yüzyılda tarihte ilk defa meme kanserini mastektomi ve aksiller küraj ile tedavi eden hekimidir (15). 1757'de Henri LeDran'ın meme kanserinin bölgesel bir hastalık olduğu ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebileceği esasına dayanan tezi yayınlanmıştır. W.Fabry ve J.Schultes 16.yüzyılın sonlarında yazdıkları kitaplarda meme ameliyatının bütün teknik safhalarını detaylı bir

şekilde anlatmışlardır. J.L.Petit, B.Perilhe ve R.Wiseman memeyi, aksiller lenf bezlerini ve pektoral kası birlikte çıkaran ve yarayı primer olarak kapatan ilk cerrahlardır.

W.S.Halsted 1894'de Baltimore Johns Hopkins Hastahanesi'nde radikal mastektomileri (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.

Londra'da D.H.Patey ve R.S.Handley,"pektoralis major kası tümör tarafından istila edilmedikçe çıkarılmamalı" tezini ortaya atmış ve modifiye radikal mastektomi (MRM) tekniğini geliştirmiştir. Böylece RM'nin neden olduğu büyük deformitelerin kısmen de olsa önüne geçilmiştir.

Guiliano 1994'de meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu (SLN) biopsisinin sonuçlarını ve tekniği yayınlamış, bu tarihten sonra pek çok merkez SLN biopsisi yapmaya başlamıştır (13)(15).

Meme kanseri tedavisinde köşe taşları:

1882: William Halsted, ilk radikal mastektomiyi yapmıştır. Bu ameliyat 20. Yüzyıla kadar meme kanseri tedavisinde standart ameliyat olmuştur.

1895: meme kanseri tanısında X ışını kullanılarak ilk mammografi çekilmiştir.

1898: Marie ve Pierre Curie radyoaktif elementlerden radyum ve polonyumu keşfetmiştir. Kısa zaman sonra radyum kanser tedavisinde kullanılmıştır.

1937: Cerrahiye ek olarak radyoterapi meme kanseri tedavisinde kullanılmıştır.

1978: Tamoksifen FDA tarafından meme kanseri tedavisinde onaylanmıştır.

1984: HER2'nin meme kanserinin kötü seyreden şekliyle alakalı olduğu anlaşıldı.

1995: Bilim adamları tümör baskılayıcı gen BRCA 1 VE BRCA 2 kolonlamışlardır.

1996: FDA, meme kanseri tedavisinde anastrozol u onaylamıştır.

1998: FDA, meme kanseri tedavisinde Transtuzumab' ı onaylamıştır.

2006: Postmenopozal yüksek riskli kadınlarda Raloxifene'in meme kanseri riskini azalttığı tespit edilmiştir.



3. MEME KANSERİ

Tüm dünyada meme kanseri en çok tanı alan kanserdir ve her yıl bir milyonun üzerinde hastaya meme kanseri nedeniyle tanı konulmaktadır. Meme kanseri kadınlar arasında kansere bağlı ölümler arasında ikinci sıradadır (16).

3.1. Meme Kanseri İçin Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür: (17)

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menapoz yaşı, laktasyon, infertilite, dü-şük yapma)
3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)
5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi [BMI])

BRCA Mutasyonları

BRCA-1

Meme kanserlerinin %5-10'unda değişen penetransda otozomal dominant kalıtsal gösteren BRCA-1 ve BRCA-2 gibi germline mutasyonlar yol açar. BRCA-1 kromozom 17 üzerindedir. Hem BRCA-1 hem de BRCA-2 tümör baskılayıcı genler olarak işlev görürler ve kanserin başlaması için her iki gende de allel kaybı olması gereklidir. Bu genin izole edilmesinden bu yana elde edilen bu veriler bu genin transkripsiyonda, hücre bölünmesi kontrolünde ve DNA hasar onarım sisteminde görevli olduğu anlaşılmıştır. BRCA-1 geninde 500 den fazla varyasyon saptanmıştır. BRCA-1 deki germline mutasyonların meme kanserlerinin %45 'inde over kanserlerinin % 80' inde predispozan faktör olduğu anlaşılmıştır. Kadın mutasyon taşıyıcılarında %90 a varan meme kanseri %45 e varan over kanseri gelişme riski bulunmaktadır. Genel olarak

bu gen ile ilişkili kanserler invaziv duktal kanserlerdir ve iyi diferansiye değillerdir, hormon reseptör negatiftirler. BRCA-1 ile ilgili meme kanserlerinde, sporadik olgularla karşılaştırıldığında erken yaşta başlama tek taraflı meme kanseri riskinin yüksek olması ve etkilenen bazı kişilerde eşlik eden over kanseri kolon kanseri ve prostat kanseri gibi ayırt edici klinik özellikler vardır (18,19,20).

BRCA-2

BRCA-2 kromozom 13q üzerindedir. BRCA-2'nin biyolojik işlevi net olarak tanımlanmamıştır ancak BRCA -1 gibi DNA hasar onarım yollarında rol oynadığı düşünülmektedir. BRCA-2 de bugüne kadar 250 kadar mutasyon bildirilmiştir. BRCA-2 mutasyonu taşıyan kadınlarda meme kanseri riski %85'e yakındır ayrıca over kanseri gelişme riski de %20 ye yakındır. BRCA-2 taşıyan erkeklerde yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %62'ya kadar ulaşmaktadır ve bu normal popülasyonun 100 katıdır. BRCA-2 taşıyan ailelerde meme kanseri otozomal dominant olarak kalıtılır. Taşıyıcıların çocuklarının yaklaşık %50'si bu özelliği alır. BRCA-2 ile ilgili meme kanserleri BRCA-1 den farklı olarak iyi diferansiye ve hormon reseptör pozitif invaziv duktal karsinomlardır (18,19,20).

BRCA Mutasyon Testleri

Aşağıdaki maddelerden birisinin varlığı BRCA1/BRCA2 testi için endikasyon oluşturur (21):

1. Ailede BRCA1/BRCA2 mutasyonu olan birey varlığı
2. Meme kanseri olan hastada aşağıdakilerden bir ya da fazlasının varlığı
 - a. 45 yaş ve altında tanı almış olmak
 - b. 50 yaş altında tanı almış olmak ve ailede en az bir yakın akrabasının 50 yaş altında meme kanseri ve/veya over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser olması
 - c. Kişide biri 50 yaş ve altında olmak üzere iki primer meme kanseri varlığı

d. Herhangi bir yaşta tanı almış olmak ve ailede en az iki yakın akrabanın herhangi bir yaşta meme kanseri ve/veya over/ fallop tüpü/primer peritoneal kanser olması

e. Ailede meme kanseri olan 1. 2. ve 3. derece erkek akraba öyküsü

f. Kendisinde over/fallop tüpü/primer peritoneal kanseri varlığı

3. Erkek meme kanseri olgusu

4. Over/fallop tüpü/primer peritoneal kanseri olgusu

5. Yukarıdaki koşulları taşıyan bir 1. 2. ve 3. derece akraba varlığı

BRCA 1 VE BRCA 2 taşıyıcılarında risk yaklaşım stratejileri şunlardır:

- Profilaktik mastektomi ve rekonstrüksiyon
- Profilaktik ooferektomi ve hormon replasman tedavisi
- Meme ve over kanserine yönelik yoğun tarama programı
- Kemoprevensiyon

Meme dokusunun alınması BRCA 1 ve BRCA 2 taşıyıcılarında meme kanseri gelişme olasılığını azaltsa da tüm meme dokusu çıkarılmadığı için riski sıfıra indirmez.

Mutasyon saptanan hastalarda tekrar yaşam boyu risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Mutasyonun varlığının %100 kanser olacağı ya da mutasyonun çıkmamasının kanser olmayacağı anlamına gelmediği hastaya açıklanmalıdır. Bu sonuç hastaya artmış/azalmış risk olarak yaşlılarına göre kıyaslanarak sayısal olarak verilmelidir. Mutasyon taşıyıcılarının takibinde risk azaltıcı yaklaşımlar hakkında hastalara bilgi verilmelidir. Tüm bu bilgiler danışmanlık raporunda yazılı olarak hastaya sunulmalıdır. Özellikle birinci derece yakınları için mutasyonu taşıma riski raporda yer almalıdır.

Tablo 1: Meme kanserinde risk değerlendirme formu

Meme Kanseri Risk Değerlendirme Formu	
Risk faktörleri	Puan
Yaş	
30 yaş altı	10
30-40	30
41-50	75
51-60	100
60 yaş üstü	125
Ailesel meme kanseri öyküsü	
Yok	0
Bir hala/teyze ya a büyükanne	50
Anne yada kızkardeş	100
Anne ve kızkardeş	150
Anne ve iki kızkardeş	200
Kişisel meme kanseri öyküsü	
Meme kanseri yok	0
Meme kanseri var	300
Çocuk doğurma yaşı	
Otuz yaş öncesi ilk doğum	0
Otuz yaş sonrası ilk doğum	25
Çocuk yok	50
Menstrual öykü	
Menstruasyon başlama yaşı 15 ve üstü	15
Menstruasyon başlama yaşı 12-14	25
Menstruasyon başlama yaşı 11 ve altı	50
Beden yapısı	
Zayıf	15
Normal	25
Şişman	50
PUAN KATEGORİ	
200 altı	Düşük risk
201-300	Orta risk
301-400	Yüksek risk
400 ve üstü	En yüksek risk

Gail modeli

Gail ve arkadaşları risk değerlendirme modeli aile öyküsü ve nongenetik faktörlere dayanarak oluşturmuşlardır (22). Bir kadının önümüzdeki beş yıl boyunca ve 90 yaşına kadar bireysel meme kanseri gelişme riskini hesaplamayı sağlar.

Gail modelinde değerlendirilen faktörler;

Kadının şu anki yaşı, menarş yaşı, ilk doğum yaşı, hiç doğum yapmama, meme kanserli birinci derece yakınının sayısı, önceki benign meme biyopsi sayısı, önceki meme biyopsisinde atipik hiperplazi ve ırk.

Ortalama bir Amerikalı kadının 5 yıllık invazif kanser olma riski Gail skoru %0.3, yaşam boyu riski ise %10.1'dir.

Gail modelinde yer almayan risk faktörleri: Aile bireylerinin tanı aldığı yaş, 2. derece yakınlar, alkol alımı, diyabet, fizik aktivite, HRT kullanımı, laktasyon hikayesi, boy, kilo, IGF-1, hormon düzeyi, kemik mineral densitesi, mammografik dansite gibi faktörler Gail modelinde yer almamaktadır.

Gail modelinin kısıtlılıkları ise; meme kanseri başlama yaşını dikkate almamak, baba tarafında güçlü meme kanseri aile öyküsü olan kadınlar için kullanışlı değildir, en önemlisi, zararlı BRCA-1 veya BRCA-2 geni taşıyanlardaki riski öngörmemektedir (23).

Claus modeli

Çok merkezli, toplum temelli, vaka kontrol çalışması olan Kanser ve Steroid Hormon Çalışması'nın (Cancer and Steroid Hormone Study) verileri kullanılarak geliştirilmiştir. Genel olarak, meme kanseri gelişimi bakımından riske sahip olan ailelerde riski tahmin etmek amacıyla kullanılır.

Gail modelinde değerlendirilen faktörlerden; kadının şu anki yaşı, meme kanseri olan birinci ve ikinci derece akraba sayısı, meme kanseri olan birinci ve ikinci derece akrabanın meme kanseri olma yaşını kullanarak hesaplamaktadır. Nonherediter risk faktörleri kapsamaz.

Claus modeli kısıtlılıkları: Üç veya daha fazla akrabası meme kanseri olan kadınlar için kullanıma uygun değildir, çevresel faktörler, davranışlar ya da riski artıran üreme öyküsü olan kadınlar için riski daha düşük hesaplayabilir.

Cuzick–Tyrer modeli

International Breast Cancer Intervention Study (IBIS) verileri kullanılarak oluşturulmuştur. Aile hikayesi, hormonal faktörler, benign meme hastalığı, BRCA mutasyonu ile birlikte düşük geçişli genlere ait değişkenleri hesaplamaya katar 10 yıllık ve hayat boyu meme kanseri riski hesaplanabilir.

BRCAPRO modeli

Parmigiani ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (24). BRCAPRO modeli çoğu alt grupları değerlendiren modellere göre daha iyi bir performans sağlar. BRCA1 ve BRCA-2 mutasyon sıklığının, taşıyıcılarda kanser penetransını ve birinci ve ikinci derece akrabalarda kanser durumu hakkında bilgiler kullanılır.

3.2. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda görülen en fazla alan spesifik kanserdir ve 20- 59 yaş arası kadınlarda kansere bağlı ölümlerin arasında ilk sıradadır. Kadınlardaki yeni tanı konulmuş kanserlerin %29'undan ve kansere bağlı ölümlerin %14'ünden sorumludur. 2013 yılında America'da 234580 meme kanseri tanısı konulmuş ve 40030 hasta meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (25) . Akciğer kanserinin öne geçtiği 1985 yılına kadar meme kanseri kadınlarda kanserle alakalı ölümlerin başlıca nedeniydi. 1970 de bir kadında meme kanseri gelişme riskinin 31 de 1, 1980 de 11 de 1, 2002 de 8 de 1 olduğu hesaplanmıştır. Yeni meme kanseri olgularının insidansı her geçen yıl artmaktadır. Meme kanserindeki bu artış esas olarak 55 yaşın üzerindeki kadınlarda olmuştur. Aynı zamanda bölgesel metastatik hastalık insidansı düşmüş ve meme kanseri mortalitesi azalmıştır. Tüm dünyada meme kanseri açısından farklılıklar bulunmaktadır. Yaş açısından düzeltilmiş meme kanseri

mortalitesi İngiltere ve Galler'de en yüksek iken Güney Kore'de en düşüktür. ABD 'de yaşa göre düzeltilmiş meme kanseri mortalitesi 100000 de 22 olgudur.

3.3. Meme Kanseri Histopatolojisi

Çoğu meme kanseri memenin epitelial elemanlarında gelişir ve karsinom olarak adlandırılır. Meme karsinomu, mikroskopik görünümleri ve tümör davranışları açısından birbirlerinde farklıdır.

İnvaziv meme kanserleri çeşitli histolojik alt gruplara sahiptir. 1992-2001 yılları arasında SEER veritabanı kullanılarak 135157 meme kanseri kadın incelenmiş ve;

- İnvaziv duktal karsinom - % 76
- İnvaziv lobular karsinom - % 8
- Duktal/lobular karsinom - % 7
- Musinöz (kolloid) karsinom - % 2.4
- Tubuler karsinom – % 1.5
- Meduller karsinom - % 1.2
- Papiller karsinom - % 1

olarak tespit edilmiştir (26). Ayrıca %5 den az olarak da metaplastik ve invaziv mikropapiller alt tipleri bulunmaktadır (27).

Duktal karsinoma in situ

Kanser hücreleri bazal membranı invaze edip etmediklerine göre in situ ya da invazivdirler (28). İn situ meme hastalığıyla ilgili olarak Broder'ın yaptığı ilk tanımlamada hücrelerin çevreleyen stromaya invazyonunun olup olmadığı ve doğal duktal alveolar sınırlar içinde kaldığı vurgulanmaktadır.

1960 sonlarında Gallagher ve Martin, tüm meme kesitlerine ilişkin çalışmalarını yayınlamış ve bening meme dokularının in situ kansere sonrada basamaklı bir şekilde invaziv kansere dönüştüğünü tanımlamışlardır. Mamografinin yaygın bir

şekilde kullanılmasından önce meme kanserlerinin tanısı genellikle fizik muayene ile konuluyordu. O yıllarda in situ kanserler tüm kanserlerin %6'sını oluşturmaktaydı. 2 ye 1 oranında LCIS tanısı DCIS'a göre daha sık görülmekteydi. Ancak mamografi taraması popüler hale gelince in situ kanser insidansında 14 kat artış (%45) görüldü. DCIS ' da sınıflandırma şekli tümörün büyüme paternine göre beş gruba ayrılır.

Komodo tip: Etkilenen alanda görülen santral nekrozun görülmesiyle karakteristiktir. Genellikle nekrotik materyal kalsifiktir. Kalsifikasyon mamografide lineer, dallanan şekilde görülür. Tümör hücreleri geniştir ve nükleer polimorfizm görülür. Bazılarında mitotik aktivite belirgin olabilir. Komodo tipte genellikle invazyon daha sık görülür. Aynı zamanda komodo nekrozun derecesi ipsilateral memedeki tedaviden sonraki rekurrensin güçlü prediktörüdür (29).

Kribriform tip: Tümör hücrelerinin stromayı invazade etmeden arka arkaya dizilim göstermesi şeklinde karakteristiktir. Tümör hücreleri genel olarak küçük ve orta boyutta olup uniform ve hiperkromatin nükleusa sahiptir. Mitoz nadirdir ve nekroz genel olarak tek hücrede veya gruplaşmış hücre kümesinde görülür.

Mikropapiller tip: Tümör hücreleri püskül şeklinde ve etkilenen alanda bazal membrana perpendiküler tarzda yerleşir. Mikropapilla fibrovasküler çekirdekten yoksundur. Nükleus hiperkromazi gösterir ve mitoz sık değildir.

Papiller tip: Papiller tipte tümör hücrelerinin lümene doğru yayılımı görülür. Mikropapiller tipin aksine fibrovasküler çekirdek görülür. Papiller DCIS da tümör hücreleri primer olarak tek kistik genişlemiş alan olarak görülür (30).

Solid tip: Diğer tipler kadar net tanımlanmamışlardır. Tümör hücreleri etkilenen bölgeyi tamamen doldurur. Ayrıca tümör hücrelerinde nekroz görülmez. Tümör hücrelerinin boyutu küçük, orta ve büyük olabilir.

Daha az sıklıkla görülen DCIS varyantı ise clinging karsinom ve intraduktal signet ring cell karsinoma ve hipersekretuar dukt karsinomadır (31).

İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv meme kanserlerinin en sık görülen şeklidir ve tüm meme kanserlerinin %70' ini oluştururlar.

Makroskopik patolojik değerlendirmede tümör tipik olarak sert, gri-beyaz renkte çevre dokuya invaze ve irregüler olarak görülür. Mikroskopik olarak tümör hücreleri kord şeklinde değişik oranda gland oluşumu oluşturacak şekilde görülürler. Malign hücreler normal meme dokusunda fibroz yanıtı neden olurlar. Bu reaksiyon tümörün sert ve palpable görülmesine neden olur.

İnvaziv duktal karsinom histolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılır.

İyi diferansiye (grade 1): Tümör hücreleri stromayı invaze ederek gland oluşumu oluştururlar. Çekirdek genellikle uniformdur ve mitotik aktivite görülmez.

Orta diferansiye (grade 2) : Glanduler oluşumlar göstererek stromayı invaze ederler. Nükleer polimorfizm görülür ve orta derece mitotik aktivite görülür.

Kötü diferansiye (grade 3) : Gland oluşumu oluşturmadan meme dokusunun invazyonu şeklinde görülür. Nükleer atipi ve mitotik aktivite görülür.

İnvaziv Lobuler Karsinom

İnvaziv lobuler karsinom ikinci sıklıkla görülen meme kanseridir ve tüm meme kanserlerinin % 5-10'unu oluştururlar.

İnvaziv lobuler kanserin insidansı invaziv duktal karsinoma göre hızlı bir şekilde artmaktadır. Bu artışta postmenoposal hormon replasman tedavisinin büyük önemi olduğu düşünülmektedir.

Bazı infiltratif lobuler karsinomlar makroskopik olarak invaziv duktal karsinom gibi görülürken bazılarında ise herhangi bir kitlesel lezyon görülmez. Bazı pataloglar

invaziv lobuler karsinomu duktal karsinomdan ayırt ederken E-kaderin boyamasının kullanılır.

Bu kanserin histopatolojik özellikleri arasında, yuvarlak nükleuslu küçük hücreler gözle farkedilemeyen nükleuslar ve sınırlı stoplazma bulunması yer alır. Özel boyamalar nükleusun yerini alabilmiş intrastoplazmik müsinin varlığını doğrulayabilir. Başvuru sırasında invaziv lobuler karsinom klinik olarak belirgin olmayan kanserden sınırları iyi belirlenememiş bir kitle veya memeyi tamamen doldurmuş bir lezyon şeklinde görülebilir. Sıklıkla multifokal, multisentrik ve bilateraldir (32). Sinsi büyüme özellikleri ve mamografik özelliklerin silik olması nedeniyle invaziv lobuler kanseri saptamak zor olabilir.

İnvasiv lobuler kanserle kadherin (CDH1) gen mutasyonu arasında ilişki bulunmaktadır. CDH1 gen mutasyonu saptanan diffuz mide kanseri olan hastaların %20-54 arasında invaziv lobuler kanser bulunmaktadır.

Tubuler karsinom

Tüm invaziv meme kanserlerinin %2'sini oluştururlar. Kanser tanısını genelde premenopozal veya erken menepozal kadınların mamografi taraması sonucu %20 sinde tübüler karsinom bildirilmiştir. Küçük büyütmede küçük rastgele dizilmiş tübül hücreleri şeklinde görülürler.

Tübüler karsinomda uzak metastaz nadirdir ve 5 yıllık sağ kalım %100'e yakındır (33).

Müsinöz (kolloid) karsinom

Müsinöz karsinom tüm invaziv kanserlerin %1-2'sinden sorumludur ve genellikle yaşlı insanlarda görülürler. Makroskopik olarak yumuşak ve jelatinöz bir yapıya sahiptirler ve iyi sınırlı olma eğilimindedirler. Bu kanser tipinde mikroskopik olarak düşük dereceli kanser hücre topluluklarının çevrelediği ekstraselüler müsin gölcükleri şeklinde tanımlanırlar. Fibrozisin boyutu değişkenlik gösterir ve şiddetli olduğunda tümör daha sert görülür. Müsinöz karsinomların yaklaşık %66'sında hormon

reseptörleri pozitifdir. Olguların %33'ünde lenf nodu metastazı bulunmaktadır ve 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım sırasıyla %73 ve %59 olarak belirtilmiştir. Müsinöz bileşen nedeniyle kanser hücreleri tüm mikroskopi kesitlerinde görülmeyebilir. Müsinöz karsinom tanısı koyabilmek için birden çok kesitin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Meduller karsinom

Tüm invaziv meme kanserlerinin %4 ünü oluştururlar. BRCA 1 kalıtsal meme kanserinin sık görülen bir fenotipidir. Bu tümörler genelde yumuşak ve hemorojiktir. Büyüklüğündeki hızlı artış nekroz ve kanamaya ikincil olabilir. Fizik muayenede genellikle memenin derinlerine yerleşmiş olduğu görülür. Olguların %20'sinde iki taraflı olduğu bildirilmektedir. Mikroskobik olarak; ağırlıklı olarak lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan yoğun bir lenforetiküler infiltrat varlığı, zor ayırt edilen ve aktif mitoz görülen çekirdek varlığı, duktal ya da alveolar farklılaşmanın olmadığı büyüme paterniyle ayırt edilir. Bu kanserin yaklaşık %50'si DCIS ile birlikte ve kanserin kenarında yerleşirler. %10'dan azında hormon reseptörleri pozitifdir. Nadiren mezenkimal metaplazi ve anaplazi saptanır. Kanserle ilgili yoğun lenfosit yanıt nedeniyle aksillada bening ya da hiperplastik lenf nodlarının ele gelmesiyle yanlış evrelemeye neden olabilir.

Agresif histolojik görünüm olmasına rağmen 5 yıllık sağ kalım invaziv duktal karsinomlardan daha iyidir (34).

Mikropapiller karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom kötü davranışlı meme kanserlerindedir küçük boyutlarda olsa bile lenf nodu metastazı yapma eğilimindedirler (35).

Metaplastik karsinom

İyi sınırlı bir tümördür ve duktal, adenokarsinom, mezankimal ve epitelial kanserlerin kötü diferansiye birleşimidir (36).

Tümördeki squamoz hücre komponenti arttıkça prognoz kötüleşir ve tedaviye yanıt azalır. Bununla birlikte metaplastik karsinom 2000 yılına kadar net olarak tanınmamaktaydı.

Metaplastik kanserle invaziv duktal karsinom karşılaştırmasında; metaplastik kanserde daha az T1 tümör, daha fazla nod negatif tümör, daha fazla kötü differansiye tümör ve daha az östrojen reseptör pozitif tümör tespit edilmiştir.

Kötü prognozu ve tedaviye yanıtının kötülüğü olsada tüm metaplastik kanserler invaziv meme kanseri gibi tedavi edilmektedir (37).

Adenoid kistik karsinom

Çok nadir görülen meme kanseri alt tipidir. Morfolojik olarak tükrük bezlerinin adenoid kistik karsinomlarına benzer. Bu tümörler tümör boyutu büyük olsa bile iyi prognoza sahiptirler ve aksiller lenf nodu metastazı %5 den daha azdır (38).

Histolojik grade tespiti solid alanlarla ilişkilidir ve prognosun değerlendirilmesinde önemli bir faktördür (39).

3.4. Meme Kanseri Tanısı

Meme kanserinde kadınların yaklaşık %30'u memesinde bir kitle hissedebilir. Meme kanserinde daha seyrek belirti ve bulgu veren semptomlar; meme asimetrisi meme başında değişiklik, retraksiyon, akıntı, meme derisinde ülserasyon ve akıntı, koltuk altında kitle ve kas iskelet sistemine ait şikayetlerdir. Ancak meme yakınmalarıyla başvuran kadınların %50 sinde memeye ait patolojiye rastlanmamaktadır.

Görüntüleme teknikleri

Mamografi

Mamografi kuzey amerika'da 1960'dan beri kullanılmaktadır. Deneyimli bir radyolog meme kanserini %10'luk bir yanlış pozitiflik ve %7'lik bir yanlış negatiflik oranıyla saptayabilir. Meme kanseri düşündürülen mamografi bulguları; spikuler uzantıları olan

ve ya olmayan solid kitle, meme dokusunda asimetrik kabalaşma ve mikrokalsifikasyon kümeleridir.

Meme kanseri taraması amacıyla mamografi kullanılmaya başladıktan sonra meme kanseri mortalitesinde %33 lük bir azalma olmuştur.

Tablo 2: BIRADS sınıflaması

Kategori	Açıklama
BIRADS 0	Ek görüntüleme modalitesi ile değerlendirme, eski filmlerle kıyaslama ve/veya kompresyon,magnefikasyon mamogramı gerektirir.
BIRADS 1	Normal Meme Bulguları. Heriki meme simetrik, kitle yapısal distorsiyon veya şüpheli kalsifikasyon içermeyen normal mamografi, ileri inceleme gerekmez.
BIRADS 2	Benign kalsifikasyonlar (vasküler,yağ nekrozu, kist duvar kalsifikasyonu, kalsiyum sütü, sekretuar, cilt kalsifikasyonları), intramammarian lenf nodu, kalsifiye fibroadenom, galaktosel, hamartom, operasyona sekonder yapısal distorsiyon. ileri inceleme gerekmez.
BIRADS 3	Nonkalsifiye solid kitle, fokal asimetri, küme yapma eğiliminde yuvarlak, uniform punktat kalsifikasyonlar. 6 ay sonra tek poz mamogram, ikikez 6 ay ara ile izlenimde değişiklik yoksa rutin takip yapılır. 6 aylık izlemde boyutsal veya biçimsel değişiklik olursa, yüksek riskli olgularda, takipte olmayan yada HRT alacak olgularda ve ileri yaşta ortaya çıkması durumunda biyopsi istenmelidir.
BIRADS 4	Geniş spektrumlu riski (%25-70) olan lezyonlardır.malignite nedeniyle biyopsi yapılmalıdır. a. hafif dereceli şüpheli (amorf, silik, punktat mikrokalsifikasyonlar) b. orta derece şüpheli (heterojen veya pleomorfik, ince yada kaba granüler mikrokalsifikasyonlar) c. yüksek derece şüpheli (irregüler kontur solid kitle, küme yapmış ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar)
BIRADS 5	yüksek olasılıkla malignlezyonlar(spiküle konturlu yüksek dansiteli irregüler kitle, segmenter-lineer dizimli pleomorfik kalsiyum kümesi), biyopsi yapılmalıdır.
BIRADS 6	bilinem malignite, biyopsi yapılmış olgular.

Manyetik rezonans görüntüleme

Meme kanserlerinin büyük çoğunluğu gadolinyum kullanılarak çekilen meme manyetik rezonans görüntülemesinde kontrast verirler (40). Meme kanserinde

sensitivitesi %88-100 arasındadır (41). Bununla birlikte en önemli dezavantajı bazı bening lezyonlarında kontrast vermesidir.

Meme biyopsisi

Mamografik olarak şüpheli palpable lezyonlarda meme biyopsisi yapma zorunluluğu bulunmaktadır. Cerrahi biyopsi perkutan biyopsi yapılmadığı sürece tanı amacıyla kullanılmamalıdır (42).

Meme kanseri tanısı koyabilmek için üç inceleme yapılmalıdır; fizik muayane, mamografi ve biyopsi yöntemleri. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİABX) veya tru cut biyopsisi yapılabilir. Bununla birlikte İİABX iyi bir sitopatolog varlığında yapılmalıdır. Eğer deneyimli sitopatolog yoksa tru cut biyopsi yapılmalıdır. Tru cut biyopsinin diğer avantajı ise yeterli doku çıkarıldığı için hormon reseptör tespit edilmesine olanak sağlamasıdır.

İİABX de veya Tru cut biyopside daha önce tespit edilen bening lezyonlarda klinik ve radyolojik olarak değişiklik olması durumunda lezyon eksize edilmelidir.

3.5. Meme Kanserinde Evreleme ve Biyomarkırlar

Meme kanserinin klinik evrelemesi derinin, meme dokusunun ve lenf nodlarının değerlendirilmesi sonucu olur. Ancak aksiller lenf nodu metastazlarının klinik olarak değerlendirilmesindeki doğruluk payı %33 olarak bildirilmiştir. Mamografi akciğer grafisi ve operasyon sırasında elde edilen bilgilerin sonucunda gerekli evreleme yapılır. Patolojik evre klinik evreleme verileriyle birlikte operasyon sırasında çıkarılan materyalin değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkar.

Meme kanserinde 10-20 yıllık sağ kalım oranlarına ilişkin tek başına en önemli gösterde aksiller lenf nodu tutulumu olup olmamasıdır. Santral ve iç kadrant tümörlerinin büyüklüğüyle orantılı olarak internal mamariyan lenf nodu tutulma sıklığı artmakla birlikte rutin olarak internal mamariyan lenf nodu örnekleme yapılması

önerilmemektedir. Supraklavikular lenf nodlarında klinik ya da patolojik olarak metastatik yayılım gösterilmiş olması sistemik hastalığın göstergesi olsada rutin supraklavikuler ve skalen lenf bezi örnekleme uygun değildir.

Günümüzde hemen her yerde UICC (Union international Contre Cancere) ve AJCC (American Joint Commitee on Cancer) 'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltuk altı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir.

Biyomarkerler

Meme kanseri biyobelirteçleri birkaç tiptir. Risk faktörü biyobelirteçleri, kanser riskinde artış ile ilgili olanlardır. Bunlar ailesel kümelenme ve kalıtsal germline anomalileri, atipik proliferatif meme hastalığı ve mamografide saptanan değişikliklerdir. Exposure biyobelirteçler ise karsinogene maruz kalmanın ölçülmesini de içeren risk faktörleridir.

Proliferasyon göstergeleri

İnsan meme kanseri örneklerinde PCNA (proliferating cell nükleer antijen) ve ki- 67 ekspresyonu, p53 ekspresyonuyla, yüksek S-evre fraksiyonuyla, anöplidiyle, yüksek mitotik indeksle ve yüksek grade ile pozitif ilişki gösterirken, östrojen reseptör içeriğiyle bağlantısı negatiftir (43).

Apoptoz göstergeleri

Programlanmış hücre ölümünde (apoptoz) p53'e bağımlı ya da bağımsız faktörlerle tetiklenmiş olabilecek değişiklikler meme kanserinde önemli prognostik ve prediktif belirteçler olabilirler. Bcl-2 ailesinin üyeleri apaptozun indükleyicisi ve düzenleyicisi arasında yer almaktadır. Bax: bcl-2 oranı ve sonuçta bax-bax hemodimerlerinin ya da apoptozu inhibe eden bax-bcl 2 heterodimerlerinin oluşumu prognostik önemi olan hücre içi düzenleyicileri temsil eder (44).

Angiogenez göstergeleri

Meme kanserinin büyüme ve invazivliği için angiogenez gereklidir. Oksijen ve besin alımı ile endotelial hücrelerle büyüme destekleyen sitokin salgılanmasının da arasında bulunduğu birkaç mekanizmayla kanserin ilerlemesini destekler. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak etkisini indükler. VEGF'in aşırı ekspresyonu mikrodamar yoğunluğunda artış ve nod negatif meme kanserinde yineleme ile ilişkilidir. Mikrodamar yoğunluğunu trombospondin ekspresyonu birleştiren bir angiogenez indeksi geliştirilmiştir. Bu indeks meme kanserinde prognostik ve prediktif olarak önemlidir.

Büyüme faktörü reseptörleri ve büyüme faktörleri

Meme kanserinde EGFr (epitelial growth faktör reseptörü) aşırı ekspresyonu östrojen reseptör negatiflik durumu ve aşırı p53 ekspresyonuyla ilişkilidir. Aynı şekilde meme kanserinde HER2/neu büyüme faktörü reseptörü için IHK (immunohistokimya) membran boyamasındaki artış da aşırı p53 ve Ki-67 ekspresyonu ve östrojen reseptör negatiflik durumuyla ilişkilidir. HER2/neu büyüme faktörü reseptörlerinin EGFr ailesindedir ve burada ligand bağlanması, reseptör tarafından tirozin fosforilasyonu ile ilişkilidir. Tirozin fosforilasyonunu sinyal transdüksiyonu izler ve bu işlemler sonunda hücre bölünme davranışları değişir.

Bu bağlamda HER2/neu reseptörü için özgül bir ligandın olmaması HER2/neu nin diğer EGFr üyelerinin sinyallerini modüle ederek tek başına koreseptör olarak işlev görüyor olabileceğini düşündürmektedir.

Anti HER2/neu tedavisi artık önemli bir meme tedavi ajanıdır.

Primer Tümör (T)

Tx: Değerlendirilemeyen primer tümör

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: İntraduktal karsinom, lobuler karsinoma in situ ve meme dokusuna invazyon göstermeyen paget hastalığı

Tis(DCIS): Duktal karsinoma in situ

Tis(LCIS): Lobüler karsinoma in situ

Tis(Paget): Meme basının paget hastalığı (primer başka tümör yok)

T1: En büyük çapı < 2,0 cm tümör

T1mic: En büyük çapı < 0,1 cm mikroinvaziv tümör

T1a: Tümör çapı > 0,1 cm, ancak < 0,5 cm

T1b: Tümör çapı > 0,5 cm, ancak < 1,0 cm

T1c: Tümör çapı > 1,0 cm, ancak < 2,0 cm

T2: Tümör çapı > 2,0 cm, ancak < 5,0 cm

T3: Tümör çapı > 5,0 cm

T4: Tümör herhangi bir boyutta fakat cilt ya da göğüs duvarında tutulum var.

T4a: Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

T4b: Meme derisinde ödem, ülserasyon

T4c: Hem T4a hem de T4b

T4d: Enflamatuvar karsinom

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Hareketli, aynı taraf level I- II aksiller lenf nodu metastazı

N2: Komşu dokulara ya da birbirine yapışık aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik olarak görülebilen aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında metastaz

N2a: Komşu dokulara ya da birbirlerine yapışık aynı taraf aksiller level I - II lenf nodu metastazı

N2b: Sadece aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak görülebilen metastaz

N3: Aynı taraf infraklavikular lenf nodu metastazı (Level III) veya klinik olarak tespit edilmiş görülebilen Level I – II aksiller lenf nodu metastazı ile aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında metastaz veya supraklavikular lenf nodu metastazı

N3a: Aynı taraf infraklavikular lenf nodu metastazı

N3b: Aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodlarında metastaz

N3c: Aynı taraf supraklavikular lenf nodu metastazı

Patolojik sınıflama (pN)

pNx: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN0(i-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (-)

pN0(i+): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı < 0,2 mm

pN0(mol-): Bölgesel lenf nodu metastazı yok, (Reverse transkriptaz polimeraz chain reaction) RT-PCR (-)

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

pN1mi: Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0,2 mm , < 2,0 mm

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

pN1a: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu, en az bir tanesi 2.0 mm. den büyük

pN1b: Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammarian lenf nodunda mikro ya da makrometastaz

pN1c: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biopside saptanan internal mammarian lenf nodunda mikro ya da makrometastaz

pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak görüntülenebilen tutulum

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm

pN2b: Aksiller tutulum olmaksızın internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak belirgin olan metastaz

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikular (Level III) lenf nodu metastazı; ya da bir ya da daha fazla Level I – II aksiller lenf nodu

metastazı varlığında aynı taraf ipsilateral klinik olarak tespit edilen metastaz, ya da klinik olarak tespit edilmeyen SLN ile tespit edilen makro ya da mikro metastaz ve 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı; veya aynı tarafta supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm veya infraklavikular (Level III) lenf nodu metastazı

pN3b: 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodlarında metastaz varlığında, klinik olarak tespit edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen SLN ile tespit edilen makro ya da mikro metastaz ve 3 ten fazla aksiller lenf nodunda metastaz

pN3c: Aynı tarafta supraklavikular lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz

Mx: Değerlendirilemeyen uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

cM0(i+): Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaza ait semptom ya da işareti olmayan hastada kanda, kemik iliğinde ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm.den büyük olmayan molekuler ya da mikroskopik boyutta depositler.

M1: Uzak metastaz var (45).

Tablo 3: TNM sınıflamasına göre evreleme

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	No	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Her T	N3	M0
Evre IV	Her T	Her N	M1

3.6. Meme Kanseri Tedavisine Genel Bakış

Tanıya yönelik meme biyopsisi yapmadan önce hastayla kanser açısından kuşkulu kitlenin ya da mamografi bulgusunun cerrahi girişim veya radyoterapi ve kemoterapi gerektireceği konusunda hastayı bilgilendirmesi gerekmektedir. Meme kanseri tanısı konulduktan sonra meme hastasına önerilecek tedavi şekli hastalığın evresine göre belirlenir. Tedaviye başlamadan önce hem hasta hemde cerrahın mutlaka planlanan tedavi yönetimi konusunda ortak bir net bakış açısı olmalıdır.

İn situ meme kanseri (evre 0)

Hem LCIS hemde DCIS' ı atipik hiperplaziden ya da invaziv meme kanserinden ayırt etmesi zordur. Tüm olgularda uzman patoloğun görüşü alınması önerilir. İn situ kanserin boyutlarını belirlemek ve karşı memeyi değerlendirmek amacıyla karşı memeye de mamografi yapmak gereklidir. LCIS, invaziv hastalık için bir prekürsörden çok riskde artışı ifade eden bir belirteç olarak kabul edildiğinden günümüz de LCIS tedavisindeki güncel yaklaşım gözlem, kemoprevensiyon ve ya bilateral total mastektomi şeklindedir. Tedavinin hedefi bu hastalarda %25-35 oranında gelişecek invaziv kanseri erken evrede saptamak ya da önlemektir. LCIS'in çıkarılmasının hiçbir yararı yoktur, zira bu hastalık yaygın birşekilde her iki memeyide tutar ve invaziv meme kanseri riski her iki meme içinde eşittir. Risk azaltıcı bir strateji olarak tamoksifen kullanılması LCIS tanısı alan kadınlarda mutlaka dikkate alınmalıdır.

DCIS da yaygın hastalık olduğu zaman (>4 cm veya 2 kadran veya fazlasında hastalık) mastektomi gereklidir. Sınırlı hastalık bulunan hastalarda lumpektomi ve radyoterapi tavsiye edilmektedir. Eğer nonpalpable lezyon tespit edilmişse görüntüleme yöntemleri kullanılarak rezeksiyon yapılmalıdır. DCIS tedavisinde altın standart; meme koruyucu cerrahiye karşı mastektomidir. Mastektomi ile tedavi edilen DCIS'lı hastalarda mortalite ve lokal rekürrens oranı %2'den küçüktür. DCIS'da meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile mastektomiyi karşılaştıran yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur.

Erken evre invaziv meme kanseri (evre 1, 2a ve 2b)

NSABP B-06 çalışmasında evre 1 ve 2 meme kanseri tedavisinde radyoterapi ile birlikte ya da tek başına lumpektomi ile total mastektomi karşılaştırılmıştır. Beş ve sekiz yıllık takip periyotlarında radyoterapi ile birlikte yada tek başına lumpektomi için hastalısız sağ kalım süresi total mastektomi yapılanlarla aynıdır. Ne var ki meme dokusundaki rekürrens insidansı radyoterapi görmeyen hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular evre 1 ve evre 2 meme kanserlerinde lumpektomi ve radyoterapi yapılmasını desteklemektedir (46,47).

Lokal ileri meme kanseri (evre 3a ve 3 b)

Evre 3a ve 3b meme kanseri bulunan kadınlarda ileri evre meme kanserinden bahsedilir. Ancak klinik olarak saptanmış uzak metastaz yoktur. Optimum hastalıksız sağ kalımı elde etmek için bu hastalarının tedavileri cerrahi radyoterapi ve kemoterapi birlikte olmalıdır. Evre 3a hastalığı bulunan kadınlarda cerrahi tedavi genellikle modifiye radikal mastektomi ve ardından adjuvan kemoterapi ve radyoterapi şeklindedir. Adjuvan kemoterapi uzak hastalıksız sağ kalımı etkilerken lokorejyonel rekürrensi önlemek için radyoterapi kullanılır. Seçilmiş evre 3a hastalarda tümörün çapını azaltmak ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak amacıyla neoadjuvan kemoterapi kullanılır. Ameliyat edilemez evre 3a ve 3b hastalarda meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi lokorejyonel kanser yükünü azaltmak ve sonradan lokorejyonel kontrol sağlamak üzere yapılacak ameliyata olanak vermek için uygulanır. Bu koşullarda ameliyatı adjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapi izler.

Uzak metastazlar (evre 4)

Evre 4 meme kanserinin tedavisi şifa sağlamaya yönelik değildir, ancak sağ kalımı uzatabilir ayrıca hastanın yaşam kalitesini artırır (48). Sitotoksik kemoterapi yerine toksisitesi daha düşük hormonal tedaviler tercih edilir. Primer hormon tedavisi için uygun olan adaylar, hormon reseptörü pozitif kadınlar; sadece kemik ya da yumuşak doku metastazı olanlar ve sınırlı ve asemptomatik visseral metastazları olanlardır. Sistemik kemoterapi hormon reseptör negatif dirençli viseral metastazları bulunan yada hormon tedavisine dirençli hastalarda endikedir. Kemik metastazı olan kadınlarda kemoterapiye ve hormono terapiye ek olarak bifosfonatlar düşünülmelidir.

3.7. Meme Kanseri Tedavisinde Cerrahi Teknikler

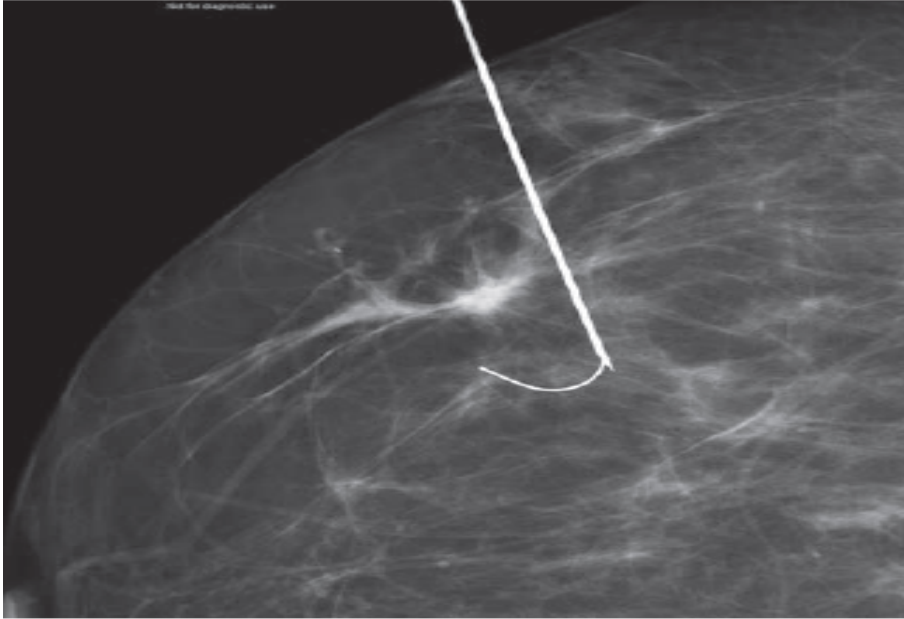
3.7.1. İğne lokalizasyonu ile eksizyonel biyopsi

Eksizyonel biyopsi meme lezyonunun normal meme dokusu sınırına kadar bütünüyle çıkarılmasını ifade eder. Biyopsi doku örneğinin frozen kesit analizi invaziv meme kanseri varlığını doğruladığı zaman cerrahın kesin tedaviye olanak sağlayacak

yazılı onam formu alınmalıdır. Günümüzde palpable lezyonlar için tru-cut önerilen biyopsi metodu olmasına rağmen patolojik ve klinik diskordans olduğu zaman eksizyonel biyopsi tercih edilir. En iyi cerrahi skarlar sirkumferans insizyonla elde edilir. Memenin herhangi bir yerinde olan lezyonları çıkarmak için kullanılan insizyonlar Langer's çizgilerine paralel olmalıdır.

Kuşkulu meme lezyonu eksizyonundan sonra spesmen suturler ve klipler kullanılarak patolojik oryante edilmelidir.

Palpable olmayan lezyonların eksizyonu için çıkarılacak olan lezyonun yeri radyolojik yöntemler kullanılarak işaretlenmelidir ve iğne yardımıyla lezyon çıkarılmalı ve lezyonun tam olarak uygun sınırla çıkarıldığı radyolojik yöntemlerle kontrol edilmelidir.



Resim 1: İğne işaretli meme biyopsisi

3.7.2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Sentinel lenf nodu diseksiyonu genel olarak görüntüleme ve fizik muayene sonucu nod negatif hastalarda aksiller bölgenin değerlendirilmesi için kullanılır (49,50,51,52). T3N0 tümörler içinde doğru sonuç vermeye birlikte bu kadınların %75 inde palpe edilemeyen aksiller lenf nodu metastazı bulunmaktadır. Meme koruyucu tedavinin

mmk n olabilmesi için neoadjuvan tedavi alan kadınlarda sentinal lenf nodu biyopsisi uygulanabilir (53). Bu iŐlem palpe edilebilir lenf nodu varlığında, daha önce aksiller cerrahi geçirenlerde kemoterapi radyoterapi alanarda ve multifokal meme kanserlerinde kontrendikedir.

Sentinal lenf nod hipotesine göre memenin tümör hücreleri öncelikle birkaç lenf noduna metastaz yaparlar. Kanıtların gösterdiğine göre injeksiyon yerine bakılmaksızın tüm memenin lenfatik drenajı ilk önce birkaç lenf noduna olur (54). Bu lenf nodları sentinal lenf nodu olarak adlandırılır ve memenin tüm lenfatik drenajı hakkında bilgi verir.

Sentinal lenf nodu biyopsisi meme kanserinde aksiller durumun değerlendirilmesi için ilk defa Giuliano ve Krag tarafından 1993 ve 1994 yıllarında yapılmıştır (55,56). Birçok alıŐmada SLNB'nin yaklaşık % 5-10 yanlış negatif sonuçla etkili ve kolay uygulanan bir yöntem olduğu gösterilmiştir (57).

3.7.3. Meme Koruyucu Cerrahi

Meme koruyucu tedavi, primer meme kanserinin bir miktar normal görünümlü meme dokusu ile birlikte rezeksiyonuna, adjuvan radyoterapi yapılmasını ve aksiller lenf nodu değerlendirilmesini içerir (58,59). Primer meme kanserinin eksizyonu, segmental rezeksiyon, lumpektomi, parsiyel mastektomi ve tilektomi olarak adlandırılır. Meme koruyucu tedavi evre 1 ve evre 2 meme kanserleri tedavisinde standart tedavidir. Meme koruyucu tedavi mastektomiye göre tercih edilir çünkü takiplerde survi açısından fark bulunmamaktadır (60).

3.7.4. Mastektomi ve Aksiller Diseksiyon

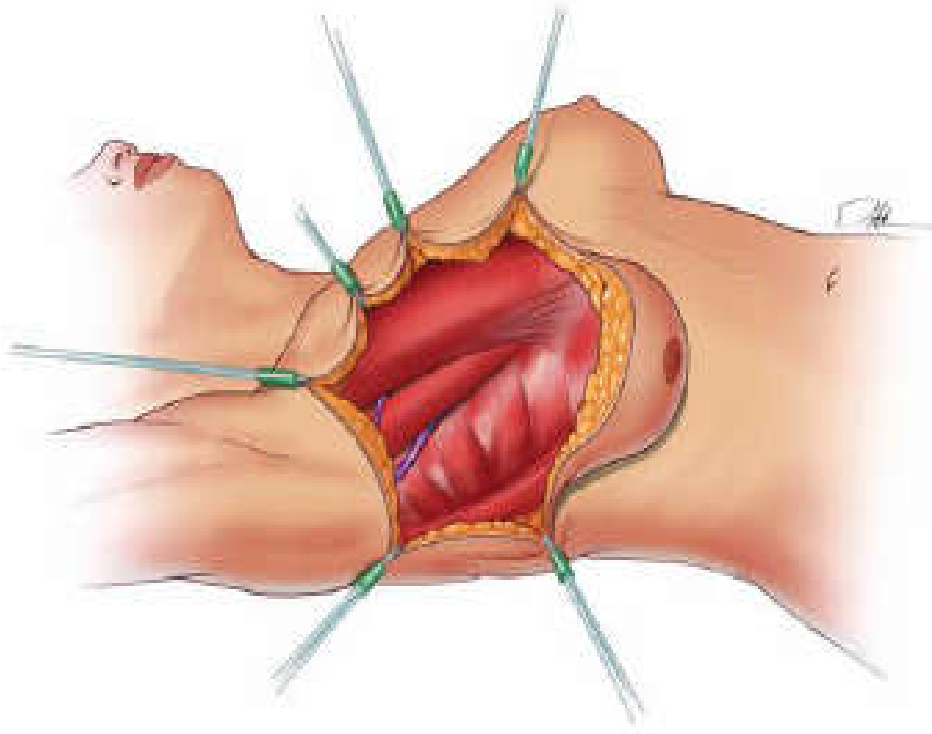
Deri koruyucu mastektomi ile tüm meme dokusu, meme başı aerola kompleksi ve eksize edilen skarların çevresindeki 1 cm lik deri çıkartılır(61,62). T1 T3 kanserlerde deri koruyucu mastektomi uygulandığında rekurrens oranı %2'den azdır. Total mastektomide tüm meme dokusu meme başı aerola kompleksi ve deri çıkartılır. GeniŐletilmiŐ basit mastektomide ise basit mastektomiye ek olarak düzey 1 lenf nodlarıda çıkartılır.

Bir dizi biyolojik ekonomik ve psikolojik nedenlerden dolayı bazı kadınlar memenin korunmasındansa mastektomiyi tercih eder. Kozmetik konusunda fazla kaygısı olmayan hastalar radyoterapinin verdiği rahatsızlıktan kurtardığı için mastektomiye makul tedavi seçeneği olarak görmektedir. Primer meme kanserlerinde yaygın intraduktal komponenti olan kadınlar, ipsilateral memede memenin korunmasından sonra son derece yüksek rekürrens riskini kabu etmek zorunda oldukları için mastektomiye tercih ederler. Subaeroler ve memenin santral bölümünü tutan büyük tümörü olanlar ile multisentrik primer kanseri olan kadınlarda da mastektomi uygulanır.

3.7.5. Modifiye Radikal Mastektomi (mrm)

İlk kez 1948'de Patey ve Dyson tarafından yapılmıştır (63,64). Tüm meme dokusu, m.pektoralis major'un fasyası, m.pektoralis minor ve aksiller lenf dokusu çıkarılır. Auchincloss ve Madden m.pektoralis minor'u bırakarak bu yöntemi modifiye etmişlerdi. Modifiye radikal mstektomi de düzey 1 ve 2 lenf nodları çıkarılırken, düzey 3 lenf nodlarına dokunulmaz.

Modifiye radikal mastektomi anatomik sınırları lateralde lastissimus dorsi kasının anterior kenarı, medialde sternum kenarı, üstte subklavius kası ve altta meme kıvrımının 2-3 cm kadar aşağısıdır. Deri flep kalınlığı vücut yapısına göre değişir ancak deri ve tele subkutonezanın 7-8 mm lik kısmını kapsar. Deri flepleri tam olarak havalandırıldıktan sonra pektoralis majör kasının fasyası ve üstteki meme dokusu alttaki kas tabakasından ayrılarak meme dokusunun tamamı eksize edilir.



Resim 2: Mrm sonrası görünüm

Daha sonra aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılır. Aksiller ven en lateral kısımdan ortaya konur venin anterior ve inferior yüzeyleri temizlenirken lateral aksiller boşluktaki aerolar dokular disseke edilir. Torakodorsal pedikulun korunması için dikkatli olunmalıdır. Takiben diseksiyon mediale doğru ilerler ve düzey 2 lenf nodları disseke edilir ve nervus thorasicus longus siniri serratus anterior kasının fasyasına girdiği yere kadar disseke edilir. Bu sinirin korunması için hertürlü çaba gösterilir. Aksi takdirde serratus anterior denervasyonu olması kanat skapula ve omuz ekleminde zayıflığa neden olmaktadır.

3.8. Meme Kanserinde Diğer Cerrahi Teknikler

3.8.1. Radikal Mastektomi (RM) (Halsted ameliyatı)

İlk defa Halsted tarafından 1894 yılında uygulanmıştır. Modifiye radikal mastektomide çıkarılanların haricinde m. pectoralis major da çıkarılır. Tüm aksiller lenfatikler,

interpektoral lenf nodu (Rotter ganglionu) çıkarılır. Radikal mastektominin, tarihsel önemi dışında uygulama alanı hemen hemen hiç kalmamıştır (64).

3.8.2. Tuvalet Mastektomi

Ciltte ülsere yol açmış veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini düzeltmek amacı ile yapılan mastektomidir (64).

3.8.3. Rekonstrüktif Cerrahi

Rekonstrüksiyon işlemleri; latissimus dorsi flebi, transversus abdominis myokutan (TRAM) flebi ve sentetik protezlerle yapılan rekonstrüksiyonlar olarak sıralanabilir. Burada önemli nokta rekonstrüksiyon için onkolojik cerrahi ilkelerinden taviz verilmemesi ve adjuvan tedavilerin bu nedenle geciktirilmemesidir (65).

3.8.4. Mastektomi Sonrası Komplikasyonlar

Mortalite: Operasyon sonrası ilk 30 gün içinde olan mortalite %0,5'in altında bildirilmiştir. Hastanın yandaş hastalıkları ve özellikle de pulmoner emboli başta gelen ölüm nedenidir (66).

İnfeksiyon: Mastektomi sonrası yara enfeksiyonu %4-12 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. En sık görülen etkenler streptokoklar ve S.aureus' dur. İnfeksiyona hazırlayıcı etkenler olarak; ileri yaş, diyabet, immünosüpresyon, cilt nekrozları, uzun süren drenajlar, kötü beslenme sayılabilir

Cilt nekrozu: Nekrozlar daha çok üst flepte ve yara kenarlarında görülmektedir. Nekrozun genişliğine göre zaman zaman eksizyon ve greftleme gerekebilir (67).

Hematom: Steril koşullarda biriken kan aspire edilmelidir.

3.8.5. Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND) Sonrası Komplasyonlar

Mastektominin rutin olarak uygulandığı dönemlerde meme kanserinin en major morbiditesi memenin total kaybı olduğu için ALND'na bağlı olarak ortaya çıkan problemlere daha az dikkat çekilirdi. Oysa meme koruyucu cerrahi sonrası hem erken hem de geç dönem morbiditenin en önemli nedeni ALND'dur. Hastaların % 50-70'inde ALND'nuna bağlı değişik şiddette yakınmaları olmaktadır. Bunlar arasında omuz hareketlerinde kısıtlılık (% 4-45), kolda ödem (% 6-49), ağrı (% 16-56), hissizlik, karıncalanma hissi (% 7-75) ve güçsüzlük (% 19-35) sayılabilir (68).

ALND sonrası uzun dönem sekeller arasında hayat kalitesini en fazla bozan kol lenfödemidir.

4. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Genel Cerrahi Anabilim Dalı biriminde 2006-2016 yılları arasında lokal ileri meme kanseri nedeniye aksiller disseksiyon yapılan 348 kadın hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hasta bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi verileri, patoloji, radyoloji ve genel cerrahi arşiv verileri kullanılarak ulaşılmıştır. Çalışmaya neoadjuvan alan hastalar, tanı anında metastaz saptanan hastalar, takip sırasında başka bir malignite nedeniyle hayatını kaybeden hastalar ve hasta bilgilerine tam ulaşılamayanlar dahil edilmemiştir. Hastalarla ilgili faktörlerde yaş, menapoz durumu, radyolojik olarak boyut ve lokalizasyon, sentinel örnekleme yapılıp yapılmaması, yapılan cerrahinin şekli, komorbititeleri, patolojik olarak tümörün boyutu, disseke edilen toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, reseptör durumu, her2 ve ki 67 düzeyi incelenmiştir. Tedaviyle ilgili faktörlerden adjuvan veya neoadjuvan tedavi durumu postoperatif hormonoterapi radyoterapi ve kemoterapi durumu değerlendirilmiştir.

Postoperatif takip ilk 3 yıl her 3 ayda fizik muayane ve labaratuvar incelemesi 4. ve 5. yıllarda her altı ayda bir kontrol şeklinde uygulandı. Hastalısız sağkalım için operasyon tarihinden başlayarak rekürrens ve metastaz oluşumuna kadar geçen süre kabul edilmiştir. Hastaların son takip tarihi 2018 nisan olarak değerlendirilmiştir.

Aksiller disseksiyon tekniğinde tüm hastalara düzey 1 ve 2 lenf nodu disseksiyonu uygulanmıştır. Tüm spesmen patolojik incelemeyle değerlendirilmiş olup toplam disseke edilen lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı kaydedilmiştir. Metastatik lenf nodu sayısı toplam disseke edilen lenf nodu sayısına bölünerek lenf nodu oranları tespit edilmiştir. Bütün hasta verileri ve optimal lenf nod oranları IBM SPSS 22 versiyonu kullanılarak çalışılmıştır. Lenf nod oranları düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (düşük, ≤ 0.20 ; orta, $0.21-0.65$; yüksek, >0.65). Ayrıca lenf nodu sayıları TNM evresine göre de değerlendirilmiş olup üç gruba ayrılmıştır. N1: 1-3 metastatik nod, N2:4-9 nod, N3 ise 10 ve üzeri lenf nodu olarak kaydedilmiştir. Daha sonra lenf nod oranlarına ve TNM ye göre hastaların survileri karşılaştırılmıştır. Ayrıca düşük risk N1 ile orta risk N2 ile yüksek risk de N3 olan hastalar ile ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

Kaplan-Meier methodu pozitif lenf nodu sayısı ve lenf nodu oranının sağ kalıma etkisini değerlendirerek hastalıksız sağ kalımı tespit etmek amacıyla kullanılmıştır. Cox proportional hazard modeli klinik ve patolojik değişkenlerin ortalama sağ kalım açısından karşılaştırılmasını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca Cox regresyon analizinden birbirinden bağımsız prognostik faktörleri karşılaştırmak amacıyla yararlanılmıştır. %95 güven aralığı değişken faktörlerin surviye etkisini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Eğer p değeri two-tail teste 0,05 den küçük ise anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bütün istatiksel analizler IBM SPSS 22.0 yazılımını kullanarak hesaplanmıştır.



5. BULGULAR

Toplam 348 hasta değerlendirilmiş olup değerlendirilen hastalarda ortalama yaş 53 olarak bulunmuştur. Hastaların yaşları 24 ile 87 arasında değişmektedir. Hastalarda ki ortalama takip süresi ise 76,73 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların %60.62'si menapozla girmiş olup %39.4 hasta ise premenopozal dönemdedir.

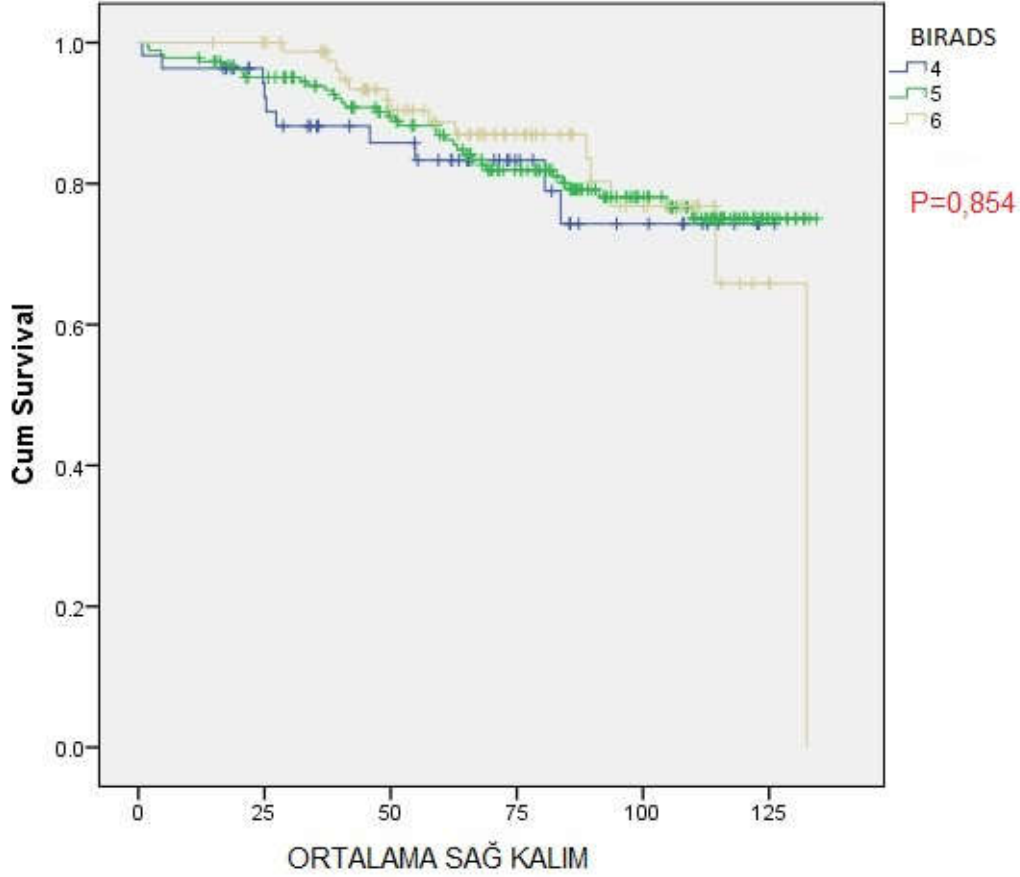
Tablo 4: Karakteristik hasta bilgileri

Hasta bilgileri	Sayı
Yaş – ortalama – yıl min/max	54.5 – 24/87
Menapoz durumun, sayı, yüzde %	
Premenopozal	211 – 60,6 %
Postmenopozal	137 – 39,4 %
BIRADS, sayı – mortalite sayısı	
4	55 – 10
5	186 – 35
6	84 – 14
Tümör lokalizasyonu, sayı	
Sağ	150
Sol	198
Operasyon tipi, sayı – mortalite sayısı	
Meme koruyucu cerrahi	248 – 41
Modifiye radikal mastektomi	100 – 26
Morbitide, sayı – yüzde	
Lenfödem	51 – 14,7
Kanama	6 – 1,7
enfeksiyon	2 – 0,6
Sağ kalım, ay	
Ortalama	75,50
Minimum	1
Maksimum	136

Tablo 5: Patolojik bulgular

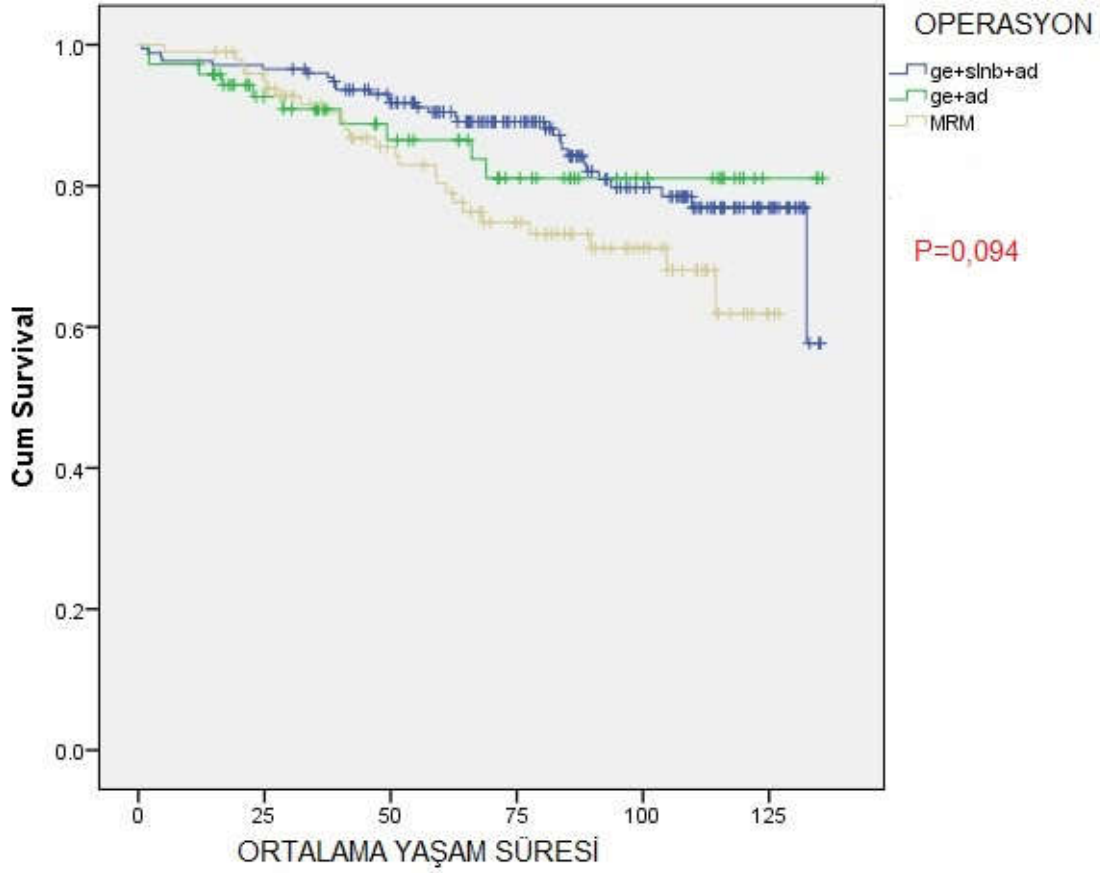
Tümör boyutu – ortalama – min/max mm	25.04 – 2/105
Tümör grade, sayı, yüzde % Grade 1 Grade 2 Grade 3	 32 – 9.2 % 186 – 53.4 % 119 – 34.2 %
ER durumu – sayı – yüzde % 1+ 2+ 3+ Negatif	 13 - 3,7 % 60 - 17,2 % 186 - 53,4 % 47 – 13,5 %
PR durumu, sayı, yüzde % 1+ 2+ 3+ Negatif	 7 – 2 % 54 -15,5 % 183 – 52,6 % 60 – 17,2 %
HER 2 durumu, sayı, yüzde % 1+ 2+ 3+ Negatif	 30 – 8,6 % 37 – 10,6 % 36 – 10,3 199 – 57,2
Ki 67 durumu, sayı, yüzde 0-20 % 21-40 % 41-60 % 61-80 % 81-100 %	 47 – 13,5 46 – 13,2 20 – 5,7 8 – 2,3 4 – 1,1

Radyolojik olarak hastalardan 149 hastada sağ meme kanseri, 197 hastada ise sol meme kanseri tespit edilmiştir. Sağ ve sol memenin surviye anlamlı etkisi olmadığı sonucu çıkmıştır. Ayrıca 55 hasta birads 4, 186 hasta birads 5, 84 hasta ise birads 6 olarak değerlendirilmiştir. İstatiksel analizde farklı birads grubundaki hastaların survisinde anlamlı fark bulunamamıştır (Grafik 1.).



Grafik 1: Farklı BIRADS gruplarındaki hastaların survileri

Operasyon tipine göre değerlendirildiğinde 100 hastaya modifiye radikal mastektomi (MRM), 72 hastaya geniş eksizyon (GE) ve aksiller disseksiyon (AD), 174 hastaya ise geniş eksizyon sentinal örnekleme sonrası aksiller disseksiyon yapılmıştır. Yapılan operasyon şekline göre ortalama sağkalım; MRM yapılan hastalarda 102.734 ay GE ve AD yapılanlarda 116.929 ay, geniş eksizyon sentinal örnekleme sonrası aksiller disseksiyon yapılanlarda ise 118.444 ay olarak tespit edilmiştir. Operasyon tiplerine göre ortalama sağkalım değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanamamıştır (P=0.094). grafik 2.



Grafik 2: Operasyon şekline göre hasta survileri

Patolojik olarak değerlendirilen materyalde tümör boyutu 2 mm ile 105 mm arasında değişmekte olup ortalama 25 mm olarak tespit edilmiştir. 32 hastada grade 1, 186 hastada grade 2 ve 119 hastanında tümörü grade 3 derecesindedir. 130 hastada histolojik olarak invaziv duktal karsinom, 63 hastada invaziv lobuler karsinom ve 72 hastada ise miks tipde invaziv karsinom tespit edilmiştir. Hormon reseptör durumunda 13.5% hastada Estrojen Reseptörü (ER) negatif, %3.7 hastada 1+, %17.2 hastada 2+, %53.4 hastada ise 3+ saptanmıştır. Progesteron Reseptörü (PR) açısından %60 hasda negatif, %2 hastada 1+, %15.5 hastada 2+, %52.6 hastada ise 3+ olarak bulunmuştur.

Tablo 6: Histolojik tümör tipleri ve oranları

Histolojik tümör tipi	sayı	Yüzde
duktal	132	37.4
lobuler	65	18.1
musinoz	8	2.0
kribriform	21	5.7
mikropapiller	25	7.2
meduller	14	4.0
mikst	74	20.7
tubuler	5	1.4
diğer	4	1.1
Total	348	100

Aksiller disseksiyon sonrası disseke edilen lenf nodu sayısı 4 ile 71 arasında değişmekle birlikte ortalama 17 lenf nodu disseke edilmiştir. Metastatik lenf nodu sayısı ise 1 ile 65 arasında değişmekle birlikte ortalama metastatik lenf nodu sayısı 5.0805 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 7: Lenf nodu sayıları ve oranları

İncelenen lenf nodu sayıları	
Ortalama	17
Minimum	4
Maksimum	71
Pozitif lenf nodu sayıları	
Ortalama	5
Minimum	1
Maksimum	65
Pozitif lenf nodu sayıları	
1 – 3	174
4 – 9	136
10 ve üzeri	38
Lenf nodu oranları	
Düşük risk	152
Orta risk	158
Yüksek risk	38

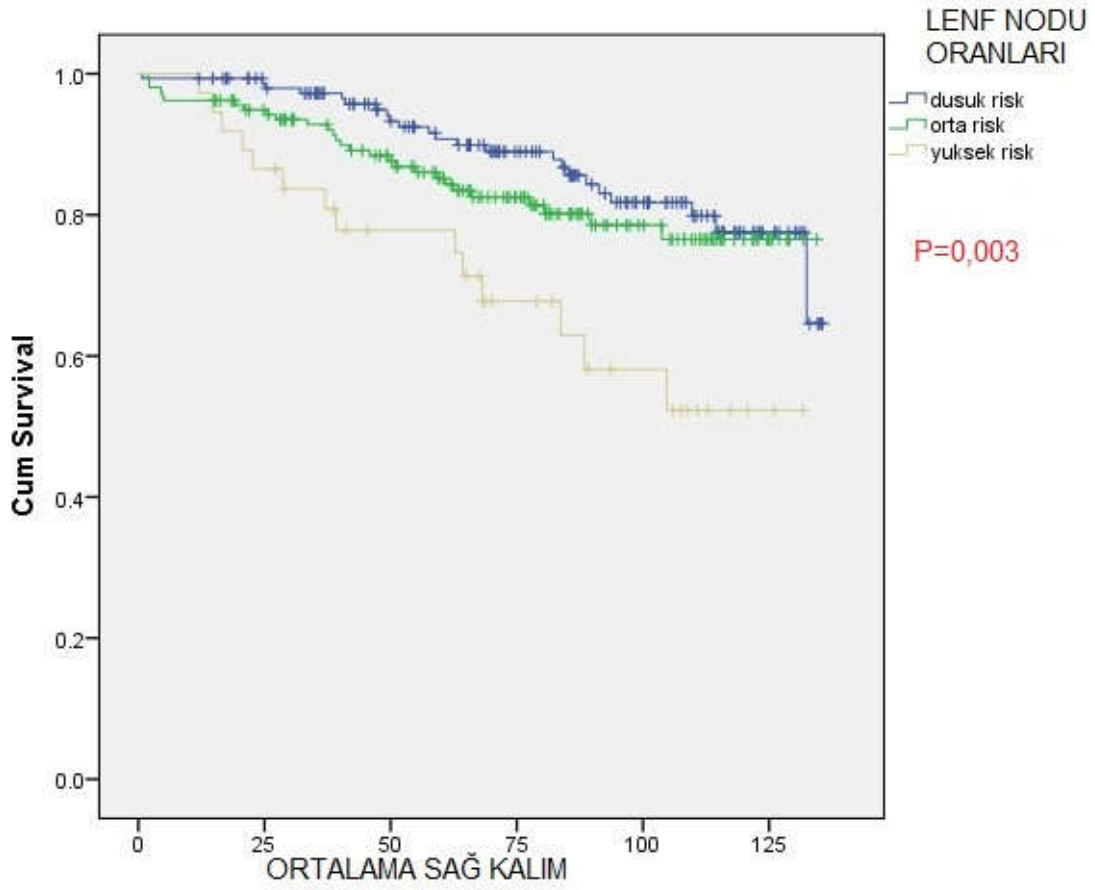
Hastalardan %88.2 hastada 10 ve üzeri lenf nodu disseke edilmiş olup %11.2 hastada ise disseke edilen toplam lenf nodu sayısı 10 dan azdır. Hastalardan %49.6 da 1-3 metastatik nod, %39.3 hastada 4-9 arası metastatik nod ve %11.1 hastada ise 10 ve üzeri metastatik lenf nodu tespit edilmiştir. Lenf nod oranı açısından 152 hasta düşük risk grubunda 158 hasta orta risk grubunda ve 37 hasta ise yüksek risk grubunda yer almaktadır.

Tablo 8: LNO ya göre yüzdeler ve sağkalımlar

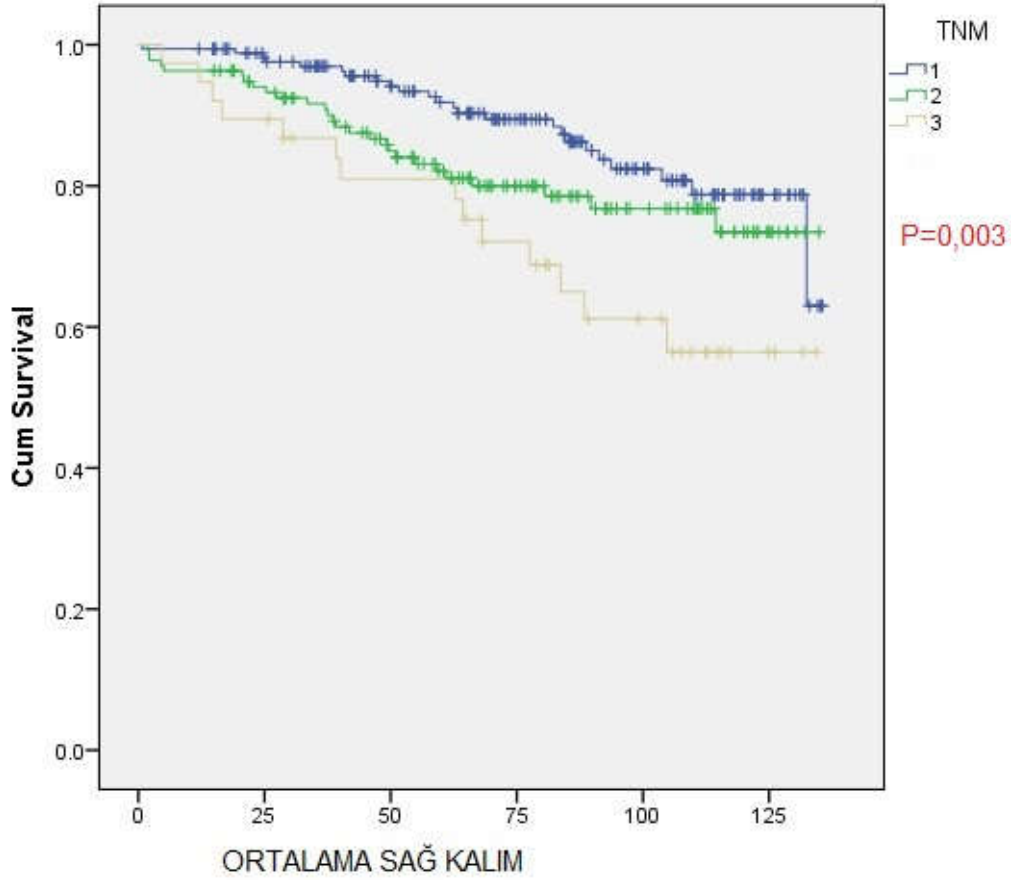
Lenf nodu oranları	sayı	Yüzde %	Mortalite sayı	Sağ kalım ay	Sağ kalım yüzde
Düşük risk	152	43,7	23	120,7	84,9
Orta risk	158	45,4	28	114,9	82,3
Yüksek risk	38	10,9	15	95,1	62,2

Tablo 9: TNM ye göre yüzdeler ve sağkalımlar

Lenf nodu sayıları	sayı	Yüzde %	Mortalite sayı	Sağ kalım ay	Sağ kalım yüzde
1 – 3	174	50,02	24	121,1	86,1
4 – 9	136	39,08	27	112,6	80,1
10 ve üzeri	38	10,9	14	100,0	60,2

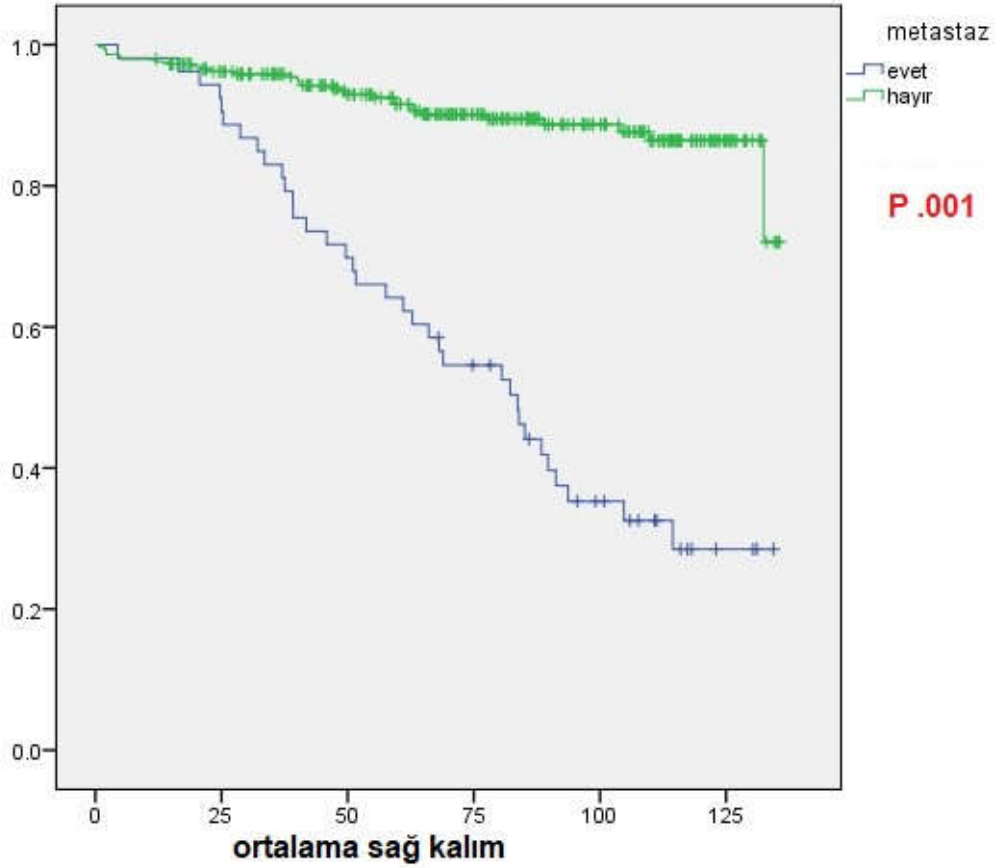


Grafik 3: Lenf nod oranlarına göre survi



Grafik 4: Lenf nod sayılarına göre survi (TNM)

Hastalardan takipleri sırasında 53 hastada metastaz tespit edilmiştir. 294 hastada ise klinik ve radyolojik veriler doğrultusunda metastaz görülmemiştir. Metastaz olan hastalardan 35'i olmayanlardan ise 30'u takipleri sırasında hayatlarını kaybetmiştir. Ortalama sağ kalım ise metastaz olanlarda 81.25 ay olmayanlarda ise 123.81 ay olarak görülmüştür. Ortalama sağkalım üzerine metastazın etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<.001$).



Grafik 5 : Metastaz durumunun sağ kalıma etkisi

Morbidade olarak hastalarda lenf ödem, kanama ve enfeksiyon değerlendirilmiş olup %14.7 hastada lenf ödem tespit edilmiştir.

LNO düşük, orta ve yüksek gruplarda ortalama yaşam yüzdeleri sırayla; 84.9 %, 82.3%, 62.2% şeklinde analiz edilmiştir ve yüksek grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktür $P < .001$. ayrıca sayı olarak metastatik lenf nod sayısında ortalama yaşam süresi üzerine etkisi mevcuttur. TNM evrelemesinin lenf nodu (N) kategorisine göre ortalama yaşam yüzdeleri 1-3, 4-9, 10 ve üzeri;86.1%, 80.1% 63.2 şeklindedir $P < .001$.

6. TARTIŞMA

Meme kanseri günümüzde kadınlarda en sık görülen kanser olmanın yanı sıra kansere bağlı ölümlerden de ikinci sıklıkla sorumludur. Tanısal değerlendirmede ülkeler arası farklılıklar olmasına rağmen güncel radyolojik gelişmelerle tanı oranı ve sıklığının artmasına yol açmaktadır. Merkezimizde gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile meme kanseri tarama programı ve meme kanser merkezi olması nedeniyle tanı ve takipler düzenli olarak yapılabilmektedir.

Meme kanserinde metastatik lenf nodu sayısı en önemli prognostik faktörlerdendir. Hastaların adjuvan tedavisini planlamada aksiller bölgenin doğru bir şekilde değerlendirilip evrelemesinin önemi büyüktür. Son yıllarda çeşitli çalışmalarında gösterdiği gibi aksiller lenf nodu oranının tümör rekürrensini değerlendirmede ve surviye etkisinin değerlendirmesinde güncel TNM sınıflamasına göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (70) . Merkezimizde yaptığımız çalışmada da lenf nod oranı meme kanseri hastalarında ortalama yaşam süresini değerlendirmede bağımsız bir belirteçtir.

Meme kanserinde lenf nod oranının prognostik önemi gün geçtikçe artmaktadır. Lenf nod oranının prognostik önemi özefagus, vulva, uterus, kolon, mide ve pankreas kanserlerinde de gösterilmiştir (71, 72, 73, 74, 75, 76).

Meme kanserinde lenf oranı sınırları hakkında genel bir görüş birliği bulunmamaktadır. LNO genel olarak tüm çalışmalarda 3 gruba (düşük-orta-yüksek risk) ayrılmaktadır. Güncel çalışmalarda farklı aralıklar (düşük risk-yüksek risk) bulunmaktadır. Bu oranlar 0.10-0.50, 0.50-0.75, 0.33-0.67 0.17-0.43, 0.25-0.50, 0.10-0.50 gibi farklı aralık değerleri çalışmalarda kullanılmıştır (103, 104, 105, 106, 107, 108). Ancak hangi oran aralığının değerli olduğuna dair genel bir görüş birliği bulunmamaktadır. Çünkü daha geniş hasta gruplarında yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda Vinh-Hung ve arkadaşlarının yaptığı oran olan 0.21-0.65 kullanılmıştır. Vinh-Hung bildirdiği çalışmasında lenf nod oranıyla yaş arasındaki bağlantıyı da incelemişlerdir ve iki faktöründe survi üzerine etkili olduğunu gösterilmiştir. LNO düşük ve 50 yaşından büyük kadınlarda ortalama yaşam süresi %59.2 olarak bulunmuştur. Lenf nod oranı yüksek 50 yaşından büyük grupta ise

%32.6 olarak tespit edilmiştir. Yüksek lenf nod oranı ileri yaş ile kombine edilip karşılaştırıldığı zaman meme kanserinden mortalitenin üç kat arttığını göstermişlerdir (77). Ahn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2264 ve 15488 nod pozitif hasta değerlendirilmiş olup orta ve yüksek lenf nodu oranlarının düşük survi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Genel güncel görüşe göre aksiller lenf nodu disseksiyon sınırları net olarak belli olmasada aksiller bölgenin değerlendirilmesinde en az 10 lenf nodu disseke edilmelidir (78). Kirucuta ve Tausch aksiller bölgenin değerlendirilmesinde en az 10 lenf nodu çıkarılması %90 oranla doğru evreleme yapıldığını göstermişlerdir (84). Çalışmamızda literatürü destekler şekilde ortalama 17 LN eksize edilmiştir. Çalışmamızda total lenf nodu sayısının önemide vurgulanmıştır. Toplam incelenen aksiller lenf nodu sayısı cerrahın deneyimine, patoloğun deneyimine ve hasta anatomisine göre de değişmektedir. Yeterli lenf nodu disseksiyonu yapmak aksiller bölgeyi değerlendirmede postoperatif tedavi modaliteleri açısından oldukça önem taşımaktadır. Çünkü daha geniş yapılan aksiller disseksiyon sonucu pozitif lenf nodu sayısında değişim yapacağından hastanın evresinde değişme ihtimali mevcuttur. Aksiller lenf nodu disseksiyonunun prognostik bilgi vermesinin yanında hastalığın lokorejyonel kontrolünde ve ortalama yaşam süresi üzerine de önemli bilgiler vermektedir.

Meme kanseri AJCC bildirisinde ortalama görülme yaşı 62 dir (85). Çalışmamızdaki meme kanserli hastalarımızın yaş ortalaması (mean, min-max) 54.5, 24-87 yıl ve literatürdeki hastalardan daha genç yaş grubundaki hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışma grubumuzdaki tüm hastaların genel ortalama sağkalım oranları (mean \pm STD) 75.5 \pm 35.9 ay ve sırasıyla 3, 5, 10 yıl sağkalım oranları 93.7%, 86.6%, 73.6% idi.

Çalışmamızdaki hastaların operasyonlarını irdelenecek olursak meme koruyucu cerrahi (MKC) ile mastektomi yapılan grup değerlendirildiğinde MKC grubunda 116 \pm 5.4 ay, mastektomi grubunda 102.7 \pm 4.1 ay idi ve istatistiksel olarak iki grup arasında fark bulunmamaktaydı ($P<.094$).

Estrojen resptörü (ER) durumlarına göre incelendiğinde ortalama sağkalım ER 1+ ,2+,3+,negatif grupta: 121.7 , 12.6, 113.3, 107.8 ay olarak bulundu ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmedi ($P<.255$).

Çalışma hastalarımızın izleminde 53 hastada (15.2%) metastaz gelişti. Metastaz gelişen hastalarda ortalama sağkalım 81.2 ay metastaz gelişmeyenlerde ise 123.8 ay olarak tespit edildi ve metastaz gelişmesi sağkalımı ciddi şekilde azaltmaktaydı ($P<.0001$).

Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde N1 hasta grubunda ortalama sağkalım 121 ± 2.6 (115-126) ay, N2 hasta grubunda $112 \pm 3,8$ (105-120) ay, N3 grubunda $100 \pm 2,2$ (85-114) ay olarak tespit edildi. N gruplarına göre 120 ay sağkalım oranları sırasıyla 78.7%, 73.4%, 56.4% şeklindeydi. N3 grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağkalım düşüktü ($P<.010$).

LNO yüksek grupta ortalama çıkan lenf nodu sayısı 16 dir. Dolayısıyla yüksek risk grubu yetersiz LN çıkarılmasından değil metastatik lenf nodu sayısının fazla olmasından kaynaklıdır.

LNO verilerine göre sağkalım incelendiğinde LNO düşük risk grubunda ortalama sağkalım 120 ± 2.8 (115-126) ay, LNO orta risk grubunda 114 ± 3.4 (107-121) ay, LNO yüksek risk grubunda 95.1 ± 7.7 (80-110) ay olarak tespit edildi. LNO gruplarına göre 120 ay sağkalım oranları sırasıyla 78.1%, 73.2%, 46.6% şeklindeydi. LNO yüksek risk grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağkalım düşüktü ($P<.003$).

LNO alt grupları ile N1-2-3 gruplarını sağkalım oranları açısından kıyaslayacak olursak :

LNO düşük risk grubunda ortalama sağkalım 120 ± 2.8 (115-126) ay, N1 grubunda ise 121 ± 2.6 (115-126) ay olarak bulundu ve iki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P<.378$).

LNO orta risk grubunda ortalama sağkalım 114 ± 3.4 (107-121) ay, N2 grubunda ise $112 \pm 3,8$ (105-120) ay idi ay olarak bulundu ve sağkalım açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($P<.422$).

Çalışmamızda üzerinde durduğumuz LNO yüksek risk grubuyla N3 grubunu sağkalım açısından değerlendirdiğimizde LNO yüksek grupta ortalama sağkalım 95.1 ±7.7 (80-110) ay, N3 grunda ise 100 ±2.2 (110-119) ay olarak bulundu ve LNO yüksek grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasada 5 aya yakın daha düşük sağkalım tespit edilmiştir ($P<.074$).

Tüm N alt gruplarıyla LNO grupların genel sağkalım değerlendirmesinde LNO yüksek risk grubunda OR: 3.028 (1.55-5.91) olarak bulundu ve N gruplarına kıyasla prognoz üzerine yaklaşık 3 kat daha değerli bilgi vermektedir ($P<.001$).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda da lenf nod oranıyla ilgili çeşitli kısıtlamalar bulunmaktadır. Birincisi aksiller disseksiyonun cerrahi tekniği ve patolojik değerlendirmeler yeterince çalışılmamıştır. Cerrahi teknik ve patolojik değerlendirmeler merkezler arasında farklılıklar olabilir. Ayrıca daha öncede bilindiği gibi estrogen, progesteron ki 67 indeksi ve HER2 durumunun prognoza etkisi mevcuttur ancak lenf nod oranıyla birlikte değerlendirilmemiştir.

Bununla birlikte bizim çalışmamızda da bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Tek merkezli çalışma olması en önemli kısıtlamalardandır. Hasta ve çalışılan merkez sayısı artırılarak LNO oranıyla kapsamlı değerlendirmeler yapılabilir. Bunlara rağmen LNO istatistiksel olarak hastanın yaşından, T evresinden cerrahi şeklinden, patolojik faktörlerden bağımsız olarak prognostik açıdan anlamlıdır.

Çalışmamızda kullandığımız LNO oranı Vinh-Hung belirttiği 0.21-0.65 oranıdır ve sağkalım çalışmalarında doğru veriler elde edilmiştir çalışmamızda bu oranları desteklemektedir.

Sonuç olarak meme kanserinde LNO prognostik olarak oldukça anlamlıdır ve prognozu göstermede TNM den daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden Meme kanseri evrelemesinde LNO etkin olarak kullanılabiliceğini düşünmekteyiz .

7. KAYNAKLAR

1. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3628–36.
2. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:966–78.
3. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:1062–8.
4. Peschard F, Benoist S, Julie C, Beauchet A, Penna C, Rougier P, et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg.* 2008;248:1067–73.
5. De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, Hoorens A, Sermeus A, Storme G. Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut.* 2006;55:1681.
6. Peng J, Xu Y, Guan Z, Zhu J, Wang M, Cai G, et al. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3118–23.
7. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapiti E, Vlastos G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:1062–8.
8. Ibrahim EM, Elkhodary TR, Zekri JM, et al. Prognostic value of lymph node ratio in poor prognosis node-positive breast cancer patients in Saudi Arabia. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2010;6:130–7.
9. Ahn SH, Kim HJ, Lee JW, et al. Lymph node ratio and pN staging in patients with node-positive breast cancer: a report from the Korean breast cancer society. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:507–15.
10. Chagpar AB, Camp RL, Rimm DL. Lymph node ratio should be incorporated into staging for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:S155.
11. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:1062–8.
12. Celsus AC. *De Medicina* (ed Loeb Classical Library Ed). Cambridge, Harvard University Press, 1935;131.
13. 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.

14. Beenken SW. History of the therapy of breast cancer. In: Copeland BA, ed. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorder*. Philadelphia: Saunders; 2004; 5.
15. J.A. McCaul, A. Aslaam, R. J. Spooner, I. Loudon, T. Cavanagh, A. D. Purushotham. Aetiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer. *The Breast* 2000; 9: 144-148.
16. Globocan 2012. Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes. http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Breast&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Eexecute%C2%A0 (Accessed on December 12, 2013).
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2009
18. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389.
19. Sarantaus L, Huusko P, Eerola H, et al. Multiple founder effects and geographical clustering of BRCA1 and BRCA2 families in Finland. *Eur J Hum Genet*. 2000; 8: 757-763.
20. Gayther SA, Harrington P, Russell P, et al. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Am J Hum Genet*. 1997; 60: 1239-1242.
21. Szabo CI, King MC. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet*. 1997; 60: 1013-1020.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2009.
23. Amir E, Evans DG, Shenton A, Lalloo F, Moran A, Boggis C, Wilson M, Howell A. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the Family History Evaluation and Screening Programme. *J Med Genet*. 2003; 40: 807-814. doi: 10.1136/jmg.40.11.807.
24. Parmigiani G, Berry DA, Aquilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 145-148. doi: 10.1086/301670.
25. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63: 11-30.
26. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv048.
27. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: *Diseases of the Breast*, 4th, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009. p. 386.

28. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetratig epithelium. JAMA 1932;99:1670.
29. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. Cancer 1999; 86:429.
30. Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, Blair S. Intracystic papillary carcinoma: a review of 917 cases. Cancer 2008; 113:916.
31. Fisher ER, Brown R. Intraductal signet ring carcinoma. A hitherto undescribed form of intraductal carcinoma of the breast. Cancer 1985; 55:2533.
32. Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2005; 93:199.
33. Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2005; 93:199.
34. Huober J, Gelber S, Goldhirsch A, et al. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. Ann Oncol 2012; 23:2843.
35. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. Hum Pathol 2001; 32:583.
36. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. Ann Surg Oncol 2007; 14:166.
37. Millar BA, Kerba M, Youngson B, et al. The potential role of breast conservation surgery and adjuvant breast radiation for adenoid cystic carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat 2004; 87:225.
38. Kleer CG, Oberman HA. Adenoid cystic carcinoma of the breast: value of histologic grading and proliferative activity. Am J Surg Pathol 1998; 22:569.
39. Ro JY, Silva EG, Gallager HS. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Hum Pathol 1987; 18:1276.
40. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. Radiology 1989; 170:681.
41. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. JAMA 2004; 292:2735.
42. Gutwein LG, Ang DN, Liu H, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. Am J Surg 2011; 202:127.
43. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of acombed estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, andhuman epidermal growth factor receptor 2

immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:4273-4278.

44. Binder C, Marx D, Binder L, et al. Expression of Bax in relation to Bcl-2 and other predictive parameters in breast cancer. *Ann Oncol*. 1996;7:129-133.
45. Özmen V. meme hastalıkları derneği federasyonu - meme hastalıkları kitabı 2012.
46. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1444-1455.
47. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year followup of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-1232.211. Fyles AW, McCready DR, Manchul
48. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, et al. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? *Breast J*. 2001;7:131-137.
49. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Breast J*. 1999; 5:288-295.
50. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg*. 2001;67:513-519; discussion 519-521.
51. Dupont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res*. 2001;97:92-96.
52. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1988;339:941-946.
53. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009;250:558-566.
54. Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139:614.
55. Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139:614.
56. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391.
57. 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;24.
58. Fisher B. Lumpectomy (segmental mastectomy and axillary dissection). In: Bland KI, Copeland EMI, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1998:917.

- 59.** Newman LA, Washington TA. New trends in breast conservation therapy. *Surg Clin North Am.* 2003;83:841-883.
- 60.** NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA.* 1991;265:391-395.
- 61.** Bland KI, Chang HR. Modified radical mastectomy and total (simple) mastectomy. In: Bland KI, Copeland EMI, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia: WB Saunders;1998:881.
- 62.** Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am.* 2003;83:885-899.
- 63.** 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.
- 64.** Kalaycı G. " Genel Cerrahi Cilt-1" 2002; 41:533-630.
- 65.** McKierman J, Coyne J, Cahalane S. Histology of breast development in early life. *Arch Dis Child* 1988; 63:136-139.
- 66.** Sayek İ. "Temel Cerrahi" 2004 ; 75:895-897.
- 67.** Foster RS. The biological and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1996;5:79-104.
- 68.** Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:745-753.
- 69.** Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg* 1999;177:184-188.
- 70.** Chagpar AB, Camp RL, Rimm DL. Lymph node ratio should be considered for incorporation into staging for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3143-8.
- 71.** Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, et al: Prognostic significance of the number of lymph node metastases in esophageal cancer. *J Am Coll Surg* 206:239-246, 2008
- 72.** Vlastos AT, Vlastos G, De Ridder M, et al: Prognostic importance of nodal involvement in vulvar carcinoma (VC). *Int J Gynecol Cancer* 16:732-733, 2006 (suppl 3, abstr 0469)
- 73.** De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, et al: Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut* 55:1681, 2006
- 74.** Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, et al: The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *Br J Cancer* 97:605-611, 2007
- 75.** Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et al: Relevant prognostic factors in gastric cancer: Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 228:449-461, 1998

- 76.** Tsuchiya A, Kanno M, Abe R: The impact of lymph node metastases on the survival of breast cancer patients with ten or more positive lymph nodes. *Surg Today* 27:902-906, 1997
- 77.** Walker MJ, Osborne MD, Young DC, et al: The natural history of breast cancer with more than 10 positive nodes. *Am J Surg* 169:575-579, 1995
- 78.** Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337:949-955, 1997
- 79.** Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, et al: Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: Regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:658-670, 2003
- 80.** Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al: Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 19:3376-3384, 2001
- 81.** Gu'rkaynak M, Yildiz F, Atahan IL: T3N0M0 Breast cancer patients: A subgroup with favorable prognosis. *Turk J Cancer* 33:144-149, 2003 http://www.turkjcancer.org/pdf/pdf_TJC_346.pdf
- 82.** Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapiti E, Vlastos G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:1062-8.
- 83.** Schaapveld M, de Vries EG, van der Graaf WT, Otter R, de Vries J, Willemse PH. The prognostic effect of the number of histologically examined axillary lymph nodes in breast cancer: stage migration or age association? *Ann Surg Oncol*. 2006;13:465-74.
- 84.** Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 1992;69:2496-501.
- 85.** <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional>

8.ETİK KURUL ONAYI:

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/12-45	Tarih:17.05.2018
	Prof.Dr.Serdar SAYDAM'ın sorumlusu olduğu "Lokal İleri Meme Kanserinde Metastatik Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Ayrıldı
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydın ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Milge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Uzm.Dr.Ahmet Can BILGIN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	