



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİ NEDENİ İLE MEME KORUYUCU
CERRAHİ UYGULANAN HASTALARDA CERRAHİ
SINIR POZİTİFLİĞİNE BAĞLI RE-EKSİZYON
VE RE-OPERASYONLARI ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet SARIDEMİR

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ NEDENİ İLE MEME KORUYUCU
CERRAHİ UYGULANAN HASTALARDA CERRAHİ
SINIR POZİTİFLİĞİNE BAĞLI RE-EKSİZYON
VE RE-OPERASYONLARI ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Demet SARIDEMİR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nezihi OYGÜR

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim boyunca yakın ilgi ve sabırlarını benden esirgemeyerek; bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ile aktaran tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmamda emek, hoşgörü ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr. Nezihi OYGÜR'e,

Tezimin oluşmasındaki çok önemli katkılarından dolayı Prof.Dr. Taner ÇOLAK'a,

Zorlu cerrahi eğitiminin her bölümüne birlikte göğüs gerdiğimiz destek ve dostluklarını her zaman hatırlayacağım asistan arkadaşlarıma, tüm genel cerrahi kliniği çalışanlarına ve ameliyathane sağlık personeline,

Hayatımın her döneminde destekçilerim olan, varlıklarından güç aldığım, sevgimi ve minnettarlığımı kelimelerle anlatamayacağım aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Şekiller ve Grafikler Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Memenin Embriyolojisi	2
2.2. Memenin Histolojisi	3
2.3. Memenin Anatomisi	4
2.3.1. Memenin arterleri	4
2.3.2. Memenin venleri	5
2.3.3. Memenin innervasyonu	6
2.3.4. Memenin lenfatikleri	6
2.3.5. Aksilla	9
2.4. Memenin Fizyolojisi	10
2.5. Meme Kanseri	11
2.5.1. İnsidans	11
2.5.2. Meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri	11
2.5.3. Meme kanserinin doğal seyri	15
2.5.4. Meme kanserinde tanı	15
2.5.5. Tümörün histopatolojik özellikleri	16
2.5.6. Meme kanserinde evreleme	19
2.5.7. Meme kanserinde tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
2.1. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Meme Koruyucu Cerrahi ve MKC Sonrasında Re-eksizyon Uygulanan Gruplara Ait Bulgular	37
4.1.1. Hastalara ait bulgular	37

4.1.2. Tümöre ait bulgular	38
4.1.3. Cerrahi dışı tedaviler	41
4.1.4. Cerrahi deneyim	41
4.1.5. Radyoloji bulguları	41
4.2. Meme Koruyucu Cerrahi ve Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Mastektomi Geçiren Hasta Gruplarına Ait Bulgular	41
4.2.1. Hastalara ait bulgular	41
4.2.2. Tümöre ait bulgular	41
4.2.3. Cerrahi dışı tedaviler	43
4.2.4. Cerrahi deneyim	43
4.2.5. Radyoloji bulguları	44
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	54
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	57
9. KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BRC	Breast Carcinogenic Antigen
CMF	Siklofosfamid, metotreksat, 5-Fluorourasil
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
ER	Östrojen reseptörü
FBC	Familial Breast Cancer (Ailesel meme kanseri)
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
MKC	Meme koruyucu cerrahi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
NIH	National Institute of Health
PR	Progesteron reseptör
RM	Radikal mastektomi
RT	Radyasyon tedavisi (radyoterapi)
SBC	Sporadic Breast Cancer (Sporadik meme kanseri)
SBR	Scarff-Bloom Richardson evrelemesi
SM	Simple mastektomi
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Modifiye Bloom - Richardson Evreleme	17
2.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırması	18
2.3. Meme Kanseri Evreleme Sistemi	23
4.1. Tek değişkenli modele göre MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyonda etkili faktörler	44
4.2. Çok değişkenli modele göre MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyonda etkili faktörler	45
4.3. İndirgenmiş modelde MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyonda etkili faktörler	45
4.4. Tek değişkenli modelde MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle mastektomi yapılmasında etkili faktörler	46
4.5. Çok değişkenli modelde MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle mastektomi yapılmasında etkili faktörler	46
4.6. İndirgenmiş modelde MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle mastektomi yapılmasında etkili faktörler	46

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Meme süt çizgileri	3
2.2. Aksiller lenf nodu grupları	8
2.3. Meme koruyucu cerrahi tekniği	29
4.1. Meme Ca nedeniyle uygulanan operasyonların kronolojisi	47

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hastaların, cerrahi türüne göre yaş dağılımı	37
4.2. Cerrahi türüne göre aile öyküsü ve menapoz durumu	38
4.3. Cerrahi türüne göre tümör çapları	38
4.4. Cerrahi türüne göre LVI ve PNI oranları (% olarak)	39
4.5. Cerrahi gruplara göre lobüler neoplazi, IDK ve EIC oranları (% oranları)	40
4.6. Cerrahi gruplara göre aksiller lenf nodu tutulumu ve multifokal hastalık oranları (% olarak)	40
4.7. Cerrahi gruplara göre lobüler neoplazi, IDK ve EIC oranları (% olarak)	42
4.8. Cerrahi gruplara göre aksiller lenf nodu tutulumu ve multifokal hastalık oranları (% olarak)	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en fazla görülen alan-spesifik kanserdir ve 40-44 yaş arasındaki kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında en sık nedendir. Kadınlardaki kanserlerin tümünün %33'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %20'sinden sorumludur (1).

Meme kanserinin en önemli tedavisi cerrahidir. Meme kanseri tedavisi için son yıllarda radikal cerrahi girişimlerden meme koruyucu cerrahi (MKC) girişimlere doğru bir yöneliş vardır. Bu yönelimde, radikal cerrahi tedavilerin hastalar tarafından kolay kabul edilememesi, hastaların tercihi, MKC'e ait kozmetik sonuçlarının iyi olması, sistemik tedavideki gelişmeler, erken tanı imkânlarının artışı ile erken evrede meme kanserinin saptanabilmesi rol oynamaktadır (2).

MKC, erken dönem meme kanserli hastalarda, mastektomiye tercih edilmektedir (3-5). Ancak, başarılı bir tedavi; tüm makroskopik ve mikroskopik hastalığın elimine edilmesini gerektirir. Lumpektominin ardından cerrahi alanda residüel kanser hücrelerinin varlığı, gelecekteki rekürrens riskini artırmaktadır (6). Bu nedenle, MKC'yi takiben, cerrahi alan pozitifliği olan kadınlarda, ek adjuvan kemoterapi öncesi lumpektomi kavitesinin re-eksizyonu yada mastektomi önerilmektedir (7-10).

MKC geçiren hastaların %30 ila %60'ında, rezidüel kanser için re-eksizyon gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Bu durum, yara enfeksiyonu riskini artırırken, adjuvan KT yada RT'nin başlamasının gecikmesine, postoperatif anksiyetenin artmasına ve daha kötü kozmetik sonuçlara yol açabilmektedir. (11-13). Bu nedenle, klinisyenlerin tedavi yaklaşımlarını iyi belirlemesi ve bu tür işlemlerin getireceği maliyet ve morbiditeyi azaltmak için, MKC sonrası reeksizyon gerektirecek faktörlerin bilinmesi önem kazanmaktadır.

Bu nedenle, biz de bu retrospektif çalışmada, 2005-2011 yılları arasında, kliniğimizde lumpektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalarda, cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle reeksizyon uygulanması ile ilişkili faktörleri belirlemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyolojisi

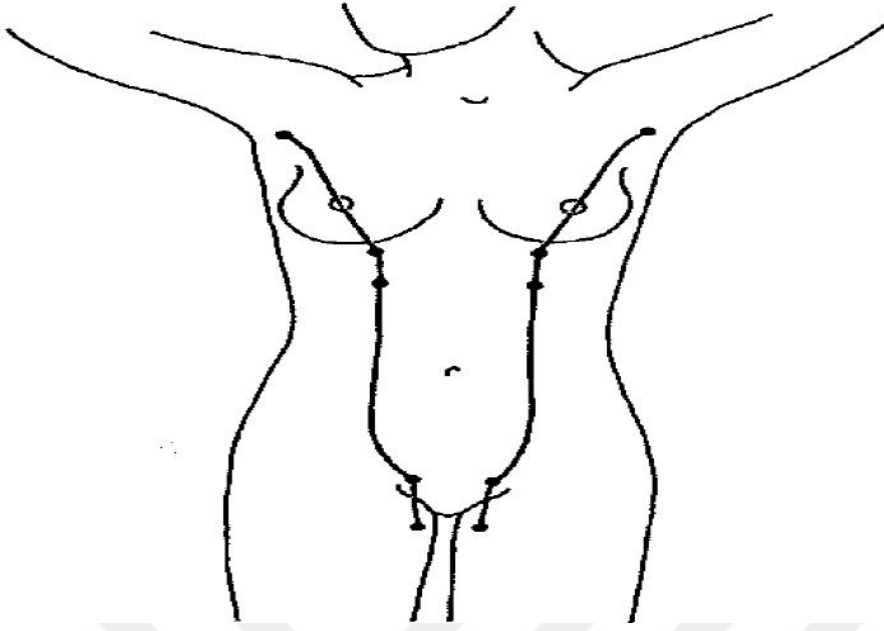
Fetal gelişimin 5-6. haftasında, aksilla tabanından inguinal bölgeye kadar uzanan, kalınlaşmış ektodermin oluşturduğu iki ventral bant (meme hattı, süt çizgisi) belirgin hale gelir (Şekil 2.1). Kısa bir süre sonra bu hattın pektoral bölgenin bir kısmı dışında kalan alt 2/3'lük kısmı atrofiye olurken, 1/3 üst kısmında (pektoral bölgede) memenin ilk taslağı oluşur. Ektoderm içeri doğru büyürken, mezenşimde gelişen birincil doku tomurcuğu, 15-20 ikincil doku tomurcuğunun gelişmesini başlatır. İkincil tomurcuklardan gelişen epitelyal şeritler, çevredeki mezenşime doğru uzanır ve gebeliğin son üç ayında plasentadan geçen maternal seks hormonları, invajine olan ektodermin kanalize olmasını sağlar. Böylece, epitelyal çukura açılan laktifer kanallar oluşur ve ana duktal sistem gelişir. Mezenkimal proliferasyon ve pigmentasyon ile, epitelyal çukurdan meme başı ve areola oluşur. Gestasyonun 32.-40. haftaları arasında lobüler ve alveolar yapıların gelişmesi ile parankimal diferansiasyon oluşur.

Yeni doğan kız ve erkek çocuklarında, meme yapıları benzerdir ve sadece majör kanallar belirgindir. Bu dönemde, anneden geçen hormonların etkisiyle, memede büyüme ve ilk 4-7 gün kolostrum salgılanması (cadı sütü) görülebilir.

Dişilerde, puberteye kadar gelişimi duran memelerde bu dönemde, seks hormonlarının etkisi ile epitelyal ve bağ doku elementlerinin proliferasyonu başlar. Özellikle duktal sistem dallanmasında belirgin artış olur.

Embriyonel gelişim sırasında meme dokusunun gelişmemesi “amasti” ile ve gelişim basamaklarında duraklama “hipoplazi” ile sonuçlanır. Meme hipoplazisi yada glandüler dokunun tamamen yokluğu olan “amastia”, sıklıkla iatrojen (ergenlikten önce travma, apse, yanık, radyoterapi) olmakla birlikte, Poland Sendromu (kostal kartilaj ve kaburga defektleri, toraksta hipoplazi)’nin bir komponenti olarak görülebilir.

Polimasti olarak tanımlanan meme çizgisinde çok sayıda meme dokusu olması, en sık meme başı ile simfizis pubis arasında görülür ve Turner ve Fleischer Sendromlarında bulunabilir. Çok sayıda meme başı oluşmasına “politeli” denir ve polimasti gibi sıklıkla bilateralidir. Aksillada ektopik meme dokusu oluşması ile meydana gelen aksesuar meme, genellikle bilateral olup, meme başı ve areola içermez (1, 14).



Şekil 2.1. Meme süt çizgileri.

2.2. Memenin Histolojisi

Meme parankimi asini ve duktuslardan oluşurken, musküler ve fasial elemanlar, vasküler yapılar, lenfatikler, sinir ve yağ dokusu da destek dokuyu oluşturur. Diseke edilemeyecek şekilde iç içe parankim ve bağ doku, cerrahi girişimlerde keskin diseksiyon gerektirir.

Epitelyal parankim, 20-40 kadar lobülde oluşan ve her biri ayrı salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan meydana gelir (15). Her bir lobülde, bir toplayıcı kanala sayıları 10 ila 100 arasında değişen asini bağlanır. Lobüller, genç yaşlarda daha büyük ve daha fazla sayıda asiniye sahiptir.

Birleşen asinilerin açıldığı terminal duktuslar, bir araya gelerek laktifer (segmental) duktusları oluşturur. Her loba ait tek bir laktifer duktus vardır ve bu duktuslar birbiriyle bağlantısızdır (16). Birbirine yaklaşarak meme başına doğru yönelen laktifer duktuslar, meme başının altında genişleyerek, ampulla denen koni şeklindeki boşluktan dışarı açılan laktifer sinüsleri oluştururlar. Çok katlı yassı epitelle örtülü ampulla, buraya dökülen epitel hücreleri ile doludur ve aktif olmayan memede duktusların ağzını epitel tıkaçlarla kapatır.

Aktif olmayan meme glandında asiniler, kübik ve silindirik tek katlı epitelle döşelidir (16). Epitel tabakayı saran myoepitel tabakanın da üzerinde, her bir asini ve toplayıcı kanalı çevreleyen kollajen bir membran yer alır.

Duktuslar çevresinde spiral şeklinde dizilen myoepitel hücrelerin müsküler yapısı, sütün asini ve duktuslardan akmasını sağlar (17). Myoepitelyal hücreler, hormonal ve metabolik faktörlerle kontrakte olarak, sütün lobüllerden laktifer duktuslara boşalmasını ve basınçla dışarı çıkmasını sağlar (17).

2.3. Memenin Anatomisi

Olgun kadın memesi, 2. ya da 3. kaburga seviyesinden başlayarak 7. - 8. kaburgadaki meme altı kıvrımına ve sternumun lateral sınırından enlemesine anterior aksiler hatta kadar uzanır. Posterior yüzeyi pektoralis major, serratus anterior ve eksternal abdominal oblik kasların fasyası ve rektus kılıfı üzerinde yer alır (1). Memeler bazen ince bir tabaka şeklinde yukarıda klavikulaya, aşağıda rektus fasyasına, lateralde latissimus dorsiye medialde sternuma kadar yayılabilir.

Memenin üst dış kadranı, glandüler yapılardan daha zengindir ve meme patolojileri bu bölgede daha sık görülür. Spence'nin aksiller kuyruğu, meme dokusunun koltuk altına doğru oluşturduğu uzantıdır ve Langer boşluğundan derin fasyayı geçerek aksillaya ulaşır.

Meme dokusundan çevre fasyaya uzanan ve Cooper ligamanı olarak adlandırılan fibröz bantlar, memenin destek dokusunu oluşturur. Bu yapılar; yüzeyde yüzeyel fasianın yüzeyel tabası ve cilt ile, derinde yüzeyel fasianın derin tabakası ve pektoral fasia ile tanjansiyel olarak bağlantılıdır. Memenin yüzeyel fasiasının derin tabakasını pektoral fasyaya bağlayan bağlara memenin arka asıca bağları (süspansör ligamanlar) denir (15).

2.3.1. Memenin arterleri

Memenin arteriyel beslenmesini sağlayan üç ana arter vardır:

- 1) İnternal torasik (internal mammarian) arterin perforan dalları: Subklavian arterin bir dalı olan internal torasik arter, internal interkostal kasların arkasından sternumun lateral sınırı boyunca ilerler. Bu arterden çıkan perforan dallar (medial perforan arterler) ikinci, üçüncü ve dördüncü

interkostal aralıktan interkostal kaslar ve pektoralis majör kasını geçerek memenin medial yarısının ve bu bölge cildinin kanlanmasını sağlarlar.

- 2) Posterior interkostal arterlerin lateral dalları: ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıklarda posterior interkostal arterler mammarian dallarını verirler ve memenin lateral yarısının arteriel beslenmesini sağlarlar.
- 3) Aksiller arterin dalları: Süperior torasik, torakoakromial ve lateral torasik arterler. Kadınlarda lateral torasik arter daha geniştir ve lateral mammarian dallarını verir (2).

2.3.2. Memenin venleri

Toraks duvarının ve memenin venöz drenajını sağlayan üç ana ven grubu vardır:

- 1) İnternal torasik venin perforan dalları: Memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar, internal torasik vene, bu ven de brakiosefalik vene katılır.
- 2) Aksiller ven ile bağlantılı dallar: Basilik ve brakial venler birleşerek aksiller veni oluştururlar. Aksiller arterin medialinde uzanan aksiller vene memeden bir yada iki adet pektoral dal katılır. Aksiller ven, birinci kostanın proksimalinde subklavian ven olur.
- 3) Üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları: İnterkostal venler, posteriorda vertebraların venöz sistemi ile bağlantılıdır. Bu sistem azigos vene ve bu yolla brakiosefalik vene katılır. Anteriorda ise internal torasik venler yoluyla brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar.

Bu venöz yollar ile ilerleyen metastatik emboli, kalbe ve oradan da akciğerlere giderek, akciğer kapiller yatağında kalır (Meme karsinomu bu şekilde akciğerlere metastaz yapar).

Meme karsinomunun diğer bir metastaz yolu vertebral ven plexusudur (Baston plexusu). Bu plexus, vertebrayı çevreleyerek sakrumdan kafa tabanına kadar uzanır. Torasik, abdominal ve pelvik organların venleri ile bu plexus arasında bulunan venöz kanallarda valvül olmadığı için, kanın her iki yönde akımı mümkündür. Bu damarlar yoluyla metastatik emboli, vertebralara ve santral sinir sistemine ulaşabilir (2).

2.3.3. Memenin innervasyonu

Memenin duysal innervasyonu, başlıca 2-6. interkostal sinirlerin lateral ve ön deri dalları ile sağlanırken (18-19), üst kısmının duyusu servikal pleksustan çıkan duyu sinirleri ile alınır (14). Duyu sinirleri ile seyreden vasküler yapılar aracılığıyla, derinin ter bezleri üzerinde sempatik sistemin etkisi görülürken, memenin salgı fonksiyonu over ve hipofiz hormonları kontrolündedir. Aksiller disseksiyon sırasında genelde skapuler ve santral lenf nodlarından geçerek yol aldığı için korunması pek mümkün olmayan torakodorsal sinirin kesilmesinin, fonksiyonel bir önemi yoktur. Aksiler disseksiyon esnasında korunması gereken esas sinir, serratus anterior kasını inerve eden nervus torasikus longus'tur (Bell siniri). Aksiler disseksiyon esnasında bu sinirin kesilmesi serratus anterior'un felcine ve "skapula alata" durumunun ortaya çıkmasına neden olur (20).

2.3.4. Memenin lenfatikleri

Meme kanserinin yayılmasında önemli rol oynayan memenin lenfatik sistemi, iki grupta incelenir:

1. Yüzeyel lenfatikler (Deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)

1. Memenin Yüzeyel Lenfatikleri: Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Meme embriyolojik olarak ektodermden köken aldığı için, lenfatik yapısı diğer bölgelerdeki deri eklerinininkine uymaktadır. Bu bölgede başlıca iki adet lenf ağı bulunmaktadır:

- a) Subepitelyal veya papiller pleksus: derinin subepitelyal pleksusu ile ilişkilidir.
- b) Subdermal lenfatik pleksus

Subepitelyal pleksusda kapak yoktur ve lenf akımı herhangi bir yönde olabilir. Buna karşın, subdermal pleksusda kapak mevcuttur lenf drenajı tek yönlüdür. Areolanın altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Memenin yüzeyel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodüllerine drene olurken, sekonder olarak internal mammarian ve subklaviküler lenf nodülüne drene olurlar.

2. Memenin Derin Lenfatikleri: Laktifer duktusların lenf damarları (periduktal lenfatikler) myoepitelyal dokunun hemen dışında seyrederken, meme lobüllerinin civarında ince bir ağ oluştururlar. Bu ağdan çıkan birçok toplayıcı lenfatik trunkus

mevcuttur. Lenf akımının yönü konusunda değişik görüşler bulunsa da, memenin asıl lenfatiklerinin yüzeysel ve derin tabakadan çok meme dokusunun içinde bulunduğu gösterilmiştir. Bugün kabul edilen görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammarian lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiler (%97) ve internal mammarian lenf nodüllerine (%3) doğru olduğudur (2, 14).

A) Aksiller Lenf Nodülleri

Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Çoğu mikroskopik büyüklükte olan bu lenf nodülleri, aksiler arter ve onun dalları çevresinde lokalize olurlar. Sayıları 20 ila 40 arasında değişen aksiller lenf nodülleri, bir bütün oluşturmaya karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla altı gruba ayrılarak incelenir:

1. *Eksternal meme nodülleri*: Lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarının altında 2-4 lenf nodundan oluşur. Genellikle memenin dış yan kısmını drene eden bu lenf nodüllerinden çıkan efferent lenfatikler, büyük ölçüde santral lenf nodüllerine ve kısmen de subklavikuler lenf nodüllerine giderler.

2. *Skapuler nodüller*: Bu nodüller subskapular venin aksiller trunkustan çıktığı noktadan bu damarların latissimus dorsi kası ile birleştiği yere kadar ulaşan ve lateral göğüs duvarında bulunan 5-7 adet lenf nodülüdür. Memenin alt dış kadranını drene eden bu nodlar, santral ve subklaviküler lenf nodlarına dökülür. İnterkostobrakial sinir (2. interkostal sinir) ve latissimus dorsiye inerve eden torakodorsal sinir skapuler nodüllerin içinden geçerek seyrederler. Aksiller disseksiyon esnasında; bu sinirleri korumanın bir anlamı yoktur.

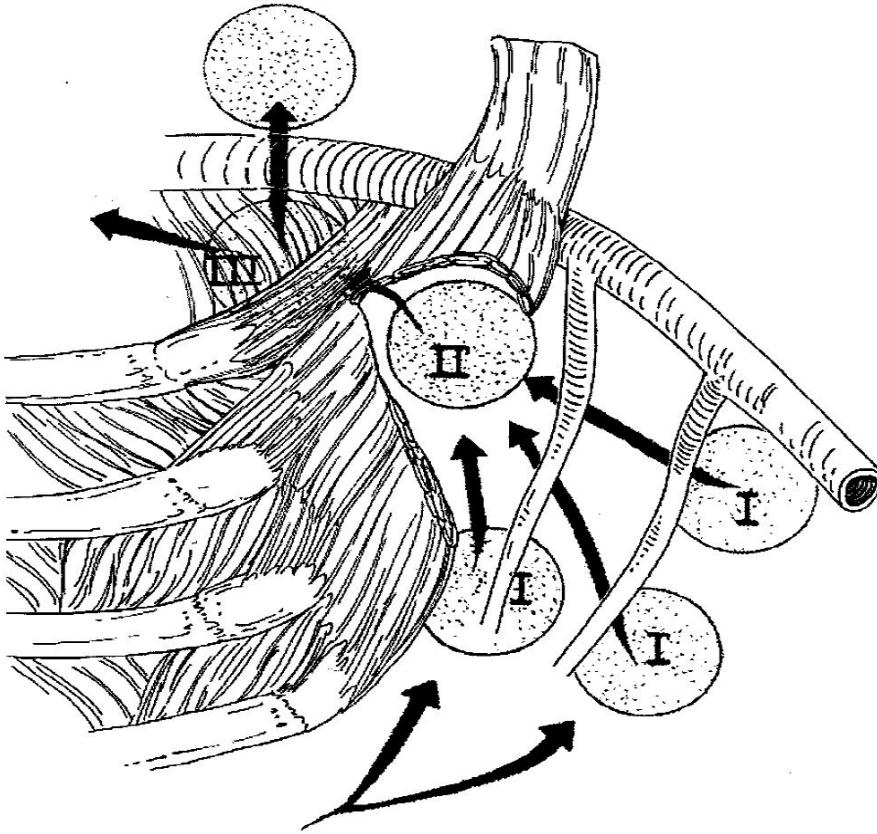
3. *Santral nodüller*: Bu grup, pektoralis minorun posteriorunda, aksillanın merkezinde yer alan 6-12 adet, oldukça büyük lenf nodülleridir. Bundan dolayı en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Çok defa diğer grupların lenf drenajı santral nodüllere olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur.

4. *İnterpektoral (Rotter) nodüller*: Bu nodül grubu 1-4 lenf nodülü içerir ve pektoralis major ve minör kasları arasında, torakoakromial damarların yakınında bulunur.

5. *Aksiller ven nodülleri*: Aksiller venin lateral kısmı boyunca ve bu venin iç tarafında veya arkasında bulunan 6-10 adet lenf nodülüdür. Aksiller disseksiyonda aksiller venin faysal kılıfının çıkarılması uygulaması gereksizdir.

6. *Subklavikuler nodüller*: Bu lenf nodülü grubunu, aksillanın en tepesinde, torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunan 3-7 lenf nodülü oluşturur. Pektoralis minörü kesmeden bu bölgeyi tamamen diseke etmek mümkün değildir. Diğer grupların efferentleri ve memenin üst kadranından direkt gelen lenfatikler apikal gruba drene olur. Bu grupta metastaz varsa, hasta inoperable kabul edilir (2,14).

Aksiller lenf nodu grupları, pektoralis minor kasıyla olan ilişkilerine göre düzeyle ayrılır. Pektoralis minör kasının lateralinde ya da alt sınırında yer alan lenf nodları düzey I lenf nodları olarak adlandırılır ve aksiler ven, eksternal mammarian ve skapular grupları kapsar. Pektoralis minör kasına yüzeysel yada derininde lokalize olan ve düzey II lenf nodları olarak adlandırılan grupta santral ve interpektoral gruplar yer alır. Pektoralis minör kasının medialinde üst sınırının üzerinde yer alan lenf nodları düzey III olarak adlandırılır ve subklaviküler grubu kapsar (Şekil 2.2) (1).



Şekil 2.2. Aksiller lenf nodu grupları.

B) Mamaria İnterna Lenf Yolu

Mamaria interna lenf yolu diafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır. Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla; Ligamentum falcifarum yoluyla karaciğerin ön-üst kısmından, diyafragmanın ön kısmından, rektus abdominis kasının üst kısmından, rektus kılıfından ve meme glandının alt-iç kadranından lenf sıvısı gelir.

Preperikardial lenf nodüllerinden çıkan mamaria interna lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında seyrederek yukarı doğru giderler. Memeden mamaria interna lenf yollarına giden esas lenfatikler memenin derin yüzünden ve meme glandının iç kısmından doğarlar. Bunlar pektoral fascia üzerinde bulunurlar veya bu fasiayı delerek pektoralis major kasına girerler. Perforan damarların dalları ile birlikte iç tarafa doğru seyrederek, interkostal aralıkların iç uçlarındaki mamaria interna lenf nodüllerinde sonlanırlar (2).

2.3.5. Aksilla

Yüzleri birbirine eşit olmayan bir piramide benzetilebilir (18). Piramidin üç yüzü ve aksillayı kapatan cildin oluşturduğu bir de tabanı vardır. Piramidin tepesinde serviko aksiller kanal adı verilen bir açıklık bulunmaktadır. Boyun bölgesinden gelerek kola giden damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Piramid şeklindeki aksillanın tabanını, hemen cildin altında bulunan aksiller fasya yapar.

Aksillanın ön duvarının cerrahi anatomi bakımından önemi büyüktür. Pektoralis major ve minör kasları ve bunların fasiaları bu duvarı oluşturur. Pektoralis minör kası kuvvetli bir fascia tabakası ile çevrelenmiştir. Kostokorokoid fascia olarak isimlendirilen bu yapı; aksillanın tam bir disseksiyonu için mutlaka kesilmelidir.

Aksiller boşluğun iç duvarı; kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası tarafından oluşturulur.

Aksillanın arka duvarı esas olarak subskapuler ve latissimus dorsi kasları tarafından oluşturulur. Latissimus dorsi kası yalnız aksiller boşluğun arka duvarının bir kısmını oluşturması bakımından değil, aynı zamanda ön kenarının mastektomide aksiller disseksiyonun sınırını göstermesi bakımından önemli bir yapıdır.

Aksiller damar sinir demeti, aksillanın tepesinden geçtikten sonra üst tarafta ilerleyerek kola kadar gelir. Bu demetin içinde aksiller arter ve ven ile brakial pleksus

bulunur. Brakial pleksusa ait elemanların meme ile fazla bir ilgileri yoktur. Buna karşın aksiller ven cerrahi açısından çok önemlidir.

2.4. Memenin Fizyolojisi

Meme glandı, parankimatöz doku, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu (stroma) ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir. Meme gelişmesi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir (20-24). Meme üzerine etkili bu hormonların etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Bazı hormonların insanda in vivo etkileri kesin değildir. Kesin olan östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını oluşturduğudur (21, 22).

1. Östrojen: Meme üzerine etkisi sitoplazma ve çekirdekteki reseptörlere bağlandıktan sonra görülür. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen hem de progesteron uyarır. Östrojen meme epitel, özellikle de duktal epitelin gelişiminde etkilidir (22-24).

2. Progesteron: Tek başına memeye etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiasyonunda, lobül ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder.

3. Prolaktin: Hipofizde yapılır. Hamileliğin son döneminde ve doğumdan hemen sonra yükselerek süt üretimini sağlayan hormondur. Lohusalık döneminde de yüksek kalır. Meme gelişiminin her safhasında önemlidir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Progesteronla birlikte lobül ve asinüs gelişmesini uyarır. Süt sekresyonunu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder.

Doğumdan sonra, yenidoğan bebekte plazma östrojen ve progesteron düzeyleri azalır ve çocukluk boyunca, bu düzeyde düşük kalır. Pubertede hipotalamusun santral etkisindeki artış sonucu, GnRH salgısı ile birlikte FSH ve LH salgısı, ve buna bağlı olarak da overlerden östrojen ve progesteron salgılanması artar.

İlerleyen yaşla beraber meme, glanduler elemanlarını kaybetmeye başlar ve bunların yerini yağ dokusu alır. Menopozla beraber bu kayıp hızla artar ve atrofi, dejenerasyon ve hyalinizasyon sonucu meme bezlerinde büyük kayıplar meydana gelir. Bu kayıpların yerini yağ dokusu alır.

2.5. Meme Kanseri

2.5.1. İnsidans

Meme kanseri, kadınlarda en fazla görülen alan-spesifik kanserdir ve 40-44 yaş arasındaki kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında en sık nedendir. Kadınlardaki kanserlerin tümünün %33'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %20'sinden sorumludur. (1) Kadınlarda, 1948-1985 yılları arasında kanser nedeniyle oluşan ölümlerin %80'i meme kanserine bağlı iken, 1985'den itibaren kadınlar arasında sigara kullanımının artmasına bağlı olarak akciğer kanseri, meme kanserini geçmiştir (25).

Dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni olguya tanı konmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı kaynaklarına göre 2012 yılına kadar meme kanseri vaka sayısının yıllık ortalama olarak 52.000'lere ulaşacağı ve her yıl meme kanseri vakalarına on bin yeni vaka ekleneceği tahmin edilmektedir. Hastalık gelişme riski doğrudan yaş ile ilişkili olup, yaş arttıkça hastalık görülme sıklığı giderek artmaktadır. Meme kanseri 30 yaşından önce nadirdir ve bunu takip eden yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir. Menopoz dönemindeki hafif azalmayı takiben menopoz sonrası yıllarda yavaş bir eğimle sürekli devam eden artış ortaya çıkar.

Meme kanseri sıklığı, ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da yılda yüzbinde 80-90 görülme sıklığına karşın bu oran Çin ve Doğu Asya ülkelerinde yüzbinde 20'den azdır. Oranlar arasındaki bu farklılık, çevresel etken, yaşam tarzı ve sosyoekonomik farklılıklara bağlanmaktadır. Başka ülkelere göç eden ailelerde, hastalığın görülme sıklığında, birkaç nesil sonra göç ettikleri ülkelerin görülme sıklığına ulaşma, meme kanserinin ortaya çıkışında çevresel etkenlerin ve yaşam tarzının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır (14).

2.5.2. Meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri

Yaş, aile öyküsü, östrojen etkisine maruz kalma süresi, hormonal tedavi alma öyküsü, benign meme hastalığı öyküsü, doğurmuş olmak diyet ve çevresel faktörler gibi

çok sayıda risk faktörü ile ilişkili olan meme kanserinin gelişiminde genetik yatkınlığın ve spontan mutasyonların da rol oynadığı bilinmektedir (2).

1. Yaş: Meme kanserinin ortalama görülme yaşı 65 olmakla birlikte, insidansı 30 yaşından sonra artar. Yaşı 40-60 arasında olan kadınlarda insidans %3.91 iken, 70 yaş üstü kadınlarda bu oran %7.13'e çıkmaktadır (26, 27). Bu östrojene maruz kalmanın yaş ile artan birikmiş etkisine bağlı olabileceği gibi, ilerleyen yaşlarda bağışıklık sisteminin zayıflaması ile de ilişkili olabilir. Dikkat çekici bir klinik gözlem son dönemde genç popülasyonda meme kanseri tanısının daha sık konuyor olmasıdır. Bu tarama yöntemlerinin kullanımının artması ve hastaların doktora başvurma konusunda daha duyarlı olması yanında, radyasyona maruz kalma gibi çevresel faktörlere de bağlı olabilir. Genç hastalarda meme kanserinin daha kötü seyrettiği yönünde de bulgular vardır. Nixon ve arkadaşlarının çalışması başta olmak üzere pek çok kaynakta, 35 yaşın altındaki hastalarda prognozun kötü olduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinen faktörlere (diferansiasyon derecesinin yüksek olması, yaygın intraduktal komponent, lenfovasküler invazyon, nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu) daha sık rastlandığı bulunmuştur (28, 29). Benzer şekilde Albain ve arkadaşlarının çalışmasında da 30-35 yaşın altındaki meme kanserli kadınlarda, lenf nodu tutulumu, büyük tümör boyutu, steroid reseptör negatifliği, S-faz fraksiyonu ve p53 anomalilerinin daha sık görüldüğünü belirtilmiştir (30).

2. Cinsiyet: Meme kanseri gerek meme dokusunun gelişimi gerekse hormonal etkiler nedeniyle kadınlarda çok daha sık görülür. Erkeklerde meme kanseri görülme sıklığı kadınlara oranla 100 kat daha azdır (2). Bu fark memenin embriyolojik gelişimi ile ilişkilidir.

3. Irk: Siyah ırktan olanlarda meme kanseri prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir. Bu da meme kanseri gelişimi ve prognozu konusunda genetik faktörlerin etkin olduğu görüşünü desteklemektedir.

4. Aile Öyküsü: Meme kanserinin ailesel bir geçiş gösterebildiği bilinmektedir. Aslında bu hastalık, genetik geçişi en iyi tanımlanmış sorunlardandır. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler aile öyküsü ve meme kanseri riski arasında şu ilişkileri ortaya koymuştur:

1. Birinci derece akrabalarda (anne, kız kardeş ve kız çocuğu) meme kanseri olması, riski 2-3 kat artırmaktadır.

2. Uzak akrabalarda (kuzen, hala, babaanne) meme kanseri görülmesi, riski fazla arttırmamaktadır.

3. Birinci derece akrabada ortaya çıkan meme kanseri premenopozal dönemde veya bilateral olduğunda, meme kanseri gelişme riski daha fazla artmaktadır. Birden fazla bireyin etkilendiği ailelerde, özellikle bilateral ve erken yaş kanserlerde, meme kanseri gelişme riski %50'ye kadar yükselmektedir. Bu ailelerde meme kanseri genellikle genetik kökenli olarak ortaya çıkmaktadır.

Bu bulgulara göre meme kanserini şu şekilde sınıflanabilir (31):

1. Sporadik meme kanseri (Sporadic Breast Cancer/SBC): İki kuşak boyunca birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olmaksızın meme kanseri gelişen hastalar.

2. Ailesel meme kanseri (Familial Breast Cancer/FBC): Birinci veya ikinci derece akrabalarında birden fazla kişide meme kanseri olan, ancak herediter meme kanseri tanımına uyacak şekilde diğer kanserlerle birlikte görülmeyen meme kanserleri.

3. Herediter meme kanseri (Hereditary Breast Cancer): Ailede meme kanseri ve bazen ilgili başka kanser (over ve kolon kanseri) öyküsü olan, aile ağacında penetransı yüksek, otozomal dominant geçiş düşündürecek dağılımlı meme kanseri. Bu tanıyı destekleyecek diğer faktörler, meme kanserin premenopozal erken yaşta ortaya çıkması ve bilateral olmasıdır (31).

Aile ağacının çıkartılması, ailesel meme kanserlerinin tüm olguların üçte birini oluşturduğunu ortaya koyar. Bu olguların yaklaşık dörtte biri herediter meme kanseridir ve erken yaşta ortaya çıkan, sıklıkla bilateral ve diğer multipl primer kanserlerin bulunduğu, otozomal dominant geçiş düşündüren paternleri vardır.

Günümüzdeki biyolojik göstergeler herediter meme kanseri olgularının kanser gelişmeden kesin olarak saptanmasına izin verecek duyarlılık ve özgüllüğe ulaşmamışlardır. Bununla birlikte BRCA (Breast Carcinogenic Antigen) 1 ve BRCA 2 genlerinin meme kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. BRCA 1 geni 17. kromozom uzun kolunda, BRCA 2 geni ise 13. kromozomda yer almaktadır (32).

5. Hastanın Hormonal Durumu: Meme kanseri hormon bağımlı olarak gelişen bir kanserdir. Nitekim tedavisinde geçmişte ooferektomi kullanılmış, günümüzde de östrojen reseptörleri pozitif olan hastalarda östrojen reseptör blokörü tedavisi kullanılmaktadır. Meme kanseri gelişimi doğrudan hastanın östrojen etkisine maruz kalma süresi ile ilişkilidir. Yapılan birçok çalışma östrojen ve progestinlerin meme hücreleri üzerinde büyümeyi ve proliferasyonu artırıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Tek başına östrojen alımının meme kanseri gelişme riski üzerine etkisi, kombine östrojen ve progesteron alımından daha yüksektir (29).

6. Meme Hastalığı Öyküsü: Meme kanseri olan kadınlarda diğer memede kanser gelişme riski 3-4 kat artmaktadır. Riskteki bu artış aile öyküsü varlığından kaynaklanan riske göre daha yüksektir. Memede fibrokistik değişikliği olan hastalarda ve daha önce herhangi bir nedenle meme biyopsisi yapılan kimselerde meme kanseri gelişme riski artabilir. Fibrokistik kompleksde epitelyal hiperplazi veya metaplazi olduğunda risk artarken, kist oluşumunda artmamaktadır (33).

7. Diyet: Kızarmış yağlı yiyecekler ile meme kanseri riski yaklaşık 2 kat artmaktadır. Diyetteki yağ miktarı ve içeriği, hastalığın insidansını etkiler (14).

8. Obesite: Meme kanseri ile vücut ağırlığı arasında ilişki olduğu konusunda veriler vardır. Obez kadınlarda risk, obez olmayanlardan 1,5-2 kat fazladır. Bu risk fazlalığı, postmenopozal kadınlar için geçerlidir.

9. Emzirme ve Menopoz: Geçmişte uzun süreli emzirmenin, meme kanseri riskini azalttığı düşünüldüyse de, bu gözlem günümüzde geçerli değildir. Menopoz yaşı 55'den sonra olan kadınlarda risk, 45 yaşından önce olanlardan 2 kat fazladır. Cerrahi menopoz, meme kanseri riskini yaşam boyu azaltmaktadır. Çünkü, androjen ve östrojenin ortadan kaldırılması, meme kanseri riskini dramatik biçimde azaltmaktadır.

10. Doğum Yapma ve Fertilite: İnfertil yada doğum yapmamış kadınlarda meme kanseri riski, doğum yapmış kadınlardan yüksektir. Risk, ilk gebelik yaşının erken oluşu ile orantılı azalmaktadır.

11. Radyasyon: Akut postpartum mastit nedeniyle yüksek doz radyasyon alanlar ve akciğer tüberkülozu nedeniyle sık akciğer grafisi çekilen kadınlarda meme kanseri riski artar. Tekrarlayan küçük dozlarda radyasyon maruziyeti ile, aynı toplam doza tek seferde maruz kalma arasında kanser riski açısından fark yoktur.

Meme kanserlerinin %1'den azı tanısal radyolojik girişimlere bağlıdır. Meme kanseri için yapılan radyoterapi, diğer memede kanser riskini artırabilir. Serviks kanseri nedeniyle yapılan radyoterapi, östrojen azalmasına bağlı olarak meme kanseri riskini azaltır.

2.5.3. Meme kanserinin doğal seyri

Tipik meme kanseri (%80-85), duktuslardan köken alan ve parankimi infiltre eden prodüktif fibrozisin olduğu, skiröz adenokanserdir. Lezyonların çoğunda hastaya ve tümöre ait faktörlerin metastazı etkileyebildiği uzun bir klinik geçmiş dönem vardır.

Tümörün ikilenme zamanı 100 gün olarak kabul edildiğinde, tek bir kanser hücresinin 1 cm'lik bir klinik kitle (10^9 hücre) oluşturması için 8 yıl geçmelidir. Laboratuvar ve klinik bulgular, özellikle ilk 30 ikilemede sabit bir büyüme hızı olmadığını ortaya koymuştur.

Metastazlar, ilk birkaç ikilemeden sonra herhangi bir zamanda gerçekleşebilir. Metastatik tümörlerin büyüme hızı değişkendir. Bu nedenle metastazlar primer tümörden yıllar sonra ortaya çıkabilir. Sitokinler ve büyüme faktörlerinin metastatik büyüme üzerindeki etkileri giderek önem kazanmaktadır.

Küçük meme kanseri kitlesi büyüdükçe tümör hücreleri, memenin zengin lenfatik ağına yada venöz akıma katılır. Yaklaşık onikinci ikilemede tümör kütleleri, bir neovaskülarizasyon ağı ile kendi kan akımını kazanır. Daha sonra tümör hücreleri doğrudan dolaşıma katılabilir. Sistemik kandaki tümör hücreleri, NK lenfositler ve makrofajlar tarafından temizlenir. Genellikle primer tümör 0,5 cm'ye ulaşınca, yani yaklaşık yirmiyedinci ikilemeye kadar metastatik implantasyonlar olmaz (14).

2.5.4. Meme kanserinde tanı

Meme kanseri olgularının %33'ünde, kadın kendi memesinde bir kitle keşfeder. Meme kanserinin daha seyrek görülen belirti ve semptomları;

- Memede büyüme yada asimetri
- Meme başında değişiklik, retraksiyon yada akıntı
- Meme derisinde ülserasyon yada eritem
- Koltuk altında kitle
- Kas- iskelet sistemine ait şikayetler

Ancak, memeye ait yakınmalarla başvuran kadınların %50'ye varan bir bölümünde meme patolojisine ilişkin bir fiziksel belirti yoktur. Meme ağrısı genellikle benign hastalıklarla ilişkilidir (1).

Meme Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

1. Mamografi: Mamografi taraması asemptomatik kadınlarda meme kanserini saptamada kullanılır. Bu bağlamda öykü ve fizik muayeneyi destekler. Tanısal mamografi, bir meme kitlesi yada meme başı akıntısı gibi anormal bulguların bulunduğu kadınların değerlendirmesinde kullanılır. Mamografi aynı zamanda, iğne lokalizasyonu ve iğne biyopsisi dahil, girişim işlemlerine de rehberlik eder. Mamografi, erken meme kanserinin saptanmasında klinik muayeneden çok daha doğru sonuçlar vermektedir (1).

2. Ultrasonografi (USG): Meme görüntülemesinde kullanım sıklığı açısından, mamografiden hemen sonra ikinci sırada yer alan USG, kuşku mamografi bulgularını açığa kavuşturmak, kistik kitleleri tanımlamak ve spesifik solid anomalilerin ekojenik niteliklerini göstermek için kullanılır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne biyopsisi ve meme lezyonlarının iğne ile lokalize edilmesinde rehberlik amacıyla kullanılır (1).

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): Meme kanserine bağlı vertebra metastazlarını ve muskuloskeletal patolojileri saptamada çok değerlidir. Ancak meme kanseri için bir tarama yöntemi olarak kullanılması tartışmalıdır (14).

2.5.5. Tümörün histopatolojik özellikleri

Meme kanserinin prognozu ve tedavi yaklaşımının belirlenmesinde en önemli parametre patolojik evresidir. Meme kanserinin histopatolojik bulguları şu şekilde incelenebilir.

a) Primer Tümör Çapı: Sağkalım ile tümör çapı arasında aksiller lenf nodlarının durumundan bağımsız olarak bir ilişki vardır. Ayrıca primer tümörün çapı ile ilişkili olarak aksiller lenf nodu tutulumu olasılığı da artmaktadır. Silverstein ve arkadaşlarının meme kanseri olan 1220 hastada yaptıkları araştırmada, tümör çapı ve aksiller lenf nodu metastazı varlığı ilişkisi değerlendirilmiş ve aksiller lenf nodu metastazı sıklığının 5 mm'nin altındaki tümörlerde %3,5 iken, 5-10 mm çapındaki tümörlerde %17'ye çıktığı bulunmuştur. Çalışmada tümör çapının hastalıksız ve toplam sağkalım açısından da önemli bir prognostik etken olduğu bulunmuştur (34, 35).

b) Lenfovasküler İnvazyon: İnvaziv karsinom içindeki ya da yakın komşuluğundaki damarlar ve lenfatikler tümör hücreleri tarafından invaze edilebilir. İnvaziv karsinom çevresinde vasküler invazyon varlığı erken lokal rekürens ve uzak metastazı öngören değerli bir bulgudur (36, 37)

c) Aksiller Lenf Nodu Metastazı: Erken meme karsinomlu hastalarda en iyi prognostik gösterge aksiller lenf nodlarında metastatik tümörün varlığıdır. Sadece fizik muayene ile değerlendirmenin %30'a varan yüksek yalancı-pozitif ve yalancı-negatifliği nedeniyle evrelendirmenin diseke edilen aksiller lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmesine dayandırılması gereklidir (38,39). Aksillanın evrelendirmesindeki hataları en aza indirmek için en az 10 lenf nodunun örneklenmesi gerekir. Pozitif aksiller lenf nodlarının anatomik düzeyi bağımsız bir prognostik gösterge olarak görülmemektedir (40). Metastatik lenf nodu sayısındaki artış hastalık nedeniyle olan ölüm riskini arttırmaktadır (41,42). Lenf nodu metastazlarının belirlenmesindeki duyarlılık patolojik incelemenin ne ölçüde ayrıntılı yapıldığı ile ilişkili olarak değişebilir. Özellikle mikrometastazların yüzeyel bir patolojik incelemede atlanması olasılığı vardır. Bu nedenle lenf nodu tutulumunun doğru olarak ortaya konulması amacıyla çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu çalışmaların sonucu olarak tanımlanan mikrometastaz, 2 milimetre ya da daha küçük tümör metastazıdır (43).

d) Tümör Diferansiasyon Derecesi: Patolojik değerlendirmenin standart bir parçası olan hücrel diferansiasyon derecesi (grade) hastalığın gidişini belirleyen güçlü bir faktör olarak kabul edilmektedir (44,45). Tümör diferansiasyon derecesinin belirlenmesinde birçok sistem olmasına karşın genellikle Scarff-Bloom Richardson (SBR) ve Fisher derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır. SBR pleomorfizm ve mitotik indekse önem verirken, Fisher sisteminde nükleer derecelendirme, tübül veya gland formasyonu değerlendirilmektedir.

Tablo 2.1. Modifiye Bloom - Richardson Evreleme.

Skor	Tübüler Formasyon	Nükleer Pleomorfizm	Mitoz*
1	Belirgin	Hafif	10'dan az
2	Orta derece	Orta	10-19 arası
3	Çok az veya yok	Belirgin	20'den fazla

*: 10 büyük büyütme alanında sayılan mitoz sayısı

Toplam skor 5 → Grade-I,

Toplam skor 6-7 → Grade-II,

Toplam skor 8-9 → Grade-III

e) Tümörün Histopatolojik Tipi: Memenin kötü huylu tümörlerinin %95'ten fazlası epitelden kaynaklanır.

1. İnvaziv olmayan epiteliyal (in situ) karsinomlar

2. İnvaziv epiteliyal karsinomlar

Meme kanserli hastalarda en sık rastlanan histolojik tip infiltratif duktal karsinomdur. Bu tip aynı zamanda kötü prognoza sahip olan meme kanseri tipidir. İnvaziv formda nüks edebilmelerine karşın, memenin noninvaziv kanserlerinde prognoz çok iyidir (46). Tübüler karsinoma ve müsinöz (kolloid) karsinoma saf formlarında nadiren metastaz yaparlar, bu nedenle prognozları da çok iyidir. Benzer şekilde metastaz yapmamış medüller karsinomlarda da prognoz infiltratif duktal karsinomaya göre daha iyidir (46).

Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırması.

İnvaziv Olmayan Kanser	İnvaziv Kanser
Duktal Karsinoma in situ Lobüler Karsinoma in situ	İnvaziv duktal karsinom İnvaziv lobüler karsinom Müsinöz karsinom Medüller karsinom Papiller karsinom Tübüler karsinom Adenoid kistik karsinom Sekretuar (juvenil) karsinom Apokrin karsinom Metaplastik karsinom İnflamatuvar karsinom Meme başının Paget's hastalığı Diğerleri.

f) Östrojen, Progesteron Reseptörleri ve c-erb B2 Onkogeni: Çok sayıda hasta içeren uzun takipli çalışmalarda Östrojen Reseptörü (ER) (+) hastalarda ER (-) olanlara göre daha uzun bir hastalıksız sağkalım süresi olduğu gözlenmiştir. Nod negatif hastalarda progesteron reseptör (PR) durumunun belirleyiciliği net değildir. ER pozitifliği hastalıksız sağkalım için bir belirleyici olarak görülmektedir. Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren c-erb B2, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neu onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğunu göstermiştir. Bu gen 17. kromozomda lokalizedir. c-erb B2 pozitifliği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif,

lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır.

2.5.6. Meme kanserinde evreleme (47)

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

Başlangıçta meme kanserinin evrelemesi çok daha basit bir yöntemle;

- Lokalize hastalık
- Bölgesel lenf düğümü tutulumu
- Uzak metastaz şeklinde yapılmaktaydı.

Günümüzde bile cerrahlar arasında bu tarzda bir ayırma gidilebilmektedir. Bugünkü kriterlerimize uygun ilk klinik evrelemeyi Steintal 1905'te tanımlamış ve meme kanserini bölgesel anatomik yayılımına göre üç gruba ayırmıştır. Fakat tamamen klinik değerlendirmeye dayalı bu sınıflama invaziv ve non invaziv tümörleri ayıramaması ve erken evre kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini gözardı ettiği için eleştirilmiştir. Bu nedenle 1960'lerden itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir. 1977 ve 1992'de bazı değişiklikler yapılarak bugün dünyada oldukça yaygın kullanılan TNM sisteminde T harfi primer tümör boyutunu, N bölgesel lenf düğümlerini, M ise uzak metastazı temsil etmektedir (47-50).

TNM Sistemi (51)

1. T: Tümör Boyutu

Tx: Değerlendirilemeyen primer tümör

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: In situ karsinom

- Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ
- Tis (LCIS): Lobüler karsinoma in situ
- Tis (Paget): Meme başının Paget hastalığı, altta yatan meme parankim dokusunun

invaziv ve/veya in situ karsinomu ile ilişkili değildir. Meme parankiminin Paget hastalığı ile ilişkili karsinomu, parankimal hastalığın boyut ve karakteristiğine göre sınıflandırılır.

T1: En büyük çapı ≤ 20 mm olan tümör

- T1mi: En büyük çapı ≤ 1 mm olan tümör
- T1a: Tümör çapı > 1 mm, ancak en büyük çapı ≤ 5 mm
- T1b: Tümör çapı > 5 mm, ancak en büyük çapı ≤ 10 mm
- T1c: Tümör çapı > 10 mm, ancak en büyük çapı ≤ 20 mm

T2: Tümör çapı > 20 mm, ancak en büyük çapı ≤ 50 mm

T3: Tümör çapı > 50 mm

T4: Göğüs duvarı ve/veya cilde (ülserasyon yada cilt nodülleri) direkt yayılımı olan herhangi büyüklükteki tümör

- T4a: Pektoral kas invazyonu dışında göğüs duvarına yayılım
- T4b: Ciltte ülserasyon ve/veya aynı tarafta satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange)
- T4c: T4a+T4b
- T4d: İnflamatuvar karsinom

2. N: Bölgesel Lenf Nodları: Lenf nodlarının sınıflandırılması, değerlendirmenin klinik (cN) yada patolojik (pN) olarak yapılmasına göre değişir. Bölgesel lenf nodları; aksiller, ipsilateral intramamarian, internal mammarian ve supraklaviküler lenf nodlarını kapsar. İntramamarian nodlar, meme dokusu içinde yer alır ve evreleme sırasında aksiller lenf nodu olarak adlandırılır. Supraklavikular lenf nodları da, evreleme amacıyla bölgesel lenf nodu olarak tanımlanır. Servikal yada kontrlateral aksiller lenf nodları da dahil diğer başka lenf nodlarına metastaz, uzak metastaz (M1) olarak tanımlanır.

Bölgesel lenf nodlarının klinik sınıflandırması

cNX: Değerlendirilemeyen lenf nodları (Ör: daha önce çıkarılmış)

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

cN1: Hareketli, ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı

cN2: Klinik olarak fiks, çevre dokuya yapışık ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı yada klinik olarak belirlenen aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı

- cN2a: Başka bir lenf nodu yada diğer yapılara fiks, ipsilateral seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı
- cN2b: Klinik olarak belirlenen aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, klinik olarak tesbit edilmiş ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı

cN3: Seviye I, II aksiller lenf nodu tutulumu ile/olmaksızın ipsilateral infraklaviküler lenf nodu (seviye III aksiller) metastazı yada klinik olarak belirlenmiş seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı yada aksiller yada internal mammarian lenf nodu metastazı ile/olmaksızın ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

- cN3a: ipsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı
- cN3b: ipsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı
- cN3c: ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

Bölgesel lenf nodlarının patolojik sınıflandırması

pNX: Değerlendirilemeyen lenf nodu (Ör: daha önceden çıkarılmış)

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

- pNO: Histolojik olarak tanımlanabilen lenf nodu metastazı yok
- pNO(i-): Histolojik olarak tanımlanan lenf nodu metastazı yok, negatif İHC (immünohistokimya)
- pNO(i+): Bölgesel lenf nodlarında 0.2 mm'den büyük olmayan malign hücreler (H&E yada IHC ile tesbit edilmiş)
- pNO(mol-): Histolojik olarak tanımlanan lenf nodu metastazı yok, moleküler bulgular negatif (RT-PCR)
- pNO(mol+): moleküler bulgular pozitif (RT-PCR), ancak histolojik yada IHC olarak belirlenen bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1: Mikrometastaz yada sentinal lenf nodu biyopsisi ile belirlenen, 1-3 aksiller lenf nodu ve/veya internal mammarian lenf nodu metastazı

- pN1mi: Mikrometastaz (> 0.2 mm ve/veya hiçbirisi 2 mm'den büyük olmayan 200'den fazla hücre)

- pN1a: 1- 3 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir metastaz >2 mm
- pN1b: Mikrometastazlarla birlikte internal mammarian lenf nodu metastazı yada sentinel nod biyopsisi ile belirlenen makrometastazlar
- pN1c: Mikrometastazlarla birlikte 1-3 aksiller lenf nodu ve internal mammarian lenf nodu metastazı yada sentinel nod biyopsisi ile belirlenen makrometastazlar

pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı yada aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak belirlenen internal mammarian lenf nodu metastazı

- pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı (en az bir tümör infiltrasyon alanı >2mm)
- pN2b: Klinik olarak belirlenen aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, sadece klinik olarak tesbit edilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı

pN3: 10 yada daha fazla aksiller lenf nodu metastazı yada infraklaviküler lenf nodu metastazı (seviye III aksiller) yada 1 yada daha fazla pozitif seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak belirlenen ipsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumu, klinik olarak belirlenmeyip, sentinel lenf nodu biyopsisi ile belirlenen mikro yada makrometastazların olduğu 3'den fazla aksiller lenf nodu ve internal mammarian lenf nodu, yada ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

- pN3a: 10 yada daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az bir tümör infiltrasyon alanı >2 mm) yada infraklaviküler lenf nodlarına metastaz (seviye III aksiller)
- pN3b: 1 yada daha fazla pozitif aksiller lenf nodu ile birlikte klinik olarak belirlenen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı, yada sentinel lenf nodu biyopsisi ile belirlenen mikro yada makrometastazların olduğu üçten fazla aksiller lenf nodu ve internal mammarian lenf nodu
- pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

3. M: Uzak Metastaz

M0: Uzak metastaza ait klinik yada radyolojik bulgu yok

- cMO(i+): Uzak metastaza ait klinik yada radyolojik bulgu yok, ancak metastaz bulguları yada semptomları olmadan, dolaşan kanda, kemik iliği yada diğer bölgesel olmayan nodal dokularda 0.2 mm'den büyük olmayan moleküler yada mikroskopik olarak belirlenmiş tümöral hücre infiltrasyonları

M1: Klinik ve radyolojik olarak ve/veya histolojik olarak belirlenebilen ve 0.2 mm'den büyük uzak metastaz

Tablo 2.3. Meme Kanseri Evreleme Sistemi.

Stage (Evre)	T (Tümör Boyutu)	N (Bölgesel lenf nodu)	M (Uzak metastaz)
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.5.7. Meme kanserinde tedavi

Meme kanseri tedavisi; lokal hastalığın cerrahi, radyasyon tedavisi (RT) veya her ikisi kullanılarak; sistemik hastalığınsa sitotoksik kemoterapi, endokrin tedavi, biyolojik terapi veya bunların kombinasyonu ile tedavi edilmesini içerir. Çeşitli lokal veya sistemik tedavilere gerek duyulması ve bunların seçimi, birtakım prognostik ve prediktif faktörlere bağlıdır. Bunlar arasında tümör histolojisi, primer tümörün klinik ve patolojik özellikleri, aksiller nod durumu, tümörün hormon reseptörü içeriği, HER2/neu düzeyi, saptanabilir metastatik hastalık olması yada olmaması, hastanın komorbid hastalıkları, yaşı ve menopoz durumu yer alır. Meme kanseri erkekte de ortaya çıkar ve meme kanserli erkek hastalar, postmenopozal kadınlara benzer şekilde tedavi edilir. Hasta tercihi de, özellikle mevcut tedavi seçenekleri arasındaki sağkalım oranlarının eşdeğer olduğu durumlarda, karar verme sürecinin önemli bir unsurudur (52).

2.5.7.1. Radikal mastektomi ve modifiye radikal mastektomi

Meme kanserlerinin tedavisinde ilk modern cerrahi teknik ve görüş, 1894'de Halsted tarafından ortaya konulmuştur (53-56). Halsted, meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu ve lenfatikler aracılığıyla yayıldığını bildirmiş, tedavinin radikal mastektomi ile sağlanacağı fikrini ortaya atmıştır. Halsted'in önerdiği radikal mastektomi, tüm meme dokusunun, pektoral kasların ve aksiller lenf nodlarının çıkarılması şeklinde yapılır. Halsted'in bu iddiası ve operasyon tekniği meme kanseri cerrahisinde yaklaşık 75 yıl hakim olmuştur. Radikal mastektominin yeterince irdelenmeyişi ve bu tekniğe alternatif aranmayışı, hızla yaygınlaşmasına ve standart bir tedavi yöntemi olarak kabullenilmesine yol açmıştır. 1950-1960'lı yıllarda radikal mastektominin yeterli sonucu vermediğine dair ilk itirazlar ortaya atılmıştır. Bu yıllarda radikal mastektominin yetersiz olduğu düşünülerek, mamma interna lenfatiklerinin eksizyonunu da içine alan genişletilmiş radikal mastektomi denenmiştir (54-58).

Mc Whirter II. Dünya Savaşı'ndan sonra 1948'de radyoterapidaki ilerlemeler sonucu, radikal operasyonlarla tümöral dokunun yeteri kadar temizlenemediği ve yaygın travmaya yol açarak tümör hücrelerinin yayılımını hızlandırdığı düşüncesiyle basit mastektomi ve radyoterapiyi birlikte uygulamıştır. Aynı zamanda aksiller lenfatiklere dokunulmamakla, bu lenf nodlarının mekanik bir engel sağlayacağına inanmıştır. Radyoterapi eklenen basit mastektomili hastalarla, radikal mastektomi uygulanan hastalarda benzer sağkalım oranları elde ettiğini bildirmiştir (53,56,59,60).

Orijinal tanımında Modifiye Radikal Mastektomi (MRM), basit mastektomi ile birlikte pektoralis majör kasının ve aksiller lenf nodlarının alınmasıdır. Ancak pratikte MRM'nin iki varyasyonu vardır: *Patey varyasyonu*'nda pektoralis majör kası yerinde bırakılır ancak pektoralis minör kası kesilerek seviye I, II ve III aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanır. *Madden varyasyonu* 'nda ise her iki pektoral kas korunarak seviye I ve II aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanır (61-64).

1948 yılında London's Middle Sex Hospital'dan Patey ve W. H. Dyson, modifiye radikal mastektominin, radikal mastektomiye eşit sonuçlar verdiğini yayınlamışlardır. Radikal mastektomiden farkı, pektoralis major kasının yerinde bırakılmasıdır. Handley, 1965 yılında, radikal mastektominin mamma interna lenfatiklerindeki malign invazyonu tedavi edemediğini, modifiye radikal mastektomi ile beraber radyoterapinin daha etkili olacağını ileri sürmüştür (56,58,59).

Williams, Handley ve Trhackray 1953'de retrospektif bir çalışma ile 10 yıllık sağkalım açısından RM (Radikal mastektomi), simple mastektomi (SM) + RT (Radyoterapi) ve SM arasında fark olmadığını saptamışlardır. Williams RT'nin uygulanacağı bir ortamda RM yerine meme koruyucu cerrahinin seçilmesi gerektiğini vurgulamıştır. 1980 yılında toplanan NIH (National Institute of Health) Consensus Development Conference, evre I ve evre II meme tümörlerinde MRM'nin RM'ye alternatif olarak uygulanabileceğini kararlaştırmıştır (56,59,65).

Radikal cerrahi tedavinin bazı endikasyonları şunlardır (26,54,55,66,67):

- 1) Erkek hasta,
- 2) Hastanın tercihi,
- 3) Medikal kontrendikasyonlar (kollajen doku hastalığı gibi),
- 4) Radyoterapiye kontrendike halin bulunması (gebelik, ileri akciğer hastalığı),
- 5) Memeye daha önce RT yapılmış olması,
- 6) Gerek tümör büyüklüğü gerekse lokalizasyon bakımından tümör çıkarıldıktan sonra kozmetik yönden uygun şeklin sağlanamaması,
- 7) Meme koruyucu cerrahi ile emniyetli sınır sağlanamaması,
- 8) Postoperatif dönemde hastanın takip edilmesinin güç olduğu durumlar,
- 9) Küçük memede büyük tümör olması,
- 10) Multifokal ve multisentrik lezyonların varlığı,

MRM sonrası görülebilecek komplikasyonlar erken dönemde; pnömotoraks, enfeksiyon, cilt nekrozu, seroma, hematoma, sinir kesilmesi iken, geç dönemde; lenfödem, postmastektomi ağrı sendromu, kol hareketlerinde azalma, aksiller bölge kontraktürüdür (26,54,55, 68-70).

2.5.7.2. Meme koruyucu cerrahi

Tümörün lokal eksizyonu ve radyoterapiye ait ilk görüş, 1954 yılında Mustakallio tarafından bildirilmiştir. Bunu 1964 yılında Porritt, 1965 yılında Crile ve 1967 yılında Peters'in çalışmaları izlemiştir. Bu çalışmalar, prospektif değildir ve radikal cerrahi tedaviyi reddeden hastalar üzerinde yapılmıştır (2).

Meme koruyucu cerrahi tedavi, memenin bütünlüğünün korunması ve tümörlü dokunun çevre sağlam dokuyla birlikte çıkarılmasını amaçlar. Bu nedenle lumpektomi, geniş eksizyon, kadranektomi gibi anatomik birimleri ifade eden terimler yerine, yapılan

işleme meme koruyucu cerrahi tedavi olarak nitelendirilmesinin daha uygun olacağı bildirilmektedir (71,72).

Meme koruyucu cerrahi tedavinin gelişmesindeki en önemli etken, mastektominin hastalar tarafından reddedilmesi olmuştur. Gerek sistemik tedavideki ve radyoterapideki gelişmeler, gerekse erken tanı olanaklarının artışı ile meme koruyucu cerrahi tedavi yapmaya uygun olguların oransal olarak artışı da rol oynamıştır (26,54,55,72).

Meme kanserli kadınlarda mastektominin, beden algısı, benlik saygısı ve çift uyumunu olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Konservatif tedavinin amacı, daha az meme dokusu çıkartarak, mastektomiye eş değer tümör kontrolü sağlamaktır. Böylece fonksiyonel ve kozmetik görünüm korunmuş olur.

Primer tümör dokusunun tam olarak çıkarılabileceği tüm olgularda meme korunabilir. Bütün operasyonlardan sonra, rutin histopatolojik incelemede spesmeninin cerrahi sınırları değerlendirilmelidir. Cerrahi sınırda tümör varsa, reeksizyon gerekir. Eğer temiz cerrahi sınır elde edilemiyorsa yada tümör multisentrik yerleşimli ise, total mastektomi yapılması daha uygundur.

Adjuvan kemoterapinin gerekliliğinin belirlenebilmesi için, aksiller lenfatiklerin durumunun tanımlanması gerekir. Basit mastektomi ile birlikte, lateral aksiller içeriğin (seviye I) beraber çıkarılması, yaklaşık 10-15 lenf nodunun örneklenmesini mümkün kılar. Bu miktar, başarılı bir aksiller örnekleme için yeterlidir.

Lumpektomi, aksiller örnekleme ve aynı tarafta kalan meme dokusuna RT yapılması şeklinde tanımlanan konservatif tedavi endikasyonları;

- Küçük meme kanseri (transvers çapı <4 cm)
- Klinik olarak negatif aksiller lenf nodu
- Geriye kalacak meme volümünün RT'e uygun miktarda olması
- Teknik deneyimi olan tecrübeli bir radyoterapist

Fazla doz ve homojen dağılımın olmadığı uygunsuz RT, geriye kalan meme dokusunda ağrı, ödem, ülser ve/veya fibrozis oluşturabilir.

Memedeki tümör dokusunun çıkarılması sırasında, eğer rezeksiyonun periferinde, meme parankimi içinde, canlı kanser hücreleri kalırsa, bunlar, skar oluşumunun desmoplastik reaksiyonuna eşlik ederler ve oksijenizasyonları azalır. Zayıf oksijenlenen ve skar dokusu içine sıkışmış olan tümör hücreleri, RT ile yok edilemez. Yapılan çalışmalarda, primer tümör çıkarılırken, temiz cerrahi sınırlar elde edilirse lokal rekürrens oranlarının düşeceğini göstermiştir.

Uzun dönem hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım bakımından yukarıdaki kriterlere uygun olarak konservatif cerrahi ve MRM sonuçları benzerdir. Ayrıca RT uygulanmış yada uygulanmamış lumpektomi grubunda sağkalım bakımından anlamlı bir farklılık yokken, RT yapılmayan grupta ipsilateral rekürrens oranı daha yüksektir. Aksiler lenf nod (+) yada (-) olsun, tümörün 4 cm yada daha küçük olduğu meme kanserli hastalarda lumpektomi ve sonrasında memeye RT uygulanması, uygun bir tedavi yöntemidir.

Memeye uygulanan RT'nin organizma üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir ve konservatif cerrahi isteyen hastalar, bu konuda bilgilendirilmelidir. Tekniğine uygun şekilde yapılan lumpektomi, aksiler örnekleme ve geriye kalan meme dokusunun geniş olarak ışınlanması tatmin edici fonksiyon ve kozmetik sonuçlar doğurmaktadır. Ancak, sadece lumpektomi ile meme kanserinde kürden bahsedilemez. Yapılan çeşitli çalışmalarda, meme kanserinin aynı memede multisentrik olabileceği gösterilmiştir, bu nedenle, geriye kalmış olabileceği düşünülen mikroskopik tümör odakları, RT ile tedavi edilmeye çalışılır.

Aksiler örnekleme sonucu histolojik incelemede metastaz saptanırsa, postoperatif adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır. Klinik olarak aksiler lenf nodu (-) olan hastaların %20-30'unda, histopatolojik incelemede lenf nodlarında tümör saptanmıştır. Birçok klinikte RT ile birlikte, sistemik adjuvan tedavi (CMF- siklofosfamid, Metotreksat, 5-FU) minimal toksik etki yaratacak şekilde kullanılmaktadır (14).

Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) Tedavinin Mutlak Kontrendikasyonları (2)

1. Birinci veya ikinci trimester gebelik,
2. Farklı kadrarlarda birden fazla tümör odağı,
3. Malign karakterde yaygın mikrokalsifikasyonlar,
4. Daha önce memeye radyoterapi uygulanmış olması.

MKC Tedavide Rölatif Kontrendikasyonlar

1. Büyük tümör / meme oranı,
2. Kollajen doku hastalığı.

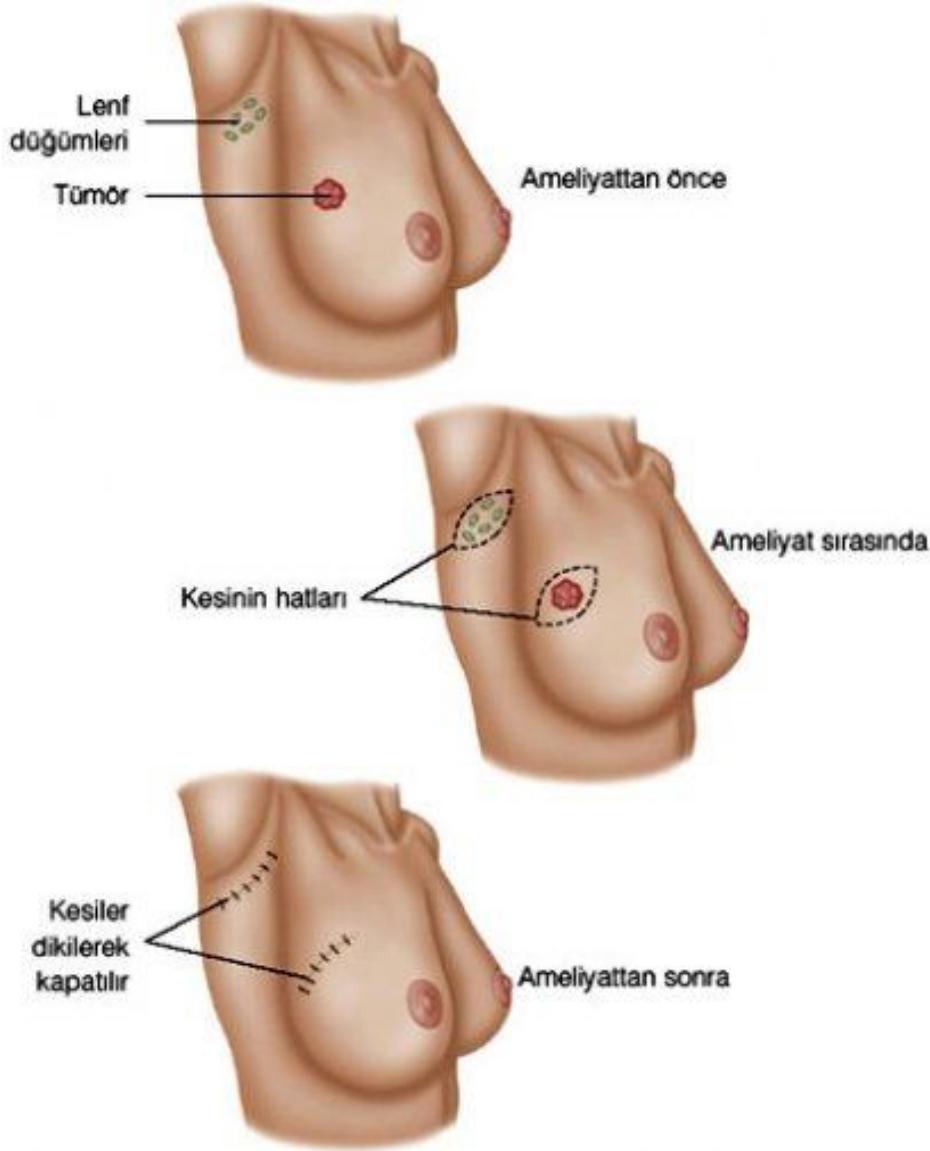
MKC Tedavi Kararını Etkileyen Faktörler: Hastanın yaşı, tercihi, tıbbi nedenler, kozmetik sonuç, aksillanın durumu, mammografi bulguları, RT etkinliği ve kalitesi, tümör boyutu, sayısı, lokalizasyonu, histolojik tipi, histolojik ve nükleer grade'i, vasküler invazyonun varlığı, yaygın intraduktal komponentin varlığı (ekstensif intraduktal komponent- EİK), iyi bir RT ve patoloji departmanının olması, RT'nin kontrendike olmadığı ve maliyetini karşılayabilecek hasta olması, sık ve uzun süre kontrole gelebilecek hasta olması (MKC tedavide nükslerin %80'i ilk 5 yılda görülürken, MRM'de ilk 2 yılda görülür), cerrahın kendine güveni (73).

Sonuç olarak, meme koruyucu cerrahi tedaviye evre I ve evre II meme kanserli birçok olgu aday olup, yöntem geleneksel radikal cerrahi yöntemler kadar etkindir.

Meme Koruyucu Cerrahide (MKC) Kısıtlamalar

Mamagrofik olarak saptanan lezyonlar, primer invaziv tümör boyutunun küçük olduğu durumlar ve DNA flowsitometrisinde S-faz komponentinin düşük olduğu durumlar, meme koruyucu cerrahi endikasyonlarıdır. MKC'nin kozmetik sonuçlarının iyi ve diğer radikal işlemlere göre lokal kontrol ve sağkalım oranlarının eşdeğer olmasına rağmen, birçok kadına halen ekonomik ve psikososyal nedenlerden dolayı total mastektomi yapılmaktadır. Kozmetik görünüm ve memenin fonksiyonuna daha az önem veren kadınlar, total mastektomiye daha güvenli bir tedavi seçeneği olarak görürler. Geriye kalan ışınlanmış meme dokusunda lokal rekürrens riskinin yüksek olması nedeniyle, yaygın intraduktal komponenti olan tümörlerde, total mastektomi yapılması daha uygun bir karardır.

Merkezi yerleşimli subareolar büyük lezyonlarda lokal kontrolü sağlamak amacıyla fazla miktarda meme dokusunu çıkarmak gerekir ve bu durum kozmetik açıdan olumsuz sonuçlar doğurur. Bu tip olgularda en iyi tedavi, total mastektomi ve otolog dokularla rekonstrüksiyon yapılmasıdır. Senkron, çok sayıda primer tümörü olanlarda yaygın intraduktal komponent bulunma ihtimali da daha fazladır. Genç hastalarda (<35 yaş), yaygın intraduktal komponent varlığında, lokal eksizyon ve RT'den sonra lokal nüks görülme riski artmaktadır.



Şekil 2.3. Meme koruyucu cerrahi tekniği.

2.5.7.3. Meme kanserinde radyoterapi

a. Radikal Cerrahi Tedaviden Sonra Radyoterapi: Radikal cerrahi tedaviden sonra radyoterapi endikasyonları şunlardır:

- 1) 5 cm'den küçük üst dış kadrandaki tümörlerde aksiller tutulum varsa,
- 2) Histolojik olarak aksiller tutulumu olmayan ve 2 cm'den küçük santral veya medial tümörlerde sadece mamma interna lenf nodları ışınlanır.
- 3) Aksiller tutulumu olan (%20'den az) veya 2 cm'den büyük santral veya medial tümörlerde mamma interna lenf nodları, supraklaviküler aksiller lenf nodları ışınlanır.

- 4) %20'den fazla aksiller tutulumu olan hastalarda periferik lenf nodları yanında göğüs duvarı da ışınlanmalıdır.
- 5) Primer lezyon 5 cm'den büyükse,
- 6) Aksiller bölgede 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu varsa,
- 7) Tümör kötü diferansiye ise,
- 8) Yaygın lenfatik permeasyon ya da damar invazyonu varsa,
- 9) Primer lezyon kas ya da deriye fikse ise,
- 10) Deride ödem ya da eritem varsa,
- 11) Cerrahi sınırlarda tümör varsa RT uygulanmalıdır.

Sacks'ın çalışması ve diğer pekçok randomize çalışmada, radikal cerrahi tedavi sonrası RT uygulanan hastalarda, lokal ve bölgesel rekürrens oranlarının azaldığı, ancak toplam sağkalım ve metastaz gelişme olasılığı üzerine etkisinin gözlenmediği bildirilmektedir (2).

b. Meme Koruyucu Cerrahi Tedaviden Sonra Radyoterapi: MKC tedaviden sonra RT uygulanmasındaki amaç, memenin kozmetiğini bozmadan, meme dokusunda var olabilecek mikroskopik hastalığı ortadan kaldırmak, tümör kontrolünü sağlamaktır. Müller ve arkadaşları Recht'in işaret ettiği "geniş lokal eksizyon sonrası tüm memenin ışınlanmasının şart olduğu" iddiasını desteklemektedir (73-75). Bir tedavi yönteminin başarısını ölçen en önemli parametre yaşam olasılığıdır. Evre I ve evre II meme kanserlerinin MKC tedavisinde postoperatif RT ile birlikte, radikal cerrahi tedavilerle benzer oranda toplam sağkalım olasılığı bildirilmektedir (2). Fisher ve arkadaşlarının randomize çalışmasında MKC tedavi sonrası RT eklenmesi ile memede lokal kontrol oranının da önemli derecede arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada lokal nüks oranı RT uygulanan hastalarda %7-10 iken, RT uygulanmayan olgularda %39 olarak bulunmuştur (73,75,76).

Tüm meme ışınlamasından sonra primer tümör bölgesine ek doz (boost) verilmesi önerilmektedir. Çünkü yapılan çalışmalarda MKC ve RT sonrası oluşan nükslerin %65-80'inin primer tümör çevresinde olduğu görülmüştür (26,75,77,78).

MKC tedavide lokal kontrol açısından tümörün, çevresindeki normal doku ile birlikte tam çıkarılması gerekir. Yetersiz cerrahi eksizyon sonrası cerrahi sınırı pozitif olan olgularda yeniden eksizyon yapılmalıdır. Ancak yeniden eksizyon yapılamadığı durumlarda RT tekniği ve ek doz verilmesi önem kazanmaktadır.

Aksiller diseksiyon sonucu lenf nodu tutulumu saptanamayan olgularda bölgesel lenf nodlarının ışınlanmasına gerek yoktur. Ancak aksiller lenf nodu tutulumu olan olgular ile aksiller disseksiyon yapılmamış olgularda, meme ile birlikte aksilla, supraklaviküler ve mammaria internayı içerecek şekilde bölgesel lenf nodlarının ışınlanması gereklidir (75).

MKC ve RT'e bağlı en sık kol ve meme ödemi, pnömonitis, daha nadir olarak da fibrozis, ağrılı mastitis, myositis, plevral effüzyon ve perikardit komplikasyonları görülebilir (73,75).

2.5.7.4. Meme kanserinde kemoterapi (KT)

Meme kanserinde adjuvan KT ile ilgili NSABP B-05, Milan, "The Nolvadex Adjuvant Trial Organization" ve "Scottish" çalışmalarının ardından tüm aksilla pozitif operabl meme kanseri olgularında adjuvan KT uygulanmaya başlanmıştır. Ancak en ideal ilaç veya ilaçların seçimi ile tedavinin dozu ve süresi konusunda halen araştırmalar devam etmektedir.

Günümüzde meme kanserlerinde sitotoksik KT ajanlarının belirli hasta gruplarında nüksüz dönemi uzattığı gösterilmiştir. CMF (siklofosfamid, metotreksat, 5-Fluorourasil) en yaygın kullanılan kombinasyonlardır. Aksilla pozitif olan hastalarda adjuvan KT'nin nüksüz yaşam ve toplam sağkalım üzerindeki olumlu etkisi en belirgin olarak premenopozal kadınlarda izlenmekte olup, nüksüz yaşamda %10, toplam sağkalımda ise %20 civarında bir artışın elde edildiği bildirilmektedir (79, 80).

Milan grubuna göre, aksiler lenf nodu pozitifliği olan premenopozal hastalarda lokal nüks oranı, adjuvan KT almayanlarda alanlara göre 1,5 kat fazla bulunmuştur (81). Postmenopozal, aksiller nod pozitifliği olan hastalarda adjuvan KT'nin etkisi, östrojen reseptörü negatif olanlarda en fazladır. Aksilla negatif olgularda ise yüksek risklilerde önerilmektedir (80).

National Institute of Health (NIH) tarafından yapılan panelde adjuvan KT ile ilgili durumlar belirlenmiştir (81). MKC tedavi sonrasında adjuvan tedavilerin ardışıklığına ait bilgiler ve bu konuda devam eden randomize çalışmalarla ilgili olarak Recht, Harris, ve Come'a göre yan etki, komplikasyon, kötü kozmetik sonuç riskleri nedeniyle eş zamanlı adjuvan tedavi yerine ardışık tedavi tercih edilmelidir. Önce KT, sonra RT ve KT'nin devamından oluşan "sandviç" modeli iyi bir alternatiftir (81).

Tümörün veya memenin boyutlarının uygunsuzluğu nedeniyle MKC uygulanamayan evre II meme kanserli olgularda neoadjuvan (preoperatif) KT'nin rolü halen araştırılmaktadır. Bu konu ile ilgili bir NSABP çalışmasının erken sonuçlarına göre aksiller nüks ihtimalini azaltmak açısından preoperatif KT'nin postoperatif KT'ye göre daha üstün olduğu, ancak hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım süreleri bakımından gruplar arasında farklılık bulunmadığı belirtilmektedir (26, 81).

2.5.7.5. Meme kanserinde hormonal tedavi

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)'nin metaanalizinde 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda adjuvan tamoksifen tedavisinin nüks oranlarını %28-29, ölüm oranlarını ise %17-21 azalttığı saptanmıştır (82). Bu etki östrojen reseptörü (+) olan olgularda daha belirgin olmakla birlikte (-) olgularda da görülmektedir. Bu durum tamoksifenin bazı etkilerini östrojen reseptörüne bağlanmadan yapması ile açıklanabilir. Örneğin, ilacın meme kanseri hücrelerinde mutajenik etki yapan "insulin-like growth factor-1 (IGF-1)" ile protein kinaz C'nin serum düzeylerini azaltması reseptörden bağımsız olarak gerçekleşir (82).

Adjuvan tamoksifen tedavisinin ikinci primer meme kanseri gelişme riskini %30 azalttığı da gösterilmiştir. Ayrıca östrojen benzeri etkisi nedeniyle kemik mineral dansitesinde artma ve stabilizasyon sağlamaktadır. Bunun dışında serum total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmektedir. Ancak uzun süreli kullanımlarda endometrial kanser riskini artırıcı etki yaptığı da bilinmektedir (82).

Son yıllarda tartışılan konu, kemo-hormonal tedavinin daha etkili olup olmadığıdır. Östrojen reseptörü (+) premenopozal kadınlarda adjuvan KT ile birlikte tamoksifen verilen çalışmalarda olumlu bir etki saptanamamıştır. Bu grup hastalarda KT'den sonra idame tedavi olarak tamoksifen verilmesinin daha uygun olacağı ileri sürülmektedir.

Postmenopozal kadınlarda ise premenopozal dönemde saptanamayan olumlu etki, belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalar östrojen reseptörü (-) olan olgularda kemo-hormonal tedavinin daha etkili olduğunu göstermektedir (79, 82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; 07 Eylül 2005-30 Kasım 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında, meme kanseri tanısı nedeniyle MKC (lumpektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonu) uygulanan ve postoperatif dönemde cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyon veya mastektomi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Hasta dosyalarındaki ameliyat öncesi değerlendirme ve ameliyat sonrası izlem ile ilgili kayıtlar, ameliyat, patoloji raporları ve radyoloji raporları toplanarak;

- Hastanın yaşı
- Tümör lokalizasyonu
- Mamografi bulguları (parankim özellikleri, kitle varlığı, lezyonun kalsifikasyon yada spikülasyon gösterip göstermemesi)
- Histopatolojik tanı
- Histopatolojik grade
- Histopatolojik lenfovasküler ve perinöral invazyonlar
- Östrojen ve progesteron reseptörü
- C-erb b2, ki 67
- İntraduktal komponent varlığı
- Yaygın intraduktal komponent varlığı
- Multifokal-multisentrik hastalık varlığı
- İnvaziv tümör çapı
- Aksiller lenf nodu tutulumu
- Hastaya uygulanan biyopsi yöntemi
- Hastayı opere eden cerrahi ekibin deneyimi ve uygulanan operasyonlar
- Neoadjuvan ve adjuvan tedavi durumu
- Aile öyküsü ve menopoz durumları kaydedildi.

Değerlendirilen hasta sayısı 242 olup, 2 hastada bilateral meme ca olması nedeniyle 244 tümöre ait veriler değerlendirilmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Bir önceki sayfada belirtilen verilerin analizi için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Verilere ait tanımlayıcı istatistiklerde oran ve frekans, ortalama, standart sapma değerleri kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde, ki-kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin analizi için, bağımsız örneklem t-testi uygulandı. Etki düzeyi, lojistik regresyon ile ölçüldü.



4. BULGULAR

Yaş: Yaş aralığı 25-89 yaş, ortalama yaş 64, medyan yaş 47 idi. Yaş dağılımları; 40 yaş ve altı 57 (%23,4) hasta, 41-50 yaş 94 (%38,5) hasta, 51-60 yaş 58 (%24,2) hasta, 61 yaş ve üzeri 33 (%13,9) hasta olarak saptandı.

Aile öyküsü: 238 hastanın verilerine ulaşıldı. 51 (%21,3) hastada ailede meme ca saptandı. 186 (%76,2) hastada ailede meme ca saptanmadı.

Menopoz Durumu: 242 hastanın 142 (%58,2)'si premenopozal, 100 (%41,8)'ü postmenopozal dönemde idi.

Lokalizasyon: 244 tümörün 115 (%47,1)'inde tümör sağ memede 129 (%52,9)'unda sol memede saptandı. 170 (%69,7) lezyon ÜDK (üst dış kadran)'da, 24 (%9,8) lezyon ÜİK (üst iç kadran)'da, 31 (%12,7) lezyon ADK (alt dış kadran)'da, 17 (%7) lezyon AİK (alt iç kadran)'da, 2 (%0,8) lezyon santral yerleşimli idi.

İnvaziv Tümör Boyutu: 244 lezyonun histopatolojik değerlendirmesinde;

≤2 cm 116 (%47,5) lezyon,

>2 cm - ≤5 cm 110 (%45,1) lezyon,

>5 cm 18 (%7,4) lezyon saptandı.

Tümör Grade Bulguları: Histopatolojik değerlendirmede; 39 (%16) grade 1 lezyon, 130 (%53,3) grade 2 lezyon, 75 (%30,7) grade 3 lezyon saptandı.

Tümör Histolojisi: 244 lezyon incelendiğinde; 11 (%4,5) DCİS (Duktal karsinoma insitu), 179 (%73,4) İnvaziv Duktal Karsinom, 12 (%1,9) İnvaziv Lobüler Karsinom, 20 (%8,2) İnvaziv Duktal+ Lobüler Karsinom, 22 (%9) diğer (Tübüler karsinom, müsinöz karsinom, apokrin karsinom..) saptandı.

Lenfovasküler İnvazyon-Perinöral İnvazyon: 133 tümör spesmeninde histopatolojik olarak LVI'nun değerlendirildiği görüldü. 92 (%37,7)'sinde LVI saptanırken, 41 (%16,8)'inde LVI saptanmadı. Histopatolojik olarak 53 spesmende PNI'un incelendiği görüldü. 24 (9,8)'ünde PNI saptanırken, 29 (%11,9)'unda PNI saptanmadı.

İntraduktal Komponent -Yaygın İntraduktal Komponent –Lobüler Neoplazi

İntraduktal komponent varlığı (IDK): Tümöral spesmende; İnvaziv Duktal Karsinom + İntraduktal karsinom varlığı olarak tanımlandı. 228 lezyonda değerlendirildi. 189 (%77,5) lezyonda İDK saptanırken, 39 (%16) hastada saptanmadı.

Yaygın İntraduktal komponent varlığı (EIC): Tümöral spesmende; İnvaziv duktal karsinom + %25 alandan fazla (baskın) intraduktal karsinom varlığı olarak tanımlandı. Değerlendirilen 228 lezyonun 53 (%21,7)'ünde EIC saptanırken, 175 (71,7)'inde EIC saptanmadı.

Lobüler Neoplazi: 244 lezyonun 38 (15,6)'inde lobüler neoplazi saptanırken, 206 (%84,4)'sında saptanmadı.

ER (Östrojen reseptörü), PR (Progesteron reseptörü), c-erb b2, Ki-67 durumları

Değerlendirilen 243 lezyonun; 168 (%68,9)'inde ER, 161 (%66)'inde PR, 84 (%34,4)'ünde c-erb b2 pozitif, 75 (%30,7)'inde ER, 82 (%33,6)'sında PR, 159 (%65,2)'unda c-erb b2 negatif olarak saptandı.

Değerlendirilen 114 hastada Ki 67 oranları %0-85 aralığında saptandı.

Multifokal Hastalık Varlığı: 244 lezyonun 64 (%26,7)'ünde multifokal hastalık saptanırken, 180 (%73,8)'inde multifokal hastalık saptanmadı.

Axillar Lenf Nodu Tutulumu: Axillar diseksiyon materyalleri değerlendirildiğinde; 104 (%42,6)'ünde metastatik tutulum saptanırken, 139 (%57)'unda saptanmadı.

Biyopsi Tipi: 110 (%45,1) lezyona preop tanı amacıyla kor biyopsi veya İİAB (ince iğne aspirasyon biyopsisi), 134 (%54,9) lezyona ise exizyonel veya işaretli exizyonel meme biyopsisi uygulandı.

MMG (Mamografi) Bulguları: Değerlendirilen 213 MMG'nin 22'sinde normal bulgular, 56'sında kalsifikasyon, 148'inde kitle, 49'unda spikülasyon, 13'ünde fokal asimetri veya distorsiyon, 1'inde kalsifikasyon + spikülasyon, 38'inde kitle + spikülasyon, 20'sinde kitle + kalsifikasyon, 10'unda kalsifikasyon + kitle + spikülasyon, 1 hastada spikülasyon + fokal asimetri/distorsiyon, 1'inde kalsifikasyon + fokal asimetri/distorsiyon saptandı.

MMG (Mamografi)'de Meme Dansitesi: Mamografik olarak memenin yapısının değerlendirilmesinde glandüler ve stromal yapıların miktarına göre meme parankimi American College of Radiology (ACR) tarafından farklı paternlerde tanımlanmaktadır. Bu paternler Tip I, Tip II, Tip III, Tip IV olarak adlandırılmaktadır. Tip I ve II de glandüler doku miktarı az olup, yağ doku miktarının fazla olması nedeniyle mamografik değerlendirmenin duyarlılığı oldukça yüksektir. Buna karşın Tip III ve IV'de yağ doku

az, glandüler doku miktarı fazla olduğu için mamografik değerlendirmenin duyarlılığı düşmektedir.

Değerlendirilen 218 MMG’de 8 hastada ACR Tip 1, 71 hastada ACR Tip 2, 103 hastada ACR Tip 3, 36 hastada ACR Tip 4 bulgular saptandı.

Tedavi Durumu: Değerlendirilen 242 hastadan 184 (%75,8)’ü adjuvan KT (kemoterapi), 20 (%8,2)’si Neo-Adjuvan KT almıştır, 58 (%24,2) hastaya adjuvan KT ve 222 (%91,8) hastaya Neo-Adjuvan KT uygulanmıştır.

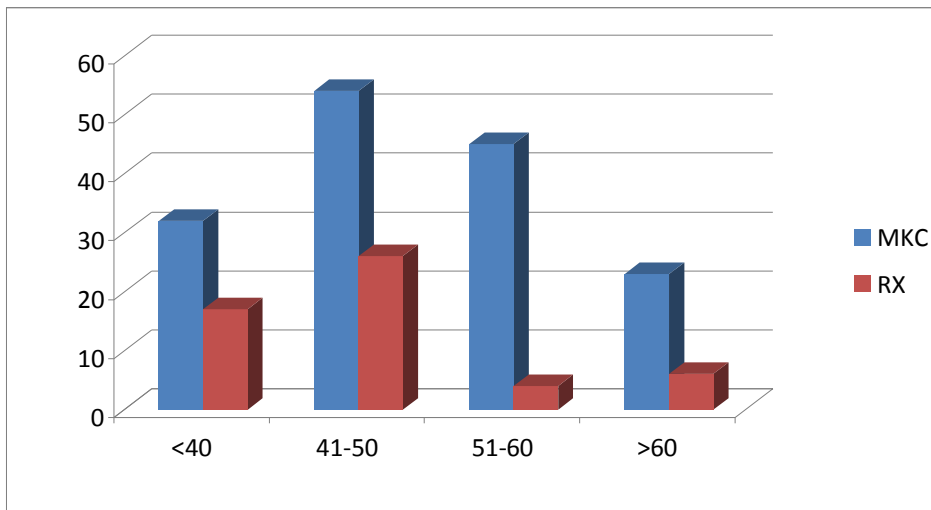
Cerrahi Deneyim: Çalışma süresince 2 cerrah 30’dan fazla MKC gerçekleştirenken, 8 cerrah ise 30’dan az MKC yapmıştır.

4.1. Meme Koruyucu Cerrahi ve MKC Sonrasında Re-eksizyon Uygulanan Gruplara Ait Bulgular

4.1.1. Hastalara ait bulgular

4.1.1.1. Yaş

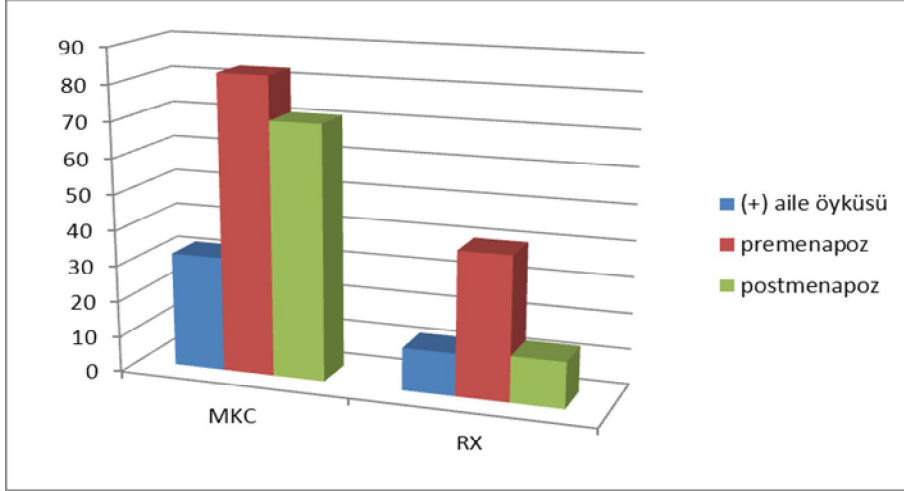
Çalışmada verileri değerlendirilen hastaların yaşları, ≤ 40 , 41-50, 51-60 ve >60 yaş şeklinde gruplara ayrıldı. MKC (meme koruyucu cerrahi) ve RX (MKC sonrasında re-eksizyon) geçiren hastaların yaşları, 50 yaş altında anlamlı farklılık göstermezken, 50 yaş üstü hasta oranı, MKC grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$) (Grafik 4.1)



Grafik 4.1. Hastaların, cerrahi türüne göre yaş dağılımı.

4.1.1.2. Aile öyküsü ve menopoz durumu

Her iki hasta grubunda, aile öyküsü açısından anlamlı bir farklılık izlenmezken ($p>0,05$), post menopozal hasta oranı, MKC grubuyla karşılaştırıldığında, RX grubunda anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.2).

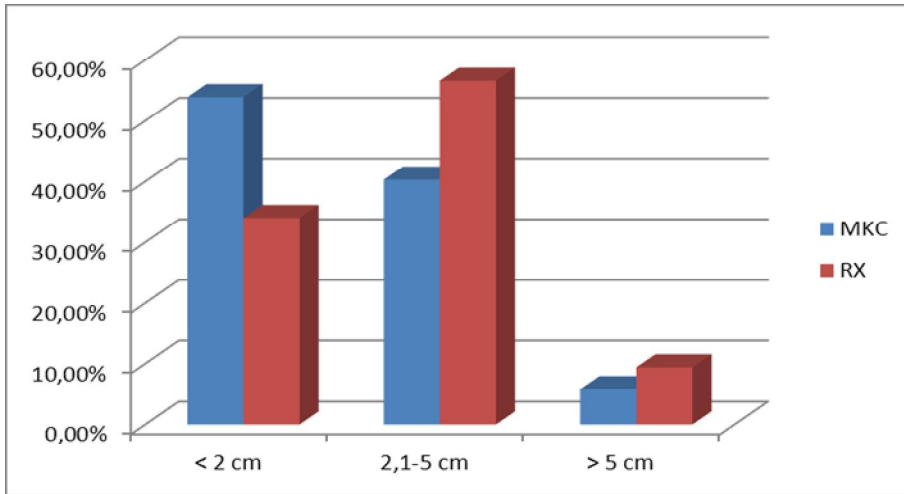


Grafik 4.2. Cerrahi türüne göre aile öyküsü ve menopoz durumu.

4.1.2. Tümöre ait bulgular

4.1.2.1. Tümör grade ve çapı

Değerlendirilen verilerde tümör gradeleri; grade 1-2-3 şeklinde ve tümör çapı ≤ 2 cm, 2,1-5 cm ve >5 cm olarak gruplara ayrıldı. MKC ve RX geçiren hastalarda, tümör gradeleri açısından anlamlı bir farklılık izlenmezken ($p>0,05$), RX grubundaki tümör çapı, MKC grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.3).



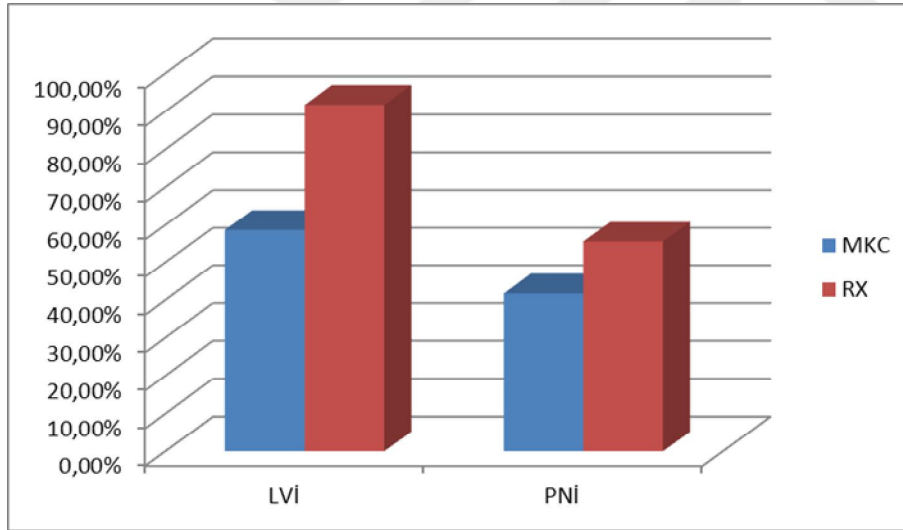
Grafik 4.3. Cerrahi türüne göre tümör çapları.

4.1.2.2. Tümör lokalizasyonu

Her iki gruptaki tümörlere ait lokalizasyon dağılımı, sağ ve sol meme olarak, ayrıca ÜDK, ÜİK, ADK, AİK ve santral yerleşimli olarak gruplara ayrıldı. Tümör lokalizasyonu açısından, her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

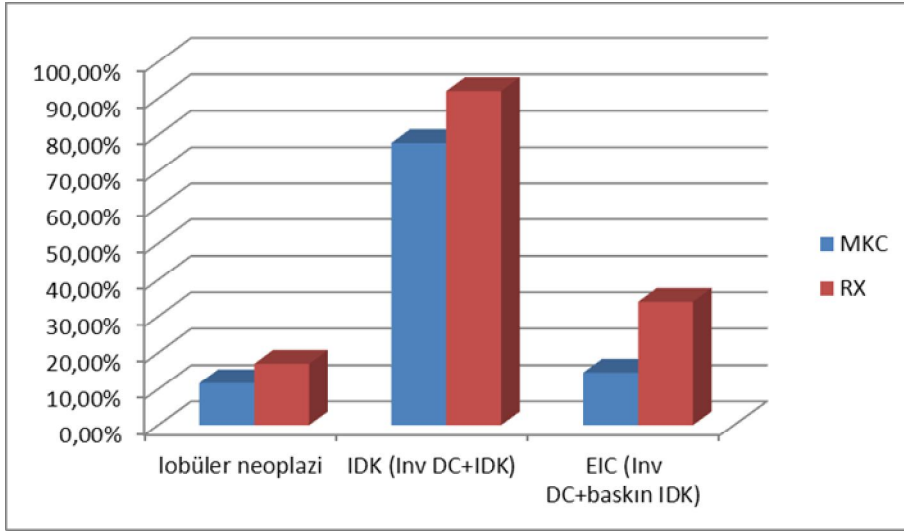
4.1.2.3. Tümör histolojisi

Çalışmada değerlendirilen verilerde preoperatif tanı için uygulanan biyopsi teknikleri; Core (kor) biyopsi ve İnce iğne aspirasyon biyopsisi, Eksizyonel ve İşaretli eksizyonel meme biyopsisi olarak, tümör histolojisi ise DCIS, invaziv duktal ca, invaziv lobüler ca, invaziv duktal ca+invaziv lobüler ca ve diğer türler olarak ayrıldı. Yapılan biyopsi türü ve tümör histolojisi açısından, MKC ve RX grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. PNİ (perinöral invazyon) dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmezken, LVİ (lenfovasküler invazyon) oranı, RX grubunda, MKC grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.4).



Grafik 4.4. Cerrahi türüne göre LVİ ve PNİ oranları (% olarak).

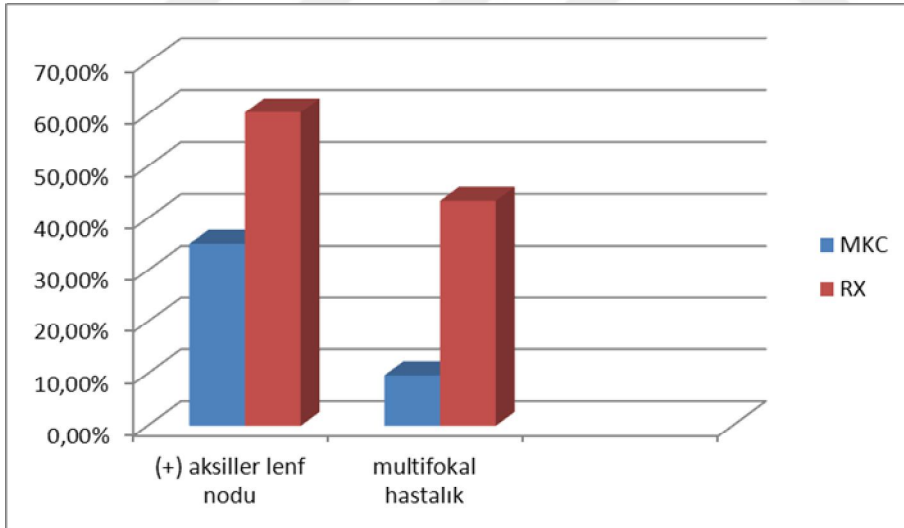
Lobüler neoplazi oranları, MKC ve RX grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermezken, IDK (Invaziv duktal karsinom + İntraduktal Karsinom) ve EIC [İnvaziv Duktal Karsinom+%25 alandan fazla (baskın) intraduktal karsinom varlığı] oranları RX grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,0$) (Grafik 4.5).



Grafik 4.5. Cerrahi gruplara göre lobüler neoplazi, IDK ve EIC oranları (% oranları).

4.1.2.4. Aksiller lenf nodu tutulumu ve multifokal hastalık

Aksiller lenf nodu tutulumu ve multifokal hastalık oranları, MKC grubu ile karşılaştırıldığında, RX grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$) (Grafik 4.6).



Grafik 4.5. Cerrahi gruplara göre aksiller lenf nodu tutulumu ve multifokal hastalık oranları (% olarak).

4.1.2.5. ER (östrojen reseptörü), PR (Progesteron), c-erb b2, Ki 67 durumu

Çalışmada, Ki 67 düzeyleri ve c-Erb2, E ve P reseptör pozitiflikleri değerlendirildi. Bakılan bu belirteçlerde, MKC ve RX grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

4.1.3. Cerrahi dışı tedaviler

Cerrahi dışı tedaviler, neo-adjuvan KT ve adjuvan KT olarak gruplara ayrıldı. MKC ve RX grupları arasında, neo-adjuvan ve adjuvan KT oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.1.4. Cerrahi deneyim

Cerrahi deneyim, çalışma sırasında MKC sayısı 30'dan az ve 30'dan fazla olacak şekilde gruplandırıldı. MKC ve RX grupları arasında, cerrahi deneyim açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.1.5. Radyoloji bulguları

Çalışmada değerlendirilen radyoloji bulguları; MMG (mammografi)'de dansite, normal bulgular, kalsifikasyon, kitle, spikülasyon ve fokal asimetri/distorsiyon oranlarına göre gruplara ayrıldı. MKC ve RX grupları arasında, sayılan bu radyolojik bulgular açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

4.2. Meme Koruyucu Cerrahi ve Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Mastektomi Geçiren Hasta Gruplarına Ait Bulgular

4.2.1. Hastalara ait bulgular

4.2.1.1. Yaş

Çalışmada verileri değerlendirilen hastaların yaşları, MKC ve RX geçiren hasta gruplarında olduğu şekilde dört gruba ayrıldı. MKC ve MKC sonrası mastektomi geçiren hasta grupları arasında, hiçbir yaş grubunda anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.2.1.2. Aile öyküsü ve menopoz durumu

Her iki hasta grubunda, yaş bulgularıyla benzer şekilde, aile öyküsü ve menopoz durumu açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.2.2. Tümöre ait bulgular

4.2.2.1. Tümör grade ve çapı

Değerlendirilen verilerde tümör gradeleri; grade 1-2-3 şeklinde ve tümör çapı ≤ 2 cm, 2,1-5 cm ve >5 cm olarak gruplara ayrıldı. MKC ve MKC sonrası mastektomi geçiren hasta grubunda, tümör gradeleri ve tümör çapları açısından anlamlı bir farklılık

bulunmadı ($p>0,05$). Bu hastalarda; hastanın isteği üzerine ya da tek yada çok sayıda re-eksizyon girişimi sonrasında MKC için kötü kozmetik sonuçları olabileceği için mastektomi uygulandı.

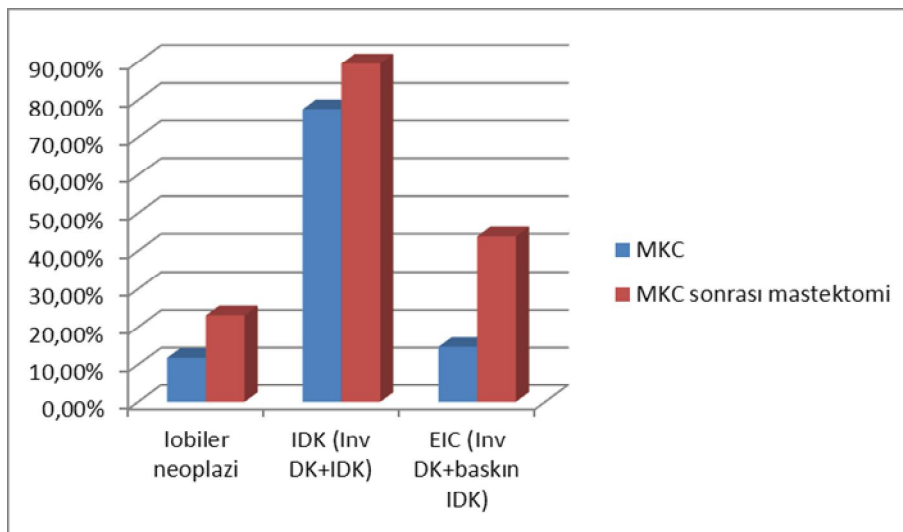
4.2.2.2. Tümör lokalizasyonu

Her iki gruptaki tümörlere ait lokalizasyon dağılımı, sağ ve sol meme olarak, ayrıca ÜDK, ÜİK, ADK, AİK ve santral yerleşimli olarak gruplara ayrıldı. Tümör lokalizasyonu açısından, her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.2.2.3. Tümör histolojisi

Çalışmada değerlendirilen verilerde biyopsi tekniği; Core (kor) biyopsi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi, eksizyonel ve işaretli eksizyonel meme biyopsisi olarak, tümör histolojisi ise DCIS, invaziv duktal ca, invaziv lobüler ca, invaziv duktal + lobüler ca ve diğer türler olarak ayrıldı. Yapılan biyopsi türü ve tümör histolojisi açısından, MKC ve MKC sonrası mastektomi grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Aynı şekilde, gruplar arasında PNİ (perinöral invazyon) ve LVİ (lenfovasküler invazyon) dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

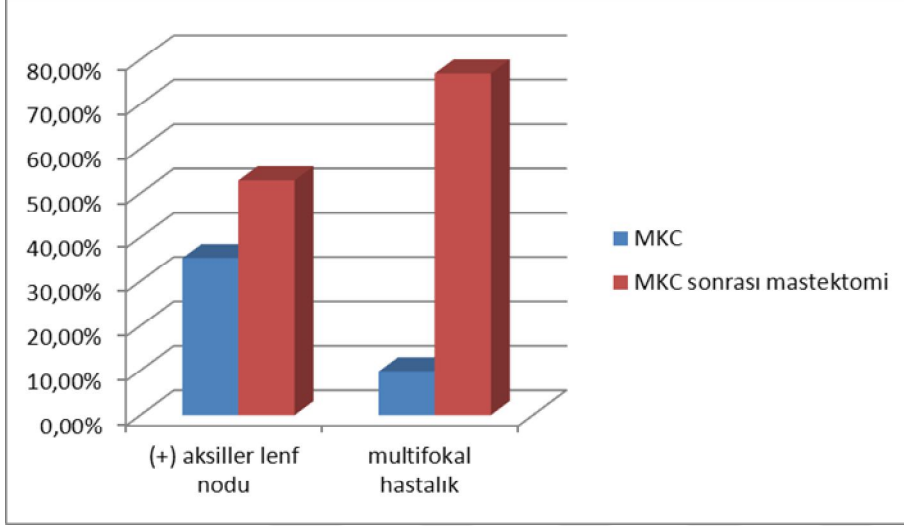
Diğer taraftan; MKC ve MKC sonrası mastektomi geçiren gruplar arasında IDK (Invaziv duktal karsinom + İntraduktal Karsinom) oranları arasında anlamlı bir farklılık izlenmezken, lobüler neoplazi oranları ve EIC [İnvaziv Duktal Karsinom+%25'den fazla (baskın) intraduktal karsinom varlığı] oranları, MKC sonrası mastektomi geçiren grupta, anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.7).



Grafik 4.7. Cerrahi gruplara göre lobüler neoplazi, IDK ve EIC oranları (% olarak).

4.2.2.4. Aksiller lenf nodu tutulumu ve multifokal hastalık

Aksiller lenf nodu tutulumu ve multifokal hastalık oranları, MKC grubu ile karşılaştırıldığında, MKC sonrası mastektomi geçiren grupta, anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.8).



Grafik 4.8. Cerrahi gruplara göre aksiller lenf nodu tutulumu ve multifokal hastalık oranları (% olarak).

4.2.2.5. ER (Östrojen reseptörü), PR (Progesteron), c-erb b2, Ki 67 durumu

Çalışmada Ki 67 düzeyleri ve c-Erb2, E ve P reseptör pozitiflikleri de değerlendirildi. Bakılan bu belirteçlerde, MKC ve MKC sonrası mastektomi geçiren gruplar arasında, anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.2.3. Cerrahi dışı tedaviler

Cerrahi dışı tedaviler, neo-adjuvan KT ve adjuvan KT olarak gruplara ayrıldı. MKC ve MKC sonrası mastektomi geçiren gruplar arasında, neo-adjuvan ve adjuvan KT oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.2.4. Cerrahi deneyim

Cerrahi deneyim, çalışma sırasında MKC sayısı 30'dan az ve 30'dan fazla olacak şekilde gruplandırıldı. MKC ve MKC sonrası mastektomi geçiren gruplar arasında, cerrahi deneyim açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.2.5. Radyoloji bulguları

Çalışmada değerlendirilen radyoloji bulguları; MMG (mammografi)'de dansite, normal bulgular, kalsifikasyon, kitle, spikülasyon ve fokal asimetri/distorsiyon oranlarına göre gruplara ayrıldı. MKC ve MKC sonrası mastektomi geçiren gruplar arasında, sayılan bu radyolojik bulgular açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Yukarıda belirtilen hasta verilerine ait değerlerin temel istatistiksel analizi için ki-kare testi kullanıldı. Olguların özellikleri ve re-eksizyon nedenleri ile ilişkili olabilecek faktörler, ayrıca çoklu lojistik regresyon analizi ile de değerlendirildi. Bu değerlendirmede;

Tek Değişkenli Modele Göre; yaşın, menopoz durumunun, tümör çapının 2 cm altı ve üstü olmasının, aksiller lenf nodu varlığının, LVI ve EIC varlığının, multifokal hastalık olmasının, MKC ve MKC sonrasında Re-eksizyon ayrımında anlamlı ($p<0,05$) etki gösterdiği bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tek değişkenli modele göre MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyonda etkili faktörler.

RX / MKC Tek Değişkenli Model	OR	%95 güven aralığı		p
		En düşük	En yüksek	
Yaş	0,294	0,138	0,628	0,002
Menopoz durumu	0,380	0,188	0,766	0,007
Tümör çapı	2,273	1,186	4,358	0,013
Aksiller lenf nodu tutulumu	0,354	0,186	0,674	0,002
LVI	0,129	0,036	0,459	0,002
IDK (Inv DC+IDK)	0,304	0,102	0,909	0,033
EIC (Inv DC+baskın IDK)	0,331	0,157	0,699	0,004
Multifokal – Multisentrik hastalık	0,141	0,066	0,301	0,000

Lojistik regresyon

Çok değişkenli Modele Göre; tümör çapının, LVİ ve multifokal hastalık varlığının MKC ve MKC sonrasında Re-eksizyon ayırımında anlamlı ($p<0,05$) etki gösterdiği bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çok değişkenli modele göre MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyonda etkili faktörler.

RX / MKC Çok Değişkenli Model	OR	%95 güven aralığı		p
		En düşük	En yüksek	
Yaş	0,093	0,007	1,326	0,080
Menopoz durumu	2,610	0,235	28,961	0,435
Tümör çapı	4,161	1,084	15,963	0,038
Axiller lenf nodu tutulumu	0,512	0,152	1,727	0,281
LVİ	0,053	0,006	0,480	0,009
IDK (Inv DC+IDK)	0,285	0,044	1,862	0,190
EIC (Inv DC+baskın IDK)	0,601	0,149	2,425	0,475
Multifokal – Multisentrik hastalık	0,198	0,052	0,752	0,017
Sabit	2905,9			0,005

Lojistik regresyon

İndirgenmiş Modelde; yaşın 50 altı ve üstünde olması, tümör çapının 2 cm altında ve üstünde olması, LVİ varlığı, multifokal hastalık varlığı MKC ve RX ayırımında anlamlı ($p < 0,05$) etki göstermektedir. Kurulan modelde MKC ve RX hastalarının ayırımı %79,8 oranında doğru yapılabilmektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. İndirgenmiş modelde MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyonda etkili faktörler.

RX / MKC İndirgenmiş Model	OR	%95 güven aralığı		p
		En düşük	En yüksek	
Yaş	0,170	0,040	0,727	0,017
Tümör çapı	4,519	1,278	15,981	0,019
LVİ	0,051	0,006	0,437	0,007
Sabit	208,924			0,007
Modelin açıklayıcılığı	%79,8			

Lojistik regresyon

Tek Değişkenli Modelde; aksiller lenf nodu varlığının, lobüler neoplazi, EIC varlığı ve multifokal hastalık varlığının, MKC ve MKC sonrası mastektomi ayırımında anlamlı ($p<0,05$) etki gösterdiği saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tek değişkenli modelde MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle mastektomi yapılmasında etkili faktörler.

MKC sonrasında Mastektomi / MKC Tek Değişkenli Model	OR	%95 güven aralığı		p
		En düşük	En yüksek	
Axiller lenf nodu tutulumu	0,485	0,255	0,921	0,027
Lobüler neoplazi	0,444	0,197	1,000	0,050
EIC (Inv DC+baskın IDK)	0,221	0,106	0,461	0,000
Multifokal – Multisentrik hastalık	0,033	0,014	0,075	0,000

Lojistik regresyon

Çok Değişkenli Modelde; EIC ve multifokal hastalık varlığının MKC ve MKC sonrası mastektomi ayırımında anlamlı ($p<0,05$) etki gösterdiği saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çok değişkenli modelde MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle mastektomi yapılmasında etkili faktörler.

MKC sonrasında Mastektomi / MKC Çok Değişkenli Model	OR	%95 güven aralığı		p
		En düşük	En yüksek	
Axiller lenf nodu tutulumu	0,470	0,183	1,208	0,117
Lobüler neoplazi	0,536	0,153	1,871	0,328
EIC (Inv DC+baskın IDK)	0,225	0,080	0,634	0,005
Multifokal – Multisentrik hastalık	0,034	0,013	0,086	0,000
Sabit	10211,0			0,000

Lojistik regresyon

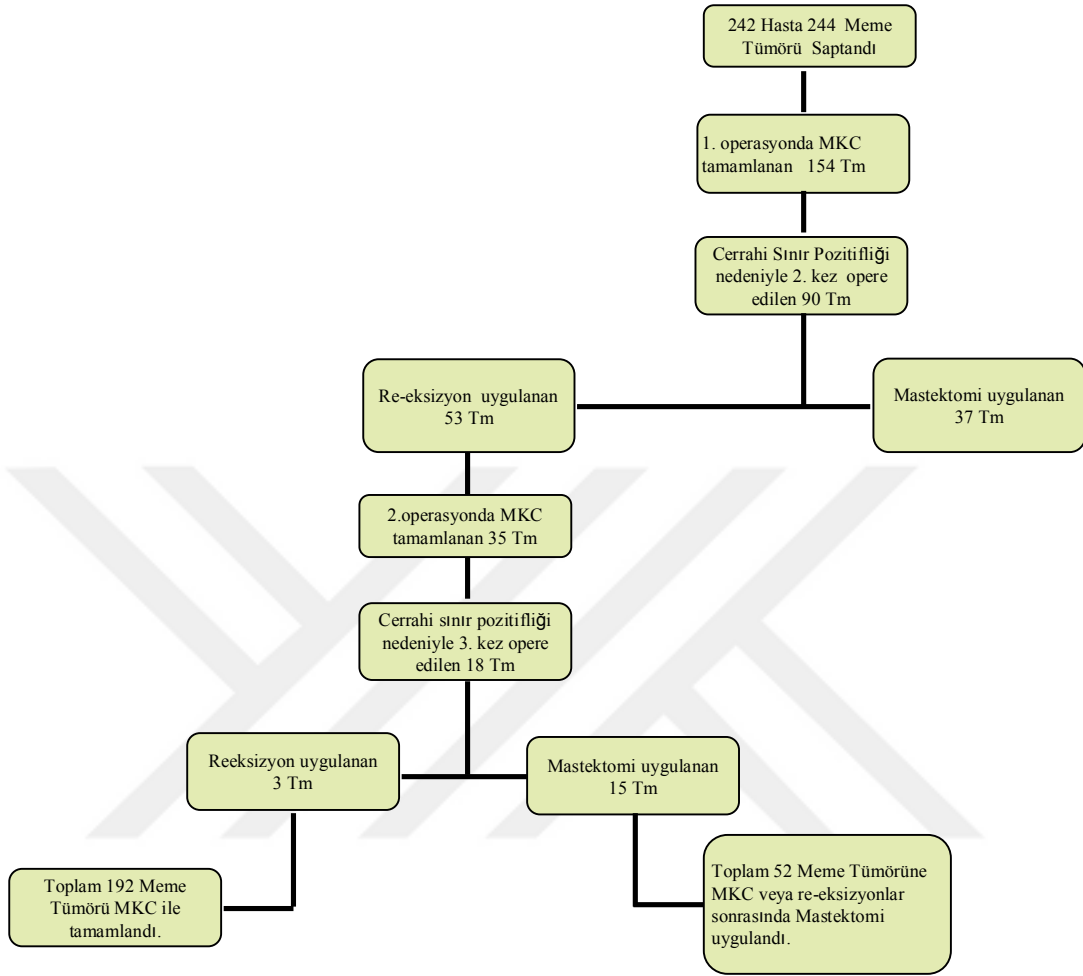
İndirgenmiş Modelde; EIC ve multifokal hastalık varlığının, MKC ve MKC sonrası mastektomi ayırımında anlamlı ($p<0,05$) etki gösterdiği bulundu. Kurulan modelde MKC ve MKC sonrasında Mastektomi hastalarının ayırımı % 88,0 oranında doğru yapılabilmektedir.(Tablo 4.6)

Tablo 4.6. İndirgenmiş modelde MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle mastektomi yapılmasında etkili faktörler.

MKC sonrasında Mastektomi / MKC Çok Değişkenli Model	OR	%95 güven aralığı		p
		En düşük	En yüksek	
EIC (Inv DC+baskın IDK)	0,271	0,098	0,746	0,011
Multifokal hastalık	0,029	0,012	0,074	0,000
Sabit	958,396			0,000
Modelin açıklayıcılığı	%88,0			

Lojistik regresyon

Yukarıda verileri analiz edilen 244 meme tümörüne uygulanan cerrahi prosedürlerin kronolojik özeti Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Meme Ca nedeniyle uygulanan operasyonların kronolojisi.

Şekil 4.1’de görüleceği gibi; memede kitle nedeniyle yapılan biyopsi sonucu meme ca saptanan 244 meme tümörüne uygulanan operasyonlar değerlendirildiğinde;

MKC (meme koruyucu cerrahi) ile ilk operasyonda 154 (%63) tümörde negatif cerrahi sınırlar elde edildi.

MKC sonrasında 90 (%36,9) tümöre cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle ek cerrahi işlem veya işlemler uygulandı.

MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle 38 (%15,5) tümöre tek veya tekrarlayan re-eksizyonlar uygulandı ve negatif cerrahi sınırlar elde edildi.

MKC sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle 52 (%21,3) tümöre 2. operasyon olarak yada re-eksizyonlar sonrasında mastektomi uygulandı.

5. TARTIŞMA

Meme kanserinde erken tanı, kadınlara sağlıklı bir yaşam şansı verirken, memenin korunabilmesi de yaşam kalitesini artırmaktadır. Tarama mamografisinin düzenli olarak uygulandığı ülkelerde asemptomatik meme kanseri ve MKC oranları %75'i bulmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, özellikle doğu bölgelerinde lokal ileri meme kanseri oranının %50'yi geçtiği, batı bölgelerinde bu oranın %15-30 arasında olduğu ve buna bağlı MKC oranlarının %34 civarında kaldığı bilinmektedir (83, 84).

Genel olarak MKC, erken dönem meme kanseri olan kadınlarda, mastektomiye tercih edilmektedir (3-5). Ancak başarılı bir tedavi tüm makroskopik ve mikroskopik hastalığın eliminasyonunu gerektirir ve ilk operasyon ardından, cerrahi yataktaki residüel kanser hücrelerinin varlığı, gelecekteki nüks riskini artırır (6). Bu nedenle, MKC'yi takiben pozitif cerrahi sınırı olan kadınlara, lumpektomi kavitesinin re-eksizyonu yada adjuvan terapi öncesi mastektomi önerilmektedir (7-10).

Prospektif randomize ve geniş tek merkezli, retrospektif, randomize olmayan çalışmalar, MKC'nin mastektomiye benzer sağkalım sonuçlarına sahip olduğunu göstermektedir (85-87). Bu konuyla ilgili olarak, MKC için optimal hasta seçimi ve tedavi yönetimi açısından, lokal rekürrens için prediktif olabilecek pek çok klinik ve patolojik kriter öne sürülmüştür.

Dünya genelinde, cerrahi literatürde MKC'yi takiben uygulanan re-eksizyon oranlarının %60'lara kadar çıktığı bildirilmiştir (88). MKC sonrası yapılan re-eksizyon uygulamaları, yara enfeksiyonu riski artırabildiği gibi, adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin başlamasını geciktirebilir, postoperatif anksiyetinin artmasına ve daha kötü kozmetik sonuçlara neden olabilmektedir (11-13).

Çeşitli preoperatif klinikopatolojik faktörler ve re-operasyon oranları arasındaki ilişkiyle ilgili az sayıda veri bulunmaktadır. Bu konudaki raporlar, lobüler histolojinin (76), küçük meme boyutları (6) ve mammografik mikrokalsifikasyonların (89) gelecekteki cerrahi gereklilik ile en çok ilişkisi olan faktörler olduğunu savunmaktadır.

Diğer taraftan, yapılan çalışmalarda, spesifik tümör boyutunun, tümör evresiyle birlikte, tekrarlayan cerrahi için yüksek riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (90-93). Bizim çalışmamızda da, bu sonuçlara benzer şekilde, MKC sonrası re-eksizyon yapılmış grupta, tümör çapının, MKC yapılan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Tümör boyutu, MKC'de, teknik uygulanabilirliği etkilediği gibi (94), meme boyutlarının

tümör çapına oranının küçük olması da kozmetik sonuçlar açısından tatmin edici olmayacaktır (95).

O'Sullivan ve arkadaşlarının (96) MKC sonrası lokal rekürrensi değerlendirdiği bir çalışmada, cerrahi sınır pozitifliği nedeni ile re-eksizyon yapılan hastaların retrospektif analizinde, re-eksizyonun sıklıkla genç hastalarda gerektiği belirtilmiştir. Bu bulguları destekler şekilde, bizim çalışmamızda da, 50 yaş altı hasta grubunda re-eksizyon oranları fazla bulundu. Bununla birlikte, lojistik regresyon testinde uygulanan tek değişkenli modelde, tümör çapı ile birlikte yaşın, MKC ve MKC sonrası re-eksizyon oranları arasındaki ayırmda anlamlı bir farklılık oluşturduğu bulundu. Literatürde, genç hastaların (<40-45), cerrahi sınır durumundan bağımsız olarak, rekürrens için artmış riske sahip oldukları bildirilmiştir (97). Bu da rekürrens nedeniyle yapılan re-eksizyonun artmasını açıklayabilir. Diğer taraftan, genç yaştaki hastalarda, EIC, LVI (97) ve lobüler karsinom birlikteliğinin daha sık görülüyor olması da, artmış re-eksizyon oranının bir nedenidir.

Literatürde, re-eksizyon nedenleri ile ilgili çoklu değişken analizlerinde, farklı bulgular yer almaktadır. Aziz ve arkadaşları (98) yaptığı çalışmada, tümör histolojisi, boyut ve grade, nodal durum, DCIS varlığı ve E reseptör durumunu da içeren çoklu analizlerde, yaş, re-eksizyon gereksinimi ile ilgili tek anlamlı değişken olarak bulunmuştur. Başka çalışmalarda ise bu büyük tümör çapı (93, 99) ve EIC varlığının (93), pozitif cerrahi sınır nedeniyle re-eksizyon gereksinimi konusunda prediktif olacağı belirtilmiştir. Çalışmamızda da, hem MKC sonrası re-eksizyon grubunda, hem de MKC sonrası mastektomi grubundaki EIC varlığı, tek başına MKC grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

EIC'nin, cerrahi sınır pozitifliğini artırdığı bilinmektedir (89,96,100,101). Buna bağlı olarak EIC olanlarda lokal nüksün, olmayanlara oranla 3-4 kat fazla olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, EIC varlığının re-eksizyon oranlarını artırması, gelişen lokal nükslerle açıklanabilir. EIC'nin re-eksizyon için önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalara karşın (89,93,96,100,101), EIC varlığının, pozitif cerrahi sınır ve dolayısıyla re-eksizyon ile ilişkili olmadığını söyleyen çalışma da vardır (92). Ortak faktörlerin yanı sıra farklı değişkenlerin de bulunması, çalışmalara dahil edilen hasta sayısının ve takip süresinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Re-eksizyon oranlarını değerlendiren çalışmalarda, hasta yaşı ve tümör çapı ile birlikte, en önemli risk faktörlerinden birisinin, intraduktal karsinom varlığı olduğu gösterilmiştir (90-92, 94,102). Kadınlarda invaziv kanser, intraduktal karsinom yada her

ikisinin birlikteliği söz konusu olabilir. İntraduktal karsinom varlığının ve genişliğinin tanımlanması, standart klinik ve radyolojik değerlendirmeler kullanıldığında, izole invaziv hastalığa göre daha zordur (103). Bu nedenle primer MKC, kanserin tamamen çıkartılamaması yada sınırların yeterli ölçüde temizlenememesine neden olabilir. Bu da lokal rekürrens ve pozitif cerrahi sınırlar nedeniyle re-eksizyon oranlarını artırıyor olabilir. Ancak, bunun yanında, invaziv lobüler tip meme kanserinde, re-eksizyon gereksiniminin daha fazla olduğunu söyleyen yayınlar vardır (6,96,100,101,104).

Lezyonun varlığının ve boyutlarının tam olarak tanımlanamama nedenlerinden bir diğeri de multifokal hastalık varlığıdır. Bu durumun, artmış re-eksizyon oranları ile anlamlı ilişkisi, literatürde pek çok çalışmada gösterilmiştir (3,102,105-110). Bizim çalışmamızda da literatür bulgularını destekler şekilde, multifokalitenin, re-eksizyon oranlarında artış ile ilişkisi olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızda, re-eksizyon yapılan grupta, LVI ve aksiler lenf nodu tutulumunun, anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Literatürde de, re-eksizyonla ilişkili faktörler arasında, lenfovasküler invazyon varlığı (111) ve aksiler lenf nodu tutulumunun da yer aldığını savunan çalışmalara karşın (112-114), bu parametrelerin, re-eksizyon oranlarını etkilemediğini söyleyen çalışmalar da vardır (92,94,96).

Operasyon sonrası yakın cerrahi sınır yada pozitif cerrahi sınır, takip eden operasyonları gerektirir ve bu durum, mastektomi ile birlikte kötü kozmetik sonuçlar ve ek masraflara neden olabilir. Bu şekilde tekrarlayan cerrahi oranları, değişik yayınlarda %10 ila %57 olarak belirtilmiştir (90,91,115-118). Bizim çalışmamızda bu oran, ilk operasyonu takiben %36,9 civarında bulunmuştur.

Yukarıda sayılan bulgular dışında, çalışmamızda başka parametreler de değerlendirilmiş ve re-eksizyon ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu faktörlerden birisi, aile öyküsüdür. Aile öyküsü, başarısız MKC girişimlerinde bir risk faktörü olarak araştırılmıştır (119). Pek çok çalışma, pozitif aile öyküsü ile, lokal rekürrens riskinde artış olmadığını göstermesine karşın, iki çalışmada ikinci bir primer kanser (120) yada kontrolateralde yeni bir primer kanser (121) riskinde artış olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da, literatürdeki çalışmaların çoğuna benzer şekilde, aile öyküsü ve re-eksizyon ilişkisi gösterilmemiştir.

Hormon reseptörleri varlığı, meme kanseri için prognostik faktörlerdir. E ve P reseptör varlığının, daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak, bu tümör markerlerinin re-eksizyon oranları ile ilişkisi net değildir. Bizim çalışmamızda, E

ve P reseptör varlığının, re-eksizyon riski üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak yapılan bir çalışmada (119), P reseptörü olmayan tümörlerin, rezidüel kanserli hastalarda, 3 yada daha fazla prosedür ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Benzer şekilde, c-erb b2 varlığı, yapılan bir çalışmada, re-operasyon riskini yaklaşık iki kat artırmıştır (102). Bizim çalışmamızda E ve P reseptörleriyle birlikte değerlendirdiğimiz diğer parametreler olan Ki-67 ve c-erb 2, gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Bunun de nedeni, yapılan çalışmalardaki olgu sayılarının ve diğer özelliklerinin birbirinden farklı olması olabilir.

Bani ve arkadaşları (94) yaptıkları bir çalışmada, artmış mammografik dansitenin, tümörün intraoperatif lokalizasyonu ve çıkarılmasında zorluğa neden olacağı belirtilmiş ve bu nedenle mammografik dansitenin, MKC'yi takiben yapılacak ikinci bir cerrahi operasyon için ek bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Yine, mammografik mikrokalsifikasyon ve re-eksizyon ilişkisini gösteren çalışmalar da vardır (89). Ancak mammografik dansiteyle cerrahi sayısındaki artış arasındaki ilişkiyi doğrulamayan bir çalışma da bulunmaktadır (102). Bizim sonuçlarımızda da, bu ikinci çalışmaya benzer şekilde, dansite ile birlikte, diğer mammografik değişiklikler ve re-eksizyon arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Kliniğimizin meme lezyonlarına genel yaklaşımı, şüpheli lezyonlarda ve özellikle de palpable olanlarda, tanı için kor biyopsi uygulanması şeklindedir. Kor biyopsinin yetersiz olduğu durumlarda ise, işaretli meme biyopsisi yapılmaktadır. Çalışmamızda verileri değerlendirilen ve eksizyonel biyopsi yapılmış olan hastaların çoğu, başka bir merkezden biyopsi sonucu meme ca saptanarak kliniğimize yönlendirilen hastalardır.

Perkütan biyopsi tekniği ile memede kitlesi olan hastalar, benign lezyon varlığında gereksiz cerrahi işlemde korunmaktadır. Kor biyopsi sonucunda meme ca saptanan hastalarda ise, klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme ile tedavi planı belirlenmekte ve böylelikle preoperatif dönemde hastanın tedaviye uyumu sağlanabilmekte, MKC'ye karşı güven oluşturulabilmekte ve dolayısıyla yöntemin başarı oranı artmaktadır.

Eksizyonel biyopsi uygulamasında ise, memeye uygulanan toplam operasyon sayısı artmaktadır. Ayrıca, meme kanserinin tanısı için cerrahi biyopsi geçiren kadınların, takip eden re-eksizyonlar için artmış risk altında olduğu bildirilmiştir (6). İğne biyopsisi ile gösterilen malignitenin patolojik olarak doğrulanmasının ardından, cerrahlar kansere yönelik rezeksiyon yapmak için daha iyi donanıma sahip olur ve tanısal eksizyonla karşılaştırıldığında, yeterli cerrahi sınır elde etme oranları daha fazladır. Eksizyonel

biyopsiler, sadece lezyon patolojisini belirlemek amacıyla tasarlanmış olduğundan, cerrahlar, post-operatif defektleri minimize etmek için, kanser rezeksiyonu için olması gerekenden daha az agresif olabilirler (6). Bu da eksizyonel biyopsi uygulaması nedeniyle artan re-eksizyon oranlarını açıklayabilir.

Eksizyonel biyopsinin bir diğer dezavantajı da, hastaya uygulanacak olan sentinel lenf nodu biyopsi şansının azalmasıdır. Ayrıca eksizyonel biyopsi için geçirilmiş operasyon nedeniyle, cerrahın anatomik yapıyı değerlendirmesi güçleşir ve kozmetik sonuçlar açısından da başarı elde etme şansı azalır.

Biz, çalışmamızda, re-eksizyon riskini artıran faktörleri değerlendirirken, uygulanan biyopsi tekniği ile re-eksizyon sayısındaki artış arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak yukarıda bahsedilen nedenler göz önüne alındığında, özellikle palpable meme lezyonlarında, kor biyopsinin daha uygun olacağı kanısındayız.

Cerrahi becerisine güvenen, cerrahi sınır sorununu tecrübesi ile kolayca çözebileceğini savunan cerrahlara fikir vermesi açısından yapılan bir çalışmada, meme cerrahisi ile uğraşan cerrahların meslekteki yıllarına göre cerrahi sınır pozitiflik oranları araştırıldığında, tecrübeli veya az tecrübeli cerrahların re-eksizyon yada lokal rekürrens oranlarının benzer olduğu görülmüştür (122). Bizim çalışmamızda cerrahlar meslekteki yılları yerine, araştırma süresi içinde yaptıkları operasyon sayısına göre tecrübeli ve az tecrübeli olarak tanımlandı. Bu tanımlamaya göre de, cerrahi tecrübeyle re-eksizyon oranları arasında bir ilişki bulunmadı.

Sonunda güvenli cerrahi sınır elde edilebiliyorsa, multiple re-eksizyonların lokal rekürrens oranını artırmadığı bilinmektedir (96). Sabel ve arkadaşlarının (123) yaptığı bir çalışmada, hastaların %51'inde 1 cerrahi işlem ile, %41,9'unda 2 cerrahi işlem ile, %6,6'sında ise 3 cerrahi işlem ile MKC tamamlanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu oranlar 1 cerrahi işlem ile MKC tamamlanan tümörlerde %63, 2 cerrahi işlem ile %14,3 ve 3 cerrahi işlem ile %1,2'dir.

Rezeksiyon uygulanan materyallerde, cerrahi sınır pozitif olarak tanımlanan olguların %37'sinde, yakın denilenlerin (1 mm'den yakın) %70'inde rezidü tümör görülmemiştir (124). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, ilk operasyon sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle simple mastektomi yapılan 37 tümörün nihai patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 16 (%43)'sında rezidü tümör saptanmamıştır.

Retrospektif olarak tasarlanmış olan çalışmamızın eksik noktalarından birisi, ilk operasyon veya tek yada çok sayıda re-eksizyon girişimi sonrası MKC için kötü

kozmetik sonuçları olabileceği nedeniyle cerrah tarafından direkt olarak mastektomiye yönlendirilen hasta sayısının bilinmemesidir. Benzer şekilde, kendi tercihi ile MKC sonrasında re-eksizyon yerine mastektomi geçiren olgu sayısı da veriler arasında bulunmamaktadır. Re-eksizyon oranları ve ilişkili faktörlerin değerlendirileceği başka çalışmalarda bu noktalar göz önüne alınabilir.

Sonuç olarak, MKC erken dönem meme kanseri tedavisinde, tüm dünyada giderek artan oranda mastektominin yerini almaktadır. Ancak, MKC'nin multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiği unutulmamalıdır. İlk MKC prosedürün ardından re-eksizyonlara ihtiyaç duyulabileceği hastaya anlatılmalıdır. Tekrarlayan eksizyonlar, hastanın tedaviye olan güvenini kırabilir. Bununla birlikte, sonunda güvenli cerrahi sınır elde edilebiliyorsa, yapılacak multiple re-eksizyonların lokal rekürrens oranını artırmadığı bilinmelidir (96). MKC uygulanacak hastalarda özellikle palpable tümörü olanlarda tanı için kor biyopsi tercih edilmesi, histopatolojik olarak yaygın intraduktal komponente sahip, LVI veya aksiller lenf nodu tutulumu olan genç hastalarda, daha geniş bir cerrahi eksizyon alanının, hastayı ikinci bir işleminden kurtaracağı göz ardı edilmemelidir.

6. SONUÇLAR

Erken meme kanseri tanısı alan kadınların çoğu, meme koruyucu cerrahi (MKC) ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Ancak, yeterli cerrahi sınırlara ulaşmadaki başarısızlıklar; rekürrens riskini azaltmak için, mastektomi yada re-eksizyonları gerekli kılar.

Cerrahi literatürde, değişik peroperatif klinikopatolojik faktörler ile re-eksizyon oranları arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı veri bulunmaktadır.

Meme Ca nedeniyle kliniğimizde opere edilen 242 hastada 244 meme tümörüne ait verileri değerlendirdiğimizde;

- MKC sonrasında re-operasyon oranları değişik kaynaklarda %10 ila %57 arasında bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran yaklaşık %36'dır.
- Hastalara ait demografik veriler değerlendirildiğinde, genç hastalarda, re-eksizyon oranımız literatürle uyumlu olarak fazladır.
- Büyük tümör boyutu, re-eksizyon riskini arttırmaktadır. Bunun yanında, meme boyutunun, tümör çapına oranının küçük olması, olumsuz kozmetik sonuçlara neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da tümör boyutu arttıkça re-eksizyon oranının arttığı gözlemlendi.
- Standart klinik ve radyolojik değerlendirmelerle, izole invaziv hastalığa göre daha zor tanı alan EIC varlığı; özellikle genç hastalarda daha sık görülmektedir. Pek çok çalışmada, lokal rekürrens ve re-eksizyon sayısında artma ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da EIC varlığının; MKC sonrasında re-eksizyon ve re-eksizyonlar sonrasında mastektomi uygulanma oranını arttırdığı gözlemlendi.
- Multifokal hastalık varlığında da, lezyonun varlığının ve boyutlarının tam olarak tanımlanamamasına bağlı olarak MKC sonrasında re-eksizyon ve mastektomi oranının arttığı görüldü.
- Tersini söyleyen çalışmalar olsa da, literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da LVI ve aksiler lenf nodu tutulumunun, re-eksizyon oranlarında artmaya neden olduğu görüldü.
- Hormon reseptörleri ve c-erb b2 durumunun re-eksizyon oranlarıyla ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmişken, bizim çalışmamızda ilişki görülmedi.

- Mammografik dansite ve spikülasyonlar, bazı yazarlar tarafından re-eksizyon için risk faktörü olarak gösterilmesine karşın çalışmamızda anlamlı ilişki saptanmadı.

Giderek mastektominin yerini alan ancak multidisipliner bir yaklaşım gerektiren MKC’de, hastaya tekrarlayan operasyonların gerekebileceği anlatılmalıdır. Yinelenen işlemlerin, hastanın tedaviye olan güvenini kırabileceği hatırlanmalıdır. Bununla birlikte, özellikle palpable tümörü olanlarda, tanı için kor biyopsi tercih edilmesi, histopatolojik olarak yaygın intraduktal komponente (EIC) sahip, LVI veya aksiller lenf nodu tutulumu olan genç hastalarda, daha geniş bir cerrahi eksizyon alanının, hastayı ikinci bir işlemden kurtaracağı göz ardı edilmemelidir.



7. ÖZET

MEME KANSERİ NEDENİ İLE MEME KORUYUCU CERRAHİ UYGULANAN HASTALARDA CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİNE BAĞLI RE-EKSİZYON VE RE-OPERASYONLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen alan-spesifik kanserdir. En önemli tedavisi cerrahi olan bu kanser türünde, özellikle erken evre tümörlerde MKC, giderek mastektominin yerini almaktadır. MKC geçiren hastaların %30 ila %60'ında, rezidüel kanser için re-eksizyon gereksinimi ortaya çıkmaktadır.

Re-eksizyon veya re-operasyonlar ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla; 07 Eylül 2005 – 30 Kasım 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında, meme kanseri tanısıyla MKC (lumpektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonu) uygulanan ve postoperatif dönemde cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyon veya mastektomi yapılan hastalar, retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından elde edilen hastaya ve tümöre ait özellikler analiz edildi.

Çalışmamızda, cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-operasyon gereksinim oranı yaklaşık %36 olarak belirlendi. Re-eksizyon oranı yaklaşık %15, mastektomi oranı ise %21 olarak saptandı. Genç hasta, büyük tümör çapı, LVI ve aksiler lenf nodu tutulumu, yaygın intraduktal komponent varlığı ve multifokalite, artmış re-eksizyon oranları ile ilişkili bulundu.

Sonuç olarak; meme kanseri tedavisinde, hastaya cerrahi tedavi seçenekleri anlatılmalı, özellikle genç hastalarda, histopatolojik olarak yaygın intraduktal komponente sahip, lenfovasküler invazyonu ve aksiler lenf nodu tutulumu olan hastalarda, daha geniş cerrahi eksizyonlar tercih edilmelidir. MKC uygulanan bahsedilen özelliklere sahip hastalara, tanı aşamasında re-eksizyon gereksiniminin daha fazla olabileceği anlatılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Meme koruyucu cerrahi, re-eksizyon, erken evre meme kanseri.

8. ABSTRACT

FACTORS ASSOCIATED WITH THE RISK OF RE-EXCISION IN BREAST CONSERVING THERAPY

Breast cancer is the most common site-specific malignancy among women. In this type of cancer and especially in early stage in which the effective treatment is surgery, BCT has been taking the place of mastectomy. In the 30-60% of the patients who had BCT, re-excision is required for the recurrent disease.

To determine the factors associated with the re-excision or re-operations, between 07.09.2005-30.11.2011, in the Akdeniz University Medical Faculty Department of General Surgery, patients who had BCT (lumpectomy and axillary lymph node dissection) and then re-excision or mastectomy for the positive surgical margins in post-operative period were examined retrospectively. Data about patient and tumor achieved from the patient's folder were analyzed.

In our study, the rate of re-operations for positive surgical margins were found as 36%. Re-excision rate was determined approximately 15% and mastectomy rate was approximately 21%. Young patient, larger tumor size, LVI and axillary lymph node metastases, presence of extensive intraductal component and multifocality were found to be associated with increased re-excision rate.

In conclusion, in the treatment of breast cancer, patient should be informed about treatment alternatives and larger surgical excisions should be preferred in the patients who are young, have extensive intraductal component, LVI and axillary lymph node metastases. Patients who have BCT and have the features mentioned above should be told about the increased requirement of re-excisions.

Key words: Breast conserving surgery, re-excision, early stage breast cancer.

9. KAYNAKLAR

1. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiarn TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, The Breast, Brunicardi FC, Ninth Edition, Houston: The McGraw-Hill Companies Inc 2010; 440-61.
2. Gökgül B. Meme Koruyucu Cerrahide Cerrahi Sınır Pozitifliğini Etkileyen Nedenler. Uzmanlık Tezi. Samsun 2009.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J. Twenty-year follow –up a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1233-41.
4. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 1991; 391-5.
5. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. Eur J Cancer 1990; 26: 688-704.
6. Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer. Annals of Surgical Oncology 2008; 15(5): 1297-303.
7. Obedian E, Haffy BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. Cancer J Sci Am 2000; 6: 28-335.
8. Singletary SE. Surgical margins in patient with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. Am J Surg 2002; 184: 383-93.
9. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta analysis. Cancer 1999; 85: 616-28.
10. Freedman G, Fowble B, Hanlon A. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 1005-15.
11. Al-Ghazal SK, Blamey RW, Stewart J. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with breast conservation. Eur J Surg Oncol 1999; 25: 566-70.
12. Tran CL, Langer S, Broderick-Villa G. Does reoperation predispose to postoperative wound infection in women undergoing operation for breast cancer? Am Surg 2003; 69: 852-6.
13. Waljee JF, Hu ES, DeMonner S. Predictors of asymmetry following breast conserving surgery for breast cancer. Under review by the Journal of American College of Surgeons 2007.
14. Kılıç S. Meme kanseri hastalarında kolde lenfödem gelişme riskini etkileyen tedaviye ve hastaya bağlı faktörler. Akdeniz Ü Tıp F Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi Antalya 2011.
15. Fischer JE, Bland KI, Calley MP, Jones DB, Seeger JM, Özmen MM. Meme, göğüs ve mediasten, Fischer JE. 5. baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi 2011; 490-3, 494, 496, 506-7.

16. Lommel ATLV, Skin. Lommel ATVL, First Edition. London, Kluwea Academic Publishers 2003; 200.
17. Barrett KE, Cloiter MM, Koeppem BM, Lang EJ, Pappano AJ, Raynould HE, Robinson K. The endocrine and reproductive system, Koppen BM. Sixth edition. Canada, Mosby Elsevier 2010; 794.
18. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease. 2nd edition. Philadelphia, London WB Saunders 1995; 16-21.
19. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. *Anat Rec* 1959; 135: 153-67.
20. Kirby IB, Coppeland EM. Breast. Principles of surgery, vol 1. Ed. Seymour IS, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. 6th edition. Mc Graw Hill, New York 1994; 531-93.
21. Kirby IB, Coppeland EM. Breast. Physiologic considerations in normal, benign and neoplastic states. Physiologic basis of modern surgical care. Ed. Thomas AM, CoEd. Brian JR, CV Mosby, USA 1988; 1019-56.
22. Rosenbloom AL. Breast physiology: Normal and abnormal development and function. The breast. Comprehensive management of benign and malignant disease. Vol 1. Ed: Kirby IB, Coppeland EM. 2nd edition, WB Saunders USA 1988; 38-50.
23. Farrar WB, Walker MJ, Minton JP. Physiology of the breast. Cancer of the breast. Ed: Donegan WL, Spratt JS. 4th edition. WB Saunders USA 1995; 43-51.
24. Haagensen CD. The normal physiology of the breast. Chapter 2. Disease of the breast. Ed: Haagensen CD. 3rd edition. WB Saunders Philadelphia 1986; 47-55.
25. Drendeliler E, Topuz E, Aslay I, Aydinler A, Dalay N. Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Topuz E. 1. Baskı, İstanbul, Onkoloji Enstitüsü 1997; 16.
26. Iglehart JD, Kaelin CM. Diseases of the Breast. Townsend, Beauchamp, Evers, Mattox (eds): Sabiston Textbook of Surgery WB Saunders Company, Philadelphia 2001; 555-90.
27. Csaba G, Paul I T, Ira JB. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg* 1999; 230: 692-6.
28. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.
29. Bland KI, Copeland EM. The breast comprehensive management of benign and malignant diseases. Second edition 1998.
30. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 35-42.
31. Kalache A, McPherson K, Barltrop K, Vessey MP. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Hosp Med* 1983; 30: 278-83.

32. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science* 1994; 266: 66-71.
33. Bartow SA, Pathak DR. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations of different risk for breast cancer. *Cancer* 1987; 60: 2751.
34. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 664-7.
35. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR. Predicting axillary lymph node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 700-4.
36. Mathiew M C, Friedman S. Topographic criteria in the diagnosis of tumor emboli in intramammary lymphatics. *Cancer* 1990; 66: 972-7.
37. Nime F, Rosen PP, Thaler H. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 1: 25-30.
38. Kirikuta 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.
39. Mathiesen O, Cral J, Bonderup O. Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. An analysis of 960 consecutive patients. *Acta Oncol* 1990; 29: 721-5.
40. Barth RJ, Danforth DN, Venson DJ. Level of axillary involvement of lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Arch Surg* 1991; 126: 574-7.
41. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL. Other NSABP investigators: Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-7.
42. Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Principles Pract Oncol* 1990; 4: 1-11.
43. Nasser IA, Lee AKC, Bosari S. Occult axillary lymph node metastasis in node positive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993; 24: 950-7.
44. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
45. Clement CG, Boracchi P, Andreola S. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1396-403.
46. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trial of adjuvant therapy of breast cancer with axillary lymph node metastases. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-18.
47. Donegan WL. "Staging and primary treatment" Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the breast*. 4th ed. WB Saunders 1995; 375-442.
48. Ciatto S, Pacini P, Axini J. Preoperative staging of primary breast carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1038-64.

49. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. For the American Joint Commission on Cancer. AJCC Cancer staging manual. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997.
50. Yeatman TJ, Blond KI. Assessment and designation of breast cancer stage. In: Blond KI, Copeland EM editors. The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia WB Saunders 1998.
51. AJCC (American Joint Committee on Cancer). Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2010; 347.
52. Aydın A. Topuz E. Meme kanseri. Tanı-Tedavi-Takip. İstanbul Konsensüsü 2006.
53. Harris JR, Samuel H, Henderson IC, Kinne DW. Breast Diseases, London JB Lippincott Co., 1987; 1-258.
54. Harris JR, Morrow M, Lippman ME, Hellman S. Diseases of the Breast, New York, Lippincott-Raven Publishers 1996; 457-60, 487-584.
55. Schwartz SI, Shires GT. Breast, Principles of Surgery 5th (ed) Schwartz SI, Mc Graw Hill Book Co., New York 1989; 549-80.
56. Wagner FB. History of the Breast Disease and Its Treatment. The Breast, Bland KI, Copeland EN (eds), Philadelphia Saunders Company 1991; 1-17.
57. Kaya R. Meme Kanserinin Biyolojisine Modern Bakış ve Kısıtlı Cerrahi Tedavinin Endikasyonları, Meme Hastalıkları Dergisi 1994; 1: 75-83.
58. Bland KI, Copeland EM. General Principles of Mastectomy. The Breast, Bland KI, Copeland EM (eds). Philadelphia Saunders Company 1991; 569-83.
59. Özmen V. Meme Cerrahisinin Tarihçesi ve Cerrahi Tekniklerin Gelişimi. Meme Kanseri (Eds) Topuz E, İstanbul İÜ Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997; 218- 28.
60. Eryavuz Y, Ünal E, Cam R. Meme Kanserinin Meme Koruyucu Girişimlerle Tedavisi, Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 1996; 1(1): 1-10.
61. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B. H-J Senn & Panel Members. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. Annals of Oncology 2005; 16: 1569-83.
62. Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Meme Kanseri, Nobel Tıp Kitabevleri 2003.
63. Gazioğlu E. Essentials in the Management of Breast Disease, Celcius Medical Publications 2005.
64. Jatoi I, Singletary SE. Breast Cancer: New Concepts in Management. Surg Clin N Am 2003; 83.
65. Demircan O, Erkoçak EU, Özkan S, Özkan FC. Meme Kanserlerinin Retrospektif Analizi, Ulusal Cerrahi Kongresi Kitapçığı 1996; 66.
66. Eberlein JT. Current Management of Carcinoma of the Breast, Ann Surg 1994; 220: 121-36.
67. Peloquin A, Poljicak M, Falardeau M, Gravel D, Moissero R, Peloquin L. Cancer of the Breast (A Study of 1520 Consecutive Patients Operated on Between 1960 and 1980), JCC 1991; 34 (2): 151-6.

68. Keçer M. Meme Kanserinin Tedavisinde Mastektomiler, Endikasyon ve Teknikleri. Meme Kanseri, (Eds) Topuz E. Istanbul İ  Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997; 241-54.
69. Paszat F, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty F. Mortality From Myocardial Infarction Following Postlumpectomy Radiotherapy For Breast Cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43(4): 755-62.
70. Miller SR, Mondry T, Reed JS, Findley A, Johnstone PA. Delayed Cellulitis Associated with Conservative Therapy for Breast Cancer, J Surg Oncol 1998; 67(4): 242-5.
71. Kozak O, Arslan L, Pekcan M, Alpaslan F. Meme Kanserinde Konservatif Cerrahi, Meme Hastalıkları Dergisi 1995; 2: 105-8.
72. Alexanian AA, Sucorpiglione N, Apollone G. Breast Cancer Surgery in 30 Italian General Hospitals. Euro J Surg One 1993; 19: 123-9.
73. Dinçer M. Meme Koruyucu Cerrahi ve Mastektomi Sonrası Adjuvan Radyoterapi, Meme Kanseri (Eds) Topuz E. Istanbul İ  Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997; 262-309.
74. Recht A, Houlihan JM. Conservative Surgery without Radiotherapy in the Treatment of Patients with Early-Stage Invasive Breast Cancer, Ann Surg 1995; 222 (1): 9-18.
75.  akmak A, Serin M. Meme Kanserlerinde Adjuvan Radyoterapi, Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 1996; 1(1): 17-22.
76. Fisher B, Redmond C, Poison R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Lumpectomy with or without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 1989; 320: 822-8.
77. Okkan S. Erken Evre Meme Kanserinin Tedavisinde Sınırlı Cerrahi ve Radyoterapi. Meme Hastalıkları Dergisi 1994; 2: 38-46.
78. Vicini F, Kini VR, Chen P, Horwitz F, Gustafson G, Renitez P, et al. Irradiation of the Tumor Bed Alone After Lumpectomy in Selected Patients with Early-Stage Breast Cancer Treated with Breast Conserving Therapy. J Surg Oncol 1999; 70(1): 33- 40.
79. Pak Y, G den M, S renk k S, Ulutin C, Oysul K. Meme Kanseri Tedavisinde Konsensus Bilgileri, Ankara, GATA Basımevi 1998.
80. Dinçol D. Meme Kanserinde Adjuvan İlaç Tedavisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 1996; 1(1): 36-40.
81. Ayd ner A, Topuz E. Meme Kanserinde Adjuvan İlaç Tedavisi. Meme Kanseri (Eds) Topuz E, Istanbul İ  Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997; 361-84.
82. İ li F. Meme Kanserinde Adjuvan Hormonal Tedavi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 1996; 1(1): 41-3.
83. Anderson BO, Yip CH, Smith RA. Guidelines implementation for breast healthcare in Low-Income and Middle-Income countries. Cancer 2008; 113(8): 2221 -43.
84. Ozmen V, Karanlık H, Cabio lu N, Igci A, Kecer M, Aso lu O, Tuzlalı S, Mudun A. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006; 95(1): 1-6.

85. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The national Cancer Institute randomized trial. *Cancer* 2003; 98(4):697-702.
86. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Eng J Med* 1995; 333: 1444-55.
87. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
88. O'Flynn EAM, Currie RJ, Mohammed K, Allen SD, Michell MJ. Pre-operative factors indicating risk of Multiple operations versus a single operation in women undergoing surgery for screen detected breast cancer. *The Breast* 2012; 1-5.
89. Beron PJ, Horwitz EM, Martinez AA, Wimbish KJ, Levine AJ, Gustafson G, et al. Pathologic and mammographic findings predicting the adequacy of tumor excision before breast conserving therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 6: 1409-14.
90. Tartter PI, Bleiweiss IJ, Levchenko S. Factors associated with clear biopsy margins and clear reexcision margins in breast cancer specimen from candidates for breast conservation. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 268-73.
91. Mullenix PS, Cuadrado DG, Steele S. Secondary operations are frequently required to complete the surgical phase of therapy in the era of breast conservation and sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2004; 187: 643-6.
92. Keksek M, Kohtari M, Atdehali B, Betambeau N, Nasiri N, Gui GP. Factors predisposing to cavity margin positivity following conservation surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 1058-64.
93. Luu HH, Otis CN, Reed Jr WP, Garb JL, Frank JL. The unsatisfactory margin in breast cancer surgery. *Am J Surg* 1999; 178: 362-6.
94. Bani MR, Lux MP, Heusinger K, Wenkel E, Magener A, Schulz-Wendtland R, et al. Factors correlating with reexcision after breast-conserving therapy. *The Journal of Cancer Surgery* 2009; 35: 32-7.
95. O'Donnell, Salem A, Badger SA, Sharif MA, Lioe T, Spence RAJ. Completion mastectomy after breast conserving surgery. *The Breast* 2008; 17: 199-204.
96. O'Sullivan MJ, Li T, Freedman G, Morrow M. The effect of Multiple reexcision on the risk of local recurrence after breast conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 11.
97. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 57: 979-85.
98. Aziz D, Rawlinson E, Nard SA, Sun P, Lickley HL, McCready Dr, Hollaway CM. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J* 2006; 12(4): 331-7.
99. Tartter PI, Kaplan J, Bleiweiss I, Gajdos C, Kong A, Ahmed S, Zapetti D. Lumpectomy margins, reexcision and local recurrence of breast cancer. *Am J Surg* 2000; 179(2): 81-5.

100. Smitt MC, Horst K. Association of Clinical and pathologic Variables with Lumpectomy Surgical Margin Status after Preoperative Diagnosis or Excisional Biopsy of Invasive Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14: 1040-4.
101. Lovrics PJ. The relationship between surgical factors and margin status after breast conservation surgery for early stage breast cancer. *The American Journal of Surgery* 2008; 20: 30-6.
102. Meier-Meitingner M, Rauh C, Adamietz B, Fasching PA, Schwab SA, Haeberle L, et al. Accuracy of radiological tumor size assessment and the risk for re-excision in a cohort of primary breast cancer patients. *The Journal of Cancer Surgery* 2012; (38): 44-51.
103. ABS at BASO Screening Audit Group. NHS breast screening programme & Association of breast surgery at BASO. An audit of screen detected breast cancer for the year of screening April 2007 to March 2008. West Midlands Cancer Intelligence Unit 2009.
104. Kurniawan ED. Predictors of Surgical Margin Status in Breast Conserving Surgery Within a Breast Screening Program. *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15: 2542-9.
105. Veronesi U, Cascinelli N, Maariani L. Twenty year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227.
106. Van Dongen JA, Voodg AC, Fentiman IS. Long term results of a randomized clinical trial comparing breast conserving therapy with mastectomy. European Organization for Research and treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 92: 1143.
107. Arriagada R, Le MG, Rochard F. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558.
108. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Eng J Med* 1995; 332: 907.
109. Meric F, Mirva NQ, Vlastos G. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast conserving therapy. *Cancer* 2003; 97: 926.
110. Park CC, Mitsumori M, Nixn A. Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. Influence of margin status and systemic therapy on local recurrences. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1668.
111. Borger J, Kemperman H, Hart A. Risk factors in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 653-89.
112. Miller AR, Brandao G, Prihoda TJ. Positive margins following surgical resection of breast carcinoma. Analysis of pathologic correlates. *J Surg Oncol* 2004; 86: 134.
113. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I. Predictors of surgical margin status in breast conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2542.

114. Chagpar AB, Martin RC, Hagendoorn LJ. Lumpectomy margins are affected by tumor size and histologic subtype but not by biopsy technique. *Am J Surg* 2004; 188: 399.
115. Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 218: 22-8.
116. Swanson GP, Rynearson K, Symmonds R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 438-41.
117. Boughie JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 464-70.
118. Fleming FJ, Hill AD, McDermott EW, O'Doherty A, O'Higgins NJ, Quinn CM. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 233-7.
119. Celini C, Huston TL, Martins D, Christos P, Carson J, Kemper S, et al. Multiple re-excision versus mastectomy in patients with persistent residual disease following breast conservation surgery. *Am J Surg* 2005; 189: 662-6.
120. Brekelmans CT, Voogd AC, Botke G. Family history of breast cancer and local recurrence after breast conserving therapy. The Dutch Study Group on Local Recurrence After Breast Conserving (BORST). *Eur J Cancer* 1999; 35: 620-6.
121. Chabner E, Nixon A, Gelman R. Family history and treatment outcome in young women after breast conserving therapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2045-51.
122. Moorthy K. Is the reexcision rate higher if breast conservation surgery is performed by surgical trainees? *The American Journal of Surgery* 2004; 188: 45-8.
123. Sabel MS. Residual Disease After Re-Excision Lumpectomy for Close Margins. *Journal of Surgical Oncology* 2009; 99: 99-103.
124. Chrisoula D. Evaluation of Margin Status in Lumpectomy Specimens and Residual Breast Carcinoma. *The Breast Journal* 2006; 12: 150-3.