



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ

**MEME KORUYUCU CERRAHİ UYGULANAN
HASTALARDA RUTİN YAPILAN REEKSİZYONUN YERİ**

Dr. Cemal Hacıođlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ

**MEME KORUYUCU CERRAHİ UYGULANAN
HASTALARDA RUTİN YAPILAN REEKSİZYONUN YERİ**

Dr. Cemal Hacıalıoğlu

Tez Danıőmanı: Prof. Dr. Hasan Fehmi Kűçük

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca, bana hem hoca hem de baba gibi davranan cerrahi sanatını öğrenmemde büyük emeği olan ve hakkını asla ödeyemeyeceğim değerli hocam Prof. Dr. Hasan Fehmi Küçük'e,

Kliniğimize ve asistanlık eğitimimize büyük katkıları olan Kartal Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Başhekimi ve Göğüs Cerrahi Kliniği Eğitim ve İdari sorumlusu Sn. Prof. Dr. Recep Demirhan'a,

5 yıl boyunca tecrübelerinden fazlasıyla yararlandığım, duruşu ve karakteriyle hepimize örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Nejdet Bildik'e,

Klinik hayatım boyunca gerek cerrahi, gerek cerrahi dışı her zaman yardımcı olan ve her zaman desteğini arkamda hissettiren değerli abim Op. Dr. Ayhan Çevik'e,

Cerrahi eğitimimde büyük katkıları olan, elinden çok şey öğrendiğim abim Prof. Dr. Yunus Emre Altuntaş'a,

Gerek cerrahi incelikleri öğretmede, gerekse hayatta karşılaştığım sorunlara yardımcı olmada bizlere her zaman destek olan ve ne zaman olsa destek olacağını bildiğim değerli abim Doç. Dr. Selçuk Kaya'ya,

Klinikte geçirdiğimiz süre boyunca tecrübelerinden yararlandığım, tezimde büyük katkıları olan değerli abim Doç. Dr. Hasan Ediz Sıkar'a ve yine tezimde yardımcı olan abim Op. Dr. Bağış Taşdoğan'a,

Asistanlık hayatım boyunca bana her konuda destek olan, hem abi hem arkadaş olan hakkını ödeyemeyeceğim abim Doç. Dr. Yasin Tosun'a,

Eğitim hayatıma katkıda bulunan, cerrahi olarak beni her zaman cesaretlendiren, her konuda kendisinin bilgi ve tecrübesine danıştığım değerli abim, başasistanım Op. Dr. Mehmet Karahan'a,

Uzmanlık eğitimimde katkısı bulunan tüm değerli uzman abi ve ablalarım, değerli kıdemlilerime ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmem de büyük emeği olan haklarını ne bu dünyada ne öbür dünyada ödeyemeyeceğim annem Ayşe Hacılioğlu ve babam Beşir Hacılioğlu'na ve çok sevdiğim sevgili kardeşlerim Tunahan ve Ali Yaser'e,

Tıp Fakültesinden bu yana tüm kahrımı ve nazımı çeken, hem sevinçli hem de üzüntülü her anımda yanımda olan sevgili eşim Çağla'ya,

Bana hayata bambaşka bakmayı 3đreten, yeniden doğduğumu hissettiren ve yaşama sevinci veren canımdan çok sevdiğim kızım Alya Nil'e sonsuz teşekk3r ediyorum.

Dr. Cemal Hacıalıoğlu
İstanbul, 2024



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MEME ANATOMİSİ.....	2
2.2. MEMENİN KAN DOLAŞIMI.....	4
2.3 MEMENİN İNNERVASYONU	6
2.4. MEMENİN LENFATİK DRENAJİ.....	6
2.5. MEME KANSERİ.....	9
2.5.1. Genel Bilgi ve Epidemiyoloji.....	9
2.5.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	10
2.5.3 Meme Kanserinde Tanı ve Tarama	11
2.5.4. Meme Kanserin Histopatolojisi.....	14
2.5.5. Meme Kanserinde Hormon Reseptör Belirleme	14
2.5.6. Meme Kanserinde Evreleme	16
2.6. MEME KANSERİNDE TEDAVİ.....	18
3. MATERTAL VE METOD	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ	30
7. KAYNAKLAR	31

KISALTMALAR

AJCC	: The American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Komitesi)
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
SEER	: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
VKİ/BMİ	: Vücut Kitle İndeksi(Body Mass Index)
KETEM	: Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri
ER	: Östrojen Reseptörü
PR	: Progesteron Reseptörü
HER-2	: İnsanEpitelyal Büyüme Faktörü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
US	: Ultrasonografi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: BI-RADS sınıflaması.....	12
Tablo 2: Meme Kanserinde moleküler subtip sınıflaması	15
Tablo 3: cTNM evrelemesi	16
Tablo 4: AJCC anatomik evre grupları	17
Tablo 5: Her iki grubun demografik özellikleri, preoperatif bulguları ve takip sürelerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 6: Grupların postoperatif patolojik bulgularının karşılaştırılması	25
Tablo 7: Grup 1 Postoperatif Patoloji Bulguları	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Meme anatomisi (Sagittal görünüm).....	3
Şekil 2: Meme anatomisi (Genel görünüm)	3
Şekil 3: Memenin arteryal dolaşımı.....	4
Şekil 4: Memenin venöz dolaşımı	5
Şekil 5: Pickren lenf nodu sınıflandırması şematik görünümü.....	7
Şekil 6: Aksiller lenf nodları (Pectoralis minor kasına göre sınıflandırma	8
Şekil 7: MKC ile birlikte aynı seansta reeksizyon uygulaması	22
Şekil 8: Reeksizyon materyalinin tümöre bakan yüzünün metal klips ile işaretlenmesi	22

ÖZET

Amaç: Meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda rutin reeksizyon yapılarak, pozitif cerrahi sınıra bağlı reoperasyon olasılığını ortadan kaldırmak ve postoperatif takiplerde lokal meme kanseri nüksünün görülme sıklığını azaltmaya çalışmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız S.B.Ü. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Nisan 2021 – Nisan 2023 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) geçirmiş olan 44 kadın hasta dahil edildi. Opere edilmiş olan hastaların preoperatif biyopsi ve postoperatif patoloji bulguları önceden belirlenmiş kriterler ile belirlenerek değerlendirildi.

Bulgular: Postoperatif patoloji tanısı meme kanseri olan 44 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $54,22 \pm 11,57$ (32-74 yaş) olarak saptandı. Ortalama takip süresi $21,5 \pm 8,3$ ay (7-37 ay), 40 (%90,9) hastaya preoperatif mamografi çekilirken tüm hastaların ultrasonografi ve PET-CT değerlendirmesi mevcuttu.

Cerrahi reeksizyon materyallerinde tümör odağı 7 hastada (%15,9) saptandı ve Grup 1'e dahil edildi. Grup 2'de ise 37 hasta (%84,1) mevcuttu. Grup 1 ve 2 arasında yaş, mamografi, PET-CT'de aksilla tutulumu ve preoperatif tümör boyutu, değerlendirmelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Her iki grup arasında postoperatif bulgularda aksiller küraj oranı, östrojen, progesteron ve HER2 reseptör pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

Sonuç: Çalışmamızda cerrahi sınırı negatif olan hastalarda rutin reeksizyon uygulaması de novo tümör odaklarının da bulunabileceğini göstermektedir. Bu duruma güncel görüntüleme yöntemleriyle yeterince tanı konulamamaktadır. Tüm meme kanseri tanılı hastalarda rutin reeksizyon yapılmasının olumlu sonuçları olacağına inansak da lokal nüks açısından uzun süreli takibe ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Meme koruyucu cerrahi, reeksizyon,
lokal nüks



ABSTRACT

Aim: The aim of performing routine re-excision in patients undergoing breast-conserving surgery due to breast cancer is to eliminate the possibility of reoperation related to positive surgical margins and reduce the frequency of local breast cancer recurrence during postoperative follow-up.

Materials and Methods: Our study included 44 female patients who underwent Breast-Conserving Surgery (BCS) due to breast cancer between April 2021 and April 2023 at Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital General Surgery Clinic. The preoperative biopsy and postoperative pathology findings of the operated patients were evaluated based on predefined criteria.

Results: A total of 44 female patients with a postoperative pathology diagnosis of breast cancer were included in the study. The average age of the participating patients was $54,22 \pm 11.57$ years (ranging from 32 to 74 years). The mean follow-up duration was 21.5 ± 8.3 months (ranging from 3 to 37 months). Among the patients, 40 (90.9%) underwent preoperative mammography, while all patients had ultrasound and PET-CT evaluations.

In surgical re excision materials, tumor was detected in 7 patients (15.9%) and included in Group 1. In Group 2, there were 37 patients (84.1%). There was no statistically significant difference between Group 1 and Group 2 in terms of age, mammography, axillary involvement in PET-CT and preoperative tumor size evaluations ($p > 0.05$). There was no significant difference between the two groups in terms of postoperative findings related to axillary clearance rate, estrogen receptor positivity, and HER2 positivity.

Conclusion: Our study demonstrates that routine re-excision in patients with negative surgical margins may reveal de novo tumor foci. Current imaging techniques are insufficient for adequate diagnosis of this situation. Although we believe that routine re-excision in all patients diagnosed with breast cancer would have positive outcomes, long-term follow-up is needed to assess local recurrence.

Keywords: Breast Cancer, Breast Conserving Surgery, Re-excision, Local Recurrence



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanserdir. GLOBOCAN verilerine göre dünya çapında 2020 yılında yaklaşık 2 milyon yeni meme kanseri vakası ve 680.000 ölüm bildirilmiştir (1). Meme kanseri tanısı alan hastalarda Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) ve radyoterapi Mastektomi ile aynı sağkalım oranlarına sahip olması nedeniyle cerrahi seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır(2). Özellikle erken evre meme kanseri olanlarda MKC'yi takiben alınan radyoterapi mastektomiye göre daha az invaziv olması, morbidite azlığı ve daha iyi kozmetik sonuçlar getirmesi nedeniyle seçilmektedir(3). Her ne kadar Meme Koruyucu Cerrahisinin mastektomiye kıyasla sağkalım üzerine hemen hemen aynı oranda faydaları olmasına rağmen, MKC yapılan hastalarda lokal nüks görülme sıklığı mastektomiye oranla daha fazla görülmektedir(4,5).

Lokal nüks görülmesinin birçok sebebi olmakla birlikte en sık görülme sebebi pozitif cerrahi sınır varlığıdır(6). MKC'nin ana amacı temiz cerrahi sınırlar ile tümörü ortadan kaldırmak olup bunun için preop evrelemenin iyi yapılması, denovo lezyonların tespit edilmesi gibi faktörlere dikkat edilmesi gerekir fakat tüm bunlara rağmen MKC sonrası %10-%50 oranında reoperasyon gerekebilmektedir(7). Reoperasyon yapılması lokal enfeksiyon oranını artırması, estetik görünümü etkilemesi, adjuvan radyoterapi tedavisini geciktirmesi gibi negatif etkileri olmakla birlikte hastalar üzerine negatif anlamda psikolojik etkiler de yapabilmektedir(8,9).

Bu çalışmanın amacı, Meme Koruyucu Cerrahi yapılan hastalarda rutin reeksizyon yapılarak, cerrahi sınır negatifliğine katkıda bulunarak pozitif cerrahi sınır oluşumuna bağlı reoperasyona gerek kalmamasını sağlamak olup bununla birlikte oluşabilecek lokal nükslerin önüne geçmektir. Yine cerrahi sınırların tümör negatif olması durumunda bile de novo tümör odaklarının varlığının olabileceğini değerlendirmek çalışmanın ikincil amacıdır.

2. GENEL BİLGİLER

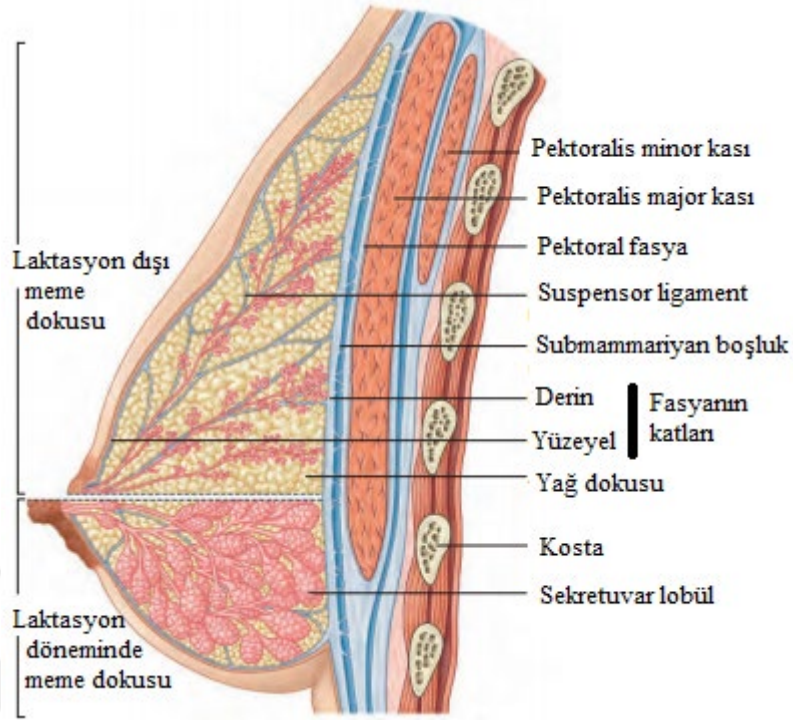
2.1. MEME ANATOMİSİ

Meme dokusunun asıl görevi laktasyon ve yenidoğan beslenmesi olup özellikle gebelikte hormonal etkilerle oluşan laktasyonda memenin diferansiyasyona uğraması bu etkiye maruz kalmamış meme dokusuna kıyasla prekanseröz faktörlere daha dirençli hale getirmektedir. Bu nedenle memenin morfolojisi, fizyolojisi ve hormonal mekanizmalarını bilmek memede oluşabilecek patofizyoloji ve özellikle malign hastalıkları anlamak açısından büyük önem taşımaktadır.

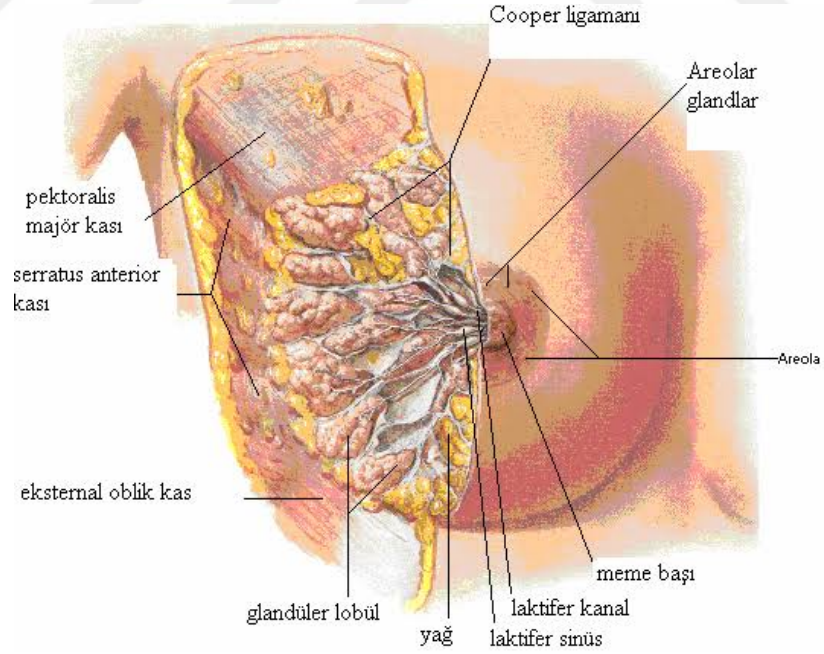
Meme, göğüs ön duvarında, anatomik sınırları üstte 2.kot altta 6.kot seviyesine medialden sternum yanından orta aksiller hatta kadar uzanmış halde yerleşmiş bulunmaktadır. Meme dokusunun yaklaşık üçte ikisi pektoralis majör kası üzerinde yer alır ve geri kalanı ise serratus anterior kası ve abdominal oblik kasının üst kısmı ile temas eder. Meme dokusu sıklıkla “Spence’in kuyruğu” adı verilen uzantı ile aksillaya kadar uzanmaktadır(Şekil-1).

Meme; cilt, cilt altı doku ve meme dokusundan oluşmaktadır ve iki adet fasya tabakası mevcuttur. Yüzeysel fasya dermisin derininde derin fasya ise, pektoralis majör fasyasının önünde yer almaktadır. Burada bulunan retromammaryan alan ile pektoralis kas fasyasından ayrılır bu durum Cooper’ın asıcı ligamanlarının katkısı ile birlikte memenin toraks duvarında rahat hareket etmesini sağlamaktadır(10). Cooper’ın asıcı ligamanları meme boyunca uzanan fibröz bağ dokusu olup meme tümörü durumlarında kasılarak çekintiye sebep olarak klinik olarak karşımıza meme cildinde çekinti olarak çıkabilir(11).

Meme bezleri subkutan olarak anterior ve lateral torasik duvarda lokalizedir. Her meme, her birinde birçok lobül bulunan 15-20 lobtan oluşmaktadır. Meme lobları sayıları 20 ila 40 arasında değişen lobüllere ayrılmıştır. Lobüller de dallanmış tübüloalveolar bezlerden oluşmaktadır. Her lob büyük bir laktiferöz kanalına drene olur. Laktiferöz kanallar areolanın altında bulunan sinüse doğru genişler ve buradan meme ucuna açılır.Meme lobları arasındaki boşluk ise yağ dokusu ile doldurulur(Şekil-2). Memenin apeksindeki meme başını çevreleyen pigmentli alana “areola” denmektedir.



Şekil 1: Meme anatomisi (Sagittal görünüm)

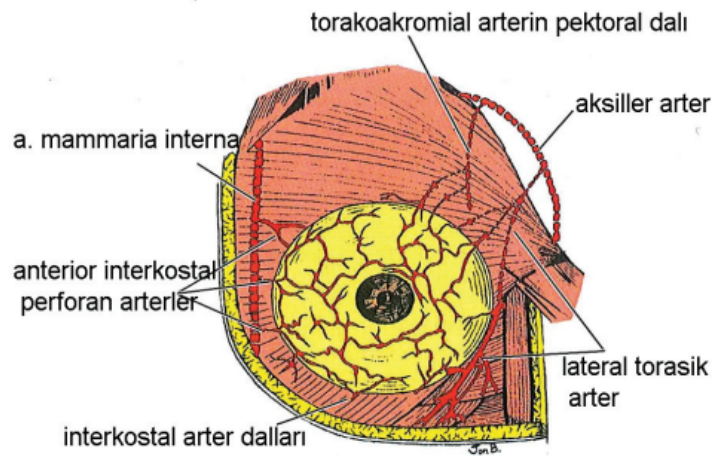


Şekil 2: Meme anatomisi (Genel görünüm)

Meme başı, sarkık olmayan bir memede dördüncü interkostal boşluğun üzerinde yer alır ve dairesel, pigmentli bir areola ile çevrilidir. Ergenlikte pigment koyulaşır ve meme ucu yüzeyden yükselir. Hamilelikte ise areola genişler ve pigmentasyon artar. Areolada yağ bezleri ve apokrin ter bezleri bulunur fakat kıl folikülleri bulunmamaktadır. Morgagni tüberkülleri Montgomery bezlerinin areolanın periferindeki açıklıklarından oluşan nodüler çıkıntılardır. Bu bezler süt salgılayabilir ve ter ile meme bezleri arasındaki aşamayı temsil eder. Burada bulunan düz kas demeti lifleri meme başından yukarıya doğru uzanırlar ve çeşitli duyuşal uyarımlar ile meme başı ereksiyonundan sorumludurlar.

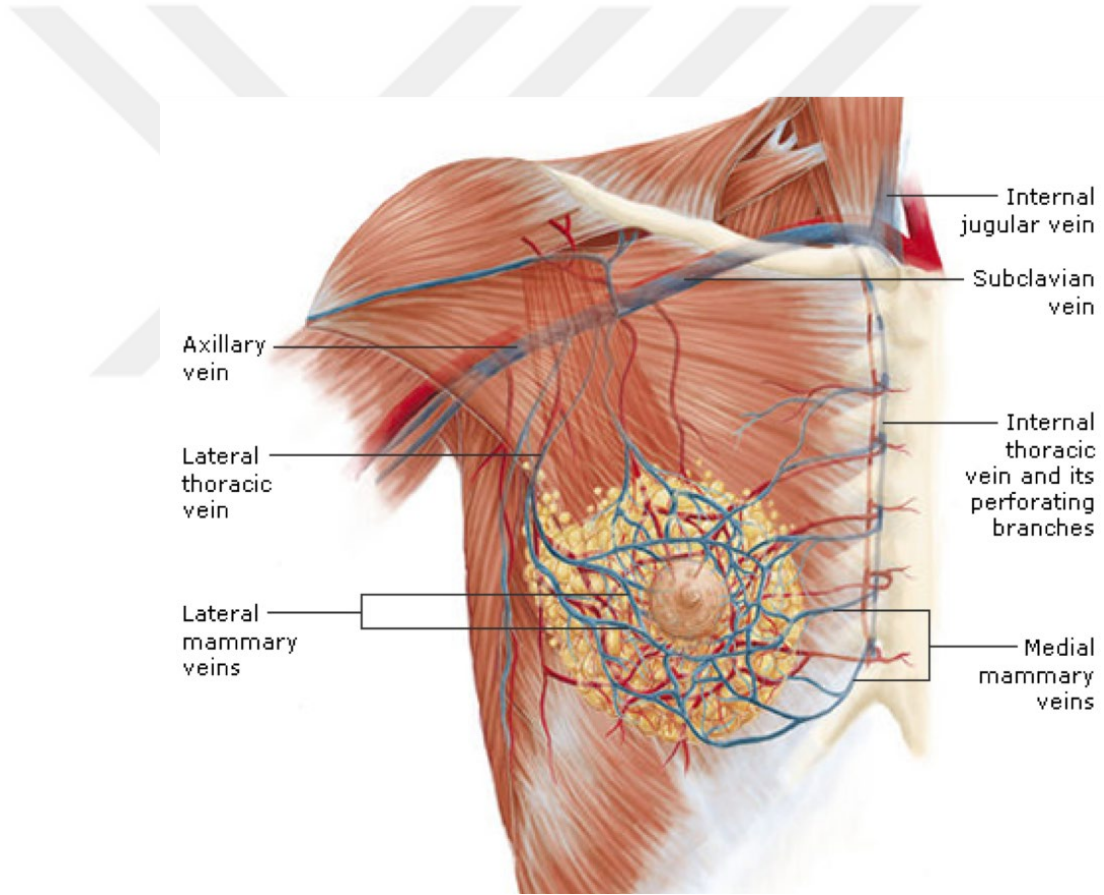
2.2. MEMENİN KAN DOLAŞIMI

Memenin ana arteryel dolaşımı temel olarak üç arterden kaynaklanır. Medialde, meme dokusunun medial ve orta kısmını besleyen internal torasik arterden çıkan anterior perforan interkostal damarlarla beslenir. Aksiller arterden çıkan lateral torasik arter dalları ve torakoakromiyal arter arterin pektoral dalları ile aksiller arterin dalı memenin üst dış kadranını besler ve meme kanlanmasını yaklaşık %30unu sağlamaktadır(12). Posterior interkostal arterlerden gelen dallar kanın geri kalanını memeye sağlamaktadır. Meme cildinin kanlanması, meme parankimini besleyen vasküler yapılarla iletişim halinde olan subdermal pleksusa bağlıdır. Ayrıca internal torasik arter, perforan dalları ve ön interkostal dalları aracılığıyla meme başı-areola kompleksinin kanlanmasına önemli katkıda bulunur (Şekil – 3).



Şekil 3: Memenin arteryel dolaşımı

Memenin venöz drenajı,areola çevresinde bulunan venöz pleksustan başlayarak arterlerin seyrini takip ederek aksillaya doğru olur.Bununla birlikte yüzeysel devam eden bir venöz pleksus da bulunmaktadır.Sonuç olarak pleksustan gelen damarlar internal torasik ve aksiler veni birleştiren damarlara drene olmaktadır.Memenin venöz dolaşımı temel olarak 3 dal üzerinden sağlanır;Memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar internal torasik(daha sonrasında brakiosefalik vene)katılır.Basilik ve brakiyal venler birleşerek aksiler veni oluştururlar. Üçüncü, dördüncü, beşinci posterior interkostal venlerin perforan dallar arkada vertebral ven pleksusuna (Batson pleksusu), santralde ise azygos venine açılarak brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar(Şekil-4).



Şekil 4: Memenin venöz dolaşımı

Meme karsinom metastazı, posterior interkostal venler aracılığıyla önce kalbe oradan da akciğere giderek buradaki kapiller yatağında sebat ederek akciğer metastazı oluşturabilir. İnterkostal venler ile kafa tabanından sakruma dek uzanan vertebral

venöz pleksus yakın ilişki içerisinde olduğundan ve torasik, abdominal ve pelvik organların venleri ile bu pleksus arasında kapiller kapak olmadığından vertebral, pelvik kemik ve santral sinir sistemine bu yol aracılığıyla meme kanseri metastazı geçebilmektedir(13,14).

2.3. MEMENİN İNNERVASYONU

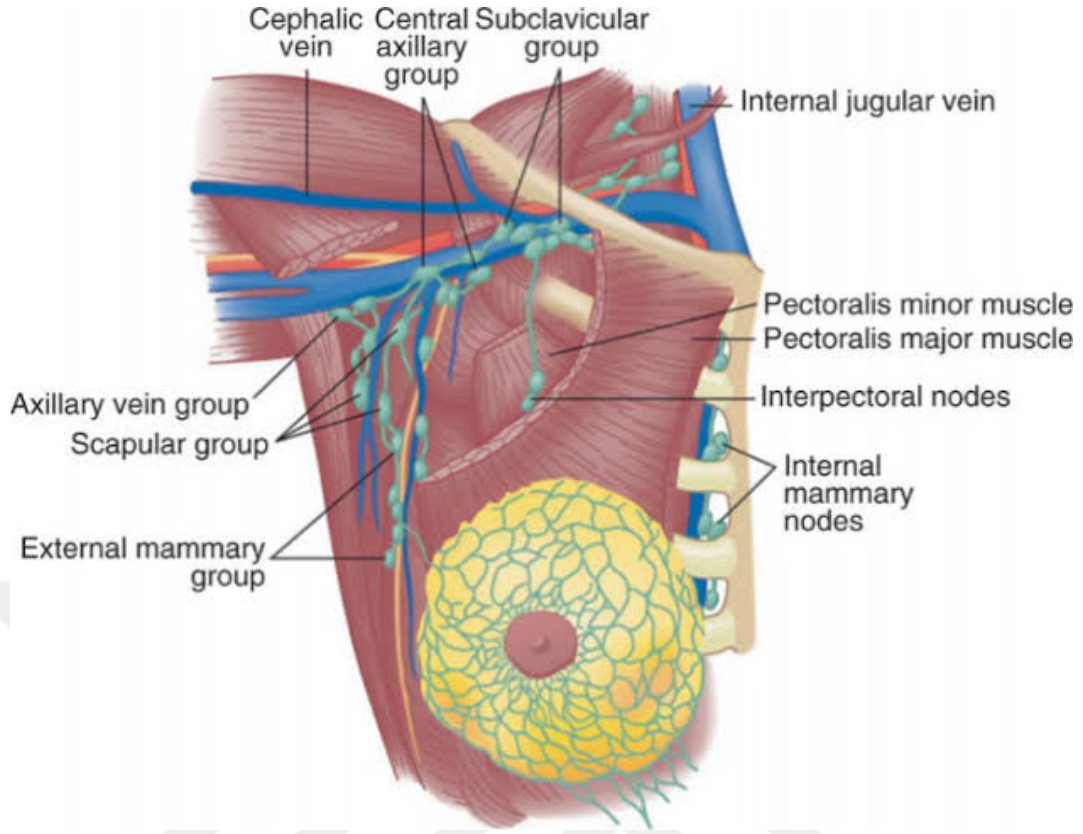
Memenin ve göğüs ön yan duvarının duyu innervasyonu, iki ila altıncı interkostal sinirlerin yan ve ön kutanöz dallarından gelmektedir. Meme cildinin üst kısmı servikal pleksustan kaynaklanan supraklaviküler sinirin ön dallarından innervolur. Meme başı ve areola, iki ila beşinci interkostal sinirlerin dalları olan lateral ve anteriorkutanöz dallarından(subdermal alanda birleşir) innerve olmaktadır.

Memeyi innerve eden sinirler serbest bir şekilde birbirleriyle etkileşim içinde olup aksilla yönünde birleşmektedir. İnterkostabrakiyal sinir, ikinci interkostal sinirin lateral kutanöz dalı olup bu sinir genelde aksiler diseksiyon sırasında karşımıza çıkar. Bu sinirin zarar görmesi, kesilmesi gibi durumlarda kolun medial tarafında duyu kaybına yol açmaktadır.

2.4. MEMENİN LENFATİK DRENAJİ

Memenin lenfatik drenajının yaklaşık %75'ten fazlası aksiller lenf nodları yoluyla olmaktadır. Ayrıca aksiller olmayan lenf nodları olan internal mammariyan arter ve ven boyunca lokalize internal mammariyan lenf nodlarına da bazen drenaj olmaktadır.

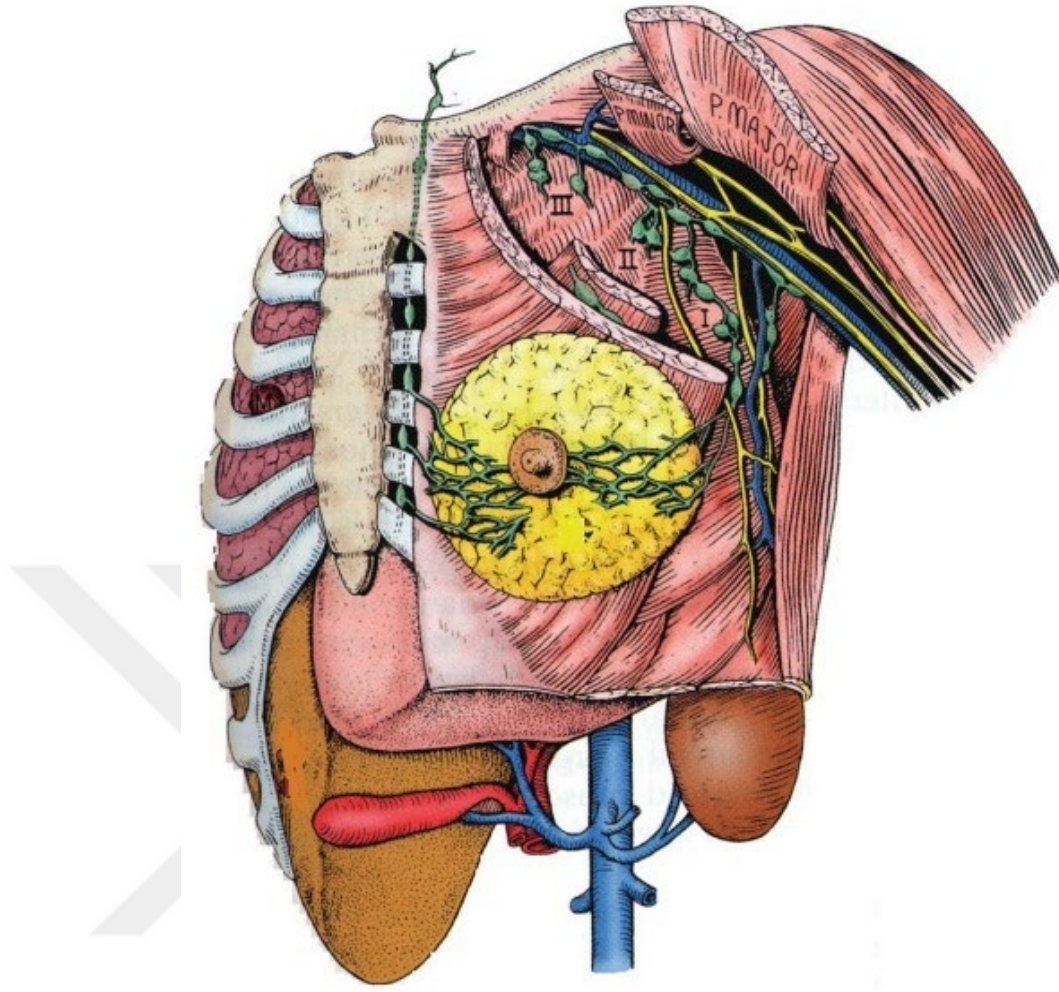
Aksiller bölgede toplamda sayısı 20 ila 40 arasında değişen lenf nodu bulunmaktadır. Bu lenf nodları Pickren tarafından tanımlanan aksiler ven (lateral grup),eksternal mammarian (anterior veya pektoral grup),skapular (posterior veya subskapular grup),santral, subklaviküler (apikal grup) ve interkostal (pektoralis majör ve minör kasları arasında yer alan Rotter grubu) olarak 6 gruba ayrılmıştır(Şekil-5).



Şekil 5: Pickren lenf nodu sınıflandırması şematik görünümü

Yine bu lenf nodları pektoralis minör kası ile ilişkisine göre 3 gruba ayrılmıştır;

- Alt grup lenf nodları (Level I), pektoral minör kasının laterali ve aşağısında;
- Orta grup lenf nodları (Level II), pektoral minör kasının arkasında;
- Üst grup lenf nodları (Level III), pektoral minör kasının üst kenarının yukarısındaki lenf nodlarını kapsamaktadır (Şekil - 6).



Şekil 6: Aksiller lenf nodları (Pektoralis minor kasına göre sınıflandırma)

Memenin mediali, internal mammarian arterin perforan dallarına eşlik eden ve parasternal lenf nodları grubuna giren lenfatik yollar ile drene edilmektedir. Memenin yüzeysel lenfatikleri dermis ve parankim arasında bulunarak areola ve meme başında lenf sıvısını alarak diğer pleksuslarla iletişim sağlar. Ayrıca karın ön duvarı ve kontrateral meme ile de etkileşim halinde olabilir. Supraklaviküler (derin servikal) lenf nodlarına da doğrudan drenaj olabilir ve bu lenf nodlarının patolojik tutulumu ileri evre hastalığın göstergesi olabilir.

Memenin mezenkimal ve epitelyal bileşenlerinin lenfatik drenajı, meme kanserinin metastatik yayılımının birincil yoludur.

2.5. MEME KANSERİ

2.5.1. Genel Bilgi ve Epidemiyoloji

Meme kanseri, dünya genelinde en çok teşhis yapılan malignitelerden biridir ve her yıl yaklaşık 2 milyon kişi meme kanseri tanısı almaktadır(1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerinde dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci bulunan ve kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseri olarak belirtilmektedir (15).

Meme kanseri, düşük ve orta gelirli ülkeler de dahil olmak üzere dünya çapında en sık teşhis edilen kanserlerden biridir (1). İnsidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda ile batı ve kuzey Avrupa'da en yüksek, Asya ve Sahra altı Afrika'da ise en düşüktür (16). Bu uluslararası farklılıklar, sanayileşmenin bir sonucu olarak ortaya çıkan toplumsal değişikliklerle ilgilidir (vücut ağırlığındaki, menarş ve/veya emzirme yaşındaki değişiklikler ve daha az gebelik ve daha geç ilk doğum yaşı gibi değişiklikler). Amerika Birleşik Devletleri'ne göç kalıplarına ilişkin çalışmalar, kültürel ve/veya çevresel değişikliklerin önemi ile tutarlıdır (17). Genel olarak meme kanseri görülme oranları ikinci kuşak göçmenlerde daha fazladır ve üçüncü ve dördüncü kuşak göçmenlerde daha da artmaktadır. Türkiye'de meme kanseri, doğu bölgemizde 20/100.000, batı bölgemizde 40-50/100.000 sıklığında görülmektedir.

Meme kanseri ölüm oranları 1970'lerden bu yana azalmaktadır(18). Mortalitedeki bu azalma, gelişmiş meme kanseri taramasına ve adjuvan tedavideki gelişmelere bağlıdır(19,20).Yapılan bir çalışmada,40-69 yaş arası kadınların mamografi taramalarına girenler ile girmeyenler kendi aralarında karşılaştırılmış ve taramaya girenlerin tanı aldıktan 10 yıl içinde meme kanserinden ölme riskinin %60 daha az olduğu,20 yıl içinde meme kanseri nedenli ölme riskinin %47 daha az olduğu tespit edilmiştir(21).

2.5.2. Meme Kanserinde Risk Faktörleri

Meme kanserlerinin risk faktörleri değerlendirildiğinde büyük çoğunluğunun üreme faktörleri ve proliferatif meme hastalığı gibi bilinen risk faktörleriyle açıklanabildiği görülmektedir. Bununla birlikte aile geçmişi, genetik, demografik, yaşam tarzı ve çevresel faktörler tarafından da risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Meme kanseri risk faktörleri değerlendirilirken öncelikli olarak kanıtlanmış olanları ele almakta fayda sağlanmaktadır. İlerleyen yaş, meme kanseri riskini artırmaktadır. Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanından elde edilen veriler kullanılarak, 2013 ile 2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kadının meme kanserine yakalanma olasılığı 0-49 yaş arası,(1/49) 50-59 yaş arası, (1/42) 60-69 yaş arası,(1/28) 70 yaş ve üstü(1/14) ve doğumdan ölüme kadar 8 kadında 1 oranında görüldüğü izlenmiştir(26). Yine aynı çalışmada, kadınlarda erkeklere göre 3000 kat daha fazla meme kanseri görüldüğü ve kadınlar arasında da Amerika Birleşik Devletleri'nde beyaz kadınlarda daha fazla görüldüğü izlenmiştir(22).

Obezite, morbidite ve mortalitede genel bir artış (23) ile ilişkilidir. Bununla birlikte, VKİ ile ilişkili meme kanseri riski menopoz durumuna göre farklılık göstermektedir. Hormonal faktörleri değerlendirecek olursak Daha yüksek endojen östrojen seviyeleri, hem menopoz sonrası hem de menopoz öncesi kadınlarda daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir(24). Uterusu sağlam olan kadınlarda kombine östrojen/progesteron replasman tedavisinin daha sonraki ER-pozitif meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, daha önce histerektomi geçirmiş kadınlarda, tek ajanlı östrojen replasmanı, meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmemiştir.

Reproduktif faktörleri ele alacak olursak, yapılan çalışmalarda, Erken menarş yaşının, daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkili olduğu (25,26) ve ayrıca 15 yaş veya sonrasında menarş olan kadınların, 13 yaşından önce menarş yaşayan kadınlara kıyasla hormon reseptörü pozitif meme kanseri geliştirme olasılığı daha düşük olarak saptanmış olup bununla birlikte hormon reseptörü negatif meme kanseri riski de yüzde 16 daha düşük olarak izlenmiştir(25).

Doğum yapmamış kadınlar, doğum yapmış kadınlara kıyasla meme kanseri açısından daha yüksek risk altındadır(27). Doğum yapmış kadınlarda doğumdan

sonraki ilk birkaç yıl içinde meme kanserine yakalanma riski nullipar kadınlara göre daha yüksek olsa da doğum, doğumdan onlarca yıl sonra koruyucu bir etki sağlar.

Bunların dışında ilk doğumu geç yaşta yapma, aile öyküsü, hastanın daha önceden var olan malignite öyküsü, radyasyon maruziyet, alkol tüketimi, genetik mutasyon(BRCA1,BRCA2,p53) gibi faktörler de meme kanseri için öngörülen risk faktörleri arasındadır.

Kanıtlanmamış risk faktörleri kapsamında aşağıdaki görüş ve varsayımlar üzerinde durulmalıdır. Deodorantlarda ve antiperspiran ürünlerde kullanılan maddelerin koltukaltı cildinden emilerek, meme kanseri riskini arttırabileceği ileri sürülmüş; ancak bu varsayım bilimsel çalışmalarda açık olarak kanıtlanmamıştır (28, 29).

2.5.3. Meme Kanserinde Tanı ve Tarama

Genel olarak, 30 yaş altı kadınlarda meme kanseri oranı %0,3'ten azdır. Ancak 40'lı yaşlara gelindiğinde bu oran %19-20'lere ulaşmaktadır. Ülkemizde meme kanseri tarama programı Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri'nce (KETEM) yürütülür. Burada uygulanan algoritmaya göre; 40-69 yaş arası 2 yılda 1 kez mamografi ile tarama yapılır. Bunun yanında 20 yaşından itibaren herkesin kendi kendine meme muayenesini öğrenmeleri ve uygulamaları için eğitimler verilmektedir (30).

Tanı aşamasına giden yolda öncelikli olarak iyi bir anamnez alınması, hastanın klinik öyküsünün ortaya konulması bununla birlikte iyi bir fizik muayene yapılması büyük önem taşımaktadır. Tüm bunlarla birlikte radyolojik görüntüleme yöntemleri tanı aşamasında en büyük basamaklardan birini temsil etmektedir.

Genel olarak, şüpheli meme kanseri bağlamında önerilen görüntüleme seçenekleri arasında mamografi ve meme ultrasonu (US) yer alır; bunların seçimi hastanın yaşına ve klinik/radyolojik şüphenin derecesine bağlıdır. Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin de yer yer rolü vardır.

Mamografi meme kanserinin hem tarama hem de tanısında kullanılan, Memenin glandüler yapısını, kas ve yağ dokularının incelenmesini sağlayan radyolojik bir yöntemdir. Mamograf iduyarlılığı memedeki yağ oranının artışı ile artar. Dens

meme yapısına sahip gençlerde ve gebelerde duyarlılık nispeten daha azdır. Meme dokusu simetrik dağılım gösterdiğinden tek memede şikâyet olsa bile mamografi bilateral çekilmelidir(31). Meme kanserinin sadece mamografiyle saptanan bulgularından biri de mikrokalsifikasyonlardır. Palpabl olmayan meme kanserlerinin %40 ila %50'sinde sadece mikrokalsifikasyonlar mevcuttur. Mikrokalsifikasyonların; pleomorfik, duktal ve segmenter dizilimi, memede asimetrik distorsiyon varlığı, kontür düzensizliği, boyutu büyüyen ve sayısı artan karakterde bulunması malignite açısından önemlidir (32).

Mamografi raporlarında günümüzde Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Sınıflama sistemi ile meme parankiminin yapısı ve lezyon var ise lezyon özellikleri saptanır(Tablo-1).

Tablo 1: BI-RADS sınıflaması

BI-RADS 0	Eksikler mevcut. Ek görüntüleme değerlendirilmesine (ek mamografik görüntüler veya ultrason) ve/veya mamografi için, okuma sırasında mevcut olmayan önceki görüntülerin elde edilmesi
BI-RADS 1	Negatif. Simetrik meme, yapısal distorsiyon, şüpheli kalsifikasyon içermeyen normal meme yapısı.
BI-RADS 2	Benign. Malignite olma olasılığı %0.
BI-RADS 3	Muhtemelen benign. <%2 malignite olasılığı, kısa aralıklı takip önerilir. Genellikle 6 ay sonra tek doz mamogram, 2 kez 6 aylık kontrolde değişiklik yok ise rutin kontrol önerilir.
BI-RADS 4	Malignite şüphesi. Malignite olasılığı %2-94 Mamografi ve ultrason için bunlar daha da ayrılabilir: BI-RADS 4A: Düşük malignite şüphesi (%2-9) BI-RADS 4B: Malignite için orta düzeyde şüphe (%10-49) BI-RADS 4C: Yüksek malignite şüphesi (%50-94) Biyopsi düşünülmelidir.
BI-RADS 5	Maligniteyi yüksek oranda düşündürür. Malignite olasılığı >%95.
BI-RADS 6	Bilinen biyopsiyle kanıtlanmış malignite.

Meme ultrasonu genellikle iyi huylu ve kötü huylu lezyonları ayırt etmek için kullanılır. Malignitenin sonografik özellikleri arasında hipoekojenite; iç kalsifikasyonlar; gölgeleme; genişliğinden daha uzun bir lezyon bulunmaktadır(33).

Özellikle laktasyon döneminde, 30 yaş altı kişilerdeki palpabl kitlelerde kullanılan bir yöntemdir. Ancak mikrokalsifikasyonlar ve 5 mm'den daha küçük lezyonların gösterilmesinde yetersizdir. Yapılan bir çalışmada, mamografik olarak normal memelerde USG ile gösterilen kanser prevalansı 10 binde 25 olarak saptanmıştır. Bundan dolayı tarama amaçlı kullanılması uygun değildir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) genellikle meme kanseri açısından yüksek risk altındaki kadınlarda görüntülemede yardımcı olarak kullanılır. Neredeyse tüm invaziv meme kanserleri gadolinyum kontrastlı MR'da artış gösterse de, MR biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıracak kadar spesifik değildir. Kontrastlı MRG'de kitlesel olmayan kontrastlanma, özellikle kontrastlanma bir kitle ile ilişkiliyse veya segmental dağılım gösteriyorsa invazif lezyon şüphesini artırabilir(34).

PET (Pozitron Emisyon Tomografi);PET ile bilgisayarlı tomografi birleşimi ile geliştirilmiş görüntüleme yöntemidir. Avantajı tüm vücut taraması yapılabilmesidir. İlk evreleme ve tedavi sonrası takipte, lokal ve uzak metastazların belirlenmesinde etkin olarak kullanılmaktadır(35).

Anamnez, fizik muayene ve görüntüleme teknikleri ile meme kanseri konusunda bir ön tanı oluşmasına karşın kesin tanı biyopsi ile elde edilen doku tanısıdır. Birden fazla biyopsi çeşidi mevcuttur bunlar; ince iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne (kor)biyopsisi, vakum destekli biyopsi, insizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) yeterli doku alınmadığından meme kanseri tanısı koymada sınırlı etkiye sahiptir. Genellikle patolojik olarak düşünülen lenf nodlarında metastaz tanısı koymak için kullanılır. Kalın iğne biyopsi (kor) standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Moleküler çalışma yapmak için de yeterli doku sağlamaktadır ve histopatolojik örnekleme de oldukça yeterli yanlış negatiflik oranları düşüktür. Vakum biyopsi ise, özellikle dağınık mikrokalsifikasyon odaklarından örnek alındığında meme kanseri tanısı koymakta oldukça başarılıdır.

Bu teknikler ile yapılan biyopsi materyalleri yetersiz ise insizyonel ya da eksizyonel cerrahi biyopsi tekniklerine başvurulur. Özellikle olası malign bir patolojik

sonuçta ikinci cerrahi gerekliliği oluşmaması adına eksizyonda cerrahi sınırlara dikkat edilmelidir.

2.5.4. Meme Kanseri Histopatolojisi

Malign hücreler bazal membranı aşarsa invaziv aşmaz ise insitu kanser olarak adlandırılır. Multisentrisite, primer kanserin yerleştiği kadrandan farklı bir kadranda (ya da en azından 4 cm uzaklıkta) ikinci bir tümör odağı olması, multifokalite ise ikinci kanser odağının primer meme kanserinin bulunduğu kadranda aynı kadranda (ya da 4 cm'den yakın) yer almasına verilen terminolojik durumdur. %10-20 bilateral meme kanserlerinin %80-90'ını oluşturan invaziv duktal karsinom, en sık görülen hücre tipidir.

Histopatolojik tipler ise kendi içinde epitelyal ve non-epitelyal olarak iki gruba ayrılmaktadır. Sarkomlar, lenfoma ve metastatik lezyonlar non-epitelyal alt tipleri oluşturur. Epitelyal grup ise kendi içinde invaziv ve noninvaziv grup olarak ikiye ayrılır. Non invaziv grup; Lobüler karsinoma in situ(LCIS) ve Duktal karsinoma in situ(DCIS) İnvaziv grup; İnvaziv Duktal karsinoma, İnvaziv Lobuler karsinom, Medüller karsinoma, Müsinöz karsinom, Tübüler karsinoma, Papiller karsinom, Adenoid Kistik karsinom, Sekretuar karsinom, Apokrin karsinom, Metaplastik karsinom şeklinde sınıflandırılır.

2.5.5. Meme Kanseri Hormon Reseptör Belirleme

Meme kanseri tanısı konulduktan sonra hormon reseptörleri belirlenmelidir. Yeni teşhis edilen meme kanserleri, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptör ekspresyonu ve human epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) reseptörlerinin aşırı ekspresyonu açısından test edilmelidir. Bu bilgi hem prognostik hem de terapötik amaçlar açısından kritik öneme sahiptir.

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR), invaziv meme kanseri için prognostik faktörlerdir. Ayrıca ER ve/veya PR pozitif kanserli hastalar adjuvan endokrin tedavisi ile tedavi edilmektedir.

Human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) aşırı ekspresyonu hastaların yüzde 15 ila 20'sinde mevcuttur ve HER2'ye yönelik tedaviden (trastuzumab) fayda görecektir. Öngörür.

Meme kanseri ER, PR ve HER2'yi eksprese edip etmemelerine göre farklı alt tiplere ayrılabilir(36). 1999 ve 2004 yılları arasında teşhis edilen 61.309 vakanın yer aldığı bir çalışmada, farklı reseptör fenotiplerine sahip meme kanseri oranları değerlendirildi. Hormon reseptörü (ER ve/veya PR) pozitif kanserler vakaların çoğunluğunu oluşturdu (n = 48.851 vaka, yüzde 80). HER2 yüzde 23'te aşırı eksprese edildi (n = 13.921). Bunlardan yüzde 67 ve 32'si sırasıyla hormon reseptörü pozitif ve negatifti. ER, PR ve HER2 negatif (üçlü negatif) kanserler yüzde 13'ü (n = 8022) oluşturuyordu(36).

Ancak alt tiplerin sıklığı da ırklara göre değişmektedir. Örnek olarak, Carolina Meme Kanseri Çalışmasında, Beyaz Amerikalı kadınlarla (n = 631) karşılaştırıldığında, Afrikalı Amerikalı kadınların (n = 518) hormon reseptörü (ER/PR) pozitif, HER2 negatif hastalığa sahip olma olasılığı daha düşüktü (n = 631) (sırasıyla yüzde 48'e karşı yüzde 64) ve ER/PR/HER2-negatif hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksek (sırasıyla yüzde 22'ye karşı yüzde 11) olarak saptanmıştır(37).

Ki-67 antijeni, proliferasyonun hücrel bir belirteçidir ve hücre proliferasyonu hakkında bilgi sağlamak için gerekli bir belirteçdir. Ki-67 tarafından belirlenen proliferatif aktiviteler, tedaviye yanıt ve nüks süresi ile birlikte kanserin agresifliğini yansıtmaktadır. Bu nedenle Ki-67, uygun tedavinin seçilmesi ve nüks için olası takipler açısından çok önemlidir. Ayrıca olası bir prognostik faktör olarak da düşünülebilir. Ki-67'nin yüksek ekspresyonu aynı zamanda daha düşük hayatta kalma oranlarını da yansıtır (38).

Tablo 2: Meme Kanserinde moleküler subtip sınıflaması

	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple Negatif
Sıklık(%)	50	15	20	15
ER	Var	Var	Bazen	Yok
PR	Var	Bazen	Bazen	Yok
HER	Yok	Yok	Var	Yok
Ki67	Bazen	Bazen	Sıklıkla	Sıklıkla
Prognoz	İyi	Orta	Orta/Kötü	Kötü
Terapi	Hormonal	Hormonal/KT	Hormonal/KT/Herceptin	KT/İmmunoterapi

2.5.6. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanseri tanısı alan hastalarda verilecek neoadjuvan tedavi veya cerrahi tedavi öncesi evreleme yapılır. Meme kanseri, Amerikan Ortak Kanser Komitesi ve Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği'nin(AJCC) Tümör, Lenf Nodları ve Metastazlar (TNM) sınıflandırma sistemi kullanılarak anatomik olarak evrenir. TNM sisteminde hastalara ameliyat öncesi bir klinik aşama (cTNM) atanır. Ameliyatın ardından patolojik evre (pTNM) belirlenir.

Klinik tümör (T) evresi klinik muayene ve/veya görüntüleme ile değerlendirilir. Meme kanserlerinin çoğunluğu anormal mamografik bulgularla ilişkili olsa da, özellikle mamografide tanımlanamayan bir meme kitlesi ile başvuran hastalarda, tümör boyutunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi için meme ultrasonu ve/veya manyetik rezonans görüntüleme gerekebilir.

Bölgesel lenf nodlarının durumu erken evre meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biridir. Fizik muayene aksiller lenf nodlarının durumunu belirlemek için ne duyarlı ne de güvenilir bir yöntem değildir çünkü metastatik lenf nodları sıklıkla palpe edilemez ve reaktif lenf nodları metastazlarla karıştırılabilir. Klinik palpasyonun pozitif tahmin değeri yüzde 61 ila 84 arasında değişirken, negatif tahmin değeri yalnızca yüzde 50 ila 60'tır(39).

Tablo 3: cTNM evrelemesi

Tümör Boyutu	
T0	Primer tümör yok
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
T1mic	Mikroinvazyon, Tümör en büyük çapı ≤ 0.1 cm
T1a	Tümör >0.1 cm ancak en büyük çapı ≤ 0.5 cm
T1b	Tümör >0.5 cm ancak en büyük çapı ≤ 1 cm
T1c	Tümör > 1 cm ancak en büyük çapı ≤ 2 cm
T2	Tümör >2 cm ancak en büyük çapı ≤ 5 cm
T3	En büyük çapı 5 cm den büyük tümör
T4	Deri ya da göğüs duvarına direkt yayılan tümör
Lenf nodları	

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Primer lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf aksillada mobil lenf nodları
N1mic	Mikrometastaz (200 hücre civarı, ≥ 0.2 mm < 2 mm)
N2	Aynı taraf aksillada fikse veya birbirlerine yapışık palpabl lenf nodu mevcut(a) veya internal mammarian lenf nodu mevcut(b)
N3	Aynı tarafta infraklavikuler lenf nodu metastazı(a),veya aynı tarafta klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı ve klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı (b), veya supraklavikuler lenf nodu metastazı(c)
Uzak Organ	
M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı mevcut

Tablo 4: AJCC anatomik evre grupları

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Evre 0 in situ meme kanserleri için kullanılan bir evredir. Evre I, IIA veya IIB kanserler erken evre meme kanserleridir. Bu evrede tanı alan meme kanserleri için ilk tedavi olarak cerrahi planlanır. Cerrahi operasyona alınan erken evre meme kanserlerinde preoperatif tanı almış lenf nodu metastazı yok ise ameliyat anında sentinel lenf nodu biyopsisi(SLNB) yapılır. Frozen sonucunun metastaz ile uyumlu gelmesi durumunda aksiler diseksiyon ameliyata eklenir, metastaz ile uyumlu gelmemesi durumunda ek bir işlem uygulanmaz.

Evre IIIA veya IIIB meme kanserleri, lokal ileri meme kanserleri olarak kabul edilir. Bu evrelerde uzak organ metastazı yoktur. Tedaviye cerrahinin yanı sıra, neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi (RT) ve adjuvan kemoterapi eklenmesi gerekmektedir.

2.6. MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanseri tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Meme kanseri tedavi algoritması hastalığın erken evre veya lokal ileri olmasına göre değişiklik gösterebilir.

Genel olarak, erken evre meme kanseri olan hastalar, radyoterapi (RT) ile birlikte veya radyoterapi (RT) olmaksızın meme ve lenf nodlarına yönelik birincil cerrahiye (lumpektomi veya mastektomi) tabi tutulur. Lokal tedaviyi takiben, tümör boyutu, derecesi, ilgili lenf nodlarının sayısı, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin durumu ve human epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) reseptörünün ekspresyonu gibi birincil tümör özelliklerine dayalı olarak adjuvan sistemik tedavi önerilebilir.

Bununla birlikte, erken evre invaziv meme kanseri olan bazı hastalar (özellikle HER2 pozitif veya triple negatif hastalığı olanlar) önce neoadjuvan tedaviyle, ardından cerrahi olarak tedavi edilebilir.

Radikal mastektomi: Memenin aksilla, cilt ve pektoral kasta birlikte bir bütün halde çıkarılmasıdır. Günümüzde güncel tedavi uygulamalarında yeri yoktur.

Modifiye Radikal Mastektomi:1948 yılında Patey ve Dyson tarafından uygulanmaya başlanmış ve halen geçerliliğini sürdüren bir cerrahi tedavi modalitesi olarak kullanılmaktadır. Bütün meme dokusuyla birlikte aksiller lenf nodu diseksiyonu ve pektoral kas fasyasının çıkarılması esasına dayanır. Radikal mastektomiyle arasındaki fark kas rezeksiyonundan ziyade kasın fasyasının çıkarılmasıdır.

Meme Koruyucu Cerrahi (MKC): Memenin sağlıklı dokusunun korunarak primer tümörün eksizyonu, lumpektomi, parsiyel mastektomi, segmental mastektomi, segmentektomi, geniş eksizyon veya son yıllardaki popüler ismi ile onkoplastik cerrahi gibi farklı şekillerde adlandırılan prosedürdür.

Patolojik evrelemenin tamamlanması için tümör rezeksiyonunu takiben aksiller yayılımı değerlendirmek amacıyla sentinel lenf nodu biyopsisi(SLNB) yapılır. Bu örneklemin sonucuna göre gerekirse aksiler diseksiyon prosedüre eklenir.

Cilt Koruyucu ve Meme koruyucu Mastektomiler: Cilt koruyucu ve meme ucu koruyucu mastektomiler meme kanserine nispeten yeni konservatif cerrahi yaklaşımlardır. Uygun endikasyonu olan hastalarda tercih edilebilir.

Sentinel Lenf NoduBiyopsisi: Sentinel lenf nodları, primer tümörden lenfleri doğrudan boşaltan bölgesel nodlardır. Birincil meme kanseri erken evrede (I veya II) olduğunda lenf nodu metastazlarını tespit etmek için hiçbir görüntüleme yöntemi yeterince doğru değildir, ancak sentinel lenf nodu biyopsisi aksiler nodlarını taramak ve bölgesel lenf nodlarında ametastatik (mikro metastatik dahil) hastalığı tanımlamak için oldukça güvenilir bir yöntemdir.

Radyoterapi: Meme koruyucu cerrahiden sonra bütün hastalara, mastektomi ardından ise aksiller lenf nodu pozitif veya cerrahi sınır pozitifliği gibi nüks riski yüksek olan hastalara radyoterapi verilir.

Hormonoterapi: Hormonoterapi, ER ve PR pozitif olan hasta grubunda kullanılır. Aromataz inhibitörleri ve antiöstrojenik ilaçlar en sık kullanılır. Antiöstrojenik ilaçların etki mekanizması sitozoldeki östrojen reseptörüne bağlanarak

hücre içine östrojen girişini engellemektir.

Aromataz inhibitörlerinin etki mekanizması ise androjeni ve testesteronu östrojene çeviren enzim olan aromatazı inhibe etmektir. Menapoz, tümör çapı, ALNM ve yaştan bağımsız olarak ER, PR pozitif olan hastalara hormonoterapi önerilmektedir (40).

Hormonoterapi 15 yıllık surveyi artırır nüks ihtimalini azaltır ve başka bir primer meme tümörü gelişme riskini azaltır. PR pozitif ve ER negatif olan hasta gruplarının bir kısmı da hormonoterapiden fayda görmektedir(41). Tamoksifen için önerilen kullanma süresi 5 yıl olarak belirtilmiştir.

Sistemik Adjuvan Kemoterapi: Sistemik tedavinin tanımı; endokrin tedavi, kemoterapi ve biyolojik tedavi ile meme kanseri olan hastaların tedavisinin planlanmasıdır.

Neoadjuvan kemoterapi: Operasyon öncesi kemoterapotik ajanların uygulanmasıdır. Randomize çalışmalar preoperatif ve postoperatif aynı kemoterapi ajanları verildiğinde benzer uzun dönem sonuçlar sağlandığını ortaya koymuştur. Neoadjuvan KT verildiğinde patolojik yanıt ve uzun dönem sonuçlar arasındaki en güçlü yanıtın triple negatif meme kanserinde olduğu ve en az ER pozitif hastalıkta olduğu gözlenmiştir (42,43).

HER-2 hastalara neoadjuvan tedavide transtuzumab verilmelidir. Preoperatif \geq pT2 ya da \geq pN1 olan hastalarda pertuzumab verilebilir.

İnoperabl meme kanseri olan hastalar: İnflamatuar meme kanseri, konglomere ya da fikse cN2 aksiller lenf nodu, cN3 nodal hastalık, cT4 tümör,

Operabl meme kanseri olan seçilen hastalar: HER-2 pozitif hastalık ve TNBC; eğer \geq cT2 ya da \geq cN1 ise, Meme boyutuna büyük primer tümörde eğer hasta meme koruyucu cerrahi istiyorsa, cN+ hastalık preoperatif sistemik tedavi ile cN0 olabilecek hastalar,

Definitif cerrahisi ertelenebilecek olan hastalar,

Preoperatif sistemik tedaviye aday olmayacak olan hastalar; yaygın in situ hastalığı olup invaziv karsinom boyutu tam tanımlanamayanlar, kötü tanımlanmış

tümörü olan hastalar, klinik olarak tümörü palpabl ya da değeriendirilebilir olmayan hastalar neoadjuvan kemoterapi tedavisinin endikasyonlarını oluşturur(44).



3. MATERYAL VE METOD

Meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanan meme kanseri hastaların 4 kadranda (superior, medial, lateral ve inferior) cerrahi reeksizyonları aynı seans içerisinde uygulandı(Şekil-7). Reeksizyon yapılan materyallerinde ana tümöre bakan yüzleri metal klips yardımıyla işaretlendi(Şekil-8). Patolojik incelemesinde 4 kadrındaki reeksizyon biyopsilerinde in situ karsinom ve invaziv kanser ek odağı saptanan hastalar Grup 1, saptanmayanlar ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı.



Şekil 7: MKC ile birlikte aynı seansta reeksizyon uygulaması



Şekil 8: Reeksizyon materyalinin tümöre bakan yüzünün metal klips ile işaretlenmesi

Postoperatif invaziv meme kanseri tanılı, Evre 1 ve 2, 44 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Erkek meme kanseri, preoperatif yapılan görüntülemelerinde multisentrite saptanan hastalar, postoperatif patolojik tanısı meme kanseri harici olarak gelen hastalar, ana piyeste cerrahi sınırı 2 mm'den yakın olan hastalar, Evre 3 ve 4 hastalar ve neoadjuvan tedavi almış olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Yine MKC uygulamasında ana piyeste cerrahi sınır pozitifliği bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

İstatistiksel incelemeler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 27. versiyonu ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, ortanca, frekans, yüzde, minimum ve maksimum) çalışma verilerini değerlendirmek için kullanıldı. Kalitatif verilerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi ile Fisher's exact test kullanıldı. Normal dağılımlı kantitatif verilerin karşılaştırılması için Bağımsız Örneklem T-Test kullanıldı. Sonuçların analizinin neticesinde $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Postoperatif patoloji tanısı meme kanseri olan 44 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $54,22 \pm 11,57$ (32-74 yaş) olarak saptandı. Ortalama takip süresi $21,5 \pm 8,3$ ay (7-37 ay), 40 (%90,9) hastaya preoperatif mamografi çekilirken tüm hastaların ultrasonografi ve PET-CT değerlendirmesi mevcuttu.

Cerrahi reeksizyon materyallerinde tümör odağı 7 hastada (%15,9) saptandı ve Grup 1'e dahil edildi. Grup 2'de ise 37 hasta (%84,1) mevcuttu. Grup 1 ve 2 arasında yaş, mamografi, PET-CT'de aksilla tutulumu ve preoperatif tümör boyutu, değerlendirmelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Her iki grubun demografik özellikleri, preoperatif bulguları ve takip sürelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:7)	Grup 2 (n:37)	p
Yaş (Yıl)	$54 \pm 9,7$	$52,2 \pm 12,01$	0,956
Mamografi (n)	7 (%100)	33 (%89,2)	0,487
US (n)	7 (%100)	37 (%100)	-
Preop Tümör Çapı (mm)	$20,0 \pm 7,32$	$19,08 \pm 7,08$	0,756
PET-CT Aksilla Tutulumu	0 (%0)	1 (%2,3)	0,841
Takip Süresi (Ay)	$16,85 \pm 9,58$	$22,37 \pm 7,87$	0,107

Her iki grup arasında postoperatif bulgularda aksiller küraj oranı, östrojen, progesteron ve HER2 reseptör pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Yine her iki grup arasında Ki67 indeksi ve in situ komponent varlıkları açısından da farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 6: Grupların postoperatif patolojik bulgularının karşılaştırılması

	Grup 1 (n:7)	Grup 2 (n:37)	p
Histolojik Grade	1,71±0,75	2,02±0,68	0,283
Nükleer Grade	1,85±0,69	2,24±0,59	0,133
Östrojen Reseptörü	7 (%100)	30 (%81,1)	0,269
Progesteron Reseptörü	7 (%100)	28(%75,7)	0,175
HER2	2 (%28,6)	21 (%56,8)	0,170
Ki67 (%)	22,42±7,61	28,67±21,85	0,186
Postop Tümör Çapı (mm)	21,57±5,82	22,91±9,82	0,729
İnsitu komponent (n)	6 (%85,7)	23 (%62,2)	0,227
Sentinel Lenf Nodu (Adet)	3,57±0,78	3,7±1,46	0,82
Pozitif Sentinel Nod (Adet)	0,42±0,78	0,35±0,67	0,788
Aksiller Kürraj (n)	2 (%28,6)	5 (%13,5)	0,307

5. TARTIŞMA

Meme kanserinin giderek artan görülme sıklığı ile birlikte tedavi olanaklarının da giderek artması sayesinde tedavi başarı oranları da son senelerde artmıştır. Östrojen reseptörünün ilk tanımlanması ve tamoksifen gibi hormonoterapi ajanlarının rutin kullanıma girmesinden bugüne progesteron reseptörü, HER2, Ki67, TILS (Tümör infiltrate lenfosit sayısı) gibi parametreler de tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli rol oynayıcı pozisyona gelmiştir(45,46).

Meme kanseri evrelemesinde kullanılan tümör çapı, lenf nodu ve metastaz bulgularının klasik kullanımı, günümüzde immunhistokimyasal ve genetik parametrelerle alt tiplendirmelerin de gündeme gelmesini sağlamıştır(47,48).

Yüzyılın başlarında sadece cerrahi tedavi olanaklarının bulunması, son 40 yıl içerisinde ise kemoterapi, monoklonal antikor ajanlarının kullanımı ve hatta immunoterapinin de tedavi seçeneklerinin içine girmesi sayesinde hasta sağkalımı belirgin olarak artmıştır (49).

Cerrahi gelişmelerde özellikle mastektomiden kaçınılması ile başlayan MILAN çalışması bulguları sayesinde lumpektomi, meme koruyucu cerrahi olarak evrimleşmiş, günümüzde meme dokusunun bütünüyle alındığı hasta sayısı ise oldukça azalmıştır (50).

Meme koruyucu cerrahinin geçirdiği evrim sadece cerrahi tedavi olanakları ile değil, özellikle radyoterapi ile lokal kontrolün artırılması üzerine konumlandırılmıştır. (51) Çalışmaların başlangıç noktasında cerrahi sınırların geniş olarak tutulması söz konusu iken, günümüzde invaziv odaklar için bu sınır oldukça daraltılmış ancak lokal nüksü önlemede kritik bir faktör olduğu da vurgulanmıştır(52,53).

Negatif cerrahi sınırların 1 mm'den daha geniş olması, lokal nüks oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Yapılan bir meta-analizde, 2 mm'den daha geniş cerrahi sınırların lokal nüks oranlarını %50 oranında azalttığı belirtilmiştir (54). Bu bulgular, cerrahi sınırların genişletilmesinin nüks riskini azaltmada etkili bir strateji olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda tüm hastaların ana piyeste 2 mm'den daha uzak cerrahi sınıra sahip olması, literatürde belirtilen yakın cerrahi sınıra bağlı lokal nüks görülme olasılığını dışlayarak grupların standardize olmasını sağlamıştır.

Sistemik tedavinin tümör baskılayıcı ve yok edici imkanlarının artmasına rağmen MKC sonrası lokal nüks halen ciddi bir problemdir(55). Özellikle yaşam beklentisinin yüksek olduğu Luminal A hastalarda sadece hormonoterapi ile sistemik kontrol sağlamak mümkün olurken lokal kontrolde sıkıntılar olması hastalar ve tedaviyi uygulayan hekimler için de sorunlar yaratmaktadır.

MKC gelişim dönemlerinde radyoterapinin özellikle cerrahi sınırlarda olabilecek insitu odakları tedavi edici özelliği üzerinde durulmuştur. Gerçekten de radyoterapi uygulanmayan gruplarda belirgin yüksek olan lokal nüks oranı radyoterapi uygulanan MKC hasta gruplarında belirgin olarak daha düşüktü(56). MKC uygulanan 10.801 kadını kapsayan 17 randomize çalışmanın meta analizinde, MKC sonrası uygulanan radyoterapinin lokal nüks oranını yarı yarıya indirdiği görülmüştür(57).

Yapılan son çalışma serilerinde, MKC sonrası radyoterapi tedavisi alan hastalarda lokal nüks görülme sıklığının yüzde 2.5 ile 5.5 aralığında olduğu izlenmiştir(55,58).

Meme kanseri nüksü, MKC+Radyoterapi uygulandıktan yaklaşık 3 ile 4 sene sonra ortaya çıkabilmektedir(59,60). Bu süre mastektomi olanlara göre daha uzun olarak saptanmıştır(61,62).Biyolojik faktörlerin farklılığının bu duruma sebep olabileceği düşünülmektedir.

Günlük pratiğimizde tümör odağı ve cerrahi sınır içerisinde bulunan in situ odakların varlığı tek başına lokal nüksleri açıklamaktan uzaktır. Hangi hasta gruplarının daha çok lokal nüks ihtimali olduğuyla ilgili çalışmalar mevcuttur, ancak tüm hastalar buna uyumlu olmamaktadır(55,58). İlk operasyon sonrası ikincil patoloji incelemesinde yakın veya bitişik cerrahi sınırı bulunan hastalarda erken dönem reeksizyon veya mastektomi planlanırken, lokal nüks hastalarında da cerrahi tedavi için aynı tedavi şeması uygulanmaktadır.

Çalışmamızın birincil amacı olan erken reeksizyonu engellemek için MKC ameliyatlarında aynı seansta 4 kadrandan reeksizyonu rutin uyguladık. Bu hastalarda gördüğümüz patolojik özellikler sayesinde çalışmamızın ikincil amacının daha da ön plana çıkmasına neden olduğunu gördük. Reeksizyon rutin uygulanan hastalarda cerrahi sınır negatif olmasına rağmen reeksizyon materyalleri içerisinde insitu ve

invaziv odaklar saptanması lokal nükslerin aslında memede denovo tümör odaklarından kaynaklandığı bulgusunu desteklemektedir.

Grup 1 ve 2 arasında demografik ve tümör çapı gibi preoperatif özelliklerde farklılık saptanmadığı gibi postoperatif özellikler açısından da belirgin farklılık saptanmamıştır. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların çalışma dışında bırakılmış olması bu durumda rol oynamış olabilir.

Grup 1 hastaları detaylı incelendiğinde ana piyeste 4 hastada intermediate grade, 2 hastada high grade insitu karsinom mevcut olup bu hastaların sadece 2'sinde tümör periferinde insitu karsinom saptanmıştır, 1 hastada ise ana piyeste insitu karsinom saptanmamış ancak reeksizyon piyeslerinde 4x2 mm insitu karsinom odağı saptanmıştır.

Cerrahi reeksizyonun aynı seansta yapılması aslında cerrahi sınırı negatif olan Grup 1 hastalarının multifokal tümör odaklarının bulunduğunu anlamamızı sağlamıştır. Özellikle erken evre meme kanseri hastalarını içeren her iki grupta da lokal nüks ihtimalini arttıran herhangi bir kriter saptanmamış olması, rutin reeksizyonun günümüz koşullarında de novo tümör odaklarını saptayabilmek açısından önemli olabilir. Çalışmamızın ikincil hedefi bu nedenle daha çok önem kazanmıştır. Ancak birincil hedefimiz olan erken reoperasyon ve reeksizyonun da engellenmesi sağlanmıştır. Bu odakların varlığının görüntüleme yöntemleri ile ortaya konulması tartışılabilir.

Günümüzde Türkiye'de rutin uygulamalarda 40 yaş üzerindeki kadınlarda 2 yılda 1 defa tarama mamografisi yapılmaktadır. Çoğunlukla genç yaş grubunda mamografinin BIRADS 0 bulguları nedeniyle ek görüntüleme ile ultrasonografi de rutin uygulamada yerini almaktadır. Mamografi ve ultrasonografi haricinde MR görüntüleme sıklıkla uygulansa da rutin uygulamalar içerisinde yer almamaktadır.

Çalışmamızda yer alan 40 yaş üzeri tüm hastalarda mamografi, 40 yaş altında ise rutin ultrasonografi tetkikleri yapılmıştır. Bu hastalar içerisinde görüntülemelerde ek odak varlıkları bulunmamaktadır.

MR görüntüleme rutin klinik uygulamamızda bulunmadığı için çalışmamızın önemli kısıtlamalarından biridir. Ancak tabloda da görüleceği üzere ek odak saptanan hastaların odakları 0.5 mm kadar küçük olabilmektedir(Tablo-7). MR görüntüleme ile bu kadar küçük bir odağın saptanabilme ihtimali günümüz koşullarında mümkün

değildir. Bu nedenle standart görüntüleme yöntemleri haricinde MR tetkiki ile değerlendirmenin katkısı ayrı bir çalışma konusu olabilir.

Ek görüntüleme yöntemlerinin katkısı tartışılabilir olsa da rutin reeksizyon aslında milimetrik odakları saptamada katkısı çok daha belirgin bir yöntemdir. Cerrahi komplikasyon riskini arttırmaması, ameliyat şeklinin değişmesine yol açmaması, ikincil ameliyatlara engelleyebilmesi gibi olanakları da yanında getirmesi nedeniyle güncel cerrahi pratikleri içine eklenmesinde de herhangi bir sakınca bulunmamaktadır. Aslında görüntüleme yöntemleri tanısal araçlar içerisinde yer alsaydı da rutin reeksizyon komplikasyon oranını arttırmadan patolojik tanı ve tedavi imkanı sağlamaktadır.

Tablo 7: Grup 1 Postoperatif Patoloji Bulguları

Grup 1 Hastaları	Reeksizyon Pozitif yeri	Boyut (mm cinsinden)	Ek Odak Bulgusu	Ana piyes in situ derecesi
1.	Lateral	13	İnvaziv	İntermediate
2.	İnferior	11	İnvaziv	High
3.	Lateral	4	DCIS	Görülmedi
4.	İnferior	10	İnvaziv	High
5.	Süperior ve Lateral	4 ve 5	DCIS	İntermediate
6.	Medial ve Inferior	3 ve 0.5	DCIS	İntermediate
7.	İnferior	10	İnvaziv	İntermediate

6. SONUÇ

MILAN çalışması ile başlayıp günümüz cerrahi pratiğinde sıklıkla uygulanan meme koruyucu cerrahi teknikleri geçerliliğini korumaktadır. Cerrahi sınırları yeterli uzaklıkta olan hastalarda da lokal nüks potansiyeli düşmesine rağmen tamamen kaybolmamıştır.

Çalışmamızda cerrahi sınırı negatif olan hastalarda rutin reeksizyon uygulaması denovo tümör odaklarının da bulunabileceğini göstermektedir. Bu duruma güncel görüntüleme yöntemleriyle yeterince tanı konulamamaktadır. Tüm meme kanseri tanılı hastalarda rutin reeksizyon yapılmasının olumlu sonuçları olacağına inansak da lokal nüks açısından uzun süreli takibe ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Sung, Hyuna, et al. "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* 71.3 (2021): 209-249.
2. Jatoi, Ismail, and Michael A. Proschan. "Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results." *American journal of clinical oncology* 28.3 (2005): 289-294.
3. Lazovich, DeAnn, et al. "Underutilization of breast-conserving surgery and radiation therapy among women with stage I or II breast cancer." *Jama* 266.24 (1991): 3433-3438.
4. Veronesi, Umberto, et al. "Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer." *New England Journal of Medicine* 347.16 (2002): 1227-1232.
5. Fisher, Bernard, et al. "Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer." *New England Journal of Medicine* 347.16 (2002): 1233-1241.
6. Houssami, Nehmat, et al. "The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis." *Annals of surgical oncology* 21 (2014): 717-730.
7. Tamburelli, Francesca, et al. "Reoperation rate after breast conserving surgery as quality indicator in breast cancer treatment: a reappraisal." *The Breast* 53 (2020): 181-188.
8. Deutsch, Melvin, and John C. Flickinger. "Patient characteristics and treatment factors affecting cosmesis following lumpectomy and breast irradiation." *American journal of clinical oncology* 26.4 (2003): 350-353.
9. Heil, Joerg, et al. "Do reexcisions impair aesthetic outcome in breast conservation surgery? Exploratory analysis of a prospective cohort study." *Annals of surgical oncology* 19 (2012): 541-547.
10. Bland, Kiby I., and Edward M. Copeland III. "The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases." *Plastic and Reconstructive Surgery* 92.5 (1993): 973-974.
11. Drew, P., Cawthorn, S., & Michell, M. (Eds.). (2007). *Interventional Ultrasound of the Breast*. CRC Press.
12. Haagensen, C. D. "Anatomy of the mammary glands." *Disease of the breast* (1986): 14-15.
13. Batson, Oscar V. "The role of the vertebral veins in metastatic processes." *Annals of internal medicine* 16.1 (1942): 38-45.
14. Romrell, L. J., & Bland, K. I. (2009). *Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites*. In *The breast* (pp. 21-38). WB Saunders.
15. Siegel, Rebecca L., et al. "Cancer statistics, 2023." *CA: a cancer journal for clinicians* 73.1 (2023).

16. Sung, Hyuna, et al. "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* 71.3 (2021): 209-249.
17. Kohler, Betsy A., et al. "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2007, featuring tumors of the brain and other nervous system." *Journal of the national cancer institute* 103.9 (2011): 714-736.
18. Kohler, Betsy A., et al. "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state." *Journal of the National Cancer Institute* 107.6 (2015): djv048.
19. de Gelder, Rianne, et al. "The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy." *International journal of cancer* 137.1 (2015): 165-172.
20. Munoz, Diego, et al. "Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality." *Journal of the National Cancer Institute* 106.11 (2014): dju289.
21. Tabár, László, et al. "The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening." *Cancer* 125.4 (2019): 515-523.
22. Siegel, Rebecca L., et al. "Cancer statistics, 2022." *CA: a cancer journal for clinicians* 72.1 (2022).
23. Apovian, C. M. (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*, 22(7 Suppl), s176-85.
24. Hormones, E., & Breast Cancer Collaborative Group. (2015). Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids*, 99, 49-55.
25. Ritte, Rebecca, et al. "Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and-negative breast cancer: A cohort study." *International journal of cancer* 132.11 (2013): 2619-2629.
26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. "Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies." *The lancet oncology* 13.11 (2012): 1141-1151.
27. Colditz, Graham A., and Bernard Rosner. "Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study." *American journal of epidemiology* 152.10 (2000): 950-964.
28. Allam, Mohamed Farouk. "Breast cancer and deodorants/antiperspirants: a systematic review." *Central European journal of public health* 24.3 (2016): 245.
29. Hardefeldt, P. J., Edirimanne, S., & Eslick, G. D. (2013). Deodorant use and breast cancer risk. *Epidemiology*, 24(1), 172.
30. Karadeniz Çakmak G. et al. Meme Malign Hastalıkları.In: Eds. A U. Genel Cerrahi (1st ed) Akademisyen Kitabevi Ankara 2019, ss. 421-438

31. Sayek İ. Malya FÜ. Meme Kanseri. In: Sayek İ, ed. Genel Cerrahi. Vol 1. 4th ed. Ankara:Güneş Tıp Kitapevi; 2013.
32. Heywang-Köbrunner, Sylvia H., Ingrid Schreer, and D. David Dershaw. "Diagnostic breast imaging: mammography, sonography, magnetic resonance imaging, and interventional procedures." (No Title) (1998).
33. Stavros, A. Thomas, et al. "Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions." *Radiology* 196.1 (1995): 123-134.
34. Joe, Bonnie N., Harold J. Burstein, and Sadhna R. Vora. "Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer." *UpToDate*. Burstein H, Vora SR (eds.). Waltham, MA: UpToDate (2019).
35. MHDF Meme Hastalıkları Kitabı; Copyright © 2012, ISBN: 978-975-27-4025
36. Parise, Carol A., et al. "Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004." *The breast journal* 15.6 (2009): 593-602.
37. O'Brien, Katie M., et al. "Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study." *Clinical Cancer Research* 16.24 (2010): 6100-6110
38. Orrantia-Borunda, Erasmo, et al. "Subtypes of breast cancer." *Breast Cancer [Internet]* (2022).
39. de Freitas Jr, R., et al. "Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer." *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 17.3 (1991): 240-244.
40. van Hellemond, I. E., Geurts, S. M., & Tjan-Heijnen, V. C. (2018). Current status of extended adjuvant endocrine therapy in early stage breast cancer. *Current treatment options in oncology*, 19, 1-18.
41. Yip, C. H., & Rhodes, A. (2014). Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future oncology*, 10(14), 2293-2301.
42. Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of clinical oncology* 30.15 (2012): 1796-1804.
43. Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.
44. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
45. Luque, Melani, et al. "Tumor-infiltrating lymphocytes and immune response in HER2-positive breast cancer." *Cancers* 14.24 (2022): 6034.
46. Stanton, S. E., Adams, S., & Disis, M. L. (2016). Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review. *JAMA oncology*, 2(10), 1354-1360.

47. Eroles, Pilar, et al. "Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways." *Cancer treatment reviews* 38.6 (2012): 698-707.
48. Yersal, O., & Barutca, S. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World journal of clinical oncology*, 5(3), 412.
49. BASU, Amrita, et al. Immunotherapy in breast cancer: Current status and future directions. *Advances in cancer research*, 2019, 143: 295-349.
50. Veronesi, Umberto, et al. "Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer." *New England Journal of Medicine* 347.16 (2002): 1227-1232.
51. FISHER, Bernard, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *Journal of clinical oncology*, 1998, 16.2: 441-452
52. AZU, Michelle, et al. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. *Annals of surgical oncology*, 2010, 17: 558-563.
53. Morrow, M. (2009). Breast conservation and negative margins: how much is enough?. *The Breast*, 18, S84-S86.
54. Bundred, James R., et al. "Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis." *bmj* 378 (2022).
55. Van Laar, C., et al. "Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients." *European Journal of Cancer* 49.15 (2013): 3093-3101.
56. Fisher, Bernard, et al. "Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer." *New England Journal of Medicine* 347.16 (2002): 1233-1241.
57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials." *The Lancet* 378.9804 (2011): 1707-1716.
58. Rutherford, C. L., S. Barker, and L. Romics. "A systematic review of oncoplastic volume replacement breast surgery: oncological safety and cosmetic outcome." *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 104.1 (2022): 5-17.
59. Pisansky, Thomas M., et al. "Patterns of tumor relapse following mastectomy and adjuvant systemic therapy in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. Impact of clinical, histopathologic, and flow cytometric factors." *Cancer* 72.4 (1993): 1247-1260.
60. Hsi, R. Alex, et al. "Radiation therapy for chest wall recurrence of breast cancer after mastectomy in a favorable subgroup of patients." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 42.3 (1998): 495-499.

61. Van Dongen, Joop A., et al. "Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial." *Journal of the National Cancer Institute* 92.14 (2000): 1143-1150.
62. Francis, M., et al. "Prognosis after breast recurrence following conservative surgery and radiotherapy in patients with node-negative breast cancer." *Journal of British Surgery* 86.12 (1999): 1556-1562.
63. Smith, B. D., White, J. R., & Morrow, M. (2020). Surgical margins in breast-conserving surgery for invasive breast cancer: Current practice and a new standard of care. *Journal of Clinical Oncology*, 38(16), 1848-1855.

