



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PATOLOJİK MEME BAŞI AKINTILARINDA
DUKTOSKOPİNİN YERİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Vüsal ALİYEV

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Neslihan CABİOĞLU

İSTANBUL - 2014

ÖNSÖZ

Başta Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Selçuk Mercan olmak üzere;

Değerli bilgi birikimi ve araştırmacı kimliği ile çalışmaya zaman ayıran, yöntem ve içerik konusundaki titiz yaklaşımı ile çalışmalarına yol gösteren danışmanım Doç. Dr. Neslihan Cabioğlu'na;

Bu tezin oluşturulması ve geliştirilmesi aşamasında bilgilerini benimle paylaşan, çalışmama yardımcı olan ve asistanlık hayatım boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Vahit Özmen'e, Prof. Dr. Abdullah İğci'ye; Prof. Dr. Mahmut Müslümanoğlu'na; Prof. Dr. Ahmet Dinççağ'a;

Doç. Dr. Ömer Bender'e; Doç. Dr. Sibel Özkan Gürdal'a, Op. Dr. Fatih Levent Balcı'ya, Op. Dr. Mustafa Tükenmez'e, Op. Dr. Beyza Özçınar'a, Op. Dr. Enver Özkurt'a ve patolog Uzm. Dr. Semen Önder'e

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen ve her konuda bana destek olan tüm Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Öğretim üyelerine;

Eğitimim boyunca ilginç deneyimleri paylaştığım ve çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Yaşamımda ve eğitim hayatımda bana destek olan aileme;

TEŞEKKÜR EDERİM...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
1. ÖZET	1
ABSTRACT	3
2. GİRİŞ	5
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1. MEMENİN DUKTAL YAPILARI	7
3.2. PATOLOJİK MEME BAŞI AKINTILARINA YAKLAŞIM	9
3.3. PATOLOJİK MEME BAŞI AKINTILARININ TEDAVİSİ	20
3.4. MEME DUKTOSKOPİSİNİN GELİŞİMİ VE ENDİKASYONLARI	28
4. AMAÇLAR	34
5. HASTA VE METOD	35
6. BULGULAR	39
7. TARTIŞMA	52
8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	57
9. KAYNAKLAR	59
10. ÖZGEÇMİŞ	68

KISALTMALAR

MB	: Meme Başı Akıntısı
PMB	: Patolojik Meme Başı Akıntısı
MD	: Meme Duktoskopisi
İDP	: İntraduktal Papillom
ADH	: Atipik Duktal Hiperplazi
DKİS	: Duktal Karsinoma in Situ
MMG	: Mamografi
USG	: Ultrasonografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

1. ÖZET

AMAÇ: Meme duktoskopisi papiller ve malign lezyonların kaynaklandığı duktal epitelin direkt görüntülenmesi sağlar. Duktoskopinin patolojik meme başı (PMB) akıntısı olan hastalarda ultrason, mamografi, manyetik rezonans görüntüleme ve galaktografi gibi diğer görüntüleme tekniklerine ek olarak intraduktal lezyonların tespit edilmesi yönünden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle PMB akıntılılarıyla başvuran hastalarda duktoskopinin tanı ve tedavideki yerini araştırdık.

HASTA VE METOD: PMB akıntısı olan 54 hastada 57 memeye duktoskopi yapıldı. Hastaların üçü bilateral meme başı akıntısı ile başvurmuştu. Duktal ektazi ve intraduktal debris varlığı duktoskopik benign bulgular olarak; duktal düzensizlik, eritematöz yamaların varlığı ve intraduktal papillom ise duktoskopik patolojik bulgular olarak kabul edilmiştir. İntraduktal papillom veya papillomatozis veya şüpheli solid lezyon (BIRADS IV & V) ya da intraduktal dilatasyon varlığı ise ultrasonografik anormal bulgular olarak kabul edilmiştir. İntraduktal papillom veya patolojik kontrast varlığı manyetik rezonans görüntülemede (MRG) patolojik bulgular olarak kabul edildi.

BULGULAR: Hastaların medyan yaşı 46 (12-76) idi. 54 hastanın, 2'si spontan kanlı meme başı akıntısı ile başvuran erkek hasta idi. PMB akıntılarının büyük çoğunluğu (48/57, 84%) tek meme kanalından, spontan ve seröz vasıfta idi. 40 yaşın üzerinde olma (cerrahi (+); >40 yaş : %90 versus ≤40 yaş : %63, p=0,025) veya ultrasonografik (cerrahi (+); USG'de patoloji : %45 versus diğerleri : %8; p=0,005) veya manyetik rezonans görüntülemede (cerrahi (+) MRG'de patoloji : %60 versus diğerleri : %12,5; p= 0,066) veya duktoskopide (duktoskopik patoloji : %70 versus benign duktoskopik bulgular : %32 ; p= 0,007) patolojik bulguları olan hastalara PMB akıntısı teşhis ve tedavisi için daha fazla oranda cerrahi girişim uygulanmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı faktörler lojistik regresyon analizinde değerlendirildiğinde, duktoskopik patoloji (RR=11,4; %95 GA 2,62-61) , ultrasonografik patoloji (RR= 30; %95 GA: 2.1-426) ve yaş >40 (RR=14; %95 GA: 2-97,2) olmak üzere her 3 faktör de birbirinden bağımsız olarak klinisyenleri cerrahi girişime yönlendirmede anlamlı faktörler olarak bulunmuştur. Cerrahi girişimler santral duktus eksizyonu (n=16) ve ultrason veya duktoskopi rehberliğinde spesifik duktus eksizyonlarını içermektedir (n=14) . Santral duktus eksizyonu sonucu frozen incelemede meme kanseri teşhisi konulmuş bir erkek hastaya mastektomi & sentinel lenf biyopsisi yapıldı (SLNB). Duktoskopik patolojik bulgu saptanan olgularda papiller karsinom (n=1), duktal karsinoma in situ (n=1) ve intraduktal

papillom&papillomatozis (n=14) gibi patolojik meme başı akıntısı (PMB) için spesifik lezyonlar daha fazla olarak bulundu (PMB için spesifik lezyon (+), duktoskopik patoloji %78 versus duktoskopik benign bulgular: %14, p=0,007). Medyan takip süresi 55 ayda (min-maks, 3-67 ay), duktoskopide benign bulgular saptanan cerrahi girişim yapılmayan hastalar ve konservatif olarak takip edildi ve bu olgularda meme başı akıntısının kesildiği gözlemlendi. PMB akıntılarına spesifik patolojik lezyon saptamada duktoskopinin duyarlılığı %93 ve özgüllüğü ise %60 olup, ultrason, mamografi ve MRG'nin duyarlılıkları ise sırasıyla % 60, %42 ve %80'dir.

SONUÇLAR: Bu sonuçlar, PMB akıntılı hastalara yaklaşımda papiller lezyonlar da dahil spesifik patolojik lezyonların tespit edilmesinde duktoskopinin diğer görüntüleme tekniklerine göre daha yüksek duyarlılıkta olduğunu göstermiştir. Ayrıca, duktoskopi kullanımının patolojik meme başı akıntısı tanı ve tedavisinde hangi hastalarının yakın takip edilmesi, hangilerine ise cerrahi girişim uygulanması gerektiği kararının verilmesinde önemli rol oynadığı görülmektedir.

ABSTRACT

FEASIBILITY OF MAMMARY DUCTOSCOPY IN MANAGEMENT OF PATHOLOGIC NIPPLE DISCHARGE

BACKGROUND: Mammary ductoscopy provides direct visualisation of the ductal epithelium which is the source of most papillary and malignant lesions. Ductoscopy has been shown to increase the detection of intraductal lesions in patients with pathologic nipple discharge (PND) in addition to other imaging techniques including galactography, magnetic resonance imaging (MRI), mammography (MMG) or ultrasonography (USG). Therefore, we investigated the feasibility of ductoscopy in diagnosis and management of patients presented with clinically pathologic nipple discharge.

METHODS: Mammary ductoscopy was performed on 57 breasts with PND in 54 patients for diagnostic and therapeutic purposes. Three of them presented with bilateral nipple discharge. Ductoscopic abnormalities included ductal irregularities, presence of erythematous patches, or presence of intraductal papillomas, whereas duct ectasia, or presence of dense fluid has been considered as benign findings. Ultrasonographic abnormalities included presence of intraductal papilloma or papillomatosis or suspicious solid lesions (BIRADS IV&V) or intraductal dilatation. Presence of intraductal papilloma or pathologic contrast enhancement was considered as an pathological finding in MRI.

RESULTS: Median age was 46 (12-76). Of 54 patients, 2 were male patients presenting with spontaneous bloody nipple discharge. The majority of cases (48/57, 84%) presented with spontaneous uniduct bloody or serous discharge. Patients older than 40 (surgery (+); > 40 age: 90% vs $\leq$ 40 age: 63%, $p=0.025$), or with an abnormality in USG (surgery (+); USG abnormality: 45% vs other: 8%; $p=0.005$), or MRI abnormality (surgery(+); MRI abnormality: 60% vs other: 12.5%; $p=0.066$), or ductoscopic abnormality (ductoscopic abnormality: 70% vs benign ductoscopic finding: 32%; $p=0.007$) were more likely to undergo surgery for the diagnosis and treatment of PND. In logistic regression analyses, presence of ductoscopic pathology (RR=11.4; 95% CI 2.62-61) , ultrasonographic pathology (RR= 30; 95% CI: 2.1-426) and age >40 (RR=14; 95% CI: 2-97.2) remained as independent significant factors indicating the need a surgical intervention for diagnosis and therapy of pathologic nipple discharge. Surgical operations included central duct excisions (n=16) or spesific duct

excisions (n=14) by either USG or ductoscopic guidance. One patient diagnosed with male breast cancer in frozen section following central duct excision underwent mastectomy with sentinel lymph node biopsy. Furthermore, presence of an abnormal finding in ductoscope was found to be associated with an underlying specific pathologic lesion for PND including papillary cancer (n=1) or in situ ductal cancer (n=1) or intraductal papilloma&papillomatosis (n=14) (specific lesion for PND (+), ductoscopic abnormality.78% vs ductoscopic benign findings:14%; p=0.007). With a median follow up time of 55 months (range, 3-67 months), nipple discharge ceased in patients without surgery who were conservatively observed after a benign finding in ductoscope. The sensitivity and specificity of an abnormal ductoscopic finding associated with a specific pathologic lesion for PND were 93% and 60%, respectively, whereas the sensitivities of an abnormal ultrasound or mammogram or MRI finding were 60% and 42% and 80% , respectively.

CONCLUSION: Our results suggest that ductoscopy was found to have a high sensitivity to detect specific pathologic lesions for PND including the papillary lesions compared to other imaging techniques. Furthermore, use of ductoscopy plays a crucial role in patients with PND to decide which patients could be spared from surgery with close follow-up, and which patients should undergo a surgical excision for diagnosis and treatment of PND.

2. GİRİŞ

Meme polikliniklerine hastaların yaklaşık %5'i meme başı (MB) akıntısı şikâyetiyle başvurmaktadır. MB akıntısı şikâyeti, meme ağrısı ve memede kitleden sonra üçüncü sıklıktadır (1,2). Bu akıntılarının çoğu fizyolojiktir. Patolojik meme başı (PMB) akıntısı gebelik ve laktasyon dışında spontan, tek taraflı, tek duktustan kaynaklanan, renkli ya da renksiz akıntı olarak tariflenir (3). PMB akıntısı sıklıkla benign patolojilere bağlıdır. Bu akıntılarının en sık nedeni intraduktal papillomlardır. PMB akıntılarının ancak %1,2-%15'inin nedeni malignitedir (4,5,6,7,8). Bu akıntılar kanserin erken belirtisi olabilmektedir. Kanlı akıntılı olgularda kanser yakalama sıklığı diğerlerine göre daha yüksek (%5-%28) bulunmuştur (4,9). Seröz akıntılarda ise bu oran %7'dir (1,10,11).

MB akıntısı bilateral olması, spontan olmaması, meme manipülasyonu veya uyarımı sonrası birden çok kanaldan gelmesi benign olarak sınıflandırılır. Tek taraflı, tek duktustan, kendiliğinden gelen ve persistan olan MB akıntıları altta yatan patolojik bir sürecin habercisi olabileceği için "patolojik" olarak sınıflandırılmaktadır. Benign (fizyolojik) MB akıntıları beyaz renkte olabileceği gibi sarı, yeşil veya kahverengi-siyah renklere olabilmekte ve bu renk akıntılar memenin apokrin glandüler sekresyonundan kaynaklanabilmektedir (7). Berrak renkli, serohemorajik veya kanlı MB akıntısı meme karsinomu açısından artmış risk ile uyumludur (8,10).

Bu hastalarda tanı amaçlı farklı yöntemler kullanılabilmektedir. MB akıntılarının tanısında kullanılan klasik yöntemler (mamografi, ultrasonografi (USG), galaktografi ve sitoloji) yüksek yalancı negatiflik ve pozitiflik oranları nedeniyle, intraduktal lezyonları tanımlamada ve lokalize etmede yetersiz kalabilmektedir (12). Geleneksel tanı yöntemleriyle intraduktal lezyonlarda benign veya malign ayırımı yapılamamaktadır. Bununla birlikte bu hastalarda meme kanserini dışlama amacıyla yapılacak tanısal yöntem tercihi ile ilgili hali hazırda bir konsensüs yoktur. Bu nedenle kesin tanı için akıntılı kanalın cerrahi eksizyonu gerekebilmektedir. Ayrıca bazı olgularda, lezyonlar birden fazla sayıda veya memenin periferinde yerleşmiş olabileceğinden klasik cerrahi yöntemle çıkarılamayabilir ve duktografi gibi çeşitli lokalizasyon yöntemleriyle eksizyon uygulanabilmektedir (28). Oysa meme süt kanallarını görüntüleyebilen endoskopi cihazı (LaDuScope, Duktoskop, Mammoskop, Mastoskop vb.) sayesinde, kanal içi direkt görüntülenebilmekte, olası epitel anormallikleri ve lezyonlar değerlendirilip lokalizasyonları belirlenebilmektedir. Ayrıca endoskopun çalışma kanalı sayesinde intraduktal polipoid lezyonlar endoskopik olarak eksize edilebilmekte ve uygun vakalarda ek cerrahi gereksinim ortadan kalkmaktadır (13).

Meme başı akıntısı olan hastada tanısal girişimler ve cerrahi başlıca şu iki nedenle yapılır: 1) Kanseri ekarte etmek için teşhis amaçlı; 2) semptomu yani meme başı akıntısını ortadan kaldırmak için. Bu çalışmanın amacı patolojik meme başı akıntısı olan hastalarda duktoskopinin tanı ve tedavideki değerini araştırmak ve cerrahi girişime karar vermede ve cerrahi esnasında lezyonları çıkarmada ek bir rolü olup olmadığını ortaya koymaktır.



3. GENEL BİLGİLER

3.1. Memenin Duktal Yapıları

Normal erişkin bir kadında meme 2 ayrı fonksiyonel bölümden oluşmaktadır: 1) süt yapımından sorumlu epitelyal komponent; 2) görünüm ve destekten sorumlu yağ dokusu, fasya, damar ve kası kapsayan bağ dokusu. Meme başında, areola ortasında yer alan konik ve ya silindirik çıkıntı papilla olarak adlandırılır. Literatürde belirtilen duktus sayısı 10 ile 20 arasındadır (14-16). Duktuslar meme başının ucunda yer alan orifislerle meme başına açılmaktadır. Memenin glandüler yapısı, meme başı-areola kompleksinin arkasında yer alan ve buradan dışarıya açılan radyal patern gösteren laktiferöz kanallardan oluşmuştur. Her dallanan duktal sistemin ucu meme başındaki orifise bağlı olan laktiferöz sinüsleri oluşturmak üzere genişlemektedir.

Meme başında papillada birbirine paralel seyreden 11-48 arasında (ortalama 27) santral duktus ve kadrarlarda ise 21-30 duktus bulunmaktadır. Fakat bunların hepsinin meme başına açılması gerekmemektedir. Duktus sayısı gelişimin farklı aşamalarında değişiklik göstermektedir. Puberte, gebelik ve laktasyonda artarken menapozdan sonra ve hastalığa bağlı olarak azalmaktadır. Her bir segmental duktus memenin değişik bölümlerinden süt drene etmektedir. Her segmental duktus 1.,2.,3.,4.,5.,6. subsegmentlerine ayrıldıktan sonra terminal duktus lobuler ünit (TDLU) oluşturur. TDLU ekstralobüler terminal duktus, intralobuler terminal duktus ve kanalcıkları içermektedir. İntralobuler terminal kanal ve kanalcıklar bir lobülü oluştururlar.

Going ve ark (15) bir otopside en geniş duktus sisteminin memenin %23'ünü drene ettiğini, memenin yarısının 3 duktusla drene edildiğini ve %75'nin 6 santral duktus tarafından drene edildiğini belirtmişlerdir. Yazarlar aynı zamanda 68100 mikron seri kesitler alan 3D dijital cihazlarla mastektomi spesmeninde meme başının duktus yapısını incelemişlerdir. Bu çalışma 3 farklı meme başı duktus yapısını ortaya koymuştur: 7 duktus cilde ulaşan 7 geniş lümen içermekte (popülasyon A), 20 duktus meme başı apeksinde cilde 1 mm kala incelerek sonlanmakta (popülasyon B) ve 7 minor duktus popülasyonu papillanın tabanında bulunmaktadır (popülasyon C) (14). Bu çalışma memenin %75 ini drene eden ilk popülasyonun (popülasyon A) meme duktoskopisi (MD) için ulaşılabilir olduğunu öne sürmektedir. Farklı duktuslar arasında anatominin saptanması ve değişik duktuslarda ne

sıklıkta neoplazi etkilerinin olduğunun gösterilmesi açısından ileri araştırmalar gerekmektedir. Duktusların anatomik düzeyinin anlaşılması MD için önemlidir.

Duktus anatomisi, memenin gelişimi ve involusyonu üzerine ilk çalışmalar 200'ün üzerinde meme diseksiyonuna dayanmaktadır (17). Birçok anatomi kitabında 15-20 duktus olduğu ve meme dokusunun 15-20 lobtan oluştuğu tanımlanmaktadır (18). Her ne kadar bazı kadınlarda 22 duktus saptansa da bunların bir kısmının nonfonksiyonel olduğu ve son çalışmalarda (19, 20) 12'den daha az patent duktusun meme başına açıldığı belirtilmektedir. Yeni bir çalışmada (19), laktasyon dönemindeki kadınlarda duktal anatominin anlaşılması için 6 farklı yol kullanılmıştır. Değerlendirilen 424 meme başında yaklaşık 5-9 (sınırlar 1-17) duktusta süt yapımı gözlenmiştir. Duktogramlar ve mamogramlar duktal anatominin incelenmesinde ayrıca kullanılmıştır. Bu çalışma %90'dan fazla meme başında 5-9 duktal orifisin bulunduğunu ve diğer duktusların sebace bez orifisleri olduğunu öne sürmüştür. Bir diğer çalışmada ise (20) USG ile duktal anatomisi değerlendirilen 21 laktasyon dönemindeki kadında ortalama 9 (min-max, 4-18) süt kanalı tanımlanmıştır. Meme başı ve süt kanallarının anatomisinin anlaşılması diagnostik duktoskopi, duktal lavaj ve meme başı aspirasyonunun geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

3.2. PATOLOJİK MEME BAŞI AKINTILARINA YAKLAŞIM

Meme başı akıntısı şikayeti ile polikliniğe başvuran hastaların oranı geniş serilerde % 4,5 ile %7,4 arasında değişmektedir (21-23). Meme başı akıntısının etiyojisi genellikle selim nedenlere dayanmaktadır. Meme başından postpartum dönemde süt gelmesi fizyolojiktir. Kadınların çoğunda her yaşta manipülasyonla veya masaj sonrası pompayla meme başından sıvı elde edilebilir. Meme başı akıntısı ile gelen hastayı değerlendirmede amaç; selim sebeplere bağlı oluşan meme başı akıntısını meme kanserine bağlı olarak gelişenlerden ayırmaktır. Ancak, tanıda kullanılacak radyolojik ve sitolojik tetkikler konusunda klinisyenler arasında konsensüs bulunmamaktadır.

Meme başı akıntısı klinik özelliklerine ve sıklığına göre “selim” veya “patolojik” diye sınıflandırılır. Bilateral ve sıkılaşarak meme başından birkaç kanaldan gelen meme başı akıntısı “selim” olarak sınıflandırılır. Aksine tek taraflı ve tek kanaldan spontan gelen ve sürekli olan meme başı akıntısı ise patolojiktir. Bu tür meme başı akıntısına sebep olabilecek bir lezyonun varlığından şüphelenilir. Selim (fizyolojik) meme başı akıntı sıvısının rengi beyazdan yeşile veya kahverengiden siyaha kadar değişen renklerde olabilir. Bu akıntının renginin memenin apokrin bezlerinin sekresyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir (10). Berrak, seröz, serös-anjinöz (pembe), veya kanlı meme başı akıntısının (Şekil 3.1) ise artmış meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (24,25). Literatürde 3,110 hastayı kapsayan bir meta-analiz çalışmasında (26); kanlı meme başı akıntısı olan hasta grubu ile seröz ve kanlı olmayan meme başı akıntısı olan hasta grupları karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda kanlı meme başı akıntısı olanlarda diğer her iki gruba göre de meme kanseri riskinin artmış olduğu görülmüştür. Ayrıca ele gelen kitle veya radyolojik anormalliklerin olması kanser riskini artırmaktadır (21, 25, 27).

Bu bölümde meme başı akıntısının sebepleri, teşhis ve tedavide cerrahi yaklaşımlar tartışılacaktır.

3.2.1. Cerrahi Tedavi Gerektirmeyen Meme başı Akıntısının Sebepleri

Cerrahi girişim gerektirmeyen nedenlere bağlı meme başı akıntısı sebepleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir. Meme başı akıntısının en önemli fizyolojik sebebi peripartum dönemde laktasyondur. Ayrıca meme başına elle masaj ve uyarı ile yaş, doğum sayısı ve menopoz durumuyla ilişkisiz olarak bazı bayanlarda meme başından akıntı olabilir. Meme masajı yapılan kadınların %19’unda (29) ve meme başı aplikatörü uygulananların ise yaklaşık %50’sinde meme başından sekresyon elde edilmiştir (30,31). Daha önce tanımlandığı gibi

selim meme başı akıntısı genellikle bilateral ve birden çok kanaldan gelen, süt veya yeşil renkli akıntıdır (28).

M.D. Anderson Kanser Merkezi'nde yapılan bir çalışmada (28), meme başı akıntısıyla başvuran 146 hastanın 52'si selim meme başı akıntısı olarak değerlendirilmiş ve cerrahi girişim yapılmadan takip edilmiştir. Lojistik regresyon analizinde <40 yaş altı olmak, (OR=5,18; 95% CI, 1,96- 13,68, p=0,001), önceki meme biyopsisi (RR=5.26, 95% CI 2.03 - 13.61, p=0.001) ve pozitif aile hikayesi (RR=2,64, 95% CI 1.140 - 6.10, p=0,023) selim meme başı akıntısının istatistiksel olarak önemli bağımsız faktörlerdir.

Diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi (10,25), selim meme başı akıntısı 40 yaş altı kadınlarda daha sık görülürken, patolojik meme başı akıntısı 40 yaş ve üzeri kadınlarda daha fazladır. Meme kistleri sıvısı değişik steroidler, protein yapısında hormonlar ve polipeptid yapısında büyüme faktörleri (örn. prolaktin, kalsitonin ve epidermal büyüme faktörü) içerebilir. Bu faktörler apokrin bezlerin sekresyonunu ve meme başı akıntısını indükleyebilir (5). Ağrılı kisti olan bir hastada kist aspirasyonunu takiben selim karakterdeki meme başı akıntısının azaldığı gözlenmiştir (5). Leis (13) ve ark. meme başı akıntısı şikayetiyle ameliyat ettikleri hastaların %33'ünde sadece fibrokistik değişiklik saptamışlardır. Beklendiği gibi selim meme başı akıntısı daha çok bilateral, çok kanaldan gelen ve kansız meme başı akıntısıdır. Yeşil ve süt rengi meme başı akıntıları çoğu kez selim meme başı akıntısında görülür. Ayrıca bu hastaların fizik muayene, görüntüleme ve meme başı akıntı sitolojileri normaldir.

Galaktore gebelikle ilişkili olmayan bilateral meme başından süt benzeri akıntı olmasıdır. Ya direkt hipofiz bezindeki patolojilerden ya da indirek olarak hipofiz bezine yetersiz hipotalamik inhibisyon sonucu patolojik olarak artmış prolaktin sekresyonu sonucu oluşur. Çoğunlukla bu hastalara ilaç tedavisi uygulanır ve süt kanalı eksizyonu gibi cerrahi girişimlerden fayda görmezler. Prolaktinomalar ön hipofizin en sık görülen tümörleridir. Primer hipotiroidi de tiroid stimulan hormonun artışına sebep olarak hiperprolaktinemiye yol açar. Çok nadir olarak bronkojenik tümörler ektopik prolaktin hormonu salgırlar. Kafa travması, ensefalit, tümör ve sarkoidoza bağlı hipotalamik infiltrasyon gibi bazı hipotalamik hastalıklar artmış prolaktin salgılanımına yol açabilir. Bazı ilaçlar da prolaktin artışına neden olabilir ve galaktoreye yol açar. Sıklık sırasına göre: 1) psikoaktif ilaçlar (fenotiazin, trisiklik antidepressanlar; selektif serotoninin hücreye geri alınımını inhibe eden ilaçlar, haloperidol ve aksiyolitikler, 2) antihipertansifler (kalsiyum kanal blokerleri, alfa-metildopa, reserpin), 3)

östrojen içeren ilaçlar (konjuge östrojen ve medroksiprogesteron asetat, oral ve enjekte edilen doğum kontrol ilaçları), 4) gastrointestinal ilaçlar (metokloromid, simetidin, famotidine, ranitidin), 5) anestezikler, 6) amfetaminler veya marihuana veya opioidler. Genel olarak yaklaşık hastaların yarısında galaktore idiyopatik olup sebebi bilinmemektedir.

Tablo 3.1. Cerrahi Tedavisi Olmayan Meme Başı Akıntısının Sebepleri

Fizyolojik
Peripartum dönem
Meme başının elle uyarılması
Selim sebepler
Fibrokistik değişiklikler
Selim proliferatif ve atipisiz meme lezyonları
Patolojik endokrin sebepler
Hipotalamik hastalıklar
Hipofiz adenomu
Primer hipotiroidi
Ektopik prolaktin sekresyonu (bronkojenik karsinom)
Farmakolojik
Psikoaktif ilaçlar
Anti-hipertansifler medikasyonlar
Opioidler
Oral kontraseptifler veya östrojen replasman tedavisi
Gastrointestinal ilaçlar
İdiopatik



Şekil 3.1. Kanlı patolojik meme başı akıntıları (Doç. Dr. Ömer Bender'in izniyle alınmıştır.)

3.2.2. Tanı ve Teşhis Yöntemleri

PMB akıntısıyla başvuran hastalarda yapılan tetkik ve tanı yöntemleri, altta yatan ve ameliyat gerektiren bir patolojik lezyon olup olmadığını ve bu lezyonun malign karakterde olup olmadığını ayırt etmeye yöneliktir. Daha önce yapılan çalışmalarda PMB akıntısıyla başvuran hastalarda malignite oranları %6 ile %20 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (22,25,28). Hasta standart olarak; hikayesi, klinik muayenesi, meme ultrasonografisi ve yaşına göre mammografi görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmelidir. MD Anderson Kanseri Merkezi'nde (28), patolojik meme başı akıntısıyla cerrahi girişim uygulanan 94 hastada kanserle ilişkili faktörler saptanmıştır. Lojistik regresyon analizinde mammografik (RR=10,5, 95% CI 2,4 to 46,4; $p = 0.0002$) ve sonografik (RR=5.5, 95% CI 1,3 to 25,4; $p = 0.028$) anormal bulgular maligniteyle ilişkili bulunmuştur. İlginç olarak, PMB akıntısı olan hastalarda mamografinin ve ultrasonografi kanser saptamada duyarlılık ve spesifiklik oranları birbirine benzerdir (sırasıyla; 68,4% vs 80% ve 76% vs 61%) (Tablo 3.2). Meme ultrasonografisi, gelişmiş yüksek rezolüsyon imkanlarını içeren son teknolojik ilerlemelerle birlikte retroareoler kanalları ve bazı ufak intraduktal lezyonları daha belirgin görme olanağı sağlar ve kanser teşhisini kolaylaştırabilir (32,33) (Şekil 3.3). Ballesio ve ark (32) kanlı meme başı akıntısı olan 52 hastada, yüksek frekanslı ultrasonla 38 hastada duktal ektazi ve 30 hastada da fokal kitle tespit etmişlerdir. Kitle saptanan hastalardan 9'una ultrasonografi

altında biyopsi uygulanmış ve birinde ek duktal karsinoma in situ (DKİS) olmak üzere hepsinde papillom/papillomatozis tespit edilmiştir.

3.2.3. Sitoloji

Birçok çalışmada standart MMG/USG'ye ek meme başı akıntı sitolojisinin düşük oranda tanıya katkıda bulunduğu ortaya konmuştur. MD Anderson Kanseri Merkezi'ndeki çalışmada (28), diğer yayınlarla uyumlu olarak (34,36) sitolojinin kanser saptamada duyarlılığının düşük (27%) olmasına rağmen bu testin yüksek spesifikliğı (81%) ve yüksek negatif prediktif değeri (79%) dikkat çekicidir (Tablo 3.2). Selim meme başı akıntısıyla başvuran hastaların hemen hemen hepsinde normal sitolojik bulgular varken, anormal sitolojik bulgular (atipik hücreler) (Şekil 3.2) sadece PMB akıntılı hastalarda ve bu hastalar arasında intraduktal papillom ya da malignite (örn. DKİS) saptanan hastalarda gözlemlenmiştir. Bu sonuç bize sitolojinin diğer bulgularla beraber değerlendirildiğinde selim meme başı akıntısını PMB akıntısından ayırt etmede rol oynayabileğini düşündürmektedir. Aksine sitoloji PMB akıntılı hastalarda maligniteyle diğer patolojik lezyonları (örn. papillom) birbirinden ayırt edememektedir. Ancak PMB akıntısı nedeniyle yapılan duktoskopide alınan duktal lavaj örneklerinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) (37), veya DNA indeksi ve S-faz fraksiyonu (38) veya beraberinde metilasyon-spesifik PCR (39) gibi kromozomal anozomi testlerinin uygulanması sitolojinin duyarlılık ve spesifikliğini artırarak papilloma gibi selim lezyonların maligniteden ayırımını kolaylaştırmaktadır. Düşük duyarlılığı nedeniyle meme başı akıntısının sitolojik incelenmesi hastanın diğer tanı yöntemlerine yaklaşımımızı ve hastanın tedavisini değiştirmeyecektir. Bu nedenle sitoloji meme başı akıntısıyla başvuran hastalarda rutin olarak uygulanmamalıdır.

3.2.4. Duktografi (MMG-galaktografi, galaktografi)

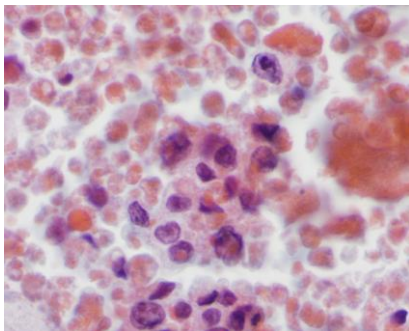
Klinik muayene bulguları, MMG veya USG sonuçları normal olan PMB akıntılı hastalarda duktografi patolojik lezyonları lokalize eden ve çıkarılmasında rehberlik eden tek görüntüleme yöntemi olabilir (28) (Şekil 3.4). Patolojik meme başı akıntısında kanser saptamada duktografinin duyarlılık ve negatif prediktif değerleri (NPD) sırasıyla %73 ve %100 ile %93 ve %100 (28, 36, 40, 41) arasında değişmektedir. Normal duktografik bulgular genelde kanser olmayan hastalarda olmaktadır. Ayrıca papillomlu veya diğer selim lezyonlu hastalarda da anormal duktografik bulgular bulunmaktadır ki, bu durum duktografinin benign lezyonları maligniteden ayırt etmedeki duyarlılığını azaltmaktadır. Duktografinin selim

lezyonları maligniteden ayırt etme duyarlılığı literatürde %6 ile %61 arasında değişmektedir (28, 36, 40, 41). “İntraduktal dolum bozukluğu” kanserli ve selim lezyonlu hastalarda en sık görülen duktografik bulgu olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda maligniteye spesifik bir duktografik bulgu bulunamamıştır (28, 42). Aksine Hou ve ark (43) kanser vakalarında daha sıklıkla periferik duktuslarda dolum bozukluğu veya düzensiz intraduktal dolum bozuklukları ve duktal obstrüksiyonlar, daha az sıklıkla da duktal dilatasyon veya torsiyon veya lobüler veya düzensiz intraduktal dolum bozuklukları bildirmişlerdir. Ancak Kim ve ark (44) duktal obstrüksiyon ve tek dolum bozukluğunu daha çok selim hastalıklarda; duktal dilatasyon ve stenoz ve multipl dolum bozuklukları, duktal duvar düzensizlikleri veya duktal distorsiyon veya düzensiz dolum bozukluklarını ise daha çok kanser vakalarında gözlemlemişlerdir (Şekil 3.4). Montroni ve ark’nın (24) yaptığı çalışmada ise; patolojik meme başı akıntısı nedeniyle ameliyat edilmiş 5 hastada galaktografik “düzensiz darlık” bulgusunun kanser saptanan olgularda daha sıklıkla görüldüğü bulunmuştur ($p = 0.0001$).

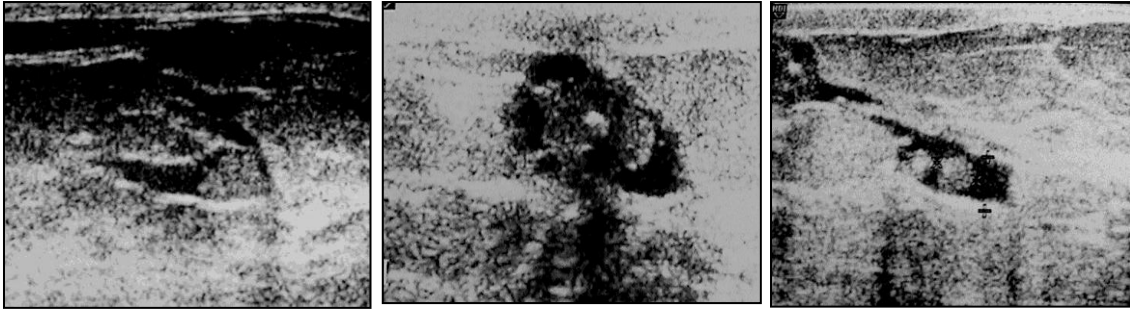
Duktografinin özellikle periferik yerleşimli ve multipl lezyonlar için faydalı olduğu düşünülmektedir (10, 28). Dawes ve ark’nın (10) yaptığı çalışmada meme başı akıntısı nedeniyle duktografi çekilen hastalarda %20 oranda areoladan >3 cm uzakta lezyonlar ve %20 hastada da multipl lezyonlar gösterilmiştir. Bu sonuçlar bu tür lezyonların preoperatif lokalizasyonunun önemini göstermektedir. MD Anderson Kanser Merkezi’nde (28) yapılan çalışmada patolojik meme başı akıntılı hastaların çoğunda (84/94, %89) hem tanı amaçlı hem de eksize edilecek lezyonları preoperatif lokalize etmek için duktografi uygulanmıştır (Şekil 2a). Bu 84 hastanın yaklaşık %23’ünde lezyonların periferik veya multipl olması nedeniyle ameliyat günü preoperatif duktografik telle işaretleme ile lezyonlar lokalize edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre son gelişmeler ve uygulamalar da dikkate alınarak meme başı akıntısıyla gelen bir hastayı değerlendirme ve cerrahi tedavide bir algoritim geliştirilmiştir (28) (Şekil 8.1). NCCN’in klinik muayene bulguları normal, kitlesi olmayan meme başı akıntısıyla başvuran hastaya yaklaşım kriterleri de benzerdir (45). Bu çalışmada dikkati çeken başka bir nokta da 3 kanserli, 30 papillomlu ve 5 selim lezyonlu hastanın fizik muayene, mamografi ve ultrason bulgularının normal olmasına rağmen duktografilerinin anormal olmasıdır. Bu hastalar çalışmadaki hastaların yaklaşık yarısını oluşturmakta ve cerrahlar için doğru tanıyı koymada ve ne tür bir cerrahi girişim uygulanması gerektiği hususunda anahtar rol oynamaktadır.

Tablo 3.2. Patolojik Meme başı Akıntısı olan Hastalarda Teşhis Yöntemlerinin Kansere Saptamada Duyarlılık, Özgüllük, ve Pozitif Prediktif Değerleri (PPD) ve Negatif Prediktif Değerleri (NPD) (28).

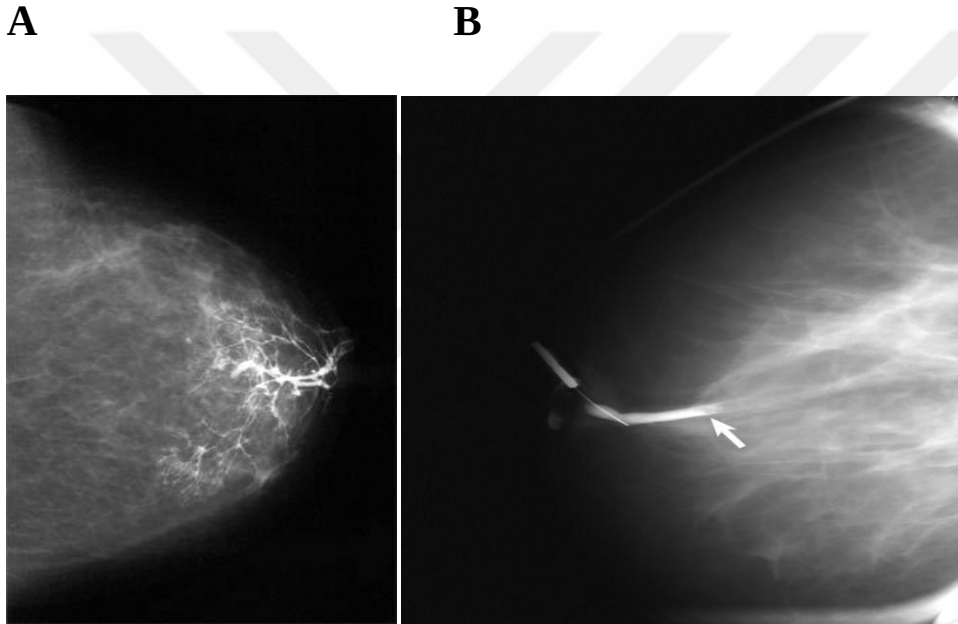
Teşhis Yöntemi	Duyarlılık, % (%95 Güven Aralığı)	Özgüllük,% (%95 Güven Aralığı)	PPD,% (%95 Güven Aralığı)	NPD, % (%95 Güven Aralığı)
Mamografi	68,4 (43,5-87,4)	75,7 (64,3-84,9)	41,9 (24,6-60,9)	90,3 (80,1-96,4)
Ultrasonografi	80 (51,9-95,7)	61,2 (46,2-84,8)	38,7 (21,9-57,8)	90,9 (75,7-98,1)
Duktografi	100,0 (75,3-100,0)	5,6 (1,6-13,8)	16,3 (8,9-26,2)	100 (39,8-100,0)
Sitoloji	26,7 (7,8-55,1)	81,1 (68,0-90,6)	28,6 (8,4-58,1)	79,6 (66,5-89,4)



Şekil 3.2. Patolojik kanlı meme başı akıntılı hastada yapılan duktus eksizyonu sonucu DKİS saptanan bir hastada meme başı akıntı sitolojisinde atipik hücrelerin varlığı (MD Anderson Kanseri Merkezi'nden Prof. Dr. HM Kuerer'ın izniyle alınmıştır.)



Şekil 3.3. Patolojik kanlı meme başı akıntılı hastada yapılan USG’de intraduktal papillom saptanması (Prof. Dr. Mehtap Tunacı’nın izniyle alınmıştır.)



Şekil 3.4. Patolojik meme başı akıntılı hastalarda yapılan duktografilerde A) Tümöre bağlı duvar düzensizliği gösteren duktal karsinoma in situ bir hastanın galaktografik görüntüsü. B) Okla gösterilen lokalizasyonda tümöre bağlı ani sonlanma ile doluş bozukluğu gösteren galaktografik görüntüsü (MD Anderson Kanser Merkezi'nden Prof. Dr. HM Kuerer'in izniyle alınmıştır.)

3.2.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme

MR-kontrast-galaktografi PMB akıntısının tanısında MMG-galaktografiye alternatif bir görüntüleme yöntemi olabilir. Ancak az sayıda çalışma bu iki yöntemi birbiriyle kıyaslamıştır (46-48). Yücesoy'un çalışmasında (46), MMG-galaktografi ve MR-kontrast dağılımını ve lokalizasyonunu çok daha doğru göstermiştir. Benzer şekilde Lorenzon ve ark (53) 38 PMB akıntısı nedeniyle ameliyat edilen hastada MMG, USG ve MRG görüntüleme yöntemlerinin duyarlılık ve spesifliklerini karşılaştırmışlardır. Kontrastlı MRG 5 kanserin hepsini ve 14 yüksek risk lezyonunun 13'ünü tespit ederek %95 duyarlılıkla hem MMG (%26) hem de USG'den (%63) daha duyarlı bulunmuştur.

Morrogh ve ark (54) Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'ne şüpheli meme başı akıntısıyla başvuran 376 hastanın sonuçlarını derlemişlerdir. Standart yöntemlerle normal olarak değerlendirilen 306 hastanın 186'sına (%61%) duktografi (n = 163) ve/veya MRG (n = 52) istenmiş, 35'ine ise (%11) sadece santral kanal eksizyonu yapılmış ve 85 hasta (28%) klinik olarak takip edilmiştir. Sonuç olarak, 182/306 (%59) hastaya cerrahi ve/veya biyopsi yapılmış ve malignite veya yüksek risk lezyonların oranı %15 (46/306) bulunmuştur. Duktografi 139 hastada başarıyla sonuçlandırılmış (%85) ve 12 kanser ve 7 yüksek risk lezyonu saptanırken, 4 kanser ve 2 yüksek risk lezyonu atlanmıştır (PPD 19%, NPD 63%). MRG sonuçlarına göre ise 7 kanser ve 3 yüksek risk lezyonu tespit edilmiş; ancak 1 kanser ve 1 yüksek risk lezyonu saptanmamıştır (PPD 56%, NPD 87%). Santral duktus eksizyonu (n=35) sonucunda ise 5 kanser ve 3 yüksek riskli lezyon bulunmuştur. Bu sonuçlar bu merkezin deneyimine göre duktografinin altta yatan patolojiyi göstermede duyarlılığının nispeten düşük olduğunu ve maligniteyi ekarte edemediğini düşündürmektedir. MRG yüksek prediktif değerleriyle riskli hastalarda maligniteyi ekarte etmek için veya klinik, radyolojik ve patolojik bulgularda uyumsuzluk varsa faydalı olabilir. Bu yüzden MRG'de görülen şüpheli lezyonlara maligniteyi ekarte etmek için biyopsi (perkütan veya telle işaretleme ile eksizyonel biyopsi) uygulanmalıdır. MRG tanıda etkin bir rol oynasa da meme başı akıntısında başvuru standart bir görüntüleme yöntemi değildir. Santral duktus eksizyonu ise standart yöntemlerle negatif değerlendirilen PMB akıntılı hastalarda MRG veya duktografi veya duktoskopinin de maligniteyi ekarte edemediği durumlarda gözönünde bulundurulmalıdır (54-56). Morrogh ve ark (56) Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nin 415 meme başı akıntılı hastada yaptıkları son analizde ise MMG/USG ve gerektiğinde MRG/duktografi ile preoperatif olarak malign/yüksek riskli lezyonların %80'ninin teşhis edilebildiği, %20'sinde ise sadece cerrahi duktus eksizyonu sonucu tanı konabileceğini ortaya koymuşlardır.

3.2.6. Duktoskopi

Meme duktoskopisi klinik muayene ve MMG&USG bulguları normal patolojik meme başı akıntısı olan hastalarda yeni bir tanı yöntemi olmuştur. Duktoskopi meme duktal sisteminin direkt görülmesini ve duktal yıkama yöntemiyle duktal epitelden örnekleme yapılmasını sağlar (57-60). Günümüzdeki fiberoptik 0.45-1.2 mm dış çaplı mikroendoskoplar, rijid duktoskoplara kıyasla daha periferik lezyonların görüntülenmesini sağlar (58) (Şekil 3.5). Yamamoto ve ark (59) 65 meme başı akıntısı olan hastada duktografi ve fiberoptik duktoskopi uyguladılar. İntraduktal lezyonlar duktografi, duktoskopi ve her ikisinin de uygulandığı grupta sırasıyla %89,1 (n=37), %97,4 (n=38), ve 97,5% (n=39), oranlarında saptandı. Grünwald'ın çalışmasında (60), duktoskopun tanı değeri ve uygulanabilirliği patolojik meme başı akıntısı nedeniyle cerrahi girişim uygulanmış 71 hastada araştırılmıştır. İlginç olarak duktoskopun kullanılabilirlik oranı (71/71; %100) duktografiden (19/29; %65,5) daha iyi bulunmuştur. Duktografi işlem sırasında meme başından akıntı elde edilemeyen hastalarda teknik olarak yapılamamıştır. Ancak duktoskopinin duyarlılığı (%55) ve özgüllüğü (%62) diğer tekniklerle benzer bulunmuştur (sırasıyla; MMG, %38 ve %92; duktografi, %56 ve %100; USG, %67 ve %62; MRI, %65 ve %25). Dietz ve ark'nın (61) yaptıkları çalışmada ise, akıntının geldiği duktusu kanüle etmek patolojik meme başı akıntılı 119 hastanın 105'inde (%88) başarıyla gerçekleştirildi. Duktoskopi lezyonları (84 papillom, 5 kanser ve 16 hiperplazi) lokalize etmede preoperative duktografiden daha doğru bulundu (%90 vs %76). Ayrıca Liu ve ark (62) patolojik spontan meme başı akıntısı olan 1048 hastada malign lezyonları saptamada duktoskopinin tek başına duyarlılığını %94 ve akıntı veya duktal yıkama sitolojisiyle kombine edilirse %98 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada sitolojinin duyarlılığı %58 ve MMG&USG görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı ise %57 olarak duktoskopiye kıyasla daha düşük duyarlılıkta gözlemlenmiştir. Vaughan ve ark'ın benzer şekilde patolojik meme başı akıntısı nedeniyle duktoskopi ve duktoskopi rehberliğinde duktus eksizyonu yapılan 89 hastayı içeren çalışmalarında; duktoskopik görüntülemeye ek olarak duktal yıkama sitolojisinin papilloma açısından şüpheli olması, duktoskopinin tek başına papillomayı saptama oranını %73'ten %81'e çıkarmıştır.

Endoskopik aletlerdeki son gelişmelerle duktoskopi ile lezyonların lokalizasyonun yanı sıra tanı ve tedavi amaçlı endoskopik biyopsi alınması ve lezyonun çıkarılması da mümkün olabilmektedir. Hünerbein ve ark (64) gradyan indeks teknolojisinden dolayı yüksek optik kalitesi olan 0,7 mm çaplı bir duktoskoplara intraduktal vakum biyopsi tekniğini yayınlamışlardır. Çalışmalarında meme başı akıntısı ve papillomatöz lezyonu olan 36 hastada,

tanı amaçlı intraduktal vakum biyopsi %89 oranda başarıyla gerçekleştirilmiştir. Tüm bu patolojik bulgular cerrahi biyopsi sonuçlarıyla uyumlu sonuçlar vermiştir (26 papillom, 2 in situ duktal karsinom ve 2 invazif duktal karsinom). Benzer olarak, patolojik meme başı akıntısı olan ve ameliyat öncesi duktoskopi yapılan 50 hastada papillom teşhisi için endoluminal fırça kullanması duktal lavaj materyallerine göre sitolojide papiller hücre bulunma oranını artırmıştır (mikrofırça sitolojisi duyarlılığı, %87,5 vs duktal lavaj duyarlılığı, %18; $p=0.006$) (7). Ayrıca Japonya’da son birkaç yıldır intraduktal biyopsi forsepsleri kullanılmaktadır (13). Aletlerdeki ve endoskopik işlemlerdeki yeni gelişmelere ek olarak, otofloresan duktoskopinin etkinliği konusunda yeni bir intraduktal görüntüleme tekniği olarak selim olmayan intraduktal lezyonları normal dokudan ayırmada klinik ve deneysel araştırmalar devam etmektedir. Bu teknolojiyle görsel görüntüye ek olarak, floresan ışığının kırılma oranları değerlendirilmektedir. Malign intraduktal lezyonlarda flöresan ışık daha az kırılmaktadır (65, 66).

Şekil 3.5.

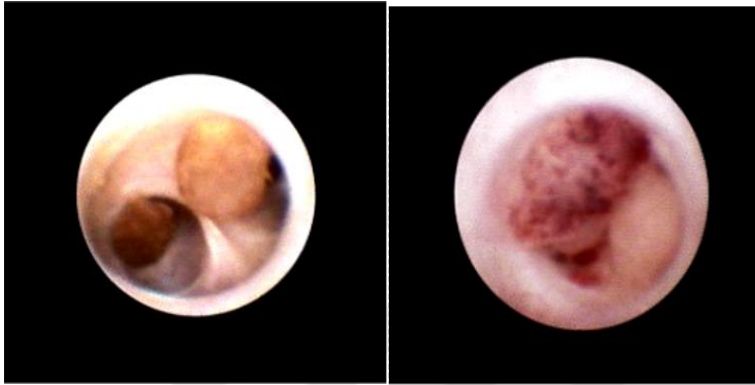
A. SOLEX lümen dilatatörleri, ve dış çapları sırasıyla 0.55 mm ve 1.1 mm olan LaDuScope S ve T-flex (Polydiagnost GmbH, Pfaffenhofen, Almanya); (Doç. Dr. Ömer Bender’in izniyle alınmıştır.)



B. Duktoskopi işlemi: Dilatatörlerle duktusun dilatasyonu ve kanülasyonu (Doç. Dr. Ömer Bender'in izniyle alınmıştır.)



C İntraduktal papillomların duktoskopik görünümü (Doç. Dr. Ömer Bender'in izniyle alınmıştır.)



3.3. PATOLOJİK MEME BAŞI AKINTISININ TEDAVİSİ

PMB akıntılarında altta yatan meme başı akıntısına yol açan patolojik lezyonun teşhisi ve ortadan kaldırılması için çoğunlukla cerrahi tedavi gereklidir. Fizik muayene ve/veya görüntüleme yöntemlerinde kitle veya lezyon tespit edilmemişse, eskiden genellikle uygulanan cerrahi teknik santral kanal eksizyonu (majör duktus eksizyonu) (24, 67), veya lakrimal prob rehberliğinde duktus eksizyonu (mikrodokektomi) (68) olmuştur. Majör duktus eksizyonunda ana süt kanalı (=laktifer duktus) ve retroareoler doku birlikte çıkarılmaktadır. Mikrodokektomide ise meme başı akıntısının geldiği süt kanalı lakrimal prob denen bir dilatatör yardımıyla kanüle edilip etrafındaki 2-3 cm'lik retroareoler dokuyla beraber eksize edilmektedir. Genellikle lezyonların çoğu ana süt kanalı orifisinin 1-2 cm lik aşağı bölümünde yerleşmesine rağmen, bazı lezyonlar daha derinde lokalize olabilmektedir. Bu yüzden majör duktus eksizyonu veya mikrodokektomide akıntıya sebep olabilecek patolojik bir lezyon bulunmamış ise lezyonun çıkarılamamış olabileceği akla getirilmelidir (22). Diyagnostik

duktografi veya duktoskopi preoperatif olarak altta yatan patolojik lezyonların sayısı, lokalizasyonu ve yaygınlığını ortaya koymada etkin bulunmuştur. Duktografi rehberliğinde tel ile işaretleme, özellikle metilen mavisi ile beraber uygulandığında, spesifik patolojik lezyonun saptanma olasılığını artırmaktadır (28, 6).

MD Anderson Kanseri Merkezi'nde (28) eğer duktografide meme başı orifisinden 2 cm'den fazla uzaklıkta bir patoloji saptanırsa, cerrahi olarak lezyonun çıkarılmasını kolaylaştırmak amacıyla lezyon tellerle lokalize edilmekte ve ardından operasyon günü duktografi çekilerek metilen mavisi ile işaretlenmektedir. Bu yöntemle yapılan eksizyonlarda (n=42), intraduktal papillom, malign lezyonlar ve atipik duktal hiperplazi gibi patolojik meme başı akıntısına sebep olan spesifik lezyonlar, santral kanal eksizyonu olan gruba kıyasla (n = 18) (93% vs 72%, p=0.045) daha yüksek oranda bulunmuştur. Benzer şekilde, ultrason veya mammografik olarak herhangi bir radyolojik yöntemle işaretleme sonrası veya lakrimal prob rehberli lokalizasyon yardımıyla yapılan cerrahi eksizyonlarda (n=66), santral kanal eksizyonuna kıyasla spesifik patolojik lezyon daha fazla oranda saptanmıştır (n=18) (92.4% vs 72.2%, p=0.033). Santral kanal eksizyonu sadece preoperatif duktografide meme başı orifisine yakın lezyonları bulunan hastalarda uygulanır. Şekil 8.1'te gösterilen bu tedavi algoritmine göre patolojik meme başı akıntısı sebebiyle ameliyat edilen 94 hastada sırasıyla 62 intraduktal papilloma (%66), 19 kanser (%20), 1 lobüler karsinoma in situ (LKİS) (1%), 1 atipik duktal hiperplazi (ADH) (1%) ve 11 (%12) diğer selim lezyonlar saptanmıştır (Tablo 3.3). Papillomların hemen hemen yarısında (n=30) ve kanserli vakaların %16'sında (n=3), duktografi eksize edilecek bu lezyonları tespit eden tek görüntüleme yöntemi idi. Benzer olarak Van Zee ve ark'ının (6) çalışmasında, preoperatif duktografi çekilerek metilen mavisi ile işaretlemenin ardından duktus eksizyonu yapılanlarda, santral duktus eksizyonu grubuna göre kıyasla daha yüksek oranda spesifik patolojik lezyon (duktal ektazi, intraduktal papillom ve kanser) (100% vs 67%) tespit edilmiştir.

Benzer olarak duktoskopide de özellikle areoladan uzak derin duktal sistemdeki lezyonları saptanarak bu patolojik lezyonu içeren duktus cerrahi eksizyon için lokalize edilmektedir (61, 69-78). Patolojik meme başı akıntısı olan 105 hastada Dietz et al (61) tarafından yapılan bir çalışmada tüm hastalarda başarılı bir şekilde duktus kanüle edilerek duktoskopi yapılmış ve hemen hemen hepsinde duktoskopi eşliğinde duktus eksizyonu yapılmıştır (n=104, %99). Kısaca, lokal anestezi altında akıntının geldiği kanal kanüle edilmiş ve ufak bir lakrimal prob ile duktus dilate edilerek steril duktoskop duktusa sokularak lezyonlar veya anormallikler görüntülenmiştir. Duktoskop yerinde tutularak areolada kurvilinier bir insizyonu takiben diseksiyon yapılmış ve meme başının tabanına dek

diseksiyona devam edilerek anormal duktus ortaya konmuştur. Diseksiyon duktoskopun şaftı boyunca devam etmiş ve diğer duktuslar ve yapılar korunarak sadece anormal duktus eksize edilmiş ve meme başı tabanından bağlanmıştır. 22 hastada (%21), duktoskopi ile multipl lezyonlar veya anormallikler areolanın 4 cm uzaklığında tespit edilmiştir ki bu tür lezyonların kör bir santral duktus eksizyonunda gözden kaçacağı aşikardır. Patolojide 84 hastada intraduktal papilloma, 5 hastada kanser ve 16 vakada da hiperplazi saptanmıştır. Ancak aynı araştırmacılar başka bir çalışmalarında (69) duktoskopi yardımlı mikrodokektomili (n=95) ve standart santral kanal eksizyonu (n=140) uyguladıkları hastaları karşılaştırmışlardır. Preoperative duktografide mikrodokektomili grupta 56 hastanın 43'ünde (77%) ve santral duktus eksizyonlu 92 hastanın 74'ünde (80%) duktal anomali saptanmıştır. Patolojik incelemede ADH veya LKİS oranları 2 grup arasında eşit bulunurken (sırasıyla; %9 vs %10), mikrodokektomili grupta sadece 3 hastada (%3) ve santral duktus grubunda 12 hastada (%9) kanser saptanmıştır (p=0.03). Ancak, santral duktus grubunda lakrimal prob rehberli cerrahi girişimler veya mamografik anormallikler nedeniyle telle işaretleme yapılmış hastalar da bulunmaktadır. Santral duktus eksizyonu uygulanan ve kanser saptanan 12 hastanın 3'ünde mamografik şüpheli bulgular, 5 duktografik anormallik ve 2 hastada duktoskopide proksimal duktusta striktür bulunmuştur. Bu yüzden bu çalışmada standart kör santral duktus eksizyonu uygulamanın altta yatan patolojiyi aydınlatmaktaki rolü açısından bir kıyaslama sağlıklı yapılamamıştır.

Dooley ve ark (70) tarafından yapılan bir çalışmada ise, kanlı meme başı akıntısıyla başvuran 27 hastada rutin yapılan duktoskopide akıntıya sebep olan patolojik lezyonların yaygınlığı klasik kör yapılan retroareoler eksizyondan daha geniş bulunmuştur. Çoğu lezyon meme başı orifisinden itibaren 3 cm içinde bulunmaktadır. Ancak bir kısım hastada lezyonlar diğer radyolojik görüntüleme teknikleri normal olan malign bir lezyon da dahil olmak üzere meme başından 7,5 cm derinliğe dek uzanmaktadır. Moncrief ve ark (71) patolojik meme başı akıntılı 117 hasta içeren retrospektif çalışmada hastalara ya konvensiyonel duktoskopisiz santral duktus eksizyonu ya da duktoskopi rehberliğinde duktus eksizyonu uygulamıştır. Bu seride duktoskopi grubunda 59 hastadan 22'sinde (%37,3) meme başından >5 cm uzaklıkta lezyonlar tespit edilirken, bu oran konvensiyonel grupta ise 17 hastadan sadece bir hastadadır (%5,9). Benzer şekilde Fischer ve ark'nın yaptığı çalışmada (72), 121 patolojik meme başı akıntılı hastaya duktoskopi ve duktoskopi eşliğinde duktus eksizyonu uygulanmıştır. Patolojik olarak 64 hastada papilloma (%53), 48 hastada duktal ektazi ve benzeri benign lezyonlar

(%40) ve 7 hastada DKİS (%6) saptanmıştır. Duktoskopi ile saptanan ve cerrahi eksize edilen DKİS lezyonlarının yaygınlığı <1 cm- 10 cm'e dek değişmektedir (medyan 3 cm).

Teknolojik ilerlemeler ile birlikte, Almanya'da gastrointestinal cerrahiden uyarlanan veya yeni geliştirilen mikrocerrahi aletlerden faydalanılarak iç çapı 0,8 mm'ye dek çalışma kanalı olan duktoskoplar geliştirilmiştir. İntervensiyonel duktoskoplar çeşitli mikroaletlerin de yardımıyla sayısız terapötik işlemde kullanılabilmektedir. Bunlar arasında 0,4 mm çaplı biyopsi fırçasıyla şüpheli lezyonlardan sitolojik biyopsi yapılması (62) veya intraduktal papillomların endoskopik biyopsiyle (74) veya endobasketle direkt görüntüleme eşliğinde çıkarılması (75, 76) sayılabilir (Şekil 3.6A). Ayrıca, duktoskop yardımıyla cerrahi olarak eksize edilecek intraduktal lezyonları işaretleme amaçlı 0,4 mm'lik ince tel veya 00-poliprolen ip kullanılabilir ve/veya çalışma kanalından isosulfan mavisini veya metilen mavi enjekte edilebilir (75-79) (Şekil 3.6B). Matsunagas'ın çalışmasında (73), intraduktal lezyonların tanısında duktoskopik biyopsiden yararlanılmış ve meme başı akıntısı olan 107 hastada toplam 197 papillom ve 27 hastada da toplam 30 duktal kanser saptanmıştır. Bu biyopsi yöntemi, intraduktal papillomlu 70 hastadan toplam 75 papillomun total eksize edilmesi sonucu 54 hastada (%77) terapötik etki göstermiş ve 3 yılı aşan takip süresince meme başı akıntısı görülmemiştir. Benzer şekilde Bender ve ark (75) soliter papillomu olan 26 hastanın 22'sinde (%85) endobasket yardımıyla endoskopik papillektomiye başarıyla gerçekleştirmişler ve bu işlem sonrası meme başı akıntısı tüm hastalarda kesilmiştir (Şekil 6a-f). Bu çalışmada 22 papillomdan 18 ince saplı olanı total eksize edilmiş, geri kalan 4 papillom ise lezyonun tabanından itibaren 1/3'ünden azı kalacak şekilde tama yakın kısmi eksize edilmiştir. Soliter papillomların total eksize edilememesi sebepleri arasında duktusun keskin açılma göstermesi, sesil polipoid lezyonlar ve duktoskopiye kanüle edilemeyen dar duktus ve endobasketin teknik olarak açılmaması sayılabilir. Bu nedenle, daha çok total olarak eksize edilebilen pedinküllü soliter papillomların duktoskopik papillektomiyle efektif tedavi edilebileceği düşünülmektedir. Sesil papillom veya multipl papillomatosis veya total eksize edilemeyen ve klinik, radyolojik veya patolojik şüpheli bulgular bulunan soliter papillomlar ancak duktoskopi rehberliğinde lezyonların 00-poliprolen ip ve/veya mavi boya ile işaretleme sonucu ilgili duktusun eksizyonu ile cerrahi olarak çıkarılmalıdır (75, 76). Randomize prospektif bir çalışmada, duktoskopik metilen mavisini işaretleme (n=28) ile duktoskopik telle işaretleme karşılaştırılmıştır. Sonuçta telle işaretlemenin mavi boyaya kıyasla daha kısa ameliyat süresinde, daha ufak insizyonla ve daha ufak cerrahi spesimen çıkarılma olasılığını

artırdığı ortaya konmuştur. Günümüzde meme duktoskopisi minyatür endoskopik aletlerin de gelişmesiyle meme hastalıklarıyla uğraşan uzmanlarca gittikçe artan sıklıkla kullanılmaktadır.

Cerrahi girişim gerektirmeyen duktoskopik papillomektomilerin yanı sıra, ultrasonografide görülen intraduktal lezyonların tanı ve tedavisi ultrasonografi rehberliğinde yapılan perkutan vakum biyopsileri ile yapılabilir (80-83). Torres-Tabanera'nın çalışmasında (82), duktografi ile 63 hastada toplam 67 intraduktal lezyon saptanmış ve patolojik olarak toplam 71 lezyon (%94) tespit edilmiştir. Bu lezyonların ultrasonografideki ortalama büyüklüğü 7,4 mm'dir (2–26 mm). 45 lezyonda (%63) perkütan eksizyon gerçekleştirilirken kalan 26 lezyonda cerrahi girişim uygulanmıştır. Histopatolojik olarak biyopsi yapılan 45 lezyonun 30'unda intraduktal papillom, 11'inde papillomatöz projeksiyonlu dilate duktus, 3 hastada duktal ektazi ve 1 hastada nonspesifik selim lezyon saptanmıştır. Perkütan biyopsili vakalardan 41'inde total eksizyon yapılmış ve meme başı akıntısı 39 hastada (%95) kesilmiştir. Chang ve ark'nın yaptığı çalışmada (83), 25'i (%69) papillom saptanan ve meme başı akıntısı nedeniyle opere edilen 36 hastanın lezyonlarına ultrason altında vakum biyopsi uygulanmış ve 2 yıllık takipte ancak %69 hastada meme başı akıntısının kesildiği gözlemlenmiştir. Bu yüzden meme başı akıntısının tedavisinde ultrasonografi altında vakum biyopsisinin yeri sınırlıdır.

Reiner ve ark (84) da patolojik meme başı akıntısı olan ve duktografik olarak intraduktal lezyon tespit edilen 18 hastada duktografi rehberli stereotaktik vakum biyopsi ve bunu takiben cerrahi uygulamıştır. Vakum biyopsi ve cerrahi sonrası patolojiler karşılaştırıldığında cerrahi sonrası histopatoloji 9 hastada uyumlu gelirken (%50), vakum biyopsinin kanseri (DKİS ve invazif kanser) saptamada duyarlılığı %64,3'tür (9/14). Bu çalışmada gözden kaçan lezyonlar nedeniyle, meme başı akıntısı olan ve duktografik anormallikleri olan hastalarda cerrahinin altın standart olduğu vurgulanmıştır.

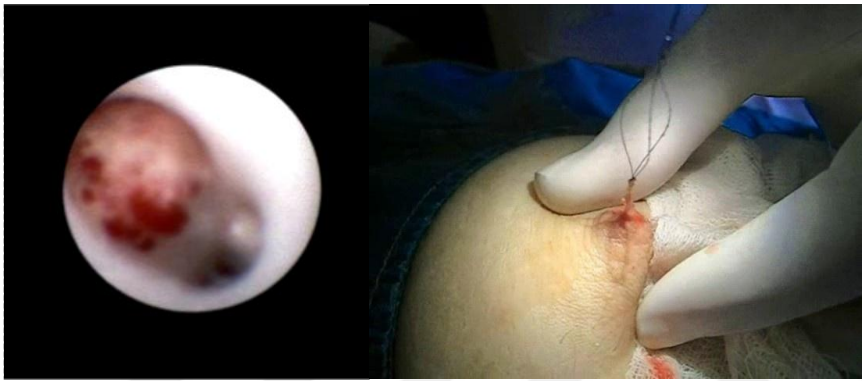
Bilateral, çok kanallı, kanlı olmayan ve yeşil veya süt renginde selim özellikler taşıyan meme başı akıntısı olan hastalarda endokrinolojik ve farmakolojik nedenler ekarte edilince idiyopatik olduğu düşünülse de meme başı akıntısı hastayı rahatsız edecek düzeyde ise santral duktus eksizyonu gibi bir cerrahi işlem düşünülebilir (24). Aksine spontan, tek kanal veya kanlı meme başı akıntısı gibi patolojik meme başı akıntısı özellikleri taşıyan hastalarda fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ve akıntı sitolojisinde normal bulgular saptanırsa ve akıntı miktarı ve sıklığı klinik olarak hastayı rahatsız etmeyecek düzeyde ise bu tür hastalar meme başı akıntısı kendi kendine kesilinceye kadar selim meme başı akıntısı gibi yakın

gözlemle takip edilebilir (28) (Şekil 8.1). Duktografi, duktoskopi ve MRI gibi ileri tetkikler ise sürekli yoğun kanlı ve spontan tek kanal meme başı akıntısı olan şüpheli hastalarda öncelikle düşünülmelidir. MRI ve duktografi veya duktoskopide patolojik bir bulgu yoksa cerrahi girişimi (santral duktus eksizyonu) yapmanın veya yapmamanın fayda ve zararları hastayla dikkatli bir şekilde tartışılmalıdır.

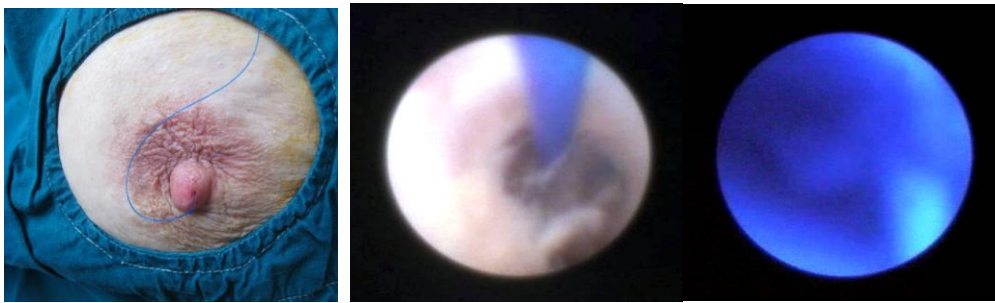
Benzer yaklaşımlar başka araştırmacılar tarafından da önerilmiştir (27, 54, 85). Carty ve ark (27) tek taraflı meme başı akıntısı olup normal fizik muayene, görüntüleme (MMG ve USG) ve akıntı sitolojisi bulgusu olan hastaları periyodik olarak takip etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda 56 hastanın sadece 17'sinde cerrahi girişim gerekmiştir. Meme başı akıntısı bu hastaların çoğunda kendiliğinden kesilmiş ve en az 5 yıllık takip boyunca bu hastaların hiçbirinde kanser gelişmemiştir. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nde (54), 306 hasta şüpheli meme başı akıntısıyla başvurmuş ve 142 hasta (%41) fizik muayene ve MMG&USG'da normal bulgular saptanması üzerine medyan 6,3 ay (0–124 ay) takip edilmiştir. Cerrahi girişim yapılmayan bu gruptaki 85 hasta kanlı olmayan, çok kanallı veya premenapozal hasta olma veya akıntının az miktarda olması veya kendiliğinden kesilmesi gibi klinik olarak selim meme başı akıntısı düşündüren özellikler olması nedeniyle ileri tetkik istenmeden takip edilmiştir. Geri kalan hastalarda ise MRI ve/veya duktografi istenmiştir. İleri tetkik istenmeyen hasta grubundaki bir hastada 102 ay sonra kanser saptanmıştır. Sabel ve ark (86) tarafından yeni yapılan bir çalışmada meme başı akıntısıyla başvuran 175 hastadan 142'si şüpheli meme başı akıntısı tanısıyla opere edilmiş ve duktus eksizyonu uygulanmıştır. Opere edilenlerden 7'sinde (%5) ise kanser saptanmıştır. Kanser saptanan hastaların çoğunda ya USG ya da MMG'de anormallikler mevcuttu. Klinik ve radyolojik bulguları normal bulunan 23 hasta cerrahi girişim yerine ortalama 3,3 yıl yakın takip edilmiştir. Bu hastaların hiçbirinde bu süreç zarfında kanser gelişmemiştir. Khan ve ark (87) ise patolojik meme başı akıntısıyla 59 hastaya muayenehane şartlarında duktoskopi yapmışlardır. Sadece papillomatöz lezyon saptanan olgulara (%71) spesifik duktus eksizyonu yapılmıştır. Diğer saptanan lezyonlar sırasıyla 6 hastada DKİS (%16) ve 2 olguda (5%) florid hiperplazidir. Normal duktoskopik bulgular nedeniyle gözlemlenen 21 hastada 4 yıllık takip süresince malignite gelişmemiştir. Bu sonuçlar muayenehane şartlarında yapılan duktoskopinin cerrahi gerektiren veya normalse gözlem altında tutulabilecek hastaları ayırt etmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, standart değerlendirmede normal bulgular saptanan hastalar cerrahi tedavi yapılmadan 3-6 aylık aralarla takip edilir. Bu süreç içinde patolojik meme başı akıntısı olan hastalardan akıntısı kesilmeyenlerde duktografi veya duktoskopi ve MRI gibi ileri tekniklere başvurulur. Tüm bu ileri incelemelerde de normal bulgular saptanırsa klinik şüpheli bulguları olan hastalarda maligniteyi ekarte etmek için santral duktus eksizyonu altın standarttır.

A



B



Şekil 3.6. A) Soliter papillomlu kanlı meme başı akıntılı bir hastada duktoskopik papillektomi, B) Duktoskopi-yardımlı duktus eksizyonu için duktoskopun çalışma kanalından sırasıyla soldan sağa: prolene ip geçirilerek, ve/veya mavi boya enjekte edilerek eksize edilecek patolojik duktusla beraber ilgili intraduktal lezyonlar işaretlenir. (Doç. Dr. Ömer Bender'in izniyle alınmıştır.).

Tablo 3.3. Patolojik meme başı akıntısının sebepleri (n=94) (21)

İntraduktal papillom (66%)
Meme kanseri (20,2%)
invazif kanser 53%
intraduktal karsinom 47%
LKİS (1,1%)
ADH (1,1%)
Duktal ektazi (4,3%)
Selim proliferatif hastalık (3,2%)
Fibrokistik değişiklikler (3,2%)

3.4. MEME DUKTOSKOPİSİNİN (MD) GELİŞİMİ VE ENDİKASYONLARI

3.4.1. Duktoskopinin Gelişimi

MD meme içi duktal intralüminal büyümeleri ve in vivo olarak meme duktus sistemlerinin dallanma yapısının haritalamasını sağlayan bir cerrahi araçtır. MD meme kanal epitelinin direkt görüntülenmesini sağlayan benign ve malign meme lezyonlarının daha doğru teşhis edilmesi potansiyeline sahip olan yeni bir tekniktir (87). 1991 yılında Makita ve arkadaşları tarafından 1.25 mm dış çapa sahip rijit bir endoskop olarak patolojik meme başı akıntısında tanı amaçlı kullanıldı (88). Daha sonra, Okazaki ve arkadaşları Fujikura Şirketi (Tokyo, Japonya) ile işbirliği içinde, 0,45 mm çaplı silikon fiberoptik endoskopu meme fiberoptik duktoskopi sistemi olarak geliştirdi (89). Bu sistem doğrudan kanal boşluklarını ve kanal duvarlarını görmeyi mümkün kılmıştır. Toplayıcı meme kanalları meme başının ucuna açılırlar. Laktifer sinüslerden kaynaklanan geniş kanallar meme ucunun yakınında ya da içindedir. Skopi çapının küçülmesiyle duktoskopideki gelişmeler hız kazanmıştır. Tanı amaçlı kullanılmakta olan bazı endoskopların dış çapı 0,55-0,90 mm arası inceliktedir. Son nesil mikroendoskoplarda mükemmel fiberoptikler kullanılmakta ve çalışma kanallı olup dış çapları 0,9- 1,2 mm arasında değişmektedir (89,90). Bu tip endoskoplar görüntüyü 60 kat büyüterek cerrahların küçük lezyonları çıkarmalarını sağlamaktadır.

Meme başından duktus sistemine giriş sağlanabilmektedir. Başlangıçta inceden kalına doğru Bowmann lakrimal dilatatörleri kullanılmaktaydı. Bu, zaman alan ve dikkatli yapılması gereken bir süreçti. Meme başındaki duktusların çapı, duktus anatomisi ve ostiumların lokalizasyonları konusunda bilgiler arttıkça yeni mikrodilatatörler geliştirildi. Meme başının uygun problemlerle dilatasyonunu takiben endoskop duktal aralıktan içeriye yönlendirilir. Salin solüsyonu enjekte edilerek çalışılan duktusun genişletilmesi ve intraduktal boşlukta net görüntü elde edilmesi sağlanır. Optik görüntüleme ve endoskopik sistem meme dokusunu 60 kez büyütebilmektedir. Bu prosedür muayenehane şartlarında lokal anestezi altında uygulanabilir (89,90).

3.4.2. Endoskopik Bulgular

Duktoskopi öncelikle patolojik meme başı akıntılarında kullanılmıştır. Günümüz endikasyonları Tablo 3.4 'te özetlenmiştir. 2001 yılında Japon Meme Duktoskopi Derneği tarafından yapılan sınıflandırmada endoskopik görünümüne göre lezyonlar polipoid,

superfisiyal ve kombine olarak 3' e ayrılır. Polipoid tip de kendi içerisinde soliter ve multiple olarak 2'ye ayrılır. Makita ve ark. endoskopik sınıflama ile histolojik tanı arasındaki ilişkiyi incelemek açısından 129 patolojik meme başı akıntılı hastayı sorguladılar (88). Polipoid soliter tipin benign papiller lezyonlar, kombine veya superfisiyal lezyonların sıklıkla meme kanseri, polipoid multiple lezyonlarınsa benign veya malign olabileceğini belirtmişlerdir. Matsunaga ve ark. hemisferik ve papiller şekillerin intraduktal papillomda ve düz çıkıntılı yassı (flat protrude) lezyonların ise kanserlerde daha sık görüldüğünü göstermişlerdir (13). Okazaki ve ark. 46 PMB akıntılı hastada dış çapları 0,8 ve 0,45 mm'lik iki fiberoptik skop kullanmışlardır (89). Yazarlara göre normal duktus parlak ve düzgün bulunurken, duktus duvarında düzensizlikler (beyaz ve kabarık) ise maligniteyi göstermiştir. İntraduktal papillomlar ise sarı renkli, kenarlarında hemorajiye sekonder kırmızlık olan intraduktal solid nodüller olarak raporlanmıştır. Shen ve ark. 92 hastada yürüttüğü çalışmada cerrahi ve duktoskopi bulguları arasında %83 konkordans saptanmıştır (57). Bunun yanı sıra Japon Meme Duktoskopi derneğinin yapmış olduğu sınıflama basit ve histolojik tanı ile ilişkilidir (91). Bu konuda ileride daha çok çalışmaların yapılması gerekmektedir.

3.4.3. Meme Başı Aspirat ve Duktal Lavaj Sitolojisi

Spontan meme başı akıntısının sitolojik muayenesinin düşük tanı değeri mevcuttur. Teknik kısıtlamalar, epitel hücre azlığı ve kanser-displastik hücre ayırımındaki zorluklardan kaynaklanmaktadır. 2000'lerde ABD'de duktal lavaja ilgi artmıştır. Meme başı aspirasyonu (%27) ile karşılaştırıldığında duktal lavajın (%78) sitolojik açıdan uygun duktal hücre örnekleri elde etmede daha başarılı olduğu görülmüştür.

Bazı araştırmacılar MD'yi duktal lavaj için kullanmışlardır. Pilot çalışmalarında Love ve ark. meme başı akıntısı olmayan meme kanserli 9 hastanın 5'inde duktal yıkama ile epitel hücreleri elde etmişlerdir (92). Her ne kadar tek başına meme kanser taramasında etkin olmasa da Sauter ve ark. duktoskopik sitoloji muayenesinin meme kanseri saptamada yerinin araştırılmasını önermişlerdir (93). Badve ve ark. 801 mastektomi spesmenini MD ve duktal lavajla inceleyerek bu yöntemlerin meme kanserini saptamada etkin olmadığını belirtmişlerdir (94).

Beechey-Newman ve ark. çalışma kanalından 380 mikronluk mikrofırça kullanarak sitolojik incelemenin duyarlılığını arttırmışlardır (90). Duktal lavajla karşılaştırıldığında mikrofırçanın papillom tanısını %18'den %87,5'e çıkardığı belirtilmiştir. Her ne kadar duktal yıkama ve mikrofırça yöntemi sitolojik incelemenin önemini arttırsa da çalışmanın

materyalleri benign papillom ve inflamasyonla sınırlı kalmıştır. Çalışmada meme kanserine ait veriler gösterilmemiştir.

İntraduktal lezyonların görüntülenmesinin eklenmesiyle endoskopik olarak elde edilen duktal lavajın basit meme başı akıntısı sitolojisinden daha doğru bilgi verdiği belirtilmiştir. PMB akıntılı 415 hastada yürütülen kohort çalışmada 166 hastada MD, intraduktal lezyonun görüntülenmesinde başarılı olmuştur (%40). Bu vakalarda duktoskopiye takiben yapılan duktal lavajdan sitoloji, meme başı akıntısından yapılan göre 100 kat daha anlamlı epitelyum hücresi kazandırmıştır (89).

MD eşliğinde intraduktal biyopsiler benign papiller lezyonların saptanmasında duyarlı olsa da malign lezyonlarda hala inefektiftir. Bunu sırasıyla şu 2 faktör etkilemiş olabilir: İlk olarak, meme kanserinde duktusdaki düz lezyonlardan biyopsi forsepsi ile uygun spesimen alınmasının zor olması. İkinci nedense meme kanserinin papillomlara oranla daha periferik meme duktuslarında yer alması olabilir. Dolayısıyla, MD ile daha derinde yer alan lezyonların yakalanmasında güçlük yaşanabilmektedir. Bu nedenle MD ile birlikte yapılan intraduktal biyopsi malign lezyonlardan örnek alınmasında daha az efektiftir. Bu problemi çözmeye yönelik yeni biyopsi forsepsleri ve daha ince MD iğneleri gerekmektedir.

3.4.4. MD ve Meme Kanseri

Meme kanserlerinin %85 veya daha fazlası duktusları döşeyen epitelyumdan kaynaklanmaktadır. Meme kanserlerinde intraduktal yaklaşımlar meme başı aspirasyonu, duktal lavaj ve duktoskopiyle ilgili yayınların artmasıyla gündeme gelmiştir. Shen ve ark MD ve duktal lavajı birlikte uyguladıkları PMB akıntılı hastaların 11'inde DKİS saptanmıştır. Bu hastaların 6 tanesinde mamografi ve fizik muayene negatif olarak raporlanmıştır (95).

Duktal lavaj, meme duktal sıvısının yeniden elde edilmesiyle sitolojik atipinin tespit edilebileceği minimal invaziv bir prosedürdür (Şekil 3.7). Her ne kadar duktal lavajın rolünü destekleyecek kanıtlar olmasa da yüksek riskli kadınlarda riski azaltmaya yönelik olarak birkaç merkezde düzenli olarak kullanılmaktadır (96) (Tablo 3.5). Açıkça lavaj sıvısında malign hücreler tespit edildiğinde, tanı mamografi, ultrasonografi ve/veya MRI ile doğrulanmaktadır. Eğer bu araştırmalarda malignite saptanmazsa duktal görüntüleme (duktografi veya MD) uygulanabilir. MD direkt duktusun görüntülenmesini ve daha fazla hücre elde edilmesini sağladığı için meme kanseri görüntülenmesinde duktal lavajı

tamamlamaktadır. Her ne kadar MD, meme kanserinin erken tanınmasında ve yüksek riskli kadınlarda proliferatif hastalığın genişliğinin saptanmasında etkili olsa da meme kanserinde görüntüleme ve risk azaltıcı stratejilerdeki potansiyel rolünün netleştirilmesi için prospektif klinik araştırmalar gerekmektedir (89,92,93).

MD sırasında yapılan transluminasyon duktus eksizyonu açısından kılavuz olarak kullanılmaktadır. Dooley ve ark. konvansiyonel görüntüleme teknikleriyle duktal hiperplazi, DKİS veya invaziv meme kanseri tanısı almış parsiyel mastektomi planlanan 55 kadında fleksibl fiberoptik endoskopi ile çalışma yapmışlardır. 55 hastanın 47'inde (%85,5) prosedür başarıyla tamamlandı ve hedef lezyon 47 vakanın 41'inde (%75) tanımlandı. Ayrıca 47 vakanın 21'inde (%45) preoperatif değerlendirmede tahmin edilenden daha geniş lezyonlar olduğu saptandı ve planlanandan daha geniş meme eksizyonları uygulandı. Dooley ve ark.'nın başka bir çalışmasında lumpektomi yaptığı bütün hastalarına rutin operatif endoskopi yapmıştır (70). 201 hastanın 150'sinde endoskopi yapılmış olup (%75) lumpektomilerde reeksizyon gereğini azaltmışlardır. Bu görüşlerin aksine, Kim ve ark.'nın invaziv ve insitu meme kanseri olan, 30 parsiyel mastektomi yapılmış olan hastanın incelenmesinde birçok intraduktal anomalinin rezeksiyon sınırlarında olabildiği belirtilmiştir (97). Bu nedenle, intraoperatif MD'nin yararlarının kısıtlı olduğu söylenmiştir. MD'nin meme koruyucu cerrahiye yol gösterebileceği ve özellikle DKİS hastalarında reeksizyon oranlarını düşürebileceği yönünde randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

3.4.5. MD İçin Gelecek Konular

MD sistemlerinde kanser saptanması için daha kullanışlı olan spesifik ışık kullanılmaktadır. Minyatür şarj eşlikli cihazların kullanımı intraduktal lezyonların daha net görülmesini sağlayabilir. Vital mikroskobun çubuk tip objektif lensle değiştirilmesi durumunda intraduktal lezyonların 100 kat daha görülebilirliği artırılabilir (98). Meme duktusları bu teknolojilerin adaptasyonu için en uygun organdır. Yeni jenerasyon mikroendoskoplarla daha periferik duktusların muayenesi sağlanabilmektedir. Biyopsi kitindeki gelişmeler uygun mikrobiyopsilerin alınabilmesini sağlaması ve benign patolojilere bağlı patolojik meme başı akıntılı hastalarda gereksiz duktus eksizyonunu önlemesi nedeniyle yüksek riskli kadınlarda meme kanseri görüntülenmesinde değerini artırmaktadır. İntraduktal biyopsiler duktoskopi rehberliğinde gönderilen biyopsi bıçakları yardımıyla yapılmaktadır. Her ne kadar teknik etkili de olsa direk görüntüleme altında biyopsi yapılamamaktadır. Meme cerrahları ve üreticilerin birlikte çalışması ile direk görüntüleme altında biyopsi teknikleri

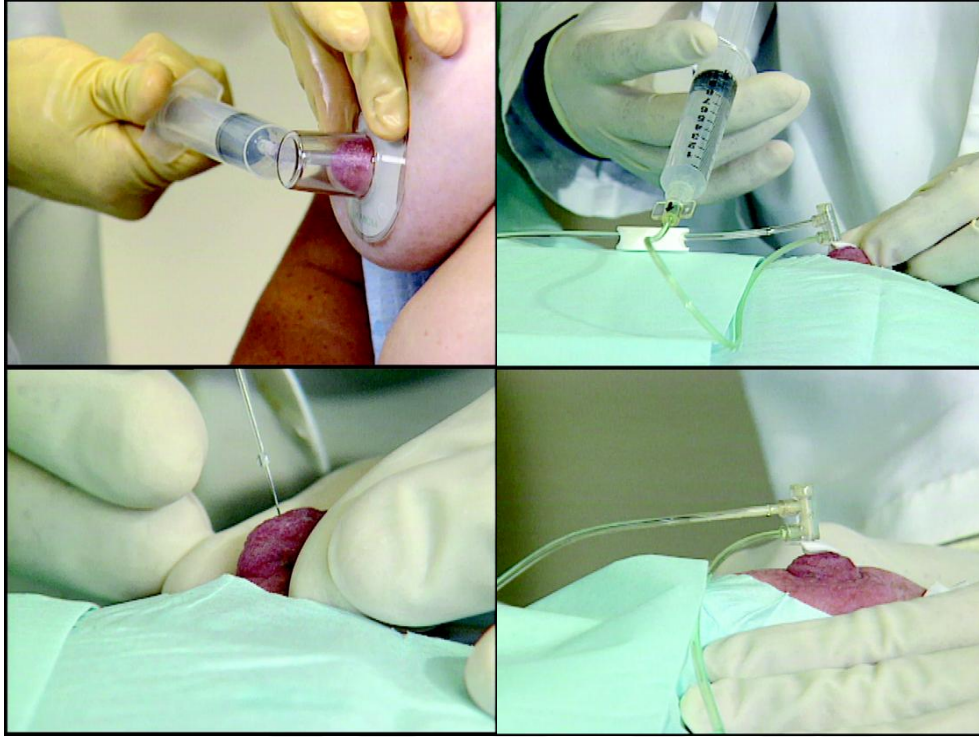
geliştirilmelidir. MD okült duktal patoloji ve anormal alanlardan duktal lavaja izin vermektedir. Bu teknik moleküler ve genetik markerlarla kombine edilebilmektedir (99,100). Meme kanseri taramasında ve risk azaltıcı stratejileri belirlemede ve meme koruyucu cerrahiye ek olarak MD'nin rolünü değerlendiren prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

MD hastaları körlmesine yapılan subareolar eksizyon nedeniyle geniş doku eksizyonundan korur. Bu özellikle duktoskopi rehberliğinde cerrahi emzirecek anne adayları ve subareolar bölgenin dışındaki malign lezyonları tespit etme açısından önemlidir. Gelecekte, intraduktal lezyonların endoskopik eksizyonundan önce endoskopik snare'lerin geliştirilmesi, intraduktal lezyonların radyofrekans ile ablasyonu patolojik meme başı akıntısına yol açan meme lezyonlarının geleneksel açık cerrahi ile çıkarılmasının yerine geçebilir .

Tablo 3.4. Duktoskopinin Endikasyonları

Patolojik meme başı akıntısında tanı
Patolojik meme başı akıntısında sebep olan lezyonun doğru lokalizasyonu ve intraoperatif lezyonun saptanmasında kılavuzluk
Duktoskopi eşliğinde intraduktal lezyonların eksizyonu (duktoskopik papillektomi)
Duktoskopi eşliğinde duktal lavaj: meme başı akıntı sitolojisinden daha duyarlı?
Riskli hastada yapılan duktoskopik duktal lavajla hastada riskin değerlendirilmesi
Meme kanseri cerrahisinde lumpektomilerde temiz cerrahi sınır elde etmede rehber olarak kullanma

Şekil 3.7. Duktal Lavaj Prosedürü



Tablo 3.5. Duktal Lavaj Bulgusuna göre klinik yaklaşım algoritminde konsensus (Prof. Dr. HM Kuerer'in (MD Anderson Cancer Center, Tx, USA) izniyle kullanılmıştır.)

Benign	DL 1-3 yıl içinde tekrarlanır.
Hafif Atipi	Tamoksifen ve ya başka kemopreventif çalışmalar tartışılır ve 6-12 ay içinde DL tekrarlanır.
Ağır Atipi	DL tekrarlanır ve duktogram ,MRİ ve duktoskopi yapılır ve radyolojik anormal bir bulgu saptanırsa biopsi yapılır.Tamoksifen başlanmasıve ya başka kemopreventif ilaçlar önerilir.DL 3 ay içinde tekrarlanır.
Malign	DL tekrarlanır ve duktogram ,MRİ ve ya duktoskopi yapılır ve radyolojik anormal bir bulgu saptanırsa biopsi yapılır.Gerekirse cerrahi eksizyon ve ya eksplorasyon yapılabilir.Tamoksifen başlanması veya başka kemopreventif ilaçlar önerilir.DL 3 ay içerisinde tekrarlanır.
Yetersiz	DL tekrar edilir.Tekrar yetersiz gelirse ,1-3 yıl takip edilir.

O'Shaughnessy JA et al. Ductal lavage and the clinical management of women at high risk for breast carcinoma: A commentary. *Cancer* 2002;94(2):292-8'dan uyarlanmıştır.)

4. AMAÇLAR:

ANA AMAÇLAR:

- 1) PMB akıntılarının tanısında duktoskopinin tanıda ultrason, mamografi, manyetik rezonans görüntüleme ve galaktografi gibi diğer görüntüleme tekniklerine göre spesifik intraduktal lezyonların tespit edilmesi yönünden etkinliğini araştırmak,
- 2) PMB akıntılarıyla başvuran hastaların hangi klinik kriterlere göre cerrahi girişim uygulanmadan izlenebileceğini ve bunda duktoskopinin yerini 5 yıllık gözlemle akıntı nüksü ve kanser riski açısından ortaya koymak,
- 3) PMB akıntılarıyla başvuran hangi hastalarda hangi klinik kriterlere göre cerrahi girişim uygulanması gerektiğini spesifik patolojik lezyon elde etme açısından araştırmak ve bu kriterler arasında duktoskopinin rolünü belirlemek.

ALT AMAÇLAR:

- 1) PMB akıntılı hastalarda meme operasyonu esnasında duktoskopi kullanımının etkinliğini spesifik patolojik lezyon elde etme açısından araştırmak,
- 2) Duktoskopi esnasında alınan duktal lavajın duyarlılığını araştırmak.

5. HASTA VE METOD

5.1. ÇALIŞMAYA ALINMA VE ALINMAMA KRİTERLERİ

PMB akıntısı nedeniyle kliniğimize başvuran hastalar duktoskopi gerekliliği açısından değerlendirildi. Sırasıyla ilgili veriler her hasta için toplandı: Yaş, aynı taraf veya karşı taraf meme kanseri öyküsü, birinci veya ikinci derece yakınlarında meme kanseri öyküsü, meme başı akıntısı klinik özellikleri (tek kanal veya birden fazla kanal; tek veya çift taraflı, rengi (seröz, kanlı, serohemorajik, kahverengi, yeşil, sarı, sütü), kendiliğinden mi, yoksa sıkarak mı geldiği ve akıntının ne kadar süredir devam ettiği, memesinde kendisinin hissettiği bir kitle olup olmadığı. Hastalara; meme başı akıntısı oluşmadan önce meme salgısını arttırarak meme başı akıntısına neden olabilecek başka bir ilaç alıp almadıkları soruldu ve bu tip ilaç alanlar çalışma dışı bırakıldı. Bilateral yeşil veya sütü akıntılı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Fizik muayene bulgusunda ele gelen >1 cm malign kitle bulgusu olan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Ayrıca görüntüleme çalışmalarındaki bulgular ve meme başından yapılan yayma sitolojik incelemelerin sonuçları kaydedildi ve meme başı akıntısının klinik özellikleri ve diğer görüntüleme ve sitolojik tetkiklerin sonuçlarının hepsi beraber değerlendirilerek akıntı klinik “benign” ve klinik “patolojik” olarak vasıflandırıldı. Klinik olarak PMB akıntısı saptanan hastalardan genelde ultrason ve mamografide akıntıya sebep olabilecek belirgin lezyon saptanamayan hastalar ile ultrasonografide veya başka bir görüntüleme bulgusu olarak intraduktal şüpheli bir lezyon şüphesi olan ancak kesin tanı konamamış hastalara duktoskopi endikasyonu konuldu.

Klinik benign grubundaki hastalar bu çalışmaya alınmadı ve cerrahi müdahale olmadan konservatif takip edildi. Klinik benign meme başı akıntısı olan hastalar meme başı akıntısı şikayeti sonlanana kadar 6 ayda bir klinik muayene ve ultrasonografi ile ve yıllık olarak da fizik muayene ve MMG&USG ile gözlemlendi. Bu gruptaki hastalara özellikle meme başıyla oynayarak sıkarak akıntıyı indüklememeleri konusunda önerilerde bulunuldu.

5.2. Radyolojik Yöntemler

Meme başı akıntısıyla başvuran tüm hastalara USG çekildi. 35 yaşın üzerindeki hastalara bilateral MMG tetkiki (n=45) yapıldı. Mamografisi dens olan veya MMG veya USG’de bir patoloji saptanamayan bazı hastalara da kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (n=18) çekildi. Mamografide PMA olan tarafta BIRADS IV/V mikrokalsifikasyon, anormal yapısal distorsiyon, asimetrik dansite artışı ve meme duktal

kanallarının aşırı dilatasyonu/duktal ektazi gibi bulguların varlığı mammografik patolojik bulgular olarak kaydedildi. Ultrasonda retroareoler intraduktal şüpheli bir kitle veya duktal dilatasyon varlığı patolojik bulgu kabul edildi. Mamografisi dens olan veya mamografi veya ultrasonda PMB akıntısını açıklayacak patolojik bir bulgu saptanamayan bazı hastalara (n=18) hekim tercihi olarak kontrastlı MRG çektilirdi. Retroareoler patolojik kontrast tutulumu veya intraduktal papillom varlığı gibi bulgular da patolojik MRG bulguları olarak kabul edilmiştir.

Benzer şekilde mamografi veya ultrasonda PMB akıntısını açıklayacak patolojik bir bulgu saptanamayan bazı hastalara da (n=2) hekim tercihi olarak duktografi yaptırıldı. Duktografi (n=2) patolojik akıntının geldiği kanalın kanülasyonunu takiben duktografi kateterinden 0.5 -1,5cc suda çözünür kontrast maddenin (Cysto-Conray 60%; Mallinckrodt Inc., St Louis, MO) verilmesini takiben kraniokaudal ve mediolateral mamografilerinin çekilmesiyle gerçekleştirildi. Patolojinin gerekliliğine göre ek oblik veya magnifikasyon radiografileri de çekilmiştir. Patolojik olarak kabul edilen duktografik bulgular sırasıyla şunlardır: doluş defekti, doluş defekti ve duktal dilatasyon, ani kesilme, duktal daralma, duktal düzensizlikler, multiple doluş defekti ve dilatasyon bulguları ve duktal ektazi&dilatasyon.

5.3. Sitolojik Tetkikler

Hekim tercihine göre meme başı akıntı sitolojisi 30 olgudan (%53) istenmiştir. Benzer şekilde başarılı gerçekleştirilen 55 duktoskopinin 19'undan duktal lavaj gönderilmiştir. Meme başı akıntı ve duktal lavaj sitolojisinde papiller, atipik, şüpheli veya malign içeren hücrelerin varlığı ise patolojik olarak sınıflandırılmıştır. Aselüler, duktal hücreleri, köpük hücreleri, inflamatuvar hücreler ve kan elemanları varlığı benign bulgular olarak kabul edilmiştir.

5.4. Cihaz ve Teknik

Ocak 2008 ve Ekim 2014 arasında kliniğimize PMB akıntısı olan hastalardan 54 hastada 57 memeye duktoskopi uygulandı. Çalışmayla ilgili lokal etik kurul izni alındı. Tüm hastalar yapılan işlemle ilgili bilgilendirilerek onam alındı.

Duktoskopide 0.9 mm çaplı, 0.2 mm çalışma kanallı, 6000 pixel LaDuScope-T flex (Polydiagnost GmbH, Pfaffenhofen, Germany) 60X büyütme optik sistemi kullanıldı (Şekil 5.1). Tüm işlemler ameliyathanede, steril şartlarda lokal anestezi altında yapıldı. Meme başının uygun dilatatörlerle (örn.Bowmann'ın lakrimal dilatatörleri) dilatasyonunu takiben endoskop duktal aralıktan içeriye yönlendirilir. Serum fizyolojik solüsyonu enjekte edilerek

çalışılan duktusun genişletilmesi ve intraduktal boşlukta net görüntü elde edilmesi sağlanır. İşlem sırasında duktoskopi eşliğinde 19 olguya (%35) duktal lavaj uygulandı.



A

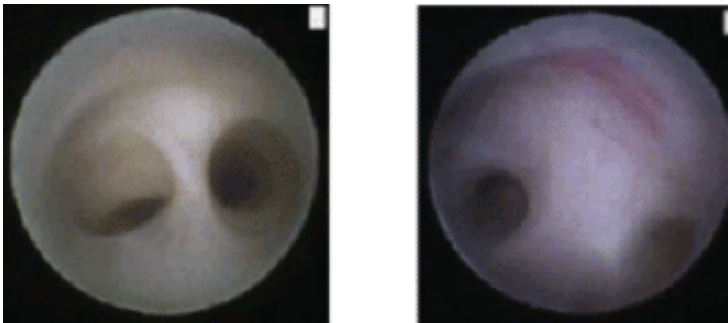
Şekil 5.1 Duktoskop: A) SOLEX lümen dilatatörü ile duktus kanülasyonu, B) LaDuScope T-flex, C) Peroperatif duktoskopide duktal lavaj uygulanması D) Normal duktuslar ve duktus duvarında eritematöz leke



B



C



D

5.5. Preoperatif Biyopsi ve Cerrahi Girişimler

PMB akıntılı ve duktoskopi planlanan hastadan görüntüleme tekniklerinde saptanan patolojik lezyonlar nedeniyle tanı amaçlı 3 hastaya USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Bir hastaya ise, intraduktal papillom ön tanısıyla (Şekil 6.1A) USG eşliğinde lokal anesteziye stereotaktik biyopsi aleti BLES ile (Breast Lesion Excision System) (Intact Medical, Natick, MA) perkütan kitle eksizyonu uygulanmıştır.

Çalışmadaki 30 (%53) olgu radyolojik, sitolojik ve duktoskopik incelemeler sonucunda cerrahi girişime karar verilerek opere edilmiştir. Eğer MMG veya USG'de subareoler PMB akıntısına sebep verecek bir lezyon tespit edildiyse, bu görüntüleme teknikleri altında telle veya cilt yüzeyinden kalemle işaretlenerek lezyon lokalize edilerek operasyon gerçekleştirilmiştir. Sekiz olguya (%27) ise peroperatif duktoskopi eşliğinde subareolar eksizyon yapılmıştır. Bu 8 vakadan birisinde aynı zamanda patolojik akıntı gelen kanaldan gönderilen prolenle patolojik duktus işaretlenerek retroareoler eksizyon yapılmıştır. Bu vakada patolojik lezyon olan intraduktal papillomun periferik yerleşimli ve meme başına 8 cm uzaklıkta olduğu duktoskopik olarak tespit edilmiştir. Diğer hastalara ise daha önce duktoskopide tespit edilen lezyonun konumuna göre santral duktusa yakın yerleşimli lezyonlar olmaları nedeniyle işaretleme yapılmadan körlemesine santral duktus eksizyonu uygulanmıştır.

5.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 17 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS, Inc, Chicago, IL) istatistiksel yazılım programı kullanılarak yapılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik analizlerde Fisher testi kullanıldı ve iki-yönlü analizler gözönüne alındı. Anlamlı bulunan faktörler lojistik regresyon analizlerinde değerlendirildi. PMB akıntısına sebep olan spesifik lezyon olarak intraduktal papillom&papillomatozis, intraduktal karsinom, invazif karsinom ve diğer papiller lezyonlar kabul edilirse, spesifik lezyon teşhisi için tanıda kullanılan mamografi, ultrasonografi, sitoloji, ve duktoskopi gibi yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri ayrıca hesaplanmıştır.

6. BULGULAR

PMB akıntısı nedeniyle çalışmaya alınan 54 hasta incelenmiştir. Hastalardan 52'si kadın, 2'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması 46'dır (min-maks, 12-76). Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6.1 ve 6.2.'de gösterilmiştir. Hastaların 34'ü (%65) premenapozaldır. İki hastada daha önce geçirilmiş meme kanseri hikayesi mevcuttu. Kadın hastalardan 46'sı (%88,5) daha önce doğum yapmış ve 39 kadın hasta (%85) emzirmişti. Olguların hepsinde akıntı tek kanal, %93'ünde spontan, % 94'ünde tek taraf, %84'ünde ise rengi kanlı&seröz&serohemorajikti. Ortalama meme başı akıntı şikayeti süresi ise 4 aydır (min-maks, 1-120 ay). Retroareoler nodülasyon ise 3 hastada mevcut olup, olguların çoğunda (%95) fizik muayene bulguları normaldir.

Olguların hepsine USG, 45 olguya MMG, 18 olguya MRG ve 3 hastaya duktografi yapılmış ve tüm bulgular Tablo 6.3'de gösterilmiştir. Görüntüleme tekniklerinde saptanan patolojik lezyonlar nedeniyle tanı amaçlı 3 hastaya USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış ve 1 hastada adenozis saptanarak takip kararı alınırken, 1 hastada papiller lezyon saptanarak lezyon tellerle işaretlenerek opere edilmiş ve intraduktal papillom saptanmıştır. Malignite düşünülen başka bir hastada (Şekil 6.1B) yetersiz materyal gelmesi üzerine ise operasyon esnasında frozen yapılmış ve malignite saptanması üzerine sentinel lenf bezi biyopsisi (SLNB)&mastektomi uygulanmıştır. Bir hastaya ise, intraduktal papillom ön tanısıyla USG eşliğinde lokal anesteziye stereotaktik biyopsi aleti BLES ile (Breast Lesion Excision System) (Intact Medical, Natick, MA) perkütan kitle eksizyonu uygulanmıştır.

54 hastada 57 memeye duktoskopi girişiminde bulunulmuş; ancak 2 hastada (%2) sırasıyla dar kanal ve rüptür nedeniyle işlem devam ettirilememiştir. Diğer olgulara lokal anesteziye ameliyathane şartlarında duktoskopi uygulanmış ve elde edilen bulgular Tablo 6.4'de gösterilmiştir. Sıklıkla 15 olguda intraduktal papillom (Şekil 6.1C), 12 olguda normal bulgular (Şekil 6.1D), 11 olguda duktus içi debris ve 9 olguda duktal düzensizlik (Şekil 6.1D), 3 olguda malignite&DKİS düşündürecek bulgular (eritematöz yamalarla beraber duktal düzensizlik) saptanmıştır. Duktus içi debrisler bol serum fizyolojik ile irriye edilmesiyle eritilip yok edilmiştir. İntraduktal papillom ve DKİS düşündüren eritematöz yamalarla beraber duktal düzensizlikler saptanan olgulara ise cerrahi uygulanmıştır (Tablo 6.7).

57 meme başı akıntısı olgusundan 30'una cerrahi girişim uygulandı. 40 yaşın üzerinde olma (cerrahi (+); >40 yaş : %90 versus ≤40 yaş : %63, p=0,025) veya ultrasonografik patolojik bulgu (cerrahi (+); USG'de patolojik bulgu : %45 versus diğerleri : %8; p=0,005)

veya manyetik rezonans görüntüleme (cerrahi (+) MRG’de patolojik bulgu : %60 versus diğerleri : %12,5; $p= 0,066$) veya duktoskopide (duktoskopik patolojik bulgu: %70 versus benign duktoskopik bulgular : %32 ; $p= 0,007$) patolojik bulguları olan hastalara PMB akıntısı teşhis ve tedavisi için cerrahi girişim uygulanmıştır (Tablo 6.5.). İstatistiksel açıdan anlamlı faktörler lojistik regresyon analizinde değerlendirildiğinde, duktoskopik patoloji (RR=11,4; %95 GA 2,62-61) , ultrasonografik patoloji (RR= 30; %95 GA: 2.1-426) ve yaş >40 (RR=14; %95 GA: 2-97,2) olmak üzere her 3 faktör de birbirinden bağımsız olarak klinisyeni cerrahi girişime yönlendirmede anlamlı faktörler olarak bulunmuştur (Tablo 6.6.).

Cerrahi girişimler santral duktus eksizyonu (n=16) ve ultrason veya duktoskopi rehberliğinde spesifik duktus eksizyonlarını içermektedir (n=14) . Santral duktus eksizyonu sonucu frozen incelemede meme kanseri teşhisi konulmuş bir erkek hastaya mastektomi&SLNB (Tablo 6.7). 8 hastaya operasyon esnasında duktoskopi uygulanmış ve duktoskopi eşliğinde eksizyon gerçekleştirilmiştir.

Serimizde PMB akıntısına spesifik lezyonlar olarak intraduktal papillom&papillomatozis saptanma oranı %57, malignite saptanma oranı da %7 olmak üzere toplam %64 oranda spesifik bir patoloji saptanmıştır (Tablo 6.8). Diğer patolojiler ise duktal ektazi (n=8; %30), periduktal mastit (n=1; %4) ve fibrokistik değişiklikler gibi benign patolojilerdir (n=1; %4). Duktoskopik patolojik bulgu saptanan olgularda patoloji sonuçları daha çok papiller karsinom (n=1) (Şekil 6.2B), DKİS (n=1) ve intraduktal papillom&papillomatozis (n=14) gibi PMB akıntısı için spesifik lezyon daha fazla olarak bulundu (PMB akıntısı için spesifik lezyon (+), duktoskopik patoloji %78 versus duktoskopik benign bulgular : %14, $p=0,007$). Duktoskopik duktal eritematöz düzensizlikler saptanan olgularda DKİS ve DKİS&papiller karsinom tanısı konmuştur. Duktoskopik intraduktal papillom saptanan 15 olgunun 12’sinde (%80) histopatolojik intraduktal papillom bulunmuştur (Tablo 6.4). Duktoskopik debris saptanan 11 olgunun USG bulgularında yoğun içerik veya duktal ektazi gibi selim bulgular saptanmasına karşın ikisi opere edilmiş ve birinde intraduktal papillom ve diğerinde duktal ektazi saptanmıştır. Diğer olgularda debris irrigé edilerek eritilmiş ve kaybolması üzerine bu hastalar ameliyatsız klinik takip edilmiştir.

Lezyonların kendisi veya bulunduğu duktusun tellé veya radyolojik (USG) ve duktoskopik olarak lokalize edildiği ameliyatlara körlemesine santral duktus eksizyonu yapılan olgular karşılaştırıldığında her 2 grup arasında PMB akıntısı için spesifik lezyon elde etme açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (PMB akıntısı için spesifik lezyon (+), lokalizasyon çalışması (+) eksizyon: 9/16 (% 56,3) versus lokalizasyon çalışması (-) santral duktus eksizyonu: 9/14 (% 64); $p=0,722$).

Tanı yöntemleri arasında PMB akıntısı için spesifik patolojik lezyon saptanması açısından duktoskopinin duyarlılığı %93, bunu takiben MRG'nin %80 ve USG'nin ise %60'tır. Serimizde duktoskopinin duyarlılığı en yüksek bulunmuştur (Tablo 6.9). 15 intraduktal papillomun 7'sinde USG, duktoskopi ve patoloji birbiri ile korele iken, 3 olguda USG'de yoğun içerik saptanmasına karşın duktoskopide intraduktal papillom tanısı konulmuştur. Duktoskopik ve histopatolojik olarak intraduktal papillom (Şekil 6.1.) tanısı konulan 10 olgunun 3'ünde ultrasonografik olarak papillom saptanamamıştır (USG' nin yalancı negatifliği %30). Duktoskopik duvar düzensizliği ve malign düşünülen 2 olguda ise intraduktal papillom saptanmıştır. Duktografi sadece 3 hastaya uygulandığı için analiz edilmemiştir. Ancak 1 hastada intraduktal doluş defekti saptanmış ve operasyon sonucunda papiller karsinom& DKİS tespit edilmiştir (Şekil 6.2.A ve B). Gerek duktal lavaj gerekse sitolojinin duyarlılıkları çok düşük olup tanıda yardımcı değildir. Ancak selim olgularda negatif olması nedeniyle özgüllükleri yüksektir (Tablo 6.9 ve 6.10). Ayrıca sitolojisinde papiller hücre saptanan bir olgunun cerrahisinde intraduktal papillom saptanmıştır (Tablo 6.10). Yani patolojik geldiği durumlarda sitoloji anlamlı olabilmektedir.

Medyan takip süresi 55 ayda (min-maks, 3-67 ay), duktoskopide benign bulgular saptanan hastalara cerrahi girişim yapılmadı ve meme başı akıntısı kesilen bu olgular konservatif olarak takip edildi. Bu takip süresinde hastalarda meme başı akıntısı kesilmiş ve 6 aylık periyotlarla USG ve senelik periyotlarla MMG ile takip edilmiştir. Tüm radyolojik takiplerinde bu süre içinde meme kanseri de gelişmemiştir.

Opere edilen grupta ise 64 aylık izlemde 3 hastada (%11) PMB akıntısı nüks etmiştir (Tablo 6.11). Bir hastada öncelikle duktoskopi yapılmaksızın perkütan USG eşliğinde BLES ablasyonu ile lokal anesteziye intraduktal papillom eksizyonu yapılmıştı. Ancak 6. ayda kanlı meme başı akıntısı nüks etmiş ve hastaya uygulanan duktoskopide intraduktal papillom saptanması üzerine hastaya santral duktus eksizyonu uygulanmıştır. Diğer 2 hastada ise spesifik duktus eksizyonu sonrası PMB akıntısı en az 4 yıl sonra nüks etmiş ve tekrar tetkik edilmektedir.

Tablo 6.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Hasta Özellikleri	N=54
Medyan Yaş	46 (min-maks; 12-76)
Menapoz durumu	N=52 (Kadın hasta)
Premenapoz	34 (%65)
Postmenapoz	18 (%35)
Meme kanseri hikayesi	n=54
Var	2 (%4)
Yok	52 (%96)
Medyan meme başı akıntısı süresi (ay)	4 (min-maks; 1-120)
Daha önce doğum yapma (n=52)	
Var	46 (%88,5)
Yok	6 (%11,5)
Medyan doğum sayısı (min-maks)	3 (1-11)
Emzirme (n=46)	
Var	39 (%84,8)
Yok	7 (%15,2)
Toplam medyan emzirme süresi (ay)	12,5 ay (0-180)
Düşük/kürtaj (n=52)	
Var	28 (%54)
Yok	24 (%46)
Düşük (n=52)	
Var	15 (%36)
Yok	37 (%64)
Medyan düşük sayısı	1 (1-3)
Kürtaj (n=52):	
Var	24 (%46)
Yok	28 (%54)
Medyan kürtaj sayısı	1 (1-3)

Tablo 6.2. PMB Akıntılı Hastaların Klinik Özellikleri

Meme başı akıntı özellikleri	N=54 hasta:
Taraf	
Bilateral	3 (%6)
Unilateral	51 (%94)
Sağ	23 (%45)
Sol	28 (%55)
Renk:	N=57 meme:
Kanlı	23 (%40)
Seröz	18 (%31,6)
Serohemorajik	7 (%12,3)
Kahverengi	5 (%9)
Yeşil	2 (%3,7)
Süt rengi	1 (%1,7)
Sarı	1(%1,7)
Gelme Şekli	N=57 meme:
Spontan	53 (%93)
İndükleme	4 (%7)
Retroareoler nodülasyon:	N=57 meme:
yok	54 (%95)
var	3 (%5)

Tablo 6.3. Hastaların Mamografik, Duktografik ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

	N (TOTAL, %)
Mammografi	(n= 45)
Normal	28 (%62)
Duktal belirginleşme	5 (%11)
BİRADS 3	5(%11)
BİRADS 2	1 (%2,2)
Fibrokistik değişiklik	2 (%4,4)
Duktus duvarında kalınlaşma	1 (%2,2)
Retromamiller tubuler opasite	1 (%2,2)
İntraduktal Papillom	1 (%2,2)
Asimetrik dansite	1 (%2,2)
USG	(n= 53)
Normal	11 (%21)
Duktal ektazi	14 (%26,4)
Kist	8 (%15)
Yoğun içerik& Yoğun içerik + Duktal ektazi	5 (%9,4)
Duktal ektazi& solid komponent	3 (%5,7)
İntraduktal papillom&papillomatozis	12 (%22,5)
Duktografi	N=3
Normal	1 (%33,3)
Tubuler kontrast tutulumu	1 (%33,3)
Doluş defekti	1 (%33,3)
MRG	N= 18
Normal	7 (%38,9)
Duktal ektazi	3 (%16,7)
İntraduktal papillom	7 (%38,9)
Difüzyon kısıtlılığı	1 (%5,5)

Tablo 6.4. Duktoskopik Bulgular

Duktoskopi Bulguları	n=57	Cerrahi Uygulanan Hastalarda Patoloji
Normal	12 (%21)	Kist(n=1), duktal ektazi (n=3)
Debris	11(%19)	İntraduktal papillom (n=1), duktal ektazi (n=1)
Duktal düzensizlik	3 (%5)	İntraduktal papillom (n=1), kolumnar değişiklik (n=1)
İntraduktal Papillom	15 (%26)	İntraduktal papillom&papillomatozis (n=12), duktal ektazi (n=2)
Duktuslarda yama tarzı eritematöz düzensizlikler	2 (%4)	Duktal karsinoma in situ (n=2)
Malignite	1 (%2)	Papillomatozis
Duktal düzensizlik &faset	2 (%4)	Duktal ektazi (n=1)
Dar kanal	1 (%2)	Duktal ektazi
Duktal daralma ve düzensizlik	2 (%4)	-
Duktal düzensizlik ve ektazi	2 (%4)	-
Duktal daralma ve eritem	1 (%2)	-
Duktal ektazi	2 (%4)	-
Rüptür	1 (%2)	-
Kanüle edilemedi	1 (%2)	-

Tablo 6.5. Opere Edilen Hastaların Ayırt Edici Klinik, Radyolojik, Sitolojik ve Duktoskopik Özellikleri

	Gözlem (n=27)	Ameliyat (n=30)	<i>p</i>
Yaş			0,025
≤40	10/27 (%37)	3/30 (%10)	
>40	17/27 (%63)	27/30 (%90)	
Akıntı Rengi			0,28
Kanlı/seröz	21/27 (%78)	27/30 (%90)	
Diğerleri (yeşil, sarı, kahve, süt)	6/27 (%22)	3/30 (%10)	
Fizik muayene			0,239
Kitle (-)	27/27 (%100)	27/30 (%90)	
Kitle (+)	0/27 (%0)	3/30 (%10)	
Duktoskopi			0,007
Patolojik (duktal düzensizlik, intraduktal papillom vs)	8/25 (%32)	21/30 (%70)	
Diğerleri (normal, yoğun içerik, duktal ektazi)	17/25 (%68)	9/30(%30)	
Ultrasonografi			0,005
Patolojik (intraduktal papillom vs)	2/24 (%8)	13/29 (%45)	
Benign (kist, duktal ektazi vs)	22/24 (%92)	16/29(%55)	
Manyetik Rezonans Görüntüleme			0,066
Patolojik	1/8 (%12,5)	6/10 (%60)	
Benign	7/8(%87,5)	4/10(%40)	
Mamografi			0,507
Patolojik	4/18 (%22)	9/26 (%35)	
Benign	14/18 (%78)	17/26 (%65)	
Sitoloji			0,999
Patolojik	2/15 (%13)	2/15 (%13)	
Benign	13/15 (%87)	13/15 (%87)	

Tablo 6.6. PMB Akıntısında Cerrahi Girişime Yönlendiren Anlamlı Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizinde Değerlendirilmesi

Faktör	Rölatif Risk (RR)	%95 Güven Aralığı	p
Duktoskopik Patoloji	11,4	2,14-61,0	0,004
Ultrasonografik Patoloji	30	2,1-426,0	0,013
Yaş >40	14	2-97,2	0,008

Tablo 6.7. PMB Akıntılı Hastalara Uygulanan Cerrahi Girişimler

Operasyon şekli:	N=30
1) Santral duktus eksizyonu	15 (%50)
Peroperatif duktoskopi eşliğinde	5
2) Lokalize duktus eksizyonu	11 (%37)
Peroperatif duktoskopi eşliğinde	1
3) İşaretli kitle eksizyonu	3 (%10)
Peroperatif duktoskopi eşliğinde	2
4) Santral duktus eksizyonunu (DKIS&mikroinvazyon) takiben: mastektomi&sentinel lenf nodu biyopsisi	1 (%3)

Tablo 6.8. Cerrahi Uygulanan PMB Akıntılı Hastaların Histopatolojik Sonuçları

PATOLOJİK BULGULAR	n=27 (%)
Patolojik meme başı akıntısı için spesifik lezyonlar (n=17)	
İntraduktal Papillom&papillomatosis	14 (%52)
İntraduktal papillom + Atipik duktal hiperplazi	1 (%4)
papiller karsinom&duktal karsinoma in situ (düşük grad)	1 (%4)
Duktal karsinoma in situ&mikroinvazyon	1 (%4)
Patolojik meme başı akıntısı için spesifik olmayan benign lezyonlar (n=10)	
Duktal ektazi	8 (%30)
Kistik duktal ektazi + periduktal mastit+ kolumnar değişiklikler	1 (%4)
Fibrokistik değişiklik	1 (%4)

Tablo 6.9. PMB Akıntısına Spesifik Lezyon Saptamada Tanı Yöntemlerinin Duyarlılık ve Özgüllükleri

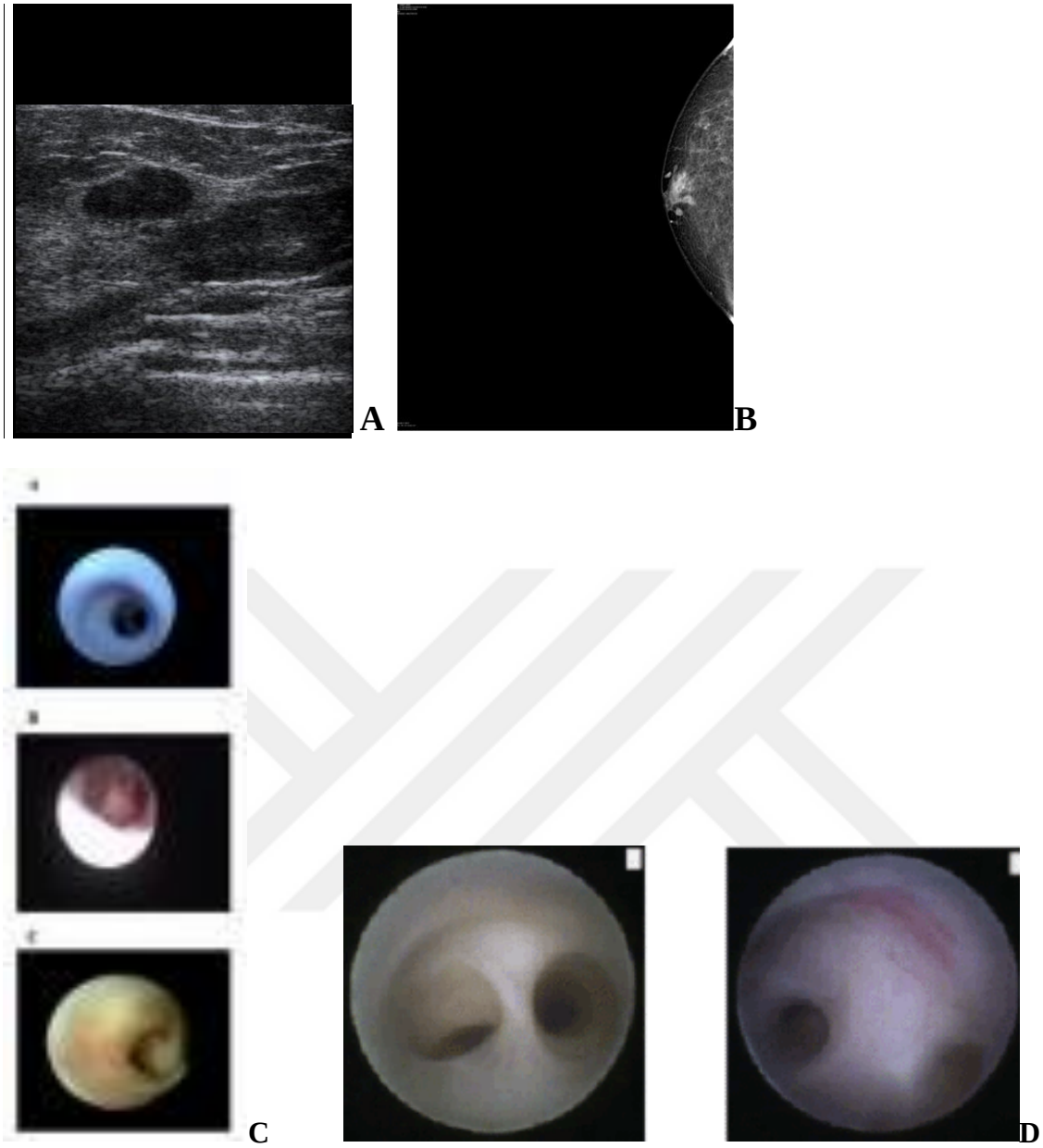
	Duyarlılık	Özgüllük
Mamografi	%42	%80
Ultrasonografi	%60	%55
Manyetik Rezonans Görüntüleme	%80	%100
Duktoskopi	%93	%60
Duktal Lavaj	%0	%100
Sitoloji	%0	%67

Tablo 6.10. Meme Başı Akıntı Sitoloji, Duktal Lavaj ve Patoloji Bulguları

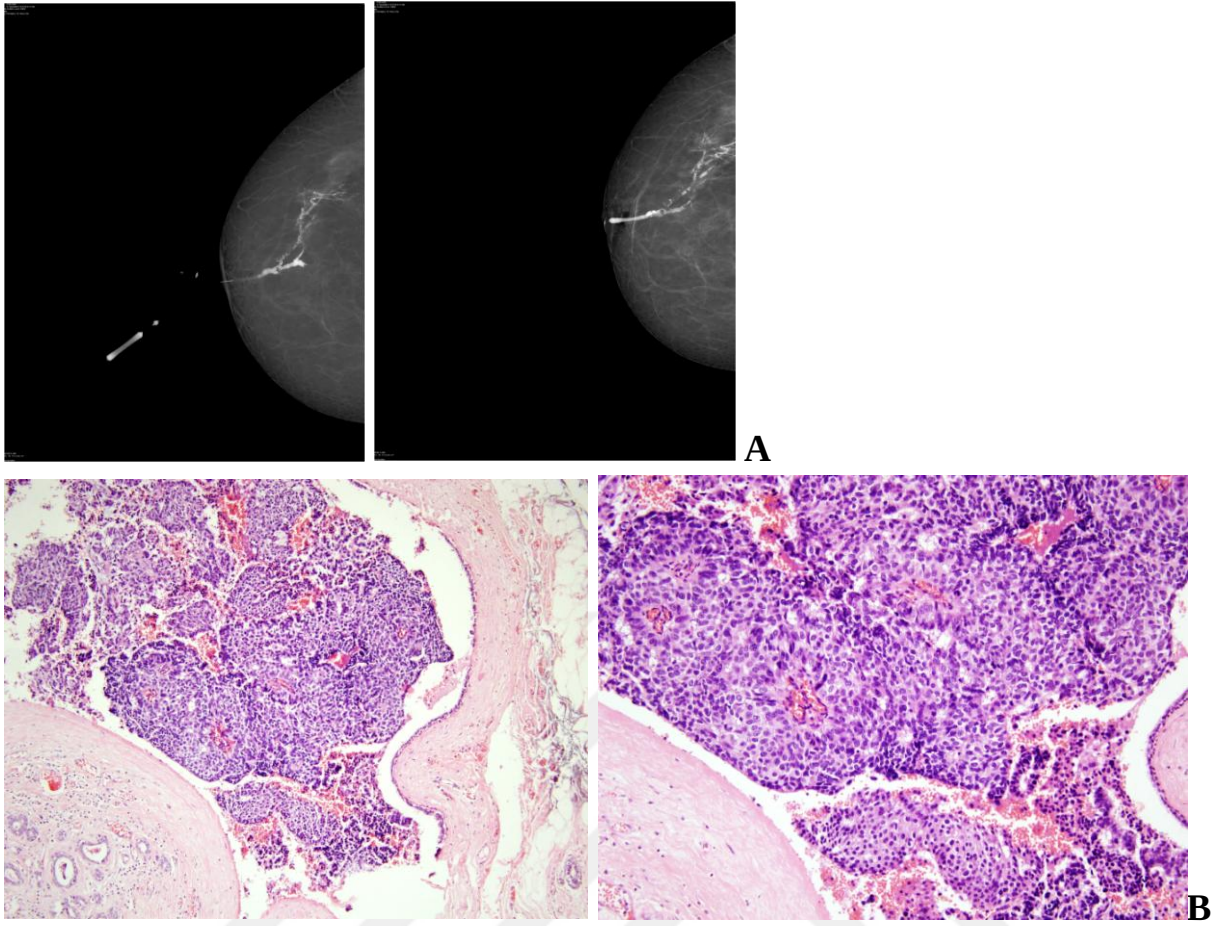
		Operasyon (+)	İntraduktal Papillom/papillomatozis	Malignite	Duktal ektazi
Sitoloji (n=30):		(n=14)	(n=7)	n=2	(n=3)
Aselüler/Hiposelüler	11	5	2	1	1
Köpüksü hücre	10	5	3	1	1
Benign duktal hücre	5	2	2	0	0
Papiller hücre	2	1	1	0	0
Papiller hücre	1	1	0	0	1
Duktal Lavaj (n=19):		(n=10)	(n=3)	(n=1)	(n=4)
Aselüler/Hiposelüler	10	8	2	0	3
Benign hücre	4	1	1	0	0
Köpüksü hücre	2	1	0	1	0
Köpüksü/Benign	2	0	0	0	
İnflamatuvar hücre	1	0	0	0	

Tablo 6.11. Hastaların Klinik Durumu

	Takip Süresi (ay)	Nüks
Medyan takip süresi (ay, min-maks)	58 ay (3-74)	
Total		3 (%5,5)
Ameliyat (-) (n=27) takip süresi (ay, min-maks)	55 ay (3-67)	0 (%0)
Ameliyat (+) (n=27) takip süresi (ay, min-maks)	64 ay (3-74)	3 (%11,1)



Şekil 6.1. A) BLES biyopsi aletiyle eksize edilen intraduktal papillom; B) Erkek meme kanserli hastanın mamografik görüntüsünde retroareoler spiküle lezyon; C) Duktoskopik orta resimde intraduktal papillom; D) Sol resimde normal duktuslar ve sağ resimde duktus duvarında eritematöz leke.



Şekil 6.2. A) PMB akıntılı ve duktus eksizyonu yapılan ve papiller ca&DKİS saptanan hastanın duktografisinde intraduktal doluş defekti görünümü. B) Aynı hastanın tümörüne ait 100X ve 200X kesitler.

7. TARTIŞMA

PMB akıntısına neden olan intraduktal lezyon çapları genellikle milimetrik olduğundan fizik muayene ve mamografide çoğu zaman bulgu vermezler (101). Çalışmamızda genelde fizik muayene bulgusu normal ve mamografi gibi standart tanı yöntemlerinde majör bir patolojisi olmayan duktoskopi yapılmak üzere seçilmiş PMB akıntılı hastalarda yeni bir tanı yöntemi olan duktoskopinin etkinliğini araştırdık. Sonuç olarak diğer standart görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırdık ve duktoskopinin MMG (%40), USG (%60) ve MRG (%80) gibi yöntemlere kıyasla %93 gibi yüksek duyarlılıkla üstünlüğünü gösterdik. Farklı literatürlerde MMG için duyarlılık %57,1 - %68,4, özgüllük %61,5 - %92, galaktografi için duyarlılık %0 - %100, özgüllük %0 - %100, USG için duyarlılık %67,3- %80, özgüllük %61,2- %61,5, sitoloji için duyarlılık %11,1 - %26,7, özgüllük %77,8- %96,3 oranlarında bildirilmektedir (3, 12, 28, 60, 102). MMG’de bizim çalışmamızda diğerlerine göre daha düşük bir duyarlılık saptanmasının sebebi serimizdeki olguların MMG’de PMB akıntısını açıklayacak bir patolojik bulgu bulunmaması sebebiyle duktoskopi için seçilmiş olgular olmasından kaynaklanmaktadır. Lorenzon ve ark (53)’nın yaptıkları bir çalışmada ise PMB akıntısında MMG, USG ve MRG yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüklerini karşılaştırmışlardır. MRG 5 kanserin hepsini ve 14 yüksek risk lezyonunun 13’ünü tespit ederek %95 duyarlılıkla hem MMG (%26) hem de USG’den (%63) daha duyarlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde MRG %80 duyarlılıkla duktoskopiden sonra en duyarlı tanı yöntemi olup bunu %60 duyarlılıkla USG izlemektedir.

Birçok çalışmada standart MMG/USG’ye ek meme başı akıntı sitolojisinin düşük oranda tanıya katkıda bulunduğu ortaya konmuştur (28). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde gerek meme başı akıntı sitolojisi, gerekse duktoskopi esnasında alınan duktal lavaj materyalinin sitolojisini duyarlılıkları son derece düşük bulunmuştur. Ancak diğer çalışmaların sonuçlarında benzer özgüllük ve negatif prediktif değerleri yüksektir (28). Selim meme başı akıntısıyla başvuran hastaların hepsinde normal sitolojik bulgular varken, patolojik sitolojik bulgular (papiller hücre gibi) sadece patolojik meme başı akıntılı intraduktal papillom saptanan bir hastada saptanmıştır. Bu sonuç bize sitolojinin diğer bulgularla beraber değerlendirildiğinde selim meme başı akıntısını PMB akıntısından ayırt etmede rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde sitoloji bizim çalışmamızda da PMB akıntılı hastalarda maligniteyle intraduktal papillomu birbirinden ayırt edememektedir. Ancak PMB akıntısı nedeniyle yapılan duktoskopide alınan duktal lavaj örneklerinde floresan in situ

hibridizasyon (FISH) (37) veya DNA indeksi ve S-faz fraksiyonu (38) veya beraberinde metilasyon-spesifik PCR (39) gibi kromozomal anozomi testlerinin uygulanması ile sitolojinin duyarlılık ve özgüllüğü arttırılabilir. Bu ve benzeri moleküler belirteçlerin gerek PMB akıntı sitolojisi gerek duktal lavaj sitolojisi duyarlılığını artırıp artırmayacağı gelecekteki çalışmalarla araştırılmalıdır. Ancak günümüzde düşük duyarlılığı nedeniyle meme başı akıntısının sitolojik incelenmesi hastanın diğer tanı yöntemlerine yaklaşımımızı ve hastanın tedavisini değiştirmeyecektir. Bu nedenle sitoloji meme başı akıntısıyla başvuran hastalarda rutin olarak uygulanmamalıdır.

Duktoskopinin son 10 yıldır artan bir sıklıkla PMB akıntılarında tanıda kullanılmasıyla beraber meme süt kanallarının endoskopisi sayesinde meme duktusları direkt görüntülenebilmekte, benign ve malign intraduktal patolojiler ve duvar düzensizlikleri değerlendirilebilmektedir (20). Bizim çalışmamızda da hepsi seçilmiş PMB akıntılı hastanın yarısından çoğunda duktoskopide bir patoloji saptanarak opere edilmiş ve her üç olgudan ikisinde PMB akıntısını açıklayacak spesifik bir patoloji saptanmıştır. En sık rastlanan patolojiler intraduktal papillom ve duktal düzensizliklerdir. Eritematöz yama şeklindeki duktal düzensizlikler genelde malign lezyonlarla ilişkili bulunmuştur (103). Serimizde saptanan 2 malign olgu da DKİS'dir ki bu da daha önceki çalışmalarla uyumludur (105).

Serimizde duktoskopik ve histopatolojik olarak intraduktal papillom tanısı koyduğumuz 10 olgunun 3'ünde ultrasonografik olarak papillom saptanamamıştır (USG nin yalancı negatifliği %30). Duktoskopik olarak intraduktal debris saptanan 11 hastanın USG bulgularında yoğun içerik, duktal ektazi gibi selim bulgular saptanmasına karşın ikisi opere edilmiş ve birinde intraduktal papillom saptanmıştır. İntraduktal debris, kanala dökülen nekrotik duktus epitel hücreleri ve duktolobüler ünite kaynaklı salgılardan kaynaklanmaktadır. Bu salgıların yapışkan özellikte olması duktus bifurkasyonlarında biri kime neden olmakta ve yarı katı intraduktal lezyonlar oluşturmaktadır. Bu lezyonlar USG'de yalancı intraduktal papillom görüntüsü, galaktografide doluş defekti görüntüsü vererek yanlış cerrahi eksizyon endikasyonu konulmasına neden olabilmektedir. Bender ve ark'nın (103) yaptıkları çalışmayla benzer olarak duktoskopide saptanan intraduktal debrisler duktoskopun irrigasyon kanalından uygulanan basınçlı serum fizyolojikle irrigasyon sonucu tamamen eriyerek kayboldular. Olguların takibinde meme başı akıntıları da sona erdi. Böylece bu olgularda yapılması olası gereksiz cerrahi girişimler önlenmiş oldu.

Duktus darlığı, meme başı retraksiyonu gibi duktusun dış ağzının bulunup dilate edilemediği veya dilatasyon sırasında kanalın perfore olması gibi durumlarda duktoskopi başarısızlıkla sonuçlanabilir. Kanal içi görüntülenebilen bazı olgularda da darlık nedeniyle duktusun distal bölgelerine ilerlenemeyebilir. Duktoskopi sırasında areoladan ortalama 4-5 cm. en fazla 9,5cm derinlikteki duktusların incelenebildiği bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda endoskopun boyu 8 cm. olduğundan en fazla 8 cm derinliğe kadar inceleme yapılabilirdi. Periferik yerleşimli meme başından 8 cm uzaklıkta intraduktal papillom saptanan bir olguda lezyon duktoskopi eşliğinde eksize edildi.

Çalışmamızda duktoskopi cerrahi girişime karar vermede önemli bir tanı aracı olarak kullanılmış ve lojistik regresyonda <40 yaş altı olmak, duktoskopi veya ultrasonografide selim bulgular saptanması ameliyat edilmeden konservatif takip etme kriterleri olarak saptanmıştır. Daha önce M.D. Anderson Kanseri Merkezi'nde yapılan bir çalışmada da (28), benzer şekilde <40 yaş altı olmak, selim meme başı akıntısıyla ilişkili bir faktör olarak bulunmuştur. Çalışmamızda duktoskopi ve/veya USG bulgusu selim olarak değerlendirilen PMB akıntılı hastalar ameliyat edilmeden 6 aylık periotlarla USG ve senelik MMG ile ortalama 5 yıla yakın takip edilmiş ve meme başı akıntısı kesildiği gibi nüks de saptanmamıştır. Benzer olarak Carty ve ark (27) tek taraflı meme başı akıntısı olup normal fizik muayene, görüntüleme (MMG ve USG) ve akıntı sitolojisi bulgusu olan hastaları periyodik olarak takip etmişler ve 56 hastanın sadece 17'sinde cerrahi girişim gerekmiştir. Meme başı akıntısı bu hastaların çoğunda kendiliğinden kesilmiş ve en az 5 yıllık takip boyunca bu hastaların hiçbirinde kanser gelişmemiştir. Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi'nde de (54), 306 hasta şüpheli meme başı akıntısıyla başvurmuş ve 142 hasta (%41) fizik muayene ve MMG&USG'da normal bulgular saptanması üzerine medyan 6,3 ay (0-124 ay) takip edilmiştir. PMB akıntı özelliği taşıyan 57 hastadan ise MRI ve/veya duktografi istenmiştir. İleri tetkik istenmeyen hasta grubundaki bir hastada 102 ay sonra kanser saptanmıştır. Bu çalışmalar PMB akıntılı özellikle genç hastalarda radyolojik ve duktoskopik bir patoloji saptanmazsa güvenli bir şekilde ameliyat etmeden takip edebileceğimizi göstermektedir.

Diyagnostik duktografi veya duktoskopi preoperatif olarak altta yatan patolojik lezyonların sayısı, lokalizasyonu ve yaygınlığını ortaya koymada etkin bulunmuştur. Duktografi rehberliğinde tel ile işaretleme, özellikle metilen mavisi ile beraber uygulandığında, spesifik patolojik lezyonun saptanma olasılığını artırdığı gösterilmiştir (28, 6). Beklendiği gibi biz de çalışmamızda preoperatif duktoskopik patolojik bulgu saptanan

olgularda PMB akıntısı için spesifik lezyon oranı daha fazla olarak bulundu (PMB akıntısı için spesifik lezyon (+), duktoskopik patoloji %78 versus duktoskopik benign bulgular : %14). Ancak lezyonların kendisi veya bulunduğu duktusun telle veya radyolojik (USG) ve duktoskopik olarak lokalize edildiği ameliyatlara körlemesine santral duktus eksizyonu yapılan olgular karşılaştırıldığında her 2 grup arasında PMB akıntısı için spesifik lezyon elde etme açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (PMB akıntısı için spesifik lezyon (+), lokalizasyon çalışması (+) eksizyon: % 56,3 versus lokalizasyon çalışması (-) santral duktus eksizyonu: % 64). Bu sonucu tüm vakalara preoperatif duktoskopi uygulanması nedeniyle lezyonların zaten preoperatif lokalizasyonunun belirlenmesine ve sadece periferik lezyonlara veya genç premenapozal hastalara selektif olarak işaretleme yapılmasına bağlayabiliriz. Sonuç olarak meme başına yakın lezyonlarda duktoskopik ek bir işaretlemeye gereksinim kalmamıştır. Bu yöntemle serimizde literatürle uyumlu olarak PMB akıntısı için spesifik lezyon oranı (intraduktal papillom ve malignite) %64 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur (6, 28).

MD Anderson Kanseri Merkezi'nde (28) eğer duktografide meme başı orifisinden 2 cm'den fazla uzaklıkta bir patoloji saptanırsa, cerrahi olarak lezyonun çıkarılmasını kolaylaştırmak amacıyla lezyon telle lokalize edilmekte ve ardından operasyon günü duktografi çekilerek metilen mavisi ile işaretlenmektedir. Bu yöntemle yapılan eksizyonlarda meme başı akıntısına sebep olan spesifik lezyonlar, santral kanal eksizyonu olan gruba kıyasla (93% vs 72%, $p=0.045$) daha yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca, ultrason veya mammografik olarak herhangi bir radyolojik yöntemle işaretleme sonrası veya lakrimal prob rehberli lokalizasyon yardımıyla yapılan cerrahi eksizyonlarda ($n=66$), santral kanal eksizyonuna kıyasla spesifik patolojik lezyon daha fazla oranda saptanmıştır ($n=18$) (92.4% vs 72.2%, $p=0.033$). Santral kanal eksizyonu sadece preoperatif duktografide meme başı orifisine yakın lezyonları bulunan hastalarda uygulanır. Van Zee ve ark'nın (6) çalışmasında da, preoperatif duktografi çekilerek metilen mavisi ile işaretlemenin ardından duktus eksizyonu yapılanlarda, santral duktus eksizyonu grubuna göre kıyasla daha yüksek oranda spesifik patolojik lezyon (100% vs 67%) tespit edilmiştir.

Benzer olarak duktoskopide de özellikle areoladan uzak derin duktal sistemdeki lezyonları saptanarak bu patolojik lezyonu içeren duktus cerrahi eksizyon için lokalize edilmektedir (61, 69-78). PMB akıntısı olan 105 hastada Dietz et al (61) tarafından yapılan bir çalışmada tüm hastalarda başarılı bir şekilde duktus kanüle edilerek duktoskopi yapılmış ve hemen hemen hepsinde duktoskopi eşliğinde duktus eksizyonu yapılmıştır ($n=104$, %99). 22

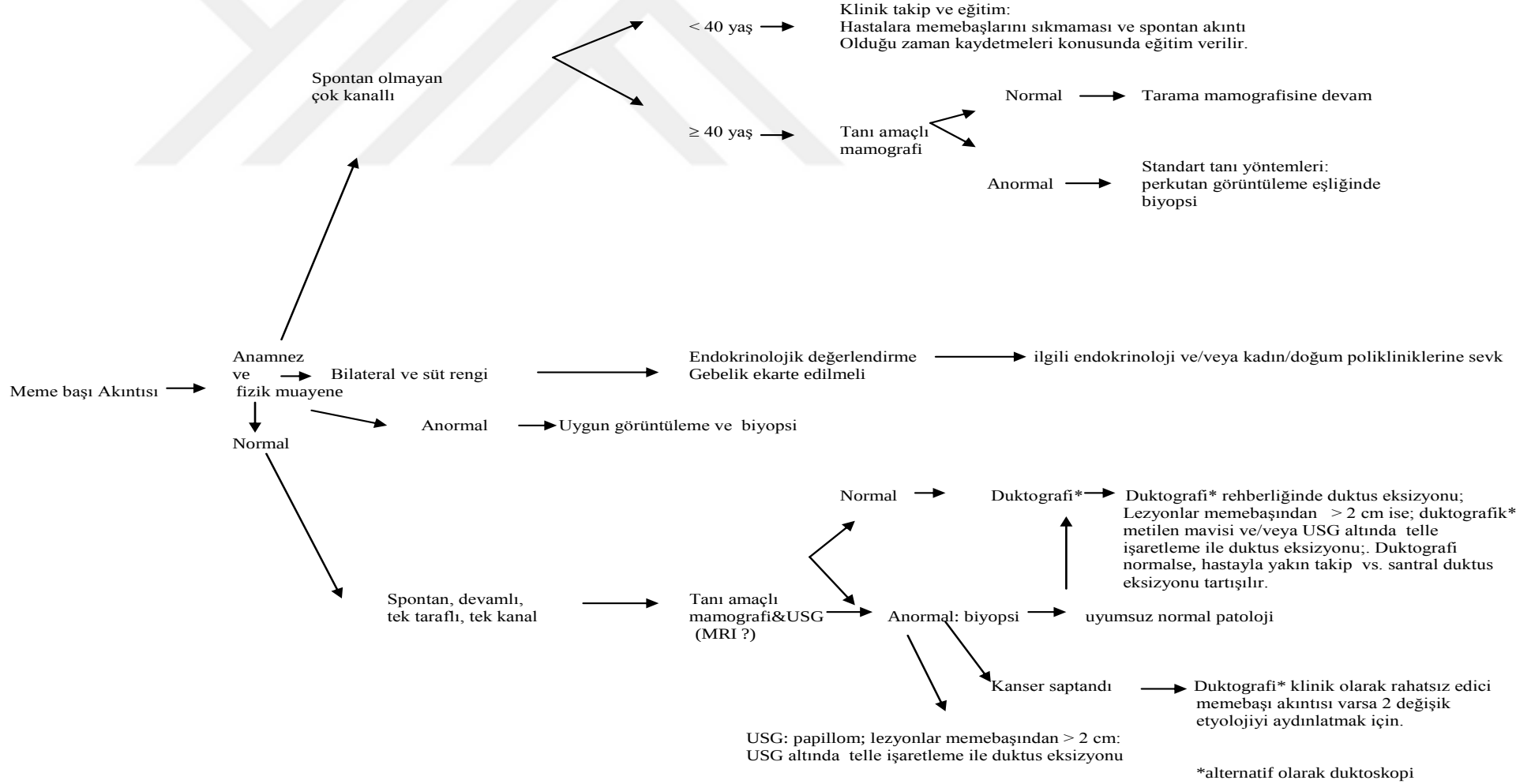
hastada (%21), duktoskopi ile multipl lezyonlar veya anormallikler areolanın 4 cm uzaklığında tespit edilmiştir ki bu tür lezyonların kör bir santral duktus eksizyonunda gözden kaçacağı aşıkardır. Patolojide 84 hastada intraduktal papillom, 5 hastada kanser ve 16 vakada da hiperplazi saptanmıştır.

PMB akıntılarının cerrahi tedavisi öncesinde duktografinin de yaygın uygulanamamasından dolayı yıllardır hissedilen preoperatif lokalizasyon yöntemi eksikliği duktoskopi ile giderilebilir. Her ne kadar duktoskopi günümüzde hala sınırlı sayıda merkezde uygulanabiliyor ve bulgularının yorumlanması konusunda ortak bir görüş birliği sağlanamamış olsa da (88, 104), tanı anında endoskopik eksizyon ve preoperatif lokalizasyon olanaklarının teknolojik gelişmelerle artmasıyla beraber PMB akıntılı hastaların tanı ve tedavisinde tercih edilir hale getirecektir. Duktoskopide patolojik bulgu saptanmadığı için ameliyat edilmeyen hastaların takiplerinde de PMB akıntısı tekrarının olmayışı duktoskopinin tanı ve tedavideki etkinliği konusunda ümit vericidir.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Bu sonuçlar, PMB akıntısında intraduktal papillom gibi papiller lezyonlar da dahil spesifik patolojik lezyonların tespit edilmesinde duktoskopinin MRG, USG ve MMG gibi diğer görüntüleme tekniklerine göre daha yüksek duyarlılıkta olduğunu göstermiştir.
- Ancak meme başı akıntı sitolojisi veya duktal lavajın tanı ve tedavide yönlendirici özelliği son derece kısıtlıdır. Bu konuda meme başı akıntı sıvısında veya duktal lavaj materyalinde bazı ek moleküler belirteçlerin bakılması bu yöntemlerin duyarlılığını artırabilir.
- Ayrıca, duktoskopi kullanımının PMB akıntılarında tanı ve tedavisinde hangi hastalarının ameliyat edilmeden takip edilebileceği, hangilerine ise cerrahi girişim uygulanması gerektiği kararının verilmesinde önemli rol oynamaktadır (Bkz. 8.1.Tanı ve Tedavide Algoritm).
- PMB akıntısı olup duktoskopisi normal veya intraduktal debris saptanan hastalarda gereksiz ameliyatlardan kaçınılmaktadır.
- Ameliyat öncesi veya operasyon sırasında duktoskopi yapılması patolojik saptanan bir lezyonun lokalize edilmesini sağlamak ve bu şekilde yapılan cerrahi girişimler lezyonun eksizyonunu kolaylaştırmaktadır.
- Avantajlarına rağmen duktoskopi işleminin deneyim gerektirmesi ve duktoskopik görünümünün yorumu ile ilgili bilgi yetersizliği yaygın kullanımını engellemektedir. Bu yüzden bu konudaki çalışmaların ve görüntü yorumlarıyla ilgili yayınların da artması duktoskopiye ilgiyi de artıracaktır.
- Gelecekte teknolojik ilerlemelerle daha ince endoskoplarla duktuslarda daha ileri uç bölgelere ulaşılabilinecek ve tekniğin lezyonları saptamadaki etkinliği de artacaktır.
- Duktoskopinin PMB akıntılarının tanı ve tedavisindeki yerinin değerlendirilebilmesi için, bu konuda altın standart olan bir yöntemle karşılaştırılması idealdir. Ancak henüz böyle bir yöntem olmadığından çok merkezli prospektif çalışmalar ve uzun süreli takipler sonucu bu değerlendirme yapılabilir.

Şekil 8.1 . Meme başı akıntısıyla başvuran hastaların değerlendirilmesi ve cerrahi tedavisi (Cabioğlu ve ark.(28)'dan günümüze uyarlanmıştır).



9. KAYNAKLAR

1. Gioff re Florio MA, Manganero T, Pollicino A, et al. Surgical approach to nipple discharge: a ten year experience. J Surg Oncol. 1999;71:235–238.
2. Doğan BE, Tükel S. Meme akıntısına radyolojik yaklaşım. Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi. Eylül 2002,Cilt 8, Sayı 3, Sayfa 364-371
3. Klimberg VS. Nipple Discharge: More Than Pathologic. Annals of Surgical Oncology 2003; 10:98-99.
4. Tabar L, Dean PB, Pentek Z. Galactography:the diagnostic procedure of choice for nipple discharge. Radiology 1983;149:31-38.
5. Fiorica JV. Nipple discharge. Obstet Gynecol Clin North AM 1994;21:453-460.
6. Van Zee KJ, Ortega Perez G, Minnard E, Cohen MA. Preoperative galactography increases the diagnostic yield of major duct excision for nipple discharge. Cancer 1998;82:1874-1880.
7. Paterok EM, Rosenthal H, Sabel M. Nipple discharge and abnormal galactogram. Results of a long term study (1964-1990). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;50:227-234.
8. Leis HP Jr. Management of Nipple discharge. World J Surg 1989;13:736-742.
9. Chaudary MA, Milis RR, Davies GC, Hayward JL. The diagnostic value of testing for occult blood. Ann Surg 1982;196:651-655.
10. Dawes LG, Bowen C, Ventra LA, Morrow M. Ductography for nipple discharge: no replacement for ductal excision. Surgery1998;124:685-691.
11. Leis HP, Grene FL, Cammarata A, Hilfer SE. Nipple discharge: surgical significance. South Med J 1998;81:20-26.
12. Simmons R, Adamovich T, Brennan M, Christos P, Schultz M, Eisen C, Osborne M. Nonsurgical Evaluation of Pathologic Nipple Discharge Annals of Surgical Oncology 2003; 10:113-116.
13. Matsunaga T, Ohta D, Misaka T, Hosokawa K , Fujii M , Kaise H , Kusama M, Koyanagi Y. Mammary ductoscopy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. Breast Cancer. 2001 ;8 (3):213-21.
14. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions , J Natl Cancer Inst 1975 ; 55: 231-273

15. Going JJ, Moffat DF. Escaping from flatland: clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions, *J Pathol* 2004; 203: 538-544.
16. Bernal JD, Gracia-Medina V, Kuni CC. Ductoscopy: a new technique for ductal exploration, *Eur J Radiol* 1991;12:127-129.
17. Teboul M. Echo-histological "acino-ductal analysis". Preliminary results. *Ultrasound Med Biol*.1988; 14:89-95.
18. Makita M, Sakamoto G, Namba K, et al. Mammary ductoscopy. *Jpn J Breast Cancer*.1989;4:571-5.
19. Okazaki A, Hirata K, Okazaki M, et al. Nipple discharge disorders: current diagnostic management and the role of fiberductoscopy, *Eur Radiol* 1999;9:583-590
20. Beechey-Newman N, Kulkarni D, Kothari A, et al. Breast duct microendoscopy in nipple discharge: microbrush improves cytology. *Surg Endosc* 2005;19:1648-51.
21. Gulay H, Bora S, Kiliclioglu S, et al. Management of nipple discharge. *J Am Coll Surg* 1994; 178:471-74.
22. Chaudary MA, Millis RR, Davies GC, et al. The diagnostic value of testing for occult blood. *Ann Surg* 1982; 196:651-55.
23. Göksel HA, Yagmurdu MC, Demirhan B, et al. Management strategies for patients with nipple discharge. *Langenbecks Arch* 2005; 390: 52-58.
24. Montroni I, Santini D, Zucchini G, et al. Nipple discharge: is its significance as a risk factor for breast cancer fully understood? Observational study including 915 consecutive patients who underwent selective duct excision. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123: 895-900.
25. Leis HP, Jr. Management of nipple discharge. *World J Surg* 1989; 13:736-42.
26. Chen L, Zhou WB, Zhao Y, et al. Bloody nipple discharge is a predictor of breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 online.
27. Carty NJ, Mudan SS, Ravichandran D, et al. Prospective study of outcome in women presenting with nipple discharge. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76:387-89.
28. Cabioglu N., Hunt K.K., Singletary S.E., et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J. Am. Coll. Surg*.2003; 196: 354-64.

29. Papanicolaou G, Holmquist D, Bader G, et al. Exfoliative cytology of the human mammary gland and its value for the diagnosis of cancer and other diseases of the breast. *Cancer* 1958; 11: 377-409.
30. Sartorius O, Smith H, Morris P, et al. Cytologic evaluation of breast fluid in the detection of breast disease. *J NCI* 1977; 59: 1073-80.
31. Love S, Schnitt S, Connolly J, Shirley R. Benign breast disorders. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, eds. *Breast Diseases*. Philadelphia: JB Lippincott; 1987: 15-53.
32. Ballesio L, Maggi C, Savelli S, et al. Adjunctive diagnostic value of ultrasonography evaluation in patients with suspected breast disease. *Radiol Med*. 2007;112:354-65.
33. Rissanen T, Reinikainen H, Apaja-Sarkkinen M. Breast sonography in localizing the nipple discharge: comparison with galactography in 52 patients. *J Ultrasound Med* 2007; 26:1031-39.
34. Groves AM, Carr M, Wadhera V, et al. An audit of cytology in the evaluation of nipple discharge. A retrospective study of 10 years' experience. *The Breast* 1996; 5:96-99.
35. Johnson TL, Kini SR. Cytologic and clinicopathologic features of abnormal nipple secretions: 225 cases. *Diagn Cytopathol* 1991; 7:17-22.
36. Dinkel HP, Gassel AM, Muller T, et al. Galactography and exfoliative cytology in women with abnormal nipple discharge. *Obstet Gynecol* 2001; 97:625-29.
37. Yamamoto D, Senzaki H, Nakagawa H, et al. Detection of chromosomal aneusomy by fluorescence in situ hybridization for patients with nipple discharge. *Cancer* 2003; 97: 690-94.
38. Sauter ER, Klein-Szanto A, Ehya H E, et al. Ductoscopic cytology and image analysis to detect breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1283-92.
39. Fackler MJ, Rivers A, TeoWW, et al. Hypermethylated genes as biomarkers of cancer in women with pathologic nipple discharge. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3802-11.
40. Adepoju LJ, Chun J, El-Tamer, et al. The value of clinical characteristics and breast – imaging studies in predicting a histopathologic diagnosis of cancer or high-risk lesion in patients with spontaneous nipple discharge. *Am J Surg* 2005; 190: 644-46.
41. Lau S, Küchenmeister I, Stachs A, et al. Pathologic nipple discharge: surgery is imperative in postmenopausal women. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 246-51.

42. Dinkel HP, Trusen A, Gassel AM, et al. Predictive value of galactographic patterns for benign and malignant neoplasms of the breast in patients with nipple discharge. *Br J Radiol* 2000; 73: 706-14.
43. Hou MF, Huang TJ, Liu GC. The diagnostic value of galactography in patients with nipple discharge. *J Clin Imaging* 2001; 25: 75-81.
44. Kim SH, Cha ES, Kim HS, et al. Galactography acquired with digital mammography in patients with nipple discharge: a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 217-22.
45. www.nccn.org; NCCN GuidelinesTM Version 1.2011, Breast Cancer Screening and Diagnosis, "Nipple Discharge, No Palpable Mass (BSCR-12)".
46. Yucesoy C, Ozturk E, Ozer Y, et al. Conventional Galactography and MR Contrast Galactography for Diagnosing Nipple Discharge: Preliminary Results. *Korean J Radiol* 2008; 9:426-31
47. Schwab SA, Uder M, Schutz-Wendtland, et al. Direct MR galactography: feasibility study. *Radiology* 2008; 249: 54-61.
48. Wenkel E, Janka R, Uder M, et al. Does direct MR galactography have the potential to become an alternative diagnostic tool in patients with pathological nipple discharge? *Clin Imaging*. 2011; 35: 85-93.
49. Orel SG, Dougherty CS, Reynolds C, et al. MR imaging in patients with nipple discharge: initial experience. *Radiology* 2000; 216: 248-54.
50. Daniela BL, Gardnera RW, Birdwella RL, et al. Magnetic resonance imaging of intraductal papilloma of the breast. *Magnetic Resonance Imaging* 2003; 21: 887–92.
51. Tokuda Y, Kuriyama K, Nakamoto A, et al. Evaluation of Suspicious Nipple Discharge by Magnetic Resonance Mammography Based on Breast Imaging Reporting and Data System Magnetic Resonance Imaging Descriptors. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33: 58Y62.
52. Nakahara H, Namba K, Watanabe R, et al. A Comparison of MR Imaging, Galactography and Ultrasonography in Patients with Nipple Discharge. *Breast Cancer* 2003; 10:320-29.

53. Lorenzon M, Zuiani C, Linda A, et al. Magnetic resonance imaging in patients with nipple discharge: should we recommend it? *Eur Radiol.* 2011; 21: 899-907.
54. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. The Predictive Value of Ductography and Magnetic Resonance Imaging in the Management of Nipple Discharge. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3369–77.
55. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 1296-316.
56. Morrogh M, Park A, Elkin EB, et al. *Am J Surg.* 2010; 200:73-80. Lessons learned from 416 cases of nipple discharge of the breast.
57. Shen KW, Wu J, Lu JS, et al. Fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge. *Cancer* 2000; 89: 1512-18.
58. Shen KW, Wu J, Lu JS, et al. Fiberoptic ductoscopy for breast cancer patients with nipple discharge. *Surg Endos* 2001; 15:1340-45.
59. Yamamoto D, Shoji T, Kawanishi H, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2001, 70 : 103-8.
60. Grunwald S, Heyer H, Paepke S, et al. Diagnostic value of ductoscopy in the diagnosis of nipple discharge and intraductal proliferations in comparison to standard methods. *Onkologie* 2007; 30: 243-48.
61. Dietz JR, Crowe JP, Grundfest S, et al. Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge. *Surgery* 2002; 132:582-87; discussion 587-88.
62. Liu GY, Lu JS, Shen KW et al. Fiberoptic ductoscopy combined with cytology testing in the patients of spontaneous nipple discharge. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 271-77.
63. Vaughan A, Crowe JP, Brainard J, et al. Mammary ductoscopy and ductal wahings for the evaluation of patients with pathologic nipple discharge. *The Breast Journal* 2009; 15: 254-60.
64. Hünnerbein M, Dubowy A, Raubach M, et al. Gradient index ductoscopy and intraductal biopsy of intraductal breast lesions. *Am J Surg* 2007; 194: 511-14.

65. Jacobs VR, Paepke S, Schaaf H, et al. Autofluorescence ductoscopy: a new imaging technique for intraductal breast endoscopy. *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 619-23.
66. Jacobs VR, Kiechle M, Schaaf H, et al. Autofluorescence ductoscopy for semi-quantitative visual differentiation of intraductal breast lesions. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (suppl 1): S45.
67. Kocdor MA, Sevinc AI, Canda T, et al. Pathologic nipple discharge in patients with radiologically invisible mass: review of 28 consecutive subareolar explorations. *The Breast Journal* 2009, 15: 230-35.
68. Tan WTL, Lim TC. Transareolar dye-injection microdochectomy. *Am Surg* 1992; 58: 404-8.
69. Sharma R, Dietz J, Wright H, et al. Comparative analysis of minimally invasive microdochectomy versus major duct excision in patients with pathologic nipple discharge. *Surgery* 2005, 138: 591-96., discussion, 596-97.
70. Dooley WC. Routine operative breast endoscopy for bloody nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:920-23.
71. Moncrief RM, Nayar R, Diaz LK, et al. A comparison of ductography-guided and conventional surgical excision in women with spontaneous nipple discharge. *Ann Surg* 2005; 241: 575-81.
72. Fisher CS, Margenthaler JA. A look into the ductoscope: its role in pathologic nipple discharge. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3187-91.
73. Kapenhas-Valdes E, Feldman SM, Cohen JM, et al. Mammary ductoscopy for evaluation of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2720-27.
74. Matsunaga T, Kawakami Y, Namba K, et al. Intraductal biopsy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. *Cancer* 2004, 101: 2164-69.
75. Bender Ö, Balci FL, Yüney E, et al. Scarless endoscopic papillomectomy of the breast. *Onkologie* 2009; 32: 94-98.
76. Kamali S, Bender Ö, Yüney E, et al. Ductoscopy in the evaluation and management of nipple discharge. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17: 778-83.
77. Hahn M, Fehm T, Solomayer EF, et al. Selective microdochectomy after ductoscopic wire marking in women with pathologic nipple discharge. *BMC Cancer* 2009; 9: 151.

78. Escobar PF, Baynes D, Crowe JP. Ductoscopy-assisted microdocheotomy. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49: 222-24.
79. Zhu X, Xing C, Jin T, et al. A randomized controlled study of selective microdocheotomy guided by ductoscopic wire marking or methylene blue injection. *Am J Surg*. 2011;201:221-5.
80. Dennis MA, Parker S, Kaske TI, et al. Incidental treatment of nipple discharge caused by benign intraductal papilloma through diagnostic Mammotome biopsy. *Am J Roentgenol* 2000;174: 1263–68.
81. Govindarajulu S, Narreddy SR, Shere MH, et al. Sonographically guided mammotome excision of ducts in the diagnosis and management of single duct nipple discharge. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:725–28.
82. Torres-Tabanera M, Alonso-Bartolome' P, Vega-BolivarA, et al. Percutaneous microductectomy with a directional vacuum-assisted system guided by ultrasonography for the treatment of breast discharge: experience in 63 cases. *Acta Radiol* 2008;49:271–76.
83. Chang JM, Cho N, Moon WK, et al. Does ultrasound-guided directional vacuum-assisted removal help eliminate abnormal nipple discharge in patients with benign intraductal single mass? *Korean J Radiol*. 2009; 10: 575-80.
84. Reiner CS, Helbich TH, Rudas M, et al. Can galactography-guided stereotactic, 11-gauge, vacuum-assisted breast biopsy of intraductal lesions serve as an alternative to surgical biopsy? *Eur Radiol* 2009, online.
85. Locker AP, Galea MH, Ellis IO, et al. Microdocheotomy for single-duct discharge from the nipple. *Br J Surg* 1988, 7: 700-1.
86. Sabel MS, Helvie MA, Breslin T, et al. Is Duct Excision Still Necessary for All Cases of Suspicious Nipple Discharge? *Breast J*. 2011.
87. Khan SA, Mangat A, Rivers A, et al. Office ductoscopy for surgical selection in women with pathologic nipple discharge. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3785-90.
88. Makita M, Sakamoto G, Akiyama F, et al. Duct endoscopy and endoscopy biopsy in the evaluation of nipple discharge. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18:179-88.
89. Okazaki A, Okazaki M, Asaishi K, et al. Fiberoptic ductoscopy of the breast: a new diagnostic procedure for nipple discharge. *Jpn J Clin Oncol* 1991;21:188-93

90. Beechey-Newman, Kulkarni D, et al. Breast duct microendoscopy in nipple discharge: microbrush improves cytology. *Surg Endosc*. 2005;19:1648-1651.
91. Japanese Association of Mammary Ductoscopy. Endoscopic classification of intraductal lesions. In: Proceedings of 6th annual meeting of Japanese Association of Mammary Ductoscopy;2001.
92. Love SM, Barsky SH. Breast-duct endoscopy to study stages of cancerous breast disease. *Lancet* .1996;348:997-999.
93. Sauter ER, Ehya H, Schlatter L, et al. Ductoscopic cytology to detect breast cancer. *Cancer J*.2004;10:33-41.
94. Badve S, Wiley E, Rodriguez N, et al. Assessment of utility of ductal lavage and ductoscopy in breast cancer-A retrospective analysis of mastectomy specimens. *Mod Pathol*.2003;16:206-209.
95. Shen KW , Wu J, Lu JS et al., Fiberoptic ductoscopy for breast cancer patients with nipple discharge , *Surg Endosc* 2001; 15:1340-1345.
96. Brenner RJ. False-negative mammograms . Medical , legal and risk management implications, *Radiol Clin North Am* 2000;38:741-757.
97. Kim JA, Crowe JP, Woletz J, et al. Prospective study of intraoperative mammary ductoscopy in patients undergoing partial mastectomy for breast cancer. *Am J Surg*.2004;188:411-414.
98. Fukuda Y, Kawano Y, Tanikawa Y, et al. In vivo imaging of the dendritic arbors of layer V pyramidal cells in the cerebral cortex using a laser scanning microscope with a stick-type objective lens. *Neurosci Lett*.2006;400:53-57.
99. Mokbel K. Nipple endoscopy: focus on a new diagnostic tool, *Int J Fertil Womens Med* 2003;48:197-199.
100. Bigio IJ, Bown SG, Briggs G et al., Diagnosis of breast cancer using elastic-scattering spectroscopy: preliminary clinical results, *J Biomed opt* 2000; 5:221-228.
101. Koskela A, Berg M, Pietilainen T, Mustonen P, Manninen R. Breast Lesion Causing Nipple Discharge: Preoperative Galactography-Aided Stereotactic Wire Localization. *AJR* 2005; 184:1795-1798.
102. Vargas HI, Romero L, Chlebowski RT. Management of bloody nipple discharge. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 157–61.
103. Bender Ö, Balcı FL, Kamalı S, Aykuter G, Sarı A, Deniz E, Akbulut H, Enis Yüney E. Patolojik meme başı akıntılarında duktoskopinin yeri. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008 Cilt: 4 Sayı: 2.

104. Love SM, Lawler MJ. Breast duct endoscopy: a pilot study of a potential technique for evaluating intraductal disease. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 23:180.
105. Cabioglu N, Krishnamurthy S, Kuerer HM, Hunt KK, Singletary SE, Meric-Bernstam F, Ross MI, Feig BW, Ames FC, Babiera GV. Feasibility of breast-conserving surgery for patients with breast carcinoma associated with nipple discharge. *Cancer*. 2004; 101(3):508-17.



ÖZGEÇMİŞ

- 06.10.1984 yılında Azerbaycan Mingeçevir’de doğdum.
- İlk ve ortaöğrenimini Azerbaycan Mingeçevir şehrinde tamamladım.
- 2001 yılında Bakü Ekoloji lisesinden mezun oldum.
- 2001 yılında Azerbaycan Tıp Fakültesinde eğitime başladım.
- 2003 yılından eğitimini İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde devam ettirerek 2007 yılında mezun oldum.
- 2007/2008 yıllarında Azerbaycan'da askerlik yaptım.
- 2009 yılında İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık eğitime başladım.
- Azerice, Türkçe, Rusça ve İngilizce bilmektedir.
- Evli ve 2 çocuk babasıdır.

(Email: dr.vusal@inbox.com)