



T.C.

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF YAPILAN
18-FDG POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİNİN
AMELİYAT TEKNİĞİ SEÇİMİ VE POSTOPERATİF TEDAVİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sina FERAHMAN

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Ertuğrul Gazioğlu

İSTANBUL, 2017

ÖNSÖZ

Meme kanseri tüm Dünya’da ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Tarama programlarının yaygınlaşması ve toplumun bilinçlenmesi ile meme kanserli hastalar daha erken evrelerde yakalanmakta ve tedavi edilmektedir.

Teknolojinin hayatımızın her alanına girdiği bugünlerde, kanser hastalarını taramada pozitron emisyon tomografi (PET) cihazı kullanılmaktadır. Meme kanseri konusunda deneyimli kliniklerde, ek şikayeti olmayan erken evre meme kanseri hastalarının uzak organ metastazı araştırılmamaktadır. Uzak organ metastazı saptanan meme kanserli hastaların ileri evre kabul edilip cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi almaları gerekmektedir.

Tüm vücut taraması için elimizdeki en iyi görüntüleme tekniği PET olsa da, gereksiz kullanılması para, zaman ve iş gücü kaybına neden olmaktadır.

Çalışmamızda erken evre meme kanserlerinde PET/BT ile uzak organ metastazı taraması yapmanın ameliyat kararımıza etkilerini inceledik.

Uzmanlık eğitimim süresince bana sabır ve hoşgörü ile cerrahi sanatının inceliklerini gösteren, iyi bir cerrah olmanın yanı sıra iyi bir doktor ve iyi bir insan olmayı öğütleyerek destek olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy’a ve tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi hocalarına,

Tezimin hazırlanmasında hiç bir desteğini benden esirgemeyen ve sabırla bana yardımcı olan Prof. Dr. Ertuğrul Gazioğlu’na,

Meme Cerrahi servisinde vakalarını benimle paylaşan Prof. Dr. Varol Çelik’e, Prof. Dr. Mehmet Ferahman’a ve Doç. Dr. Mehmet Velidedeoğlu’na teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sina Ferahman

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GÖRÜNTÜLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Etiyoloji, Demografi ve Risk Faktörleri	3
2.1.1 Etiyoloji ve Demografi	3
2.1.2 Risk Faktörleri	4
2.2 Meme Hastalıklarında Belirtiler	6
2.2.1 Memede Kitle	6
2.2.2 Meme Başı Akıntıları.....	6
2.2.3 Mastalji	7
2.2.4 Meme cildinde kızarıklık ve ödem	7
2.2.5 Uzak Organ Metastaz Bulguları	7
2.3 Meme Kanseri Tanı.....	8
2.3.1 Anamnez	8
2.3.2 Fizik Muayene	8
2.4 Görüntüleme Teknikleri.....	9
2.4.1 Mammografi (MMG).....	9
2.4.2 Ultrasonografi (USG)	10
2.4.3 Magnetik Rezonans (MR).....	10
2.4.4 Duktografi	11
2.4.5 Kemik Sintigrafisi	11
2.4.6 Pozitron Emisyon Tomografi (PET).....	11
2.5 Tanı Yöntemleri	15
2.5.1 Biyopsi	15

2.5.1.1 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	15
2.5.1.2 Kalın İğne (kor) Biyopsi	15
2.5.1.3 Vakum Yardımlı Biyopsi	16
2.5.1.4 İnsizyonel Biyopsi	16
2.5.1.5 Eksizyonel biyopsi	16
2.6 Meme Kanseri Histopatoloji	17
2.6.1 İn Situ Kanserler	17
2.6.1.1 Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS).....	17
2.6.1.2 İn situ Lobüler Karsinom (LCIS).....	17
2.6.2 İnvaziv Karsinom.....	17
2.6.2.1 Not Otherwise Specified (NOS) İnvaziv Duktal Karsinom.....	17
2.6.2.2 Medüller Karsinom	18
2.6.2.3 Müsinöz Karsinom.....	18
2.6.2.4 Papiller Karsinom	18
2.6.2.5 Tübüler Karsinom	18
2.6.2.6 İnvaziv Lobüler Karsinom	19
2.6.2.7 Mikroinvaziv Karsinom	19
2.6.2.8 İnvaziv Mikropapiller Karsinom.....	19
2.6.2.9 İnflamatuvar Meme Karsinomu	19
2.6.2.10 Paget Hastalığı	19
2.6.3 Diğer Nadir Meme Kanserleri	20
2.7 Meme Yapısı Üzerine Etkisi Olan Hormonlar.....	20
2.7.1 Memenin Büyümesine Etkisi Olan Hormonlar	20
2.7.2 Meme Kanserinde Östrojen, Progesteron ve HER2	21
2.8 Meme Kanserinde Evreleme	22
2.9 Meme Kanserinde Mültifokalite ve Mültisentrisite	28
2.10 Meme kanserinde Tedavi	29
2.10.1 Meme Kanserinin Güncel Cerrahi Tedavisi	29
2.10.1.1 Radikal Mastektomi	29
2.10.1.2 Modifiye Radikal Mastektomi (MRM).....	29
2.10.1.3 Basit Mastektomi	30
2.10.1.4 Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)	30
2.10.1.5 Deri Koruyucu Mastektomi	30
2.10.1.6 Subkütan Mastektomi	31

2.10.1.7 Meme Başı (Nipple-Areola) Koruyucu Mastektomi	31
2.10.2 Aksilla'nın Değerlendirilmesi.....	31
2.10.2.1 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)	32
2.10.2.2 Aksiller Diseksiyon.....	32
2.10.3 Primer Cerrahi Uygulanamayan (Lokal İleri Evre) Meme Kanseri33	
2.10.3.1 Neoadjuvan Kemoterapi	34
2.10.4 Meme Kanseri Tamamlayıcı Tedaviler.....	34
2.10.4.1 Radyoterapi	34
2.10.4.2 Kemoterapi ve Hormonoterapi	34
3. MATERYAL METOT.....	36
4. BULGULAR.....	39
5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	48
6. TARTIŞMA	53
7. SONUÇ	64
8. KAYNAKLAR	66

KISALTMALAR

AİK	Alt İç Kadran
AOK	Alt Orta Kadran
ark.	Arkadaşları
cm	Santimetre
cTNM	Klinik TNM Evrelemesi
DCIS	Duktal Karsinom İn Situ
ER	Östrojen Reseptörü
18-FDG	18-Flor-Deoksiglukoz
GH	Büyüme Hormonu
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
İOK	İç Orta Kadran
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MMG	Mammografi
MR	Magnetik Rezonans
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
p	p Değeri
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi /Bilgisayarlı Tomografi
PR	Progesteron Reseptörü
pTNM	Patalojik TNM Evrelemesi
r	Pearson Korelasyon Faktörü
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SPSS	Statistical Program For Social Science
TNM	T: Primer Tümör Boyutu N: Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu M: Uzak organ metastazı
USG	Ultrasonografi
ÜDK	Üst Dış Kadran
ÜİK	Üst İç Kadran
ÜOK	Üst Orta Kadran
LCIS	Lobüler Karsinoma İn Situ
LVI	Lenfovasküler İnvazyon

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 - Meme kanserinde reseptör tiplerine göre alt gruplar	21
Tablo 2 - Columbia Sınıflaması.....	23
Tablo 3: Klinik TNM Evreleme.....	24
Tablo 4: Meme kanseri için TNM sınıflaması (AJCC Cancer staging manual, 7. ed.,2010)	25
Tablo 5: TNM evre gruplaması (AJCC Cancer staging manual, 7th ed.).....	27
Tablo 6: Hasta datalarının incelemesi.....	48
Tablo 7: Uzak organ metastazı yerleri, meme kadranı bölgeleri, patolojik tanıları, alt tipleri	49
Tablo 8: Hastaların uzak organ metastazlarına göre cinsiyetlerinin, tümör çaplarının, histolojik gradelerinin, cTNM'lerinin, meme tarafının karşılaştırılması	50
Tablo 9: Uzak organ metastazı olan hastaların aksilla tutulumu, supra/infra lenf nodu tutulumu, multisentrisite, multifokalite, in situ komponent, nekroz varlığı, lenfatik invazyon, kan damarı invazyonu, perinöral invazon, Ki67, ER, PR, C-erbB2'ye göre karşılaştırılması.....	51
Tablo 10: Uzak organ metastazı olan hastaların tümör alt tiplerine göre karşılaştırılması	52
Tablo 11: Uzak organ metastazı olan hastaların yaşlarına göre karşılaştırılması.....	52
Tablo 12: Uzak organ metastazı olan hastaların tümör alt tiplerine göre karşılaştırılması	52
Tablo 13 - PET, BT, MR ve kemik sintigrafisinin sensitivite ve spesivitesinin oranları	53
Tablo 14: Meme kanserlerinin histopatolojik alt tiplerine göre görülme oranları ve 10 yıllık sağkalım oranları ⁹²	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 - FDG'nin vücutta hücre içine girmesi.....	12
Şekil 2- Lokal-ileri meme kanserlerinde tedavi şeması.....	28

GÖRÜNTÜLER DİZİNİ

Görüntü 1 - Yaygın metastazı olan sol meme kanserli hastanın PET/BT görüntüsü ..	14
Görüntü 2 - Lokal ileri evre meme kanseri hastasının PET/BT görüntüsü.....	15

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hastaların Yaş Dağılımı	39
Grafik 2: Yaşa göre uzak organ metastazı	40
Grafik 3: Tümör yerleşim yerlerine göre gruplama (ÜDK: üst dış kadran, ÜOK: üst orta kadran, ÜİK: üst iç kadran, İOK: iç orta kadran, AİK: alt iç kadran, AOK: alt orta kadran)	41
Grafik 4: Tümör yerleşimine göre metastaz (ÜDK: üst dış kadran, ÜOK: üst orta kadran, ÜİK: üst iç kadran, İOK: iç orta kadran, AİK: alt iç kadran, AOK: alt orta kadran)	41
Grafik 5: Tümör boyutlarına göre gruplama.....	42
Grafik 6: Tümör boyutuna göre uzak organ metastazı varlığı	42
Grafik 7: cTNM'e göre gruplandırma	43
Grafik 8: cTNM Evrelerine göre uzak organ metastazı varlığı	43
Grafik 9: Tümör tiplerine göre gruplama.....	44
Grafik 10: Tümör tipine göre uzak organ metastazı	44
Grafik 11: Histolojik grade'e göre uzak organ metastazı.....	45
Grafik 12: Reseptör tiplerine göre gruplandırma.....	45
Grafik 13: Reseptör tipine göre gruplamada uzak organ metastazı.....	46
Grafik 14: Aksilla lenf nodu tutulumuna göre uzak organ metastazı	47
Grafik 15: Koscielny ve ark.'nın yaptığı çalışmada tümör boyutu (cm), volüm (ml) ve uzak organ metastazı arasındaki ilişki ⁹⁸	54
Grafik 16: 10 yıllık sağkalım ile TNM evrelemesi arasındaki ilişki (AJCC Cancer Staging Manual'den alınmıştır).....	55

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, meme kanserli hastalarda ameliyat öncesi yapılacak olan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taramasının, ameliyatın tipini değiştirip değiştirmediğini görmek, neoadjuvan kemoterapi gereksinimini değerlendirmektir. Bununla beraber, hastaların demografik verilerine ve tümörün özelliklerine göre uzak organ metastazının dağılımını incelemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız retrospektif bir araştırma olup, 2010-2015 yılları arasında meme kanseri tanısı ile ameliyat olmuş ve ameliyat öncesi çekilmiş PET/BT'si olan 101 hasta ile yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların 29'nun (%29) 50-60 yaş aralığında olduğu, tümörün 33 hastada (%33) en sık üst dış kadrana yerleştiği görüldü. Tümör boyutları 1-2 cm arasında olan 37 (%37), 2-3 cm arasında olan 33 (%33) hasta olduğu görüldü. Hastaların %91'inin evre I ve II (erken evre meme kanseri) olduğu saptandı. Tümör tipinin %67 oranında invaziv duktal karsinom olduğu görüldü. Tümör grade'i 2 olan 54 (%53) hasta ve grade'i 3 olan 42 (%42) hasta saptandı. Yapılan istatistiksel analizlerde bakılan parametreler ile uzak organ metastaz varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: PET/BT, meme kanseri tanısı almış olgularda özellikle uzak organ metastaz taraması yapmak için elimizdeki en hızlı ve güvenilir görüntüleme tekniklerinden biridir. Fakat yüksek radyasyon dozu, maliyeti ve yüksek yalancı pozitifliği oranı nedeniyle dikkatli seçilmesi gereken bir yöntemdir. Özellikle erken evre meme kanserli hastalarda (Evre I ve II) iyi bir anamnez ve tüm vücudun dikkatli fizik muayenesi sonrasında deneyimli radyolog ve patolog ile yapılacak ameliyat öncesi değerlendirmede doğrudan ameliyat kararı verilebilir. Bununla beraber, ek şikayeti olan (kemik eklem ağrısı, solunum zorluğu, hemoptizi, karın ağrısı gibi...) olgularda ameliyat öncesi görüntüleme tekniklerine PET/BT'de eklenebilir.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, PET/BT, uzak organ metastazı, ameliyat

ABSTRACT

Aim: Aim of the study is to evaluate the impact of pre-operative Positron Emission Tomography / Computerized Tomography (PET/CT) on the surgical strategy and the necessity of adding neo-adjuvant chemotherapy for the treatment of patients suffering from breast cancer. This study also intends to classify the patients with distant organ metastasis according to their demographic data and tumor characteristics.

Material and Method: Our study included 101 patients who had been diagnosed with breast cancer, evaluated with PET/CT scan pre-operatively and who underwent breast surgery between 2010 - 2015.

Results: Twenty nine of our patients were between the age of 50-60 (29%), 33% of the tumors were located at the superior lateral quadrant, 37 (%37) patients had a tumor size of 1-2 cm and 33 (%33) patients had a tumor size of 2-3. Ninety one percent of our patients had their diagnoses while they were at stage I & II (early stage breast cancer). Sixty seven percent of the tumors were invasive ductal carcinoma. Fifty four patients had a tumor grade of 2 and 42 (%42) patients had a tumor grade of 3. Our statistical analysis showed that there were no significant relationship between studied parameters and the presence of distant metastasis.

Conclusion: PET/CT is one of the fastest and safest screening methods for evaluating the presence of distant metastasis for the breast cancer patients. However, it must be used carefully due to high levels of radiation, costs and high false-positive results. With the help of a detailed anamnesis, prompt physical examination and a pre-operative evaluation carried out by an experienced radiologist and pathologist can lead to primary surgery decision for patients who have early stage breast cancer (Stage I and II). On the other hand, patients who have additional complaints and symptoms (such as extremities-bone-joint pains, dyspnea, hematochezia, hemoptysis, abdominal pain, etc) can be assessed with additional imaging together with PET/CT scan.

Keywords: Breast Cancer, PET/CT, Distant Metastasis, Surgery

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Geçmişten günümüze meme kanserinin görülme sıklığı artarken, kansere bağlı ölümlerin giderek azaldığı dikkat çekmektedir¹⁻². Literatüre bakıldığında 26566 hasta ile yapılan Leung ve arkadaşlarının çalışmasında, 1973 ile 1999 yılları arasında meme kanserli hastalar araştırılmıştır. Sonucunda yeni tanı alan meme kanseri olgularının her yıl bir önceki yıla göre ortalama %3,6 daha fazla olduğu görülmüştür³. Amerikan Kanser Derneği (The American Cancer Society) verilerinde 2013 yılında yeni tanı alan meme kanseri sayısı 232340 iken, 39620 hastanın meme kanserinden dolayı hayatını kaybettiği görülmüştür. En son yapılan çalışmada ise 2015 yılında 231840 yeni meme kanseri hastası görülürken, meme kanserinden 40290 kişinin hayatını kaybettiği görülmektedir⁴. Yaşam boyu meme kanseri görülme oranlarında ise anlamlı bir değişme olmamıştır. 2001 yılında bir kadının meme kanserine yakalanma ihtimali %12.83 iken, 2013 yılında yapılan çalışmada %12.29'dur⁵⁻⁶.

Farklı hastalıklarda olduğu gibi meme kanseri de birçok branşın ilgi alanına girmiştir. Hastalığın tanı, tedavi ve rehabilitasyon aşamaları mültidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Hastalığın tanısı başta genel cerrahi, radyoloji, patoloji ve nükleer tıp olmak üzere tüm klinisyenlerin ilgi alanına girmektedir. Fizik muayene ve anamnez ile başlayan tanı çalışması ülkemizde genellikle genel cerrahi bilim dalının ilgi alanına girer. Genel cerrahi tarafından yönlendirilen hastaların tetkiki sırasında mammografi (MMG), ultrasonografi (USG), magnetik rezonans görüntüleme (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET/BT), kemik sintigrafisi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler hastalığın taranmasında, tanısında, tedavi öncesi değerlendirilmesinde, tedavi sürecinde ve tedavi sonrasındaki izleminde önemli rol oynar.

Günümüzde Amerika'da yaşayan kadınların %50'sinin memede bir şikayet ile doktora başvurduğu, bunların %25'nin muayene ve tetkiklerinde anormallik bulunduğu ve biyopsi yapıldığı, %12'sinde ise meme kanseri tespit edildiği bilinmektedir.⁷

Erken evre meme kanseri tedavisinin ilk aşaması cerrahidir. Deneyimli meme cerrahları tarafından hasta ile beraber karar vererek operasyon tipi seçilir. Lenf nodu tutulumuna göre aksiller diseksiyon operasyona eklenir.

Erken evre meme kanseri olan ve ek bir şikayeti (kemik eklem ağrısı, solunum zorluğu, hemoptizi, kanlı balgam, karın ağrısı gibi...) olmayan hastalara uzak organ metastaz taraması yapılmaz.

Meme kanserinin kemiğe olan metastazlarında kemik sintigrafisi ile tarama birinci planda olmasına rağmen yapılan çalışmalar gösteriyor ki osteolitik kemik metastazlarında PET/BT, kemik sintigrafisine göre daha etkili bir görüntüleme yöntemidir. G.J. Cook ve ark.'nın yaptığı çalışmada kemik metastazı taramasında osteolitik metastazlarda PET/BT daha anlamlı iken, osteoblastik kemik metastazlarında kemik sintigrafisinin daha iyi bir seçenek olduğu gösterilmiştir⁸.

Kemik ve solid organlar beraber düşünüldüğünde PET/BT tarama için sintigrafiden ve tomografiden daha üstündür. Bu sebeple kliniğimizde meme kanseri için ameliyat edilecek hastalara PET/BT ile tarama yapıldı. Bunun sonucunda ameliyatı planlanan bazı hastaların ameliyat tipinin değiştiği, bazılarının ise tedavisine neoadjuvan kemoterapi eklendiği görüldü.

Gastrointestinal, hepatobiliyer ve jinekolojik sistem malignitelerinde preoperatif yapılan metastaz taraması vazgeçilmez bir yaklaşımdır.

Çalışmanın amacı, meme kanserli hastalarda ameliyat öncesi yapılacak olan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi taramasının, ameliyat türünün seçimine etkilerini görmek, hastanın tedavisine neoadjuvan tedavi ile başlanmasını değerlendirmektir. Bununla beraber, uzak organ metastazı olan hastaları demografik verilere ve tümör özelliklerine göre incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Etiyoloji, Demografi ve Risk Faktörleri

2.1.1 Etiyoloji ve Demografi

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğerden sonra ikinci sıradadır. Ancak 40-60 yaş arasındaki kadın ölümlerinin en sık nedenidir. Yapılan çalışmalarda her 8 kadından birinin hayatı boyunca memede invaziv karsinom ile karşılaşabileceği görülmüştür⁵⁻⁶. Amerikan Kanser Topluluğunun (American Cancer Society) yaptığı çalışmada, bir kadının hayatı boyunca meme kanseri ile karşılaşma oranı %12.29 olarak bulunmuştur. Meme kanserinde kadın cinsiyete sahip olmak en önemli risk faktörüdür ve 100 kat artmış riski ifade eder.

İlerleyen yaş meme kanseri gelişme riskini önemli oranda artırır. Beyaz kadınlarda, zencilere oranla %20 oranında daha fazla görülür. Gelişmemiş ülkelerde meme kanseri görülme oranı daha düşük iken, endüstriyel olarak gelişmiş toplumlarda daha yüksektir^{5, 9-10}. Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun verilerine bakıldığında, ülkemizde batıda meme kanseri görülme oranı doğuya göre 2 kat fazladır. Bunun en önemli nedeni ülkemizin batı bölgelerindeki yaşam tarzının batı toplumları ile benzerlik göstermesidir¹¹.

2002 yılında Dünya çapında 1.15 milyon meme kanserli hasta olduğu bilinmektedir. 2008 yılında ise bu sayı 1.38 milyona yükselmiştir.

İnsidans hızlarında ise coğrafi olarak belirgin farklılıklar vardır. Kuzey Amerika'da yaş standartlı insidans 100.000'de 99.4 iken orta Afrika'da 100.000'de 16.5'dir. Türkiye'de ise meme kanseri insidansının 100.000'de 17.96 olduğu görülmektedir¹². Global meme kanseri insidans oranlarının 1990'dan bu yana yılda yaklaşık %0.5 arttığı görülmektedir¹³.

Ülkemize bakıldığında sayılar gelişmemiş ülkeler ile benzerlik göstermektedir. Ozmen ve arkadaşlarının 13240 olgu ile yaptığı çalışmanın sonuçları incelendiğinde; hastaların ortalama yaşı 51,6 olup, %17'si 40 yaşının altında, %45'i premenopozaldır.

Kanser sıklığı, 45-49 yaş grubunda %16.7'lik bir değerle maksimum düzeye ulaşmaktadır. Olguların %50'sinin histolojik grade III'tür. İnvaziv meme kanserlerinin %79'u duktal, %7'si lobüler kanserdir. Patolojik evreler; %5 evre 0, %27 evre I, %44 evre II, %21 evre III ve %3 evre IV meme kanseridir. Ortalama tümör çapı 2,5 cm'dir.

Sonuç olarak ülkemizde toplum tabanlı tarama programlarının ve farkındalığın zayıf olması evre 0 ve I meme kanseri oranlarının düşük olmasına neden olmaktadır¹⁴.

2.1.2 Risk Faktörleri

Kadın olmak ve ilerleyen yaş en önemli risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri ise orta derecede artmış risk faktörleri ve ileri derecede artmış risk faktörleri olarak ikiye ayrılır. Aşağıda risk faktörleri 2 gruba ayrılmış olarak görülmektedirler.

Orta derecede artmış faktörler

Ailede meme kanseri öyküsü

Menstrüel öykü (12 yaşından önce menarş, 55 yaşından sonra menopoz)

Gebelik Öyküsü (30 yaşından sonra gebelik veya gebe kalmamak)

Diğer memede kanser varlığı

Diğer kanserler

Diyet

Post menopozal obezite

Radyasyon

Hormonal terapi

İleri derecede artmış faktörler

İleri yaş

Meme kanseri açısından şüpheli gen taşıyıcısı

Kuvvetli aile öyküsü (>1 birinci derecede akrabada meme kanseri)

Atipik duktal veya lobüler hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ

Duktal karsinoma in situ

Meme kanserinin kuvvetli bir ailesel kümelenme gösterdiği bilinmektedir. Meme kanseri olan kadınların %20'sinde aile öyküsü pozitifdir¹⁵. BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu bu hastaların çoğunda saptanabilir. Bunlar büyük kompleks yapıya sahip tümör supressör genlerdir ve bu genlerin karsinogenezisteki rolü ve

meme kanserine ilişkin rölatif spesifitesi hala tam olarak açıklığa kavu mu  değildir. Bu genlerin ikisinin de DNA tamirinde kritik bir rol oynadığı d   n lmektedir¹⁶⁻¹⁷.

Aile  yk s  meme kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabaların birinde meme kanseri olması, meme kanser riskini 1.8 kat arttırırken, ikisinde meme kanseri olması bu riski 2.9 kat arttırır.

Meme kanseri riski ya  ile beraber doğru orantılı olarak artar. Meme kanseri görülme ya ı incelendiğinde sekiz kadından birinin 45 ya ının altında, üçte ikisinin ise 55 ya ın üzerinde olduğu görülmektedir.

Östrojen hormonuna maruz kalma s resinin fazla olması meme kanseri riskini arttırır. Erken menar , geç menopozun meme kanserine yakalanma riskini arttırması bu sebeptedir.

Gebelikle ilişkili olan meme epitelinin terminal diferansiasyonu meme kanseri gelişmesinde koruyucudur. Bu nedenle nulliparite, meme kanseri gelişmesinde %1.2-1.7 oranında artı a sebep olur¹⁸.

Yüksek sosyoekonomik düzeye sahip kadınlarda meme kanseri gelişme riski 2 kat artmaktadır. Bunun reproduktif alı kanlıklardaki değişiklik nedeniyle ortaya çıktığı d   n lmektedir¹⁹.

Hayatın ilk 3 dekatında radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini arttırmaktadır. Özellikle memenin aktif olarak geliştiği 10-14 ya larında radyasyona maruz kalmak önemli bir risk faktörüdür. 45 ya ından sonra alınan radyoterapi ve radyasyonun meme kanseri riskini arttırmadı ı  ng r lmektedir²⁰.

Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda kullanılan hormon tedavisinin tipinden bağımsız olarak meme kanserine yakalanma riskini artmaktadır²¹.

Alkol kullanımının serum östradiol düzeylerini yükselttiği bilinmektedir. Bir çok çalışmada orta düzey (günlük 1-2 kadeh) alkol alımının muhtemelen östradiol artışına bağlı olarak meme kanseri insidansını %30-50 oranında arttırdığı g sterilmi tir²²⁻²³.

Beslenme alı kanlı ı ile meme kanseri ilişkisine bakıldığında ya  içeriği yüksek besinlerin uzun süre yenmesi serum östrojen seviyesini yükseltmekte ve meme kanseri riskini arttırmaktadır. Yine haftada 5 kez ve fazla kırmızı et yenilmesinin meme kanseri riskini arttırdığını gösteren yayınlar mevcuttur²⁴⁻²⁵.

Kafein ile meme kanseri gelişme riski arasındaki ilişki gösterilememiştir.

Sigara ile meme kanseri gelişmesi arasındaki ilişki ise çelişkilidir. Çalışmalarda farklı sonuçlar görülmüş, bir fikir birliğine varılamamı tır²⁶⁻²⁸.

Meme yoğunluğu arttıkça meme kanseri görülme riski artar. Gençlerde hormon maruziyetinde meme yoğunluğu artar ve mamografik değerlendirme zorlaşır.

Vücut kitle indeksi (BMI) ile meme kanseri gelişme riskinin doğru orantılı olarak arttığı görülmektedir. BMI>30 olan kadınlarda meme kanseri görülme oranı, BMI<30 olanlara göre daha sıktır²⁹.

Bir memesinde meme kanseri olan kişilerde diğer memede kanser gelişme riski artar. In situ lezyonlarda meme kanseri riski 10 yıllık süreçte %5'tir. İnvaziv lezyona sahip kadınlarda ise risk yıllık %0.5-1 arasında artar³⁰.

Non steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımının meme kanseri üzerine risk azaltıcı etkilerinin olduğunu bildiren yayınlar olsa da bilgiler çelişkilidir³¹.

Gece ışığa maruz kalmanın meme kanseri riskini artırdığını öne süren yayınlar mevcuttur. Gece çalışmanın melatonin oluşumunu süprese ettiği ve bunun meme kanseri riskini artırdığı hipotezi ileri sürülmüş fakat kanıtlanamamıştır³²⁻³³.

2.2 Meme Hastalıklarında Belirtiler

2.2.1 Memede Kitle

Meme kanserli hastaların %70-80'inde ağrısız kitle bulunur. Kitlenin boyutu ve lokalizasyonu muayenede fark edilebilmesinde önemli rol oynar. 1 cm üzerinde ve yüzeysel kitleler ele gelebilir. En sık yerleşim yeri ise üst dış kadrandır. 40 yaş üstü bir kadında fizik muayenede saptanan bir kitle aksi kanıtlanıncaya kadar malign olarak kabul edilir³⁴.

Kitlenin boyutu, çevre dokularla ilişkisi, mobilitesi, sınırlarının karakteri, ödem varlığı muayenede dikkat edilmesi gereken noktalardır. Malign kitleler genellikle ağrısız olarak görülür.

2.2.2 Meme Başı Akıntıları

Meme başı akıntıları meme ile ilgili şikâyetlerin %3-10'nunu oluşturur. Doktora başvuruda kitle ve ağrıdan sonra 3. en sık sebeptir³⁵⁻³⁶.

Meme başı akıntıları benign veya malign olabilir. Benign karakterde olanlar genellikle spontan olmayan, bilateral, beyaz sarı veya yeşil renktedir. Patolojik

akıntılar ise tek taraflı, spontan, devamlı ve genellikle tek bir duktustan kaynaklanır. Akıntının kanlı olması meme kanseri ile ilgili olabileceğini düşündürür³⁶.

2.2.3 Mastalji

Kadınların %66'sında meme dokusunda ağrı görülebilir. Özellikle 55 yaş altında bu oran %70'lere varmaktadır.

Meme ağrısı spontan düzelebildiği gibi %19'luk bir hasta grubunda plasebo tedaviler etkili olur. Küçük bir grupta ise medikal tedaviler denenebilir. Tamoksifen, bromokriptin, LHRH agonisti tedavilerinin etkili olduğu bilinmektedir³⁷.

2.2.4 Meme cildinde kızarıklık ve ödem

Meme cildinde kızarıklık, kalınlaşma, ısı artışı veya hassasiyet görülebilir. Bu lezyonların malign karakterde olduğunun göstergesi olabilir. Kesin tanı biyopsi ile konulur³⁸.

İnflamatuvar meme kanseri meme derisinin tutulumu ile kendini gösteren en agresif meme kanseri formudur. Tüm meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturmaktadır. Noninflamatuvar meme kanserlerine göre daha erken yaşta görülmektedir. Klinikopatolojik bulguları arasında eritem, portakal kabuğu görünümü (peau d'orange), hızlı progresyon, kötü prognoz ve dermal lenfatiklerin kanser hücreleri ile infiltrasyonu yer almaktadır.

2.2.5 Uzak Organ Metastaz Bulguları

Meme kanserli hastalarda uzak organ metastazı %25 oranında kemiklere olur. Vertebra, kosta, iliak ve uzun kemikler meme kanserinin öncelikli metastaz yaptığı lokalizasyonlardır. Meme kanserlerinin osteoblastik veya osteolitik metastaz yapabildiği bilinir ve iki türünde de ağrı saptanır.

Akciğer metastazı olan kadınlarda nefes almada zorluk, kuru öksürük, hemoptizi gibi şikayetler olabilir.

Kemik ve akciğerin ardından meme kanseri en yaygın olarak karaciğere metastaz yapar. İlk aşamalarda genellikle belirti vermez. Karaciğerde metastazın büyümesi ile iştah kaybı, kilo kaybı, ateş, sindirim alışkanlıklarının değişmesi, sarılık gibi belirtiler görülebilir.

Aksilla, supraklavikular ve infraklavikular lenf nodlarında ağrı ve şişlik lenf nodu metastazının göstergesi olabilir. Palpasyon ile lenf nodlarının özellikleri anlaşılmaya çalışılır sonrasında USG ve gerekirse histopatolojik inceleme yapılır.

2.3 Meme Kanseri Tanı

2.3.1 Anamnez

Meme kanserine yaklaşımda dikkatli ve ayrıntılı bir anamnez alınması önemlidir. Hastanın şikayeti ilk sorulması gereken sorudur. Kitle fark eden hastalarda ilk olarak kontrateral meme muayene edilir.

Ağrı malignite göstergesi değildir. Fakat araştırılması gerekir.

Meme başı akıntısı varlığında akıntının rengi, kıvamı, spontan gelip gelmediği öğrenilir.

Tüm hastalarda risk faktörleri sorgulanmalı, hasta rahatlatılmaya çalışılmalıdır. Birinci derece akrabalarda meme kanseri olan hastalar yüksek risk grubuna girmektedir.

Hastanın ilk adet yaşı ve menopoz durumu sorgulanır.

Radyasyon maruziyeti ve herhangi bir nedenle hormon kullanımı sorulur.

Özellikle uzak organ metastazı açısından kemik ağrıları, solunum zorluğu, kilo kaybı, kanlı balgam, sarılık, halsizlik sorgulanmalıdır.

Bunlarla beraber, iyi bir anamnezin hasta ile doktor arasındaki güveni arttırdığı, hastayı rahatlattığı ve fizik muayeneye hazırladığı bilinmektedir.

2.3.2 Fizik Muayene

Memenin fizik muayenesini inspeksiyon ve palpasyon oluşturur. İnspeksiyon ile başlanan fizik muayenede ilk olarak hasta oturur pozisyonundadır. Cerrah karşından ve yandan bakarak iki memeyi değerlendirir. Daha sonra hastanın kolları yanda, havada ve kalçasında iken her iki memenin simetrisi, boyutu, şekli, rengine bakılır³⁹⁻⁴⁰. Eski bir insizyon varlığı kontrol edilir. Meme başı veya cilt çekilmesi önemli inspeksiyon bulgularındandır⁴¹.

Meme başında kızarıklık var ise bu apse veya selülit olabilir. Meme başı laktasyonda olan hastalarda fissür açısından araştırılmalıdır.

Eğer sadece bir tarafta venler görülüyorsa bu memenin aktif bir lezyonunun bulgusu olabilir.

Meme cildinde ödem kolayca görülebilir. Bu görünüm portakal kabuğu olarak adlandırılır ve deri lenfatiklerinin kanser hücreleriyle obstrüksiyonu sonucu oluşur.

Meme cildinde ülser meme kanseriyle alakalı olabilir. Dışarı doğru çıkıntı yapan kitleler dikkatli bir inspeksiyon ile görülebilir.

En son olarak hastanın öne doğru eğilmesi istenir. Bu pozisyonda özellikle Cooper ligamentlerini değerlendiririz. Tümör ligamentleri, toraks duvarını veya pektoral kası infiltre etmişse bu normal muayenede saptanmayabilir. Bu manevra yardımı ile daha belirgin hale gelir.

Palpasyonda ise cerrah sternumdan lateralde latissimumun dorsiye doğru, klaviküladan rektus kasına kadar elinin palmar yüzü ile muayene eder. Palpasyon ile kitle tespit edilmiş ise kitlenin şekli, büyüklüğü, kıvamı, mobilizasyonu belirlenmelidir. Kitle fikse ise cilde veya pektoral kasa fikse olabilir.

Palpasyon yapılırken lenf nodları unutulmamalıdır. Aksilla, supraklavikular ve infraklavikular ve parasternal alanlarda muayene edilmelidir⁴¹.

Hekim derin palpasyon ile aksiller boşluğu palpe eder ve apekse ulaşır. Ardından lateral toraks duvarı palpe edilir. Palpe edilen lenf nodlarının boyutuna, fiksasyonuna, mobilitesine, ağrı olup olmamasına, kıvamına ve sayısına bakılır.

İnfraklavikular ve supraklavikular palpabl lenf nodları varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Bunlar genellikle malignite ile ilişkilidir ve histopatolojik olarak incelenmesi gerekir⁴².

2.4 Görüntüleme Teknikleri

2.4.1 Mammografi (MMG)

MMG meme kanseri taramasında, tanısında ve erken tanısında kullanılan temel görüntüleme tekniğidir.⁴³⁻⁴⁴

Taramada kullanılan MMG, meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltmakta, aynı zamanda meme koruyucu cerrahi yapılma oranını arttırmaktadır⁴⁵. Bu nedenle Amerikan Kanser Enstitüsü tarama için 40 yaşından itibaren MMG'yi önermektedir⁴⁶. Avrupa ülkelerinde ve Türkiye'de ise 50 yaşından itibaren iki yılda bir kez MMG ile tarama önerilmektedir. Yapılan randomize çalışmalarda 40-74 yaş arasındaki

kadınlarda MMG ile tarama yapıldığında meme kanserine bağlı mortalitenin %15-25 oranında azaldığı görülmüştür⁴⁷⁻⁴⁸.

Meme kanseri tanı ve taramasında, 50 yaş üzerindeki kadınlarda tüm Dünya’da kullanılan ilk basamak görüntüleme yöntemi MMG’dir. MMG sonuçlarını değerlendirmede ortak dili konuşmak için BIRADS katagorizasyonu yapılmıştır.

Kategori 0 : Ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç var (tek yöntem ile kesin karar verilemeyen olgular)

Kategori 1 : Normal mamografik bulgular (iyi veya kötü herhangi bir bulgu saptanmayan inceleme)

Kategori 2 : Benign bulgular (kist benzeri iyi huylu olan lezyonlar)

Kategori 3 : Muhtemelen benign bulgular (saptanan bulgunun malign olma ihtimali maksimum %2 olan olgular)

Kategori 4 : Şüpheli bulgular (malign olma ihtimali %2-95 olan bulgular içeren grup)

Kategori 5 : Yüksek olasılık ile malignite düşündüren bulgular (malign olma ihtimali % 95-99 olan bulgulara sahip olgular)

Kategori 6 : Malign olduğu bilinen olgular (doku tanısı ile kanıtlanmış malign kitle varlığı)

2.4.2 Ultrasonografi (USG)

Meme görüntülemesinde mammografiden sonra en sık kullanılan tetkik ultrasonografidir⁷. USG’nin solid-kistik kitle ayrışımını yapma gücünden yararlanır. Ek olarak MMG’nin şüphede kaldığı durumlarda ve rejonel lenf nodlarının incelenmesinde kullanılır⁴⁹. 30 yaş altı kadınlardaki palpabl kitlelerde, erkeklerde meme değerlendirmesinde ilk başvurulacak görüntüleme yöntemidir. Girişimsel işlemlerde kılavuz olarak kullanılır⁴¹.

2.4.3 Magnetik Rezonans (MR)

Yüksek riskli kadınların taranmasında ve meme kanser tanısı almış kadınlarda kullanılır. MR ile kontrateral meme malignite açısından değerlendirilirken, tanı almış memede ek lezyonların tespit edilebildiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Bunun da planlanan ameliyatı değiştirebildiği bilinmektedir⁷. MR endikasyonları sıralandığında; meme implantı olan hastaların değerlendirilmesi, MMG ve USG

olarak arada kalınan lezyonların değerlendirilmesi, tek projeksiyonda görülen mamografik anormalliğin lokalizasyonu, fizik muayene ve mamografi bulgusu negatif olan ancak aksiller lenf nodu metastazları olan kadınlarda okült meme kanserinin saptanması, ileri evre meme kanserinin değerlendirilmesi, neoadjuvan kemoterapinin takibi, invaziv lobüler kanserlerin görüntülenmesi ve meme kanseri için yüksek riskli hastaların takibi sayılabilir.

2.4.4 Duktografi

Meme başı akıntılarında olan memelerde lezyonun tespiti için akıntı gelen kanallara radyoopak madde verilerek kanallar görünür hale getirilir. Akıntıya neden olan patoloji için tanı koymada yardımcıdır. Duktografi ile duktal sistem iki boyutlu olarak görünür hale getirilir⁷.

2.4.5 Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi meme kanseri olgularında kemik metastazlarının belirlenmesinde kullanılan noninvaziv bir nükleer tıp tekniğidir.

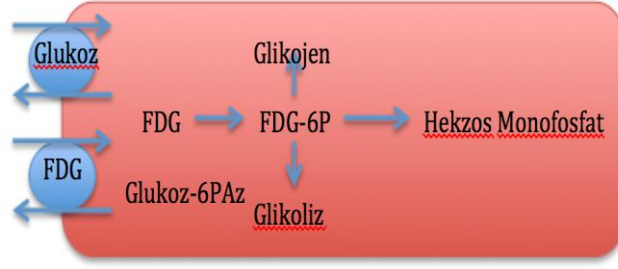
Kemik sintigrafisi çekimi öncesinde Tc99m-MDP (teknesyum 99m-metilendifosfonat) intra venöz olarak verilir. Artmış kemik turnover olan bölgelerde daha fazla radyo aktif madde birikmesi ile metastazdan şüphelenilir.

İnsan iskeleti simetrik olduğu için asimetrik olarak gözlenen herhangi bir aktivite artışına şüphe ile bakılmalıdır. Posterior pozda böbreklerin durumu, anterior pozda ise mesanenin durumunu gözlemek önemlidir.

2.4.6 Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET, pozitron emisyon prensibi ile dokuların perfüzyonunun, hücrelerdeki biyokimyasal metabolik olayları (glukoz metabolizması, DNA sentezi vb) ve hücre canlılığını (viabilite) vücuda verilen radyonüklidler aracılığıyla ölçüldüğü ve bilgisayarlı tomografi yardımıyla lokalizasyonunun belirlendiği bir tanı yöntemidir.

Yaklaşık 40 yıl önce Amerika Birleşik Devletlerinde kullanılmaya başlayan 18-Flor-deoksiglukoz (18- FDG) PET, tüm dünyada ve ülkemizde kullanım alanını giderek genişletmiştir. 1990 yıllarının başında tüm onkolojik hastalarda olduğu gibi meme kanserlerinde de PET kullanımına yaygın olarak başlanmıştır⁵⁰.



Şekil 1 - FDG'nin vücutta hücre içine girmesi

PET, hastaya verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan gama ışınlarını saptar. Bu sayede gama ışınlarının vücut içinde yayılımlarını 3 farklı ekseninde bulur. Emisyon tekniğine dayalı bir nükleer tıp yöntemidir. Özellikle metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik bir tetkiktir. Yapısal detayları içermez. Fakat bilinen yapısal değişikliği olan tümörleri ortaya koyarak ayırıcı tanıda yardımcı olur.

PET’de kullanılan radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü elementlerdir. İnsan uygulamalarında başlıca kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler Flor (F)-18, Karbon (C)-11, Nitrojen (N)-13 ve Oksijen (O)-15’tir. Siklotronda yapay olarak oluşturulan ve çekirdeklerinde proton fazlalığı olan bu radyonüklidler, kararlı hale geçmek için çekirdekten pozitif yüklü bir elektron “pozitron” fırlatırlar. Vücut içerisine verilen bu radyonüklidlerden ortama yayılan pozitif yüklü elektronlar karşılarına çıkan başka bir atomun elektronu ile çarpışırlar. Bu çarpışma neticesinde her iki parçacık da enerjiye dönüşerek yok olur ve birbirine zıt doğrultularda 180 derece açıda salınan anihilasyon fotonları, 511 keV sabit enerjide iki gama (γ) ışını olarak meydana gelir. Oluşan yüksek enerjili bu foton çiftleri eş zamanlı “koincidans” saptama yapabilen dedektör sistemi tarafından tespit edilip görüntüye çevrilirler. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir.

PET görüntüleme yönteminde sintilasyon teknolojisi kullanılır. Hasta vücudundan gelen gama ışınları özel kristaller ile etkileşir ve sintilasyon (ışıldama) meydana gelir.

Görüntüler yorumlanırken patolojik aktivitesi artmış, FDG tutan odaklar araştırılır. Belirlenen odağın vücut ortalaması ile oranına bakılır. Maksimum Standart uptake değeri (SUV maks) bulunur.

$$\text{SUVmaks} = \frac{\text{Seçilen Alanın Ortalama aktivitesi}}{\text{Enjekte edilen doz/vücut ağırlığı}}$$

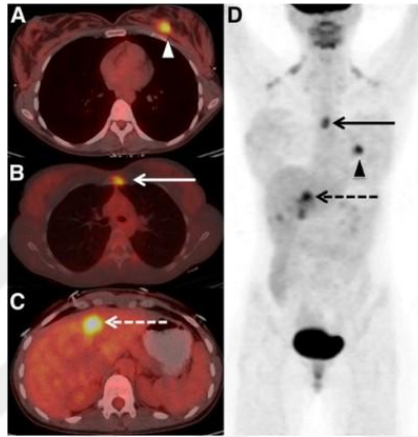
FDG değeri tüm vücutta aynı değeri veriyorsa SUVmaks 1 olarak saptanır. SUVmaks'un 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması azalmış aktivite tutulumunu gösterir.

Rutin uygulamalarda F-18 ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) bileşigi kullanılır. Bu madde özellikle malign hücrelerin artmış glukoz kullanımından dolayı hücre içine girer ve birikir. Bu birikim malign hücrelerde artan hipoksi sonucu glikolizin artması ve glukoz taşıyıcı proteinler ile hekzokinazın artması ile oluşur. F-18 FDG'nin vücutta dağılımı kan glukoz seviyesinden etkilenir. Hiperglisemide F-18 FDG glukoz ile yarışır. Malign hücrelerde birikim azalır. Bu nedenle PET çekilirken hastanın aç olması gerekmektedir.

F-18 FDG kaslarda çok az birikir. Fakat özellikle egzersiz sonrasında kaslarda birikim olur ve değerlendirmeyi zorlaştırır. Bu nedenle PET/BT çekilecek olan gün fizik aktivite kısıtlanmalıdır.

PET tarayıcılarında hasta vücudundan gelen sinyallerin oluşturduğu emisyon görüntüleme yanında transmisyon görüntüleme de yapılabilmektedir. Transmisyon görüntülemenin amacı, atenüasyon olarak tanımlanan hasta vücudundan gelen ışınların değişik doku katmanlarından geçerken oluşan kaybın hesaplanmasıdır. Konvansiyonel PET tarayıcılarda transmisyon görüntüleme için Germanyum-68 veya Sezyum-137 radyoaktif kaynakları kullanılmakta olup, bu radyoaktif kaynaklardan yayılan ışınların görüntü alanındaki her bir kesite denk gelen vücut bölümlerinden geçerken uğradığı kayıplar ölçülerek sisteme kaydedilir. Emisyon görüntülerinin işlenmesi aşamasında aynı pozisyonadaki transmisyon özelliklerine göre atenüasyon düzeltme işlemi yapılır. Böylece PET görüntülerinde birim piksel başına düşen radyoaktivite konsantrasyonunun daha doğru ve mutlak ölçümü mümkün olur. Bu transmisyon görüntüleme sistemi hibrid sistemlere geçilmesi nedeniyle artık sıklıkla kullanılmamaktadır. PET/BT kameralarında transmisyon görüntüleme yapmak için radyoaktif kaynak yerine X-ışın tüpü kullanılmaktadır. Böylece çok daha kısa zamanda daha etkin atenüasyon düzeltme işlemi yapılabilirken aynı anda X-ışın

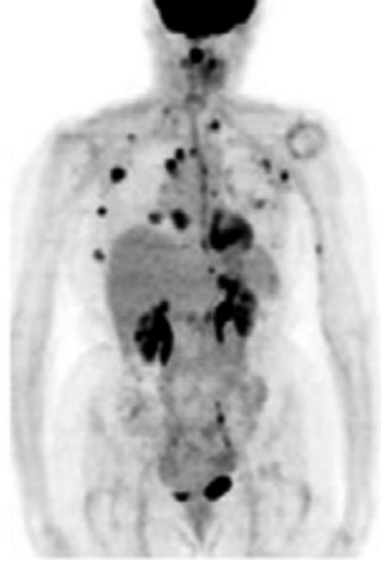
transmisyon tomografi (Bilgisayarlı Tomografi) görüntülemesi yapılmış olmaktadır. Kombine PET/BT olarak da adlandırılan bu sistemlerde emisyon görüntülerindeki atenüasyon düzeltme işleminin doğruluğu artarken, aynı zamanda ve aynı pozisyonda yüksek rezolüsyonlu morfolojik (BT) görüntüleme de yapılmış olur. Aynı bilgisayar ekranında emisyon ve transmisyon görüntülerinin üst üste çakıştırılması “füzyon” ile PET teknolojisindeki anatomik bilgi eksikliği giderilebilmekte ve böylece PET görüntülerinde izlenen lezyonların lokalizasyonu çok daha etkin bir biçimde yapılabilmektedir.



Görüntü 1 - Yaygın metastazı olan sol meme kanserli hastanın PET/BT görüntüsü

Görüntü-1’de 29 yaşında kadın hastanın PET/BT görüntüsü izlenmektedir. Sol memede kitle tespit edilirken sternum üzerinde ve karaciğerde metastaz alanları görülmektedir.

18F-FDG PET/BT tek seansta tüm vücudu değerlendiren bir tekniktir. Meme kanserinin hem primer lezyonunu hem de metastazlarını aynı seansta gösterebilir. Kemik, lenf nodu ve solid organların hepsi doku ayırt etmeden taranır.



Görüntü 2 - Lokal ileri evre meme kanseri hastasının PET/BT görüntüsü

Özellikle lokal ileri evre meme kanserli olguların değerlendirilmesi, takibi ve hastaların tedavi sonuçlarının karşılaştırılması için PET/BT kullanılmaktadır. Görüntü-2’de sol meme invaziv duktal karsinomu olan kadında karaciğer, akciğer, yumuşak dokuda, aksilla, mediastende çok sayıda metastaz alanları görülmektedir.

2.5 Tanı Yöntemleri

2.5.1 Biyopsi

Görüntüleme tetkiklerinden sonra şüpheli lezyona biyopsi yapılması gerekir. Lezyonun lokasyonuna ve tipine göre farklı biyopsi türü seçilir.

2.5.1.1 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Ucuz ve kolay bir yöntemdir. Kitleyi tanımlama oranı %50-90 civarındadır. Sitoloğun deneyimi ile oranın arttığı yapılan çalışmalar ile görülmüştür⁵¹. Günümüzde özellikle aksillada şüpheli lenf nodunun biyopsisi için sıklıkla kullanılır.

2.5.1.2 Kalın İğne (kor) Biyopsi

İnce iğneye göre daha kalın bir iğne kullanılır (14G). En sık kullanılan biyopsi türü olup spesifitesi %98, sensitivitesi %99 olarak bildirilmiştir⁵¹.

2.5.1.3 Vakum Yardımlı Biyopsi

Vakum biyopsi işlemi memenin aşağı sarkmasını sağlayan özel bir masada yapılır. X-ışını kullanılarak mamografiye benzer şekilde açılı filmler çekilerek şüpheli alan bulunur. Özel iğneler kullanılarak bu alana girilir ve biyopsi alınır. Kalın iğne biyopsisinde daha fazla doku çıkarılır.

Özellikle palpabl olmayan lezyonların ve mikrokalsifikasyonların tanısında ve/veya tedavisinde giderek artan bir oranda kullanılır. Lezyonun bir bölümü veya tamamı çıkarılabilir.

2.5.1.4 İnsizyonel Biyopsi

Memedeki lezyonun bir bölümünün ve/veya derinin cerrahi operasyon ile çıkarılması işlemidir. Uygun bölgeden yeterli bir miktar doku çıkarılması tanı için yeterlidir. Endikasyonu oldukça kısıtlıdır. Özellikle lokal ileri evre meme kanserlerinde, Paget hastalığında cilt tutulumunu değerlendirmede kullanılır.

2.5.1.5 Eksizyonel biyopsi

Eksizyonel biyopsi tekniğinde memedeki kitlenin tamamı çıkarılır. Endikasyonları arasında; memenin arka kısmında yerleşmiş lezyonlar, stereotaktik olarak lokalizasyonu zor olan küçük kalsifikasyonlar, meme başına yakın yerleşmiş lezyonlar, meme implantı olanlarda implanta bitişik yerleşimli lezyonu olanlar, görüntüleme ve histopatolojik inceleme arasında uyumsuzluğu olanlar sayılabilir. Kalın iğne biyopsisi sonucunda atipik lobuler hiperplazi veya lobuler karsinoma in situ tanısı alan hastaların tedavisinin tamamlanmasında eksizyonel biyopsi işleminden yararlanılabilir⁵²⁻⁵⁴.

Genel olarak bakıldığında meme biyopsilerinin %70-80 kadarı benign bir tanı ile sonuçlanmaktadır. Yani %70-80 hastada meme biyopsisi gereksiz yapılmaktadır. Bu nedenle biyopsi yapılırken gereksiz doku çıkarmaktan kaçınmak gerekir. Minimal invaziv radyolojik tekniklerin günümüzde daha çok kullanılmasının en önemli sebebi budur.

2.6 Meme Kanseri Histopatoloji

2.6.1 İn Situ Kanserler

2.6.1.1 Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)

DCIS, artmış epitel hücre proliferasyonundan oluşan ve invaziv karsinoma ilerleme eğilimi olan prekanseröz intraduktal bir lezyondur. Bazal membran invazyonu yapmamıştır. Dolayısıyla kan ve lenf dolaşımına geçmemiştir. Meme karsinomlarının %3-5'ini oluşturur. Tarama programlarında bu oran %20'ye çıkabilir⁵⁵⁻⁵⁸. Tedavi edilmeden 10 yıllık izlemde %30-50 oranında invaziv duktal karsinom gelişebilir. DCIS nükleer grade göre derecelendirilir.

A) Yüksek Grade DCIS

B) Düşük Grade DCIS

C) Intermediyer Grade

Lagios ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tümör grade'nin lokal nüks için önemini göstermişlerdir⁵⁹. Nükleer grade ve nekroz varlığı, DCIS'de prognoz ve lokal nüksü etkileyen en önemli iki faktördür.

2.6.1.2 İn situ Lobüler Karsinom (LCIS)

LCIS, asiner hücrelerin proliferasyonu ile karakterize atipik epitel proliferasyonudur. Genellikle premenopozal kadınlarda görülür. Karakteristik olarak multifokal ve bilateralidir. Yapılan çalışmalarda LCIS'nin meme kanseri gelişmesi açısından risk faktörü olduğu fakat prekanseröz olmadığı anlaşılmıştır⁶⁰⁻⁶². İn situ lobüler karsinomda invaziv kanser gelişme olasılığı yılda %1-2 ve hayat boyunca %30-40 gibidir. Bu risk her iki meme için de aynıdır⁶³. %30-40 oranında bilateral görüldüğü ve genellikle multisentrik oldukları bilinmektedir⁵⁵.

2.6.2 İnvaziv Karsinom

2.6.2.1 Not Otherwise Specified (NOS) İnvaziv Duktal Karsinom

Meme karsinomlarının en sık görülen türüdür. İnvaziv meme karsinomlarının %50-80'i oluştururlar. Genellikle 50 yaş civarında görülür ve sıklıkla lenfatik damarlara, perivasküler ve perinöral alanlara invazyonu gözlenir.

Bu lezyonlar tanı aldıklarında ortalama 2 cm çapında, oldukça sert ve sınırları kolay seçilen tümörlerdir.

2.6.2.2 Medüller Karsinom

Tüm meme kanserlerinin %4'ünü oluşturur. Bu kanserlerin %50'sinde DCİS ile birliktelik vardır. Genellikle 45-52 yaş arasında görülür. Ortalama çapları 2-3 cm arasındadır. Makroskopik olarak düzgün sınırlı, yuvarlak, yumuşak kıvamlı, gri renkli olup nekroz ve kanama odakları içerir⁶⁴.

Mikroskopik olarak 5 ana özelliği vardır (1, 10):

1. Sinsitsiyal yapı, tümörün % 75'inden fazlasında vardır. Tümör hücreleri 4-5 hücrelik gruplar, tabakalar halindedir.
2. Glandüler ve tübüler yapı bulunmaz.
3. Stromada belirgin lenfoplazmositer infiltrasyon vardır.
4. Karsinom hücreleri genellikle yuvarlak, bol sitoplazmalı, veziküler nükleusludur. Bir veya daha fazla nükleol içerebilir. Orta derecede veya belirgin nükleer pleomorfizm görülür. Atipik dev hücreler olabilir.
5. Tümör düzgün kenarlıdır, ekspansif olarak büyür.

2.6.2.3 Müsinöz Karsinom

Meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Yaşlı hastalarda görülmesi tipiktir. Yavaş bir gelişim gösterir. Bu sebeple büyük jelötinöz kitlelerin oluşmasına yol açar. Tümör son derece yumuşak ve soluktur. Tümör hücreleri çevre stromayı iten büyük müsin gölcükleri içinde küçük hücre adaları şeklinde görülür.

2.6.2.4 Papiller Karsinom

Tüm meme kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur. En az aksiller lenf bezi metastazı yapan invaziv meme kanseridir. Hastaların ortalama %40'ında meme başından kanlı akıntı vardır. Diğer meme tümörlerinden farklı olarak daha santral bir yerleşim gösterirler. Yani genel olarak areolaya yakın bir lokalizasyonda bulunur.

2.6.2.5 Tübüler Karsinom

En iyi prognoza sahip meme kanseridir. İnvaziv meme karsinomlarının %2'sini oluşturur. Tümör çapları genellikle 2 cm'den küçüktür. Yaşlı hastalarda daha

sık görülür. Oldukça diferansiye bir invaziv meme karsinomudur. Mitotik aktivite nadirdir. Genellikle tubülüslerin çevresinde elastik liflerin yoğun olduğu elastozis alanları vardır. Mültipl invazyon odakları olmadıkça aksiller metastazlar olguların %10'undan daha azında görülür.

2.6.2.6 İnvaziv Lobüler Karsinom

Tüm meme karsinomlarının %10'unu oluşturur. Sıklıkla mültifokal, mültisentrik ve bilateral olarak görülür. %90'dan fazlasında östrojen reseptörü pozitifdir⁶⁵. Ortalama yaş invaziv duktal karsinoma göre 1-3 yaş daha büyüktür. Hastalar genellikle ele gelen kitle bulgusu ile doktora başvurur. İnvaziv lobüler karsinomlar diğer meme karsinomları ile karşılaştırıldığında farklı metastaz paternine sahiptir. Metastazlar daha sık olarak periton, retroperiton, leptomeninksler (karsinomatöz menenjit), gastrointestinal sistem, overler ve uterusu ortaya çıkar. Bu karsinomlar akciğer ve plevraya daha az metastaz yaparlar

2.6.2.7 Mikroinvaziv Karsinom

Meme karsinomlarının %0.5'ini oluştururlar. Bir karsinoma, mikroinvaziv karsinom demek için günümüzde bir çok tanımlama yapılsada kabul gören tanım 1 mm'den küçük birden fazla odak ya da 2 mm'den küçük tek odaktır.

2.6.2.8 İnvaziv Mikropapiller Karsinom

İnvaziv tümörler içinde en kötü prognoza sahip tümörlerden biridir. Çoğunlukla invaziv duktal karsinom ile birliktelik gösterir⁶⁶.

2.6.2.9 İnflamatuvar Meme Karsinomu

Meme karsinomlarının %1-2 sini oluşturur. Hastaların çoğu post menopozal ve 50 yaş üzerindedir. Dermal lenfatiklerin tutulması tipiktir. Bu sebeple ciltte çekintiler ve cilt ödemi oluşur. Tanı konduğu anda lokal-ileri evrede kabul edilir.

2.6.2.10 Paget Hastalığı

Özellikle meme başı ve çevresinde üzeri pullu, çatlaklı, sızıntılı ve kızarıklık, cilt lezyonlarıdır. Genellikle meme başında başlar ve areolaya doğru yayılım gösterir. Tek taraflı olarak görülür.

Lezyonlar görüldükten yaklaşık bir yıl sonra memede kanserin ortaya çıkması nedeniyle benign olmasına rağmen bu lezyonun altta yatan malignitenin sorumlusu olabileceği düşünülmüştür. İnvaziv veya in situ kanser ile birlikteliği vardır.

2.6.3 Diğer Nadir Meme Kanserleri

Bu karsinom türlerinden başka memede apokrin karsinom, lipidden zengin karsinom, histiositoid karsinom, sekretuvar karsinom, berrak hücreli karsinom adenoid kistik karsinom, osteoklastik dev hücreli meme karsinomu görülebilir.

2.7 Meme Yapısı Üzerine Etkisi Olan Hormonlar

2.7.1 Memenin Büyümesine Etkisi Olan Hormonlar

Östrojen : Adolesan çağda duktal büyümeyi etkiler. Kız çocuklarda meme dahil tüm organlarda ikincil seks karakterlerinin gelişiminde etkilidir. Özellikle gebelik ve laktasyonda lobüloalveoler büyüme için gereklidir.

Progesteron : Büyüme ve gebelikte lobüloalveolar değişim için gereklidir. Memeyi laktasyona hazırlar.

Glikokortikoidler : Pubertede duktal büyümeyi sağlar. Gebelik ve laktasyonda büyüme için gereklidir. Laktasyonu uyarır.

Büyüme Hormonu (GH) : Duktal büyüme sağlarken gebelik ve laktasyonda memeyi uyarır. Meme epitelyal hücrelerinin devamı için gereklidir.

Prolaktin : Pubertede duktal büyümeye katkıda bulunur. Gebelik ve laktasyonda laktogenez ve laktasyonun devamı için gereklidir.

Human Plasental Laktojen (hPL) : Gebelik ve laktasyonda alveoler büyümeyi ve laktogenezi uyarır.

Tiroid Hormonları : Gebelik ve laktasyonda prolaktine karşı epitelyal sekretuvar cevabı artırır.

Oksitosin : Gebelik ve laktasyonda myoepitelyal hücrelerin kontraksiyonunu ve süt ejeksiyonunu sağlar⁶⁷.

2.7.2 Meme Kanserinde Östrojen, Progesteron ve HER2

Gelişen teknoloji ile beraber yaklaşık yarım yüzyıl önce işaretli östrojenin ve progesteronun meme kanserli dokuda toplandığı görülmüştür. Östrojen ve progesteronun kanserli dokuda etki edebilmesi için reseptörlerinin olması gerektiği düşünülmüş ve bu keşif, östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) kavramlarını ortaya çıkarmıştır. İki reseptör tipi de nükleer hormon reseptörüdür.

Yapılan çalışmalarda hormon reseptörü pozitif hastaların, negatif olan hastalara göre endokrin tedavi yanıtına daha iyi yanıt verdiği ve yaşam beklentisinin daha uzun olduğu gösterilmiştir⁶⁸.

2000-2001 yılında yayınlanan çalışmada hormon reseptörü pozitif olan tümörlerin davranışlarının birbirine benzediği görülmüş ve bunlar gruplandırılmıştır (Luminal gruplar)⁶⁹⁻⁷⁰.

Bununla beraber meme kanserinde aşırı ekspresyonu prediktif ve prognostik özelliğe sahip diğer bir belirteç 17q21 kromozomunda c-erbB2 human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) genidir. Erken evre meme kanserlerinin %20'sinde HER2 geninin aşırı ekspresyonu mevcuttur.

Medikal onkoloji tarafından sık kullanılan bir ilaç olan Trastuzumab, HER2 reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal bir antikordur. Trastuzumab öncesinde HER2 reseptör pozitifliğinin artması nüks oranlarının ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır⁷¹.

Meme kanserleri içerdikleri reseptör türlerine göre dört grupta sınıflandırılmışlardır (tablo 1).

Tablo 1 - Meme kanserinde reseptör tiplerine göre alt gruplar

	ER	PR	HER2	Meme Kanseri %
Luminal A	Pozitif	Pozitif	Negatif	%30
Luminal B	Pozitif	Negatif	Pozitif	%20
HER2 Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	%15-20
Bazal Benzeri	Negatif	Negatif	Negatif	%10-25

2.8 Meme Kanserinde Evreleme

Evreleme sistemleri her bir kanser evresi için en iyi tedaviyi belirlemede, farklı tedavi şekillerini kıyaslamada, prognoz tahmin etmede, dünyadaki risk faktörlerini değerlendirmede yaygın olarak kullanılır.

Heterojen bir hastalık olan meme kanserinin tarihsel gelişimi boyunca, hastaların evrenmesi önemli bir sorun olmuştur. Ameliyat öncesi ve sonrasında tedavi seçimini yapmak ve prognoz belirlemek için kullanılan evreleme sistemleri klinik gözlem ve çalışmalara dayanarak hazırlanmışlardır . 1928 yılında ilk kez Lee ve Stubenbord tümör büyüme hızlarını içeren bir sınıflama yayınlamıştır⁷².

1943 yılında Haagensen ve Stout yapılan operasyonları değerlendirerek inoperabilite kriterlerini ortaya koymuşlardır. Haagensen inoperabilite kriterlerine karşıt olarak tümör boyutu ve patoloji verilerini içermeyen dört evreli bir evreleme sistemi tarif etmiştir. Bu sistem günümüzde hala kullanılan Columbia klinik klasifikasyonudur.

Columbia Klinik Klasifikasyonu dört evreden oluşur. Evre A ve B operabl grup olarak kabul edilirken, evre C ve D ise lokal ileri meme kanseri olarak düşünülüp inoperabl olarak kategorize edilirler. Tablo 2’de Columbia Klinik Klasifikasyonu detaylı olarak açıklanmıştır⁷³⁻⁷⁶.

Geçmişte bu sistemler sadece klinik parametrelere dayandırılmış ise de, özellikle onkolojik tedavilerin gelişmesi ile patolojik değerlendirme günümüzde öne çıkmıştır.

Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı değerlendiren TNM sistemi şu anda meme hastalıkları konusunda özelleşen kliniklerde en çok kullanılan evreleme sistemidir.

Columbia Klinik Klasifikasyonu Evrelemesi

Tablo 2 - Columbia Sınıflaması

Evre A	Deri ödemi, ülserasyon veya tümörün göğüs duvarına fiksasyonu olmayan, klinik olarak tutulumu olmayan aksiller lenf nodu varlığı
Evre B	Deri ödemi, ülserasyon veya tümörün göğüs duvarına fiksasyonu yok, klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu olmakla birlikte, transvers çapı 2.5 cm'yi geçmemiş ve üzerindeki deriye veya derin aksiller yapılara fikse olmamış lenf nodları
Evre C	Aşağıdaki kısmen ilerlemiş kanser kriterlerinden herhangi birinin bulunması:
	1. Sınırlı deri ödemi (meme dokusunu örten cildin 1/3'ünden az)
	2. Deri ülserasyonu
	3. Göğüs duvarına solid tümör fiksasyonu
	4. Yaygın lenf nodu tutulumu (transvers çapı 2.5 cm'den büyük)
	5. Üzerindeki deriye veya derin aksiller yapılara fikse olmuş lenf nodları
Evre D	Aşağıdaki kriterlerinden herhangi birinin bulunması:
	1. Evre C'deki kriterlerinden en az ikisinin varlığı
	2. Yaygın deri ödemi
	3. Satellit deri lezyonu
	4. İnflamatuvar tip meme kanseri
	5. Klinik olarak süpraklaviküler lenf nodu tutulumu
	6. Klinik olarak parasternal metastaz varlığı
	7. İpsilateral kol ödemi varlığı
	8. Uzak organ metastazı varlığı.

Neoadjuvan kemoterapi ve operasyon öncesinde meme kanseri evrelemesi yapılır. Fizik muayene ve radyolojik görüntüler kullanılarak tümör boyutu, cilt, süpraklavikular lenf nodu, infraklavikular lenf nodu tutulumu kontrol edilir. Uzak organ metastazı değerlendirilir. cTNM olarak ifade edilir. Klinik evrelendirme için

kullanılan cTNM sistemi, patolojik TNM evresinden farklar içerir. Tablo 3’de detaylıca anlatılan cTNM sınıflamasına göre Tablo 5’teki evrelendirme yapılır.

Tablo 3: Klinik TNM Evreleme

Tümör Boyutu	
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
T1mic	Mikroinvazyon, Tümör en büyük çapı ≤ 0.1 cm
T1a	Tümör > 0.1 cm ancak en büyük çapı ≤ 0.5 cm
T1b	Tümör > 0.5 cm ancak en büyük çapı ≤ 1.0 cm
T1c	Tümör > 1.0 cm ancak en büyük çapı ≤ 2.0 cm
T2	En büyük boyutu 2 cm.’den büyük, 5 cm.’den küçük tümör
T3	En büyük boyutu 5 cm.’den büyük tümör
Lenf Nodülleri	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Palpabl lenf nodu yok
N1	Tümör ile aynı tarafta mobil palpabl lenf nodu mevcut
N2	Aynı tarafta fiks veya birbirlerine yapışık palpabl lenf nodu mevcut veya İnternal mammariyan lenf nodu mevcut
Uzak organ metastazı	
M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı var

Patolojik evrelemede ise eksize edilen meme dokusu, aksiller lenf nodları ve diğer lenf nodları incelenir⁷⁷. pTNM olarak ifade edilir.

TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sistemi meme kanserinde sık kullanılan bir evreleme sistemidir. “The American Joint Committee on Cancer (AJCC)” bu sistemi meme kanseri için modifiye etmiştir. En son 2010 yılında yedincisi yayınlanan evreleme sistemi Tablo 4’te görülmektedir⁷⁸. pTNM’de kullanılan patolojik tümör boyutu sadece invaziv komponenti içerir.

Primer Meme Tümörü Evrelemesi

Tablo 4: Meme kanseri için TNM sınıflaması (AJCC Cancer staging manual, 7. ed.,2010)

Tümör : T

TX	Primer tümör saptanamamaktadır
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	İn situ karsinom
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başının tümör olmaksızın Paget hastalığı (Not: Tümör olan Paget hastalığı, primer tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.)
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
T1mic	Mikroinvazyon, Tümör en büyük çapı ≤ 0.1 cm
T1a	Tümör > 0.1 cm ancak en büyük çapı ≤ 0.5 cm
T1b	Tümör > 0.5 cm ancak en büyük çapı ≤ 1.0 cm
T1c	Tümör > 1.0 cm ancak en büyük çapı ≤ 2.0 cm
T2	En büyük boyutu 2 cm.'den büyük, 5 cm.'den küçük tümör
T3	En büyük boyutu 5 cm.'den büyük tümör
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım, (Not: Göğüs duvarına; kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası dahildir fakat pektoral kas hariç tutulmuştur).
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b	Meme cildinde ödem (peau d'orange dahil) veya ülserasyon, veya aynı memede satellit deri nodülleri
T4c	Yukarıdakilerin her ikisi (T4a ve T4b)
T4d	İnflamatuvar karsinom (Not: inflamatuvar karsinom, genellikle ele gelen bir kitle olmadan, meme cildinin erizipeloid sınırlı endüasyonu ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Radyolojik olarak, bir kitle bulunabilir ve meme üzerindeki deride karakteristik kalınlaşma görülebilir. Bu klinik durum, yüzeysel kapillerlerin obstrüksiyonu ve dermal lenfatiklerin tümör embolizasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır.)

Lenf Nodları : N

N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral level I-II lenf nod (lar)ında metastaz (fıkse değil)
N2	Fıkse veya gruplaşmış ipsilateral level I-II aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik tespit edilmiş Aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial nodlarında metastaz
N2a	Birbirlerine veya çevre dokulara fıkse ipsilateral level I-II aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b	Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammarial nodlarda metastaz olduğunda
N3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infra klaviküler lenf nod (ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nod (ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammarial lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nod (ları) metastazı
N3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nod (lar)ında metastaz
N3b	İpsilateral internal mammarial lenf nod (lar)ında ve aksiller lenf nod (ları)nda metastaz
N3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nod (ları)nda metastaz

Bölgesel Lenf Nodları : pN

pNx	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0 (i-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İmmünohistokimyasal olarak negatif
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, immünohistokimyasal olarak pozitif, ancak tümör infiltrasyon alanı ≤ 2 mm
pN0 (mol-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR negatif
pN0 (mol+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR pozitif
pN1mi	Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı $> 0,2$ mm ancak ≤ 2 mm
pN1	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryal lenf nodunda mikrometastaz
pN1a	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu
pN1b	Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryal lenf nodunda mikrometastaz
pN1c	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik ve/veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryal lenf nodunda mikrometastaz
pN2	4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulumu olmaksızın internal mammaryal lenf nodlarında klinik ve radyolojik olarak görüntülenebilen tutulum
pN2a	4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2 mm
pN2b	Aksiller tutulum olmaksızın internal mammaryal lenf nodlarında klinik + radyolojik olarak belirgin tutulum
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak belirgin internal mammaryal lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammaryal lenf nodu metastazı + 3' ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
pN3b	Klinik + radyolojik olarak belirgin internal mammaryal lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammaryal lenf nodu metastazı + 3' ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
pN3c	Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak organ metastazı : M

Mx	Uzak organ metastazı değerlendirilemiyor
M0	Uzak organ metastazı yok
cM0 (i+)	Klinik ve radyolojik olarak tespit edilmiş metastaz yok ancak kanda, kemik iliğinde veya reyonel olmayan lenf nodlarında moleküler veya mikroskopik olarak tespit edilen ve 0,2 mm'den büyük olmayan tümör hücre depozitleri mevcut.
M1	Uzak organ metastazı var

Tedavi tipi hastalığın evresine, biyolojik alt tipine ve bireyin genel sağlık durumuna bağlı olarak değişir. Hastalığın evresi TNM sistemine göre Tablo 4 ve Tablo 5 kullanılarak derecelendirilmektedir.

Tablo 5: TNM evre gruplaması (AJCC Cancer staging manual, 7th ed.)

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	T1-4	N3	M0
Evre 4	T1-4	N0-3	M1

Evre 0 in situ meme kanserleri için kullanılan bir evredir.

Evre I, IIA veya IIB kanserler erken evre meme kanserleridir. Bu evrede tanı alan meme kanserleri için ilk planda cerrahi uygulanır. Randomize çalışmalar göstermiştir ki meme ameliyatlarında meme koruyucu cerrahi yapılması ile mastektomi yapılması arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark yoktur⁷⁹⁻⁸⁰. Aksiller lenf nodu durumu için erken evre meme kanserlerinde preoperatif tanı almış lenf nodu metastazı yok ise ameliyat anında aksiller örnekleme yapılır. Frozen sonucunun metastaz ile uyumlu gelmesi durumunda aksiller diseksiyon ameliyata eklenir, metastaz ile uyumlu gelmemesi durumunda ek bir işlem uygulanmaz.

Evre IIIA veya IIIB meme kanserleri, lokal-ileri meme kanserleri olarak kabul edilir. Bu evrelerde uzak organ metastazı yoktur⁸¹. Tedaviye cerrahinin yanı sıra,

neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ve adjuvan kemoterapi eklenmesi gerekmektedir⁷ (şekil-2).

Bu hastaların uzak organ metastaz taramaları için sintigrafi, PET/BT veya tomografi kullanılır. Bu evredeki hastalar için Şekil 2’deki algoritma izlenir.



Şekil 2- Lokal-ileri meme kanserlerinde tedavi şeması

Evre IV, meme kanseri hastalarında ileri evre meme kanserini ifade eder. Bu evredeki hastalarda uzak organ metastazı bulunur. Tedavinin kür sağlamamakla beraber sağkalımı uzattığı görülmüştür⁸².

2.9 Meme Kanseri Múltifokalite ve Múltisentrisite

Gelişen teknoloji ve görüntüleme teknikleri meme kanserinde yeni terimleri ortaya çıkarmıştır. Aynı memede aynı kadran içinde iki veya daha fazla invaziv tümör varlığına múltifokalite ismi verilmektedir.

Aynı memede farklı kadrarlarda birden fazla invaziv tümör varlığına ise múltisentrik denmektedir. Múltifokal ve múltisentrik tümörlerin beraber olması durumunda múltisentrik terimi kullanılır.

2.10 Meme kanserinde Tedavi

2.10.1 Meme Kanserinin Güncel Cerrahi Tedavisi

Ameliyat öncesi hastanın değerlendirilmesi ile hastanın klinik evrelendirilmesi yapılır. Evre I, IIA veya IIB, erken invaziv meme kanserleri için hastaya uygun cerrahi girişim planlanır. Meme bölgesine en sık yapılan cerrahi girişimler aşağıda sıralanmıştır.

- A) Mastektomi (radikal, basit ve modifiye radikal)
- B) Meme koruyucu cerrahi (MKC)
- C) Deri koruyucu cerrahi
- D) Subkütan mastektomi
- E) Meme başı (nipple-areola) koruyucu mastektomi

2.10.1.1 Radikal Mastektomi

Tarihte ilk olarak 1980 yılında William Stewart Halsted ve Meyer tarafından yapılmıştır. Ameliyatta meme ile beraber pektoral kas ve aksilladaki tüm dokular en bloc şeklinde rezeke edilmiştir⁸³⁻⁸⁴. Komplikasyonları, radyoterapi ile beraber sağkalıma etkisi olmaması nedeni ile artık kullanılmamaktadır. Bunun yerini Modifiye radikal mastektomi işlemi almıştır.

2.10.1.2 Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)

Kanserli memenin meme derisi, pektoral fasya, aksilladaki lenf nodülleri (level 1 ve 2) ve yumuşak doku ile beraber çıkarılmasıdır. Pektoral kasta tutulum olması durumunda kasın o bölümü çıkarılarak tümörsüz bir cerrahi sınır elde edilmeye çalışılır.

1. Evre 1-2 kanserlerde ve evre 3 kanserli fakat pektoralis majör kasına fikse olmayan olgularda
2. Mültisentrik olgularda
3. Meme koruyucu ile sağlam sınır sağlanamayan olgularda
4. Meme hacmi tümör boyutuna göre yetersiz olanlarda
5. Operasyon sonrası kozmetik açıdan kötü olacak olgularda

6. Hastanın tercih etmesi durumunda
7. Radyoterapi alamayacak hastalarda
8. Memede lokal nükslerde
9. Memeye daha öncede radyoterapi yapılmış olması durumunda
10. BRCA 1 ve 2 genleri pozitif olan yüksek riskli hastaların profilaksisinde tercih edilen bir operasyon tipidir.

MRM sonrasında görülebilecek komplikasyonlar arasında pnömotoraks, enfeksiyon, seroma, sinir zedelenmesi veya kesilmesi, cilt nekrozu, kol ödemi, hareket kısıtlılığı sayılabilir.

2.10.1.3 Basit Mastektomi

Aksilladaki lenf nodları eksize edilmeden meme, meme derisi, pektoral fasya eksize edilir. Genellikle aksillada metastaz olmayan hastalarda uygulanır.

Erken evre meme kanserlerinde, meme koruyucu cerrahi yapılmış ve nüks gelişmiş olgularda, yaşlılarda, aksillası negatif genç hastalarda uygulanabilir.

2.10.1.4 Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)

MKC, çevresinde sağlam bir sınır ile beraber sadece tümörlü dokunun çıkarılması işlemidir. Bu işleme lumpektomi, geniş tümör eksizyonu, segmental mastektomi, tilektomi gibi isimler de verilmektedir. En önemli endikasyonu tümör çıkarıldıktan sonra kalan memenin kabul edilebilir bir kozmetiğe sahip olmasıdır. Bunun dışında hastanın tercihi, yaşı, tümörün boyutu, yeri ve sayısı göz önünde bulundurulmalıdır. Meme koruyucu cerrahiye radyoterapinin eklenmesinin lokal kontrolü ve sağkalımı arttırdığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.

MKC'nin mutlak kontrendikasyonları gebelik (1. ve 2. trimester), multisentrisite, diffüz malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar, göğüs duvarına daha önce radyoterapi almış olmak ve reeksizyona rağmen devam eden cerrahi sınır pozitifliğidir. Bunun dışında rölatif kontrendikasyonlarda meme/tümör çapının uyumsuz olması, kollejen vasküler hastalıklar, hasta isteği ve radyoterapi alma imkanının olmaması sayılabilir.

2.10.1.5 Deri Koruyucu Mastektomi

Meme dokusunun tamamını eksize edip mümkün olan en fazla derinin korunduğu tekniktir.

Özellikle silikon protezlerin gelişmesi ile daha geniş uygulanma alanı bulmuştur.

2.10.1.6 Subkütan Mastektomi

Mültifokal hastalığı olanlarda profilaksi ve kozmetik amacıyla sadece meme dokusunun eksizyonunu hedefleyen bir operasyondur.

Yüksek kanser riski taşıyanlarda, fizik ve mamografik muayene ile ciddi mastoplasti olanlarda, değişik nedenlerle cerrahi dışı takip ve tedavileri istemeyenlerde profilaktik amaçlı yapılmaktadır.

İleri evre meme kanserlerinde yaşam kalitesini arttırmak için tuvalet mastektomi işlemi uygulanabilir.

2.10.1.7 Meme Başı (Nipple-Areola) Koruyucu Mastektomi

Areolanın kenarından yarım daire şeklinde insizyon yapılarak tüm meme dokusu meme başı ve cilt korunarak çıkarılır.

DCIS, LCIS ve areoladan 2 cm'den uzak invaziv tümörü olan hastalarda tedavide bir seçenek olarak kullanılabilir.

Tümörün yerleşim yeri bu ameliyatın seçiminde önemli rol oynar. Tümör areolaya yakın ise meme başı arkasında arkasından ameliyat sırasında frozen patoloji gönderilerek areola tutulumu olmadığı gösterilmelidir.

İnflamatuvar meme karsinomu, paget hastalığı, cilt tutulumu ve cilde 2 cm'den yakın olan invaziv meme karsinomu olan hastalarda bu ameliyatın yapılması kontraendikedir⁸⁵.

2.10.2 Aksilla'nın Değerlendirilmesi

Meme kanserinde aksiller değerlendirme en önemli prognostik faktördür. 10 yıllık sağkalım, aksilla metastazı olmayan hastalarda %70 iken, 1-3 lenf nodu pozitif olan hastalarda %40, 4 ve daha fazla lenf nodu pozitifliği olan hastalarda %20 olarak saptanmıştır⁸⁶.

Operasyon öncesi aksillada palpabl veya radyolojik olarak şüpheli lenf nodundan biyopsi yapılabilir. Bu biyopsi sonucu metastaz ile uyumlu gelen hastalarda aksillar diseksiyon yapmak gerekir. Biyopsi yapılamayan veya biyopsisi negatif gelen hastalarda operasyon sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılır.

2.10.2.1 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Sentinel kelime anlamı olarak “bekçi” demektir. Bekçi nodül lenf nodu drenajının ilk boşaldığı ve metastaz görülme ihtimali en yüksek olan lenf nodudur. İlk olarak 1970 yılında penis kanserlerinde mavi boya ile sentinel lenf nodu çalışması yapılmıştır⁸⁷. 1994 yılında ise Guiliانا ve Krag tarafından meme cerrahisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Primer tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonundan bağımsız olarak tüm meme kanseri olgularında lenf nodlarına yaklaşım standarttır.

SLNB yapılırken radyokolloid madde, vital boyalar veya metal partiküllü ilaçlar kullanılabilir. En sık kullanılan mavi boya tekniğidir. İzosulfan mavisi, patent mavisi ve metilen mavisi boyar madde olarak kullanılabilir. Operasyon öncesinde meme başı çevresine ve ekstrasellüler dokuya boyar madde enjekte edilir. Bir süre masaj yapıldıktan sonra operasyona geçilir. Cerrah aksilla bölgesinde mavi boyalı lenf nodunu gördüğünde bunun sentinel lenf nodu olduğunu anlar. Radyokolloid madde ile işlem yapıldığında nükleer tıp uzmanınca radyoaktif madde lezyonun çevresine ve ekstrasellüler dokuya enjekte edilir. Teknesyum-99m sülfür ve teknesyum-99m albumin lenfatik haritalama için en sık kullanılan izotoplardır. Gama prop yardımı ile aksilla bölgesinde sentinel lenf nodu aranır. En yüksek aktivite gösteren lenf nodu sentinel lenf nodudur.

Bulunan sentinel lenf nodları eksize edilerek frozen patolojiye gönderilir. Patolog tarafından lenf nodu kesilir ve tüm kesi yüzeylerine imprint yapılır. Patoloji sonucunun metastaz ile uyumlu olması durumunda aksiller diseksiyon yapılır, negatif çıkması durumunda ise aksillaya ek işlem uygulanmaz.

2.10.2.2 Aksiller Diseksiyon

Aksiller diseksiyon meme kanseri ameliyatlarında ilk olarak 18. yüzyıl başlarında Lorenz Heister tarafından yapılmıştır. Tüm meme kanseri ameliyatlarının bir parçası olarak uzun yıllar kabul görmüştür. Mamografinin yaygınlaşması ve meme kanserlerinin daha erken evrede tanı alması ile birlikte aksiller diseksiyon endikasyonları daha sınırlı hale gelmiştir⁸⁸.

Günümüzde ameliyat öncesi histopatolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı olan, SLNB sonucu lenf nodu metastazı saptanan ve SLNB yapılamayan hastalara aksiller diseksiyon uygulanmaktadır.

Aksiller lenf nodu diseksiyonu, mastektomi ile birlikte veya meme koruyucu cerrahi sırasında ayrı bir insizyon ile uygulanabilir.

Pektoral kasın dış kenarından kostokorakoid fasya kesilerek aksillaya girilir. İlk olarak üst sınırda vena aksillaris bulunur. Burada arter, ven ve sinir pleksusu bir kılıf içindedir. Aksillada aksiller arterden thoracica suprema, thoracica lateralis, subscapularis ve circumflexa humeri anterior ve posterior çıkar.

Pektoralis minör kası ekarte edilerek aksillanın medial tarafında torasikus longus sinirine kadar diseksiyon yapılır, bu sinir diseke edilerek serbestleştirilir. Tüm yağlı gözeli lenf nodu taşıyan dokular aksiller venin altından itibaren çıkarılır, öte yandan venden çıkan küçük damarlar bağlanıp kesilir.

Aksiller diseksiyon yapılırken dikkat edilmesi gereken sinirler ; N. Thoracicus longus, N. Thoracodorsalis, N. Pektoralis medialis, N. Pektoralis lateralis, NN. İnterkostabrakialisdir. N. Thoracodorsalis C5, C6, C7 sinir köklerinin uç halinde başlar ve serratus anteriorun motor inervasyonunu sağlar. Diseksiyon sırasında korunması gerekmektedir. Kesilmesi durumunda skapula göğüs duvarından ayrılır ve “kanat skapula” denilen deformite ortaya çıkar.

2.10.3 Primer Cerrahi Uygulanamayan (Lokal İleri Evre) Meme Kanserleri

Meme kanserli hastalar her zaman erken dönemde yakalanamayabilir. İleri evre meme kanserlerinin kriterleri tablo 4 ve tablo 5’de detaylı olarak anlatılmıştır.

Evre 3 ve 4 hastalar ileri evre meme kanseri tanısı alırken bu hastalara radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir. Bu tedavi sonrasında iyi yanıt alınan hastalara cerrahi tedavi uygulanabilir.

N.Y. Presbyterian hastanesinde memenin fizik muayenesini standardize etmiş ve Colombia Sınıflamasını oluşturmuştur. Bu sınıflandırmada inoperabilite kriterleri yer almaktadır⁸⁹.

Meme derisini 1/3'den fazlasını tutan ödem

Satellit deri nodülleri

Tümörün göğüs duvarına fiksasyonu

İnflamatuvar meme kanseri

Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Parasternal tümör

Küme yapmış aksiller lenf nodu varlığı (>2.5 cm)

Aksiller lenf nodlarının cilde veya derin yapılara fiksasyonu

Uzak organ metastazı

2.10.3.1 Neoadjuvan Kemoterapi

İlk tanıda ameliyat edilemeyecek meme kanserlerinde veya memenin korunmasının istendiği büyük tümörlü meme kanserlerinde ameliyattan önce neoadjuvan kemoterapi düşünülmelidir.

2.10.4 Meme Kanserinde Tamamlayıcı Tedaviler

Meme kanserinde cerrahi dışı tedaviler denilince radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi ilk sıraları almaktadır. Kanser tedavisinin, mültidisipliner ve mültimodel bir yaklaşım ile daha etkin olduğu bilinen bir gerçektir.

2.10.4.1 Radyoterapi

Hem lokal nüksü azalttığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bilinmektedir. Özellikle meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda radyoterapi gereklidir. Bununla beraber aksilla tutulumunda aksillaya verilecek radyoterapi tedavinin gereksinimleri arasındadır.

2.10.4.2 Kemoterapi ve Hormonoterapi

Adjuvan kemoterapinin amacı tanı anında kanda dolaşan mikrometastazları ortadan kaldırıp hastalığın tekrarlama riskini azaltmaktır.⁹⁰

Memedeki tümörün boyutu, grade'i, reseptör durumu, aksilla tutulumu, hastanın yaşı, risk durumu, menopozal durumu kemoterapi kullanılmasını belirleyen faktörlerin başında gelmektedir. Hormon reseptörleri pozitif olan hastalara hormonoterapi verilir. Tedavide başlıca ;

- Antiöstrojen Tedavi
- Aromataz İnhibitörleri
- Androjenler
- Östrojenler
- Anti-HER2/neu Antikor tedavisi
- Progestinler
- Anti Progestinler kullanılırlar.

3. MATERİYAL METOT

Çalışmamız retrospektif bir araştırma olup 2010 – 2015 yılları arasındaki meme kanserli hastaların dosyaları incelenerek yapıldı.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bilim Dalı meme polikliniğine memede kitle, ağrı, akıntı veya kontrol amacı ile başvuran hastalardan yapılan tetkikler sonucu meme kanseri olan olgular bulundu. Bu hastaların Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve/veya dış merkezlerde yapılan tüm radyoloji, patoloji ve nükleer tıp tetkikleri hasta dosyalarından ve bilgisayar sisteminden bulundu. Bu veriler ile tablo oluşturulmaya başlandı. Hastaların protokol numaraları, isim soyadları, cinsiyetleri, yaşları, ameliyat tarihleri, çekilen USG ve MMG sonuçları, fizik muayeneleri, ameliyat öncesi biyopsileri, PET/BT tarih ve sonuçları, ameliyat sonrası patoloji sonuçları incelenerek tabloya işlendi.

Bu hastalara çekilen tüm PET/BT’ler incelendi. Aynı tarihler arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde meme kanseri nedeni ile operasyona alınan hastalar ile eşleştirildi. Hastalardan operasyon öncesi çekilen PET/BT’leri olanlar çalışmamıza dahil edildi. Bu kriterlere uyan 104 hasta bulundu. 3 hastada meme kanserinin nüksü/metastazı olduğu görülerek bu hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Toplam 101 hastaya ameliyat öncesi PET/BT çekildiği görüldü ve bu hastalar ile çalışmaya başlandı.

Radyolojik olarak çekilen USG ve MMG beraber değerlendirildi. Kitle boyutları, kadrantları, multifokalite, multisentrisite, aksilla tutulumu, BIRADS kategorisi tabloya eklendi. Boyut farkı olanlarda boyutu büyük olan lezyon seçildi. Aksiller incelemede MMG veya USG’den herhangi birinde metastaz şüphesi olması, radyolojik olarak aksiller metastaz olarak kabul edildi.

Kitlenin yerleşimi üst dış kadrant, üst orta kadrant, üst iç kadrant, iç orta kadrant, alt iç kadrant, alt orta kadrant, alt dış kadrant, dış orta kadrant, retroareolar olarak 9 gruba ayrıldı.

Hastanın operasyonu sonrası patoloji sonuçlarında kitlenin tipi, alt tipi, boyutu, histolojik grade, nekroz varlığı, lenfatik invazyonu, kan damarı invazyonu,

patolojik evrelemesi, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, Her2 reseptörü, Ki-67 değeri Microsoft Excel kullanılarak tabloya not edildi.

Bu tablo Statistical Program for Social Science (SPSS) programına geçirildi

SPSS kullanılarak;

- PET/BT’de aksiller tutulum, MMG + USG’de aksiller tutulum ve ameliyat sonrası patolojide aksiller tutulum karşılaştırıldı,
- Tümör boyutuna göre PET/BT ’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Klinik TNM (cTNM) evresine göre (bkz tablo 3) 4 gruba ayrılan hastaların PET/BT’lerinde uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Yaş’a göre PET/BT’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Patolojide insitu komponent varlığına göre PET/BT’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Patolojide nekroz varlığına göre PET/BT’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Patolojide lenfatik invazyona göre PET/BT’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Patolojide kan damarı invazyonuna göre PET/BT’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Patolojide perinöral invazyona göre PET/BT’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Patolojide grade’e göre PET/BT’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Tümör yerleşim yerine göre PET/BT’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Tümör alt tipine göre PET/BT’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Patolojik aksilla tutulumuna göre PET/BT’de uzak organ metastazı?
 - 1- Pozitif sayı ile uzak organ metastazı karşılaştırılması
 - 2- Negatif olanlar, 1-10 arasında lenf nodu tutulumu olanlar ve 10’dan fazla lenf nodu pozitif olanlar şeklinde 3 grup oluşturularak uzak organ metastazı açısından anlamlı fark araştırıldı.
- Ki-67’ye göre PET/BT’de uzak organ metastazı anlamlı mı?
 - (14 hastanın Ki-67’si yok, bu 14 hasta sadece bu istatistik için dahil edilmedi.)

- (Ki-67'nin pozitif değer sınırı 14 olarak planlandı, bu değerin altındakiler negatif, üstündekiler pozitif olarak düşünöldü)
- ER pozitifliğine göre PET/BT'de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- PR pozitifliğine göre PET/BT'de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- C-erbB2 pozitifliğine göre PET/BT'de uzak organ metastazı anlamlı mı?
- Múltisentrisite ve múltifokalite pozitifliğine göre PET/BT'de uzak organ metastazı anlamlı mı?

sorularına cevap arandı. Bu cevaplar eşliğinde yapılan tetkikler sonrası ameliyat kararının değişip değişmediği sorusuna cevap bulunmaya çalışıldı.

SPSS programı kullanılırken kategorik olan veriler sayı, yüzde olarak ifade edilirken ölçümle elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, nümerik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

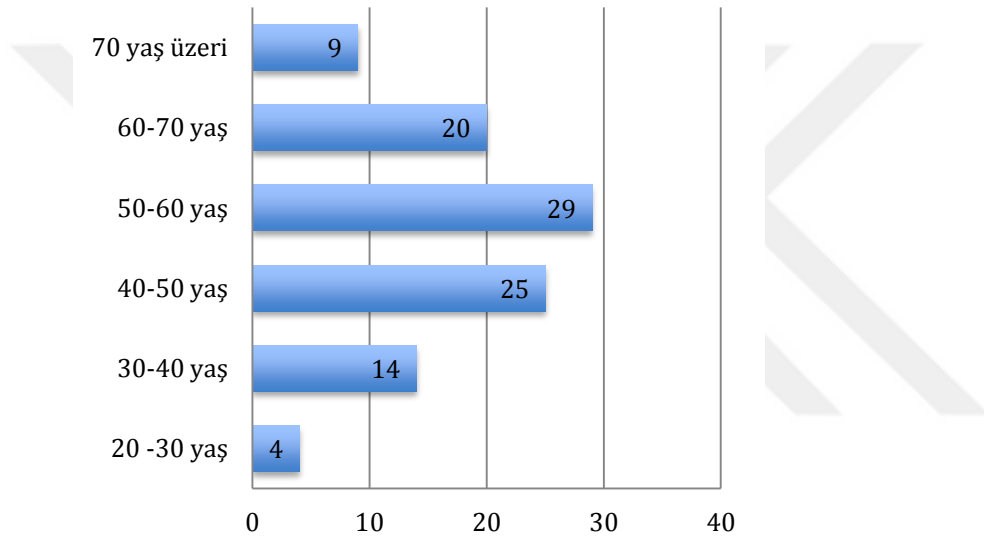
Bunun sonucunda çekilen PET/BT'nin ameliyat kararında değişikliğe neden olup olmadığı araştırıldı.

Bu çalışma ile pahalı bir görüntöleme tekniği olan PET/BT'nin preoperatif çekilmesinin gerekliliği sorgulanmaktadır.

Retrospektif bir çalışma olduğu için hastalardan gönüllölük onamını alınmadı.

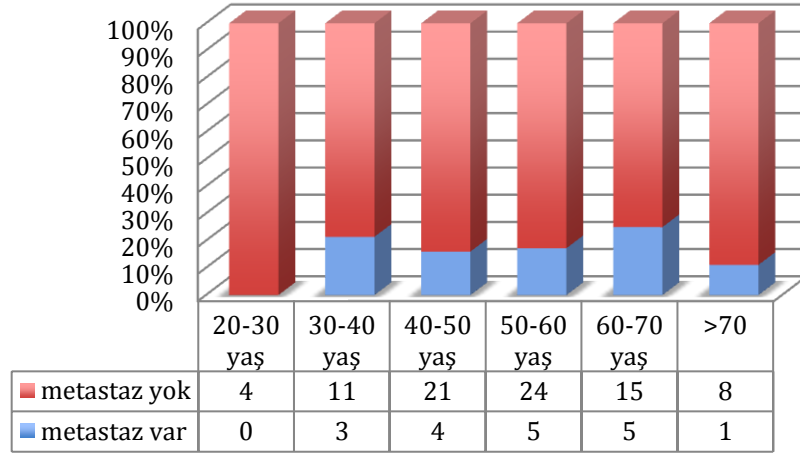
4. BULGULAR

Çalışmamız için 2010 – 2015 yılları arasında toplam 101 hasta bulundu. Hastaların yaşlarının en küçüğünün 24, en büyüğünün 85 ve yaş ortalamalarının 55 olduğu görüldü. Hastalar yaşlarına göre gruplandırıldıklarında 20-30 yaş arasında 4 hasta (%4), 30-40 yaş arasında 14 hasta (%14), 40-50 yaş arasında 25 hasta (%25), 50- 60 yaş arasında 29 hasta (%28), 60-70 yaş arasında 20 hasta (%20) ve 70 yaş üzerinde 9 hasta (%9) olduğu görüldü. 2 hastanın erkek, 99 hastanın kadın olduğu saptandı.



Grafik 1: Hastaların Yaş Dağılımı

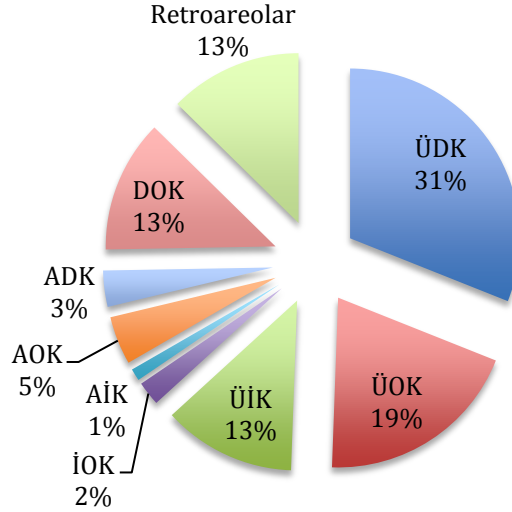
Yaşa göre uzak organ metastazlar incelendiğinde 30-40 yaş arası 3, 40-50 yaş arası 4, 50-60 yaş arası 5, 60-70 yaş arası 5, 70 yaş üzerinde 1 hastada PET/BT’de uzak organ metastazı görülmüştür.



Grafik 2: Yaşa göre uzak organ metastazı

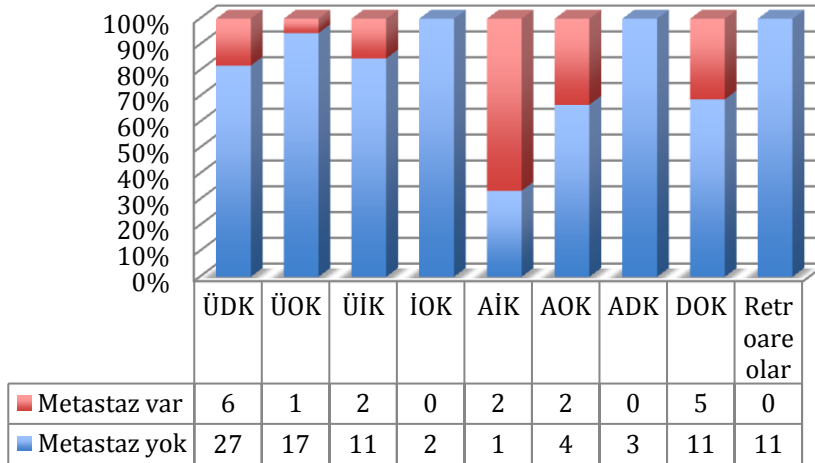
101 hastanın hepsi daha önce USG/MMG ile radyolojik olarak değerlendirilmiş ve iğne biyopsi ile tanı almış meme kanseri olduğu bilinmekteydi. Bu hastaların PET/BT'leri incelendiğinde 2 hastada memede tümör görülmedi. 99 hastada memede FDG tutulumu görülürken, 66 hastada aksillada şüpheli lenf nodu görüldü. 2 hastada supra/infra klavikular lenf nodunda FDG tutulumu görüldü. PET/BT'de uzak organ metastazlar araştırıldığında 18 hastada değişik bölgelerde uzak organ metastazı ile uyumlu ve/veya şüphesi uyandıracak FDG tutulumu görüldü.

Hastaların 50 (%50) tanesinde sol memede, 47 (%47) tanesinde sağ memede, 4 (%4) hastada bilateral memede kanser görüldü. Kanser yerleşim yerleri incelendiğinde, 33 hastada üst dış kadrana, 11 hastada üst iç kadrana, 18 hastada üst orta kadrana, 16 hastada orta dış kadrana, 3 hastada alt iç kadrana, 6 hastada alt orta kadrana, 3 hastada alt dış kadrana, 2 hastada orta iç kadrana ve 11 hastada retroareolar kadrana yerleştiği görüldü.



Grafik 3: Tümör yerleşim yerlerine göre gruplama (ÜDK: üst dış kadran, ÜOK: üst orta kadran, ÜİK: üst iç kadran, İOK: iç orta kadran, AİK: alt iç kadran, AOK: alt orta kadran)

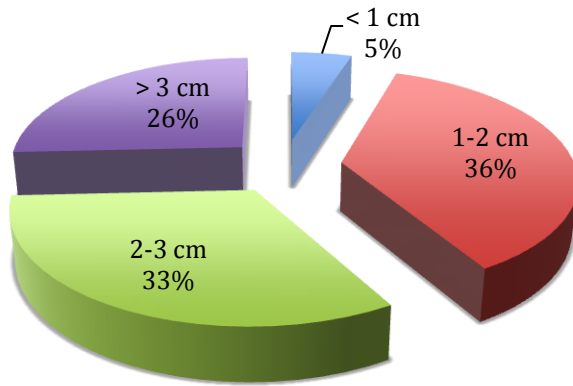
Hastalar tümör yerleşim yerlerine göre gruplara ayrıldıktan sonra bu bölgelerin metastaz sayıları bulundu. ÜDK’da 6, ÜOK’da 1 ÜİK’da 2 AİK’da 2 AOK’da 2 DOK’da 5 hastada PET/BT’de uzak organ metastazı varlığı görüldü.



Grafik 4: Tümör yerleşimine göre metastaz (ÜDK: üst dış kadran, ÜOK: üst orta kadran, ÜİK: üst iç kadran, İOK: iç orta kadran, AİK: alt iç kadran, AOK: alt orta kadran)

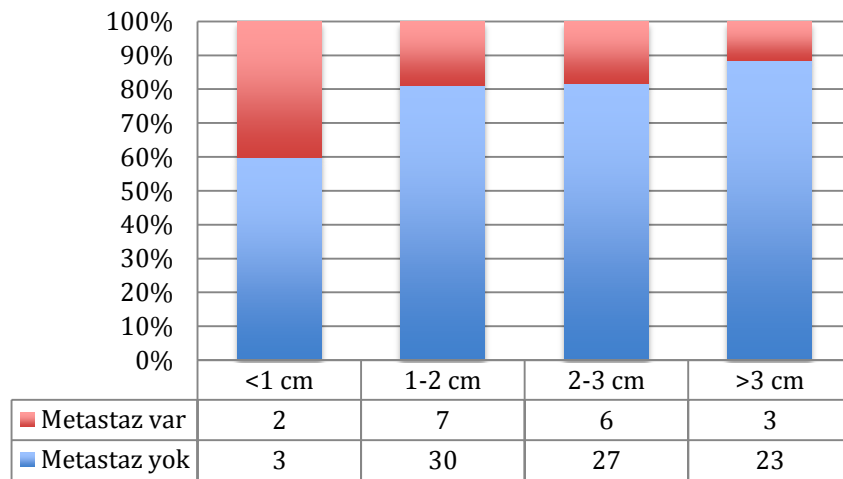
Tümör boyutlarına göre hastalar gruplandırıldıklarında 1 cm’den küçük 5 (%5) hasta, 1-2 cm arasında 37 (%37) hasta, 2-3 cm arasında 33 (%33) hasta, 3 cm’den büyük 26 (%26) hasta olduğu görülmektedir. 24 (%24) hastada mültisentrisite

görülürken, 22 (%22) hastada multifokalite görüldü. Tümör boyutları ortalaması 23 mm'dir. En küçük tümör 6 mm iken, en büyük tümör 8 cm olarak ölçülmüştür.



Grafik 5: Tümör boyutlarına göre gruplama

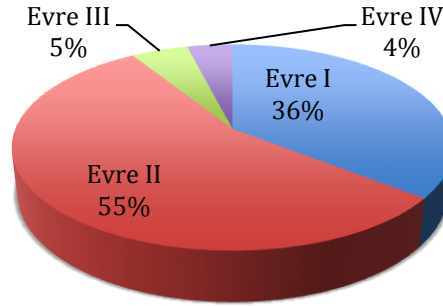
Hastaların tümör boyutlarına göre uzak metastazları araştırıldığında 1 cm'den küçük tümörü olan 2 hastanın, 1-2 cm arasında tümörü olan 7 hastanın, 2-3 cm arasında tümörü olan 6 hastanın ve 3 cm'den büyük tümörü olan 3 hastanın PET/BT'de uzak organ metastazı varlığı görüldü.



Grafik 6: Tümör boyutuna göre uzak organ metastazı varlığı

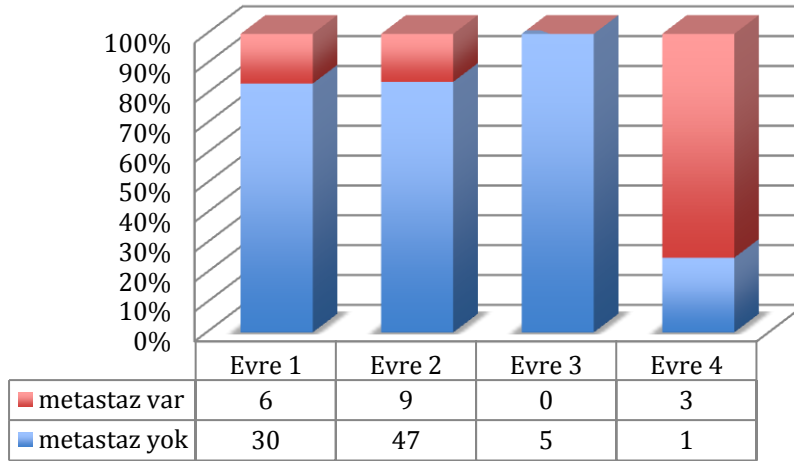
Hastaların USG ve/veya MMG raporları incelendiğinde BIRADS sınıflamasına göre gruplandırıldıklarında BIRADS-0 11 (%11), BIRADS-1 3 (%3), BIRADS-3 3 (%3), BIRADS-4 37 (%37), BIRADS-5 39 (%39), BIRADS-6 4 (%4) hasta olduğu görüldü.

Hastaları klinik olarak gruplandırmak için TNM (cTNM) (bkz konu 7.3) evrelemesi kullanıldı. Dünyada meme kanseri için en yaygın olarak kullanılan gruplandırmaya göre hastalar ayrıldığında evre 1’de 36 (%36), evre 2’de 56 (%56), evre 3’de 5 (%5), evre 4’de 4 (%4) hasta olduğu görüldü.



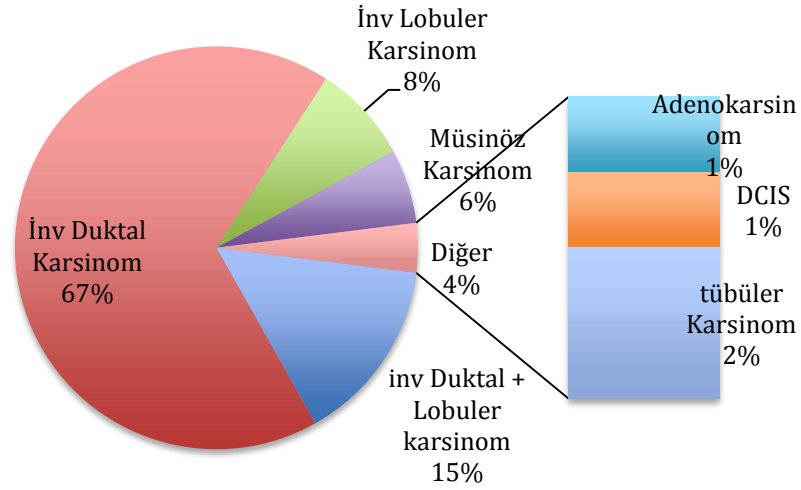
Grafik 7: cTNM'e göre gruplandırma

Hastalar cTNM’e göre gruplandırıldıktan sonra PET/BT’de uzak organ metastazı araştırıldı. Evre 1’de 6, evre 2’de 9, evre 4’de 3 hastada uzak organ metastazı olduğu görüldü.



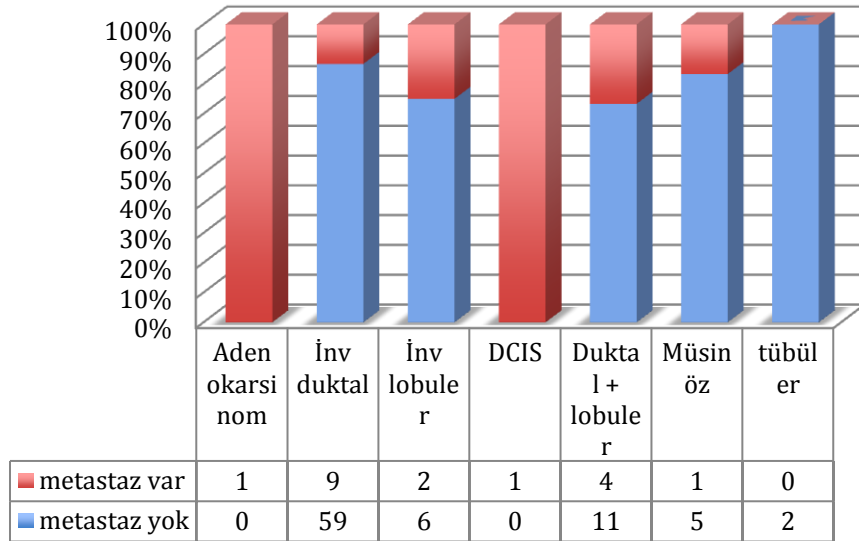
Grafik 8: cTNM Evrelerine göre uzak organ metastazı varlığı

Ameliyat sonrasında patoloji raporları araştırılarak, tümör tipine göre hastalar gruplandırıldı. İnvaziv duktal karsinom olan 68 (%67), invaziv lobuler olan 8 (%8), invaziv duktal + lobuler olan 15 (%15), adenokarsinom olan 1 (%1), müsinöz karsinom olan 6 (%6), tübüler karsinom olan 2 (%2) ve duktal karsinoma in situ olan 1 (%1) hasta olduğu görüldü.



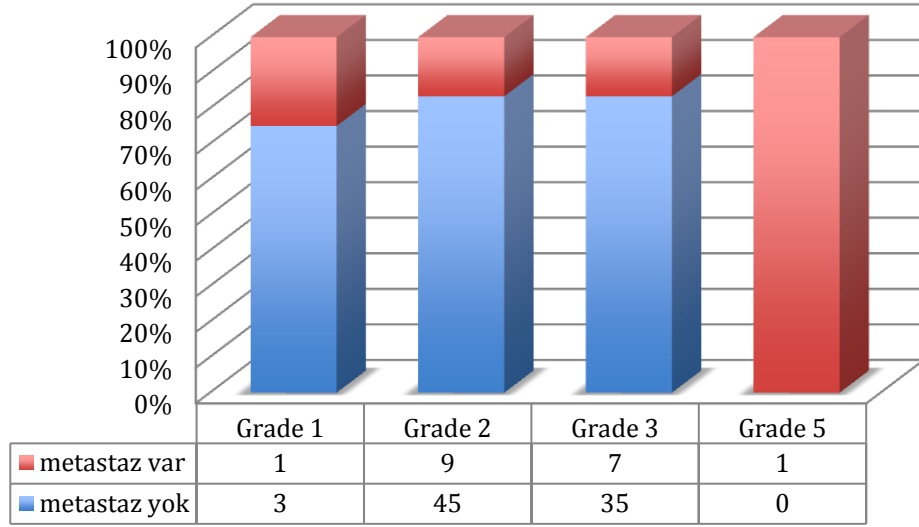
Grafik 9: Tümör tiplerine göre gruplama

Hastaların patolojik tiplerine göre gruplandırılarak yapılan taramada PET/BT’de İnvaziv duktal karsinom olan 9, invaziv lobuler olan 2, invaziv duktal + lobuler olan 4, adenokarsinom olan 1, müsinöz karsinom olan 1 ve duktal karsinoma in situ olan 1 hastada uzak organ metastazı olduğu görüldü.



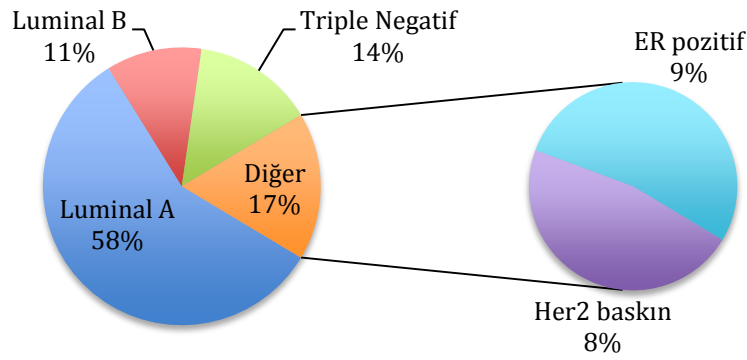
Grafik 10: Tümör tipine göre uzak organ metastazı

Hastaların tümör gradeleri incelendi. Gradelere göre gruplandırıldığında grade 1 olan 4 (%4), Grade 2 olan 54 (%53), Grade 3 olan 42 (%42), Grade 5 olan 1 hasta (%1) olduğu görüldü. PET/BT’de uzak organ metastazı araştırıldığında grade 1 hastaların birinde, grade 2 hastaların 9’unda, grade 3 hastaların 7’sinde ve grade 5 hastaların birinde uzak organ metastazı olduğu görüldü.



Grafik 11: Histolojik grade'e göre uzak organ metastazı

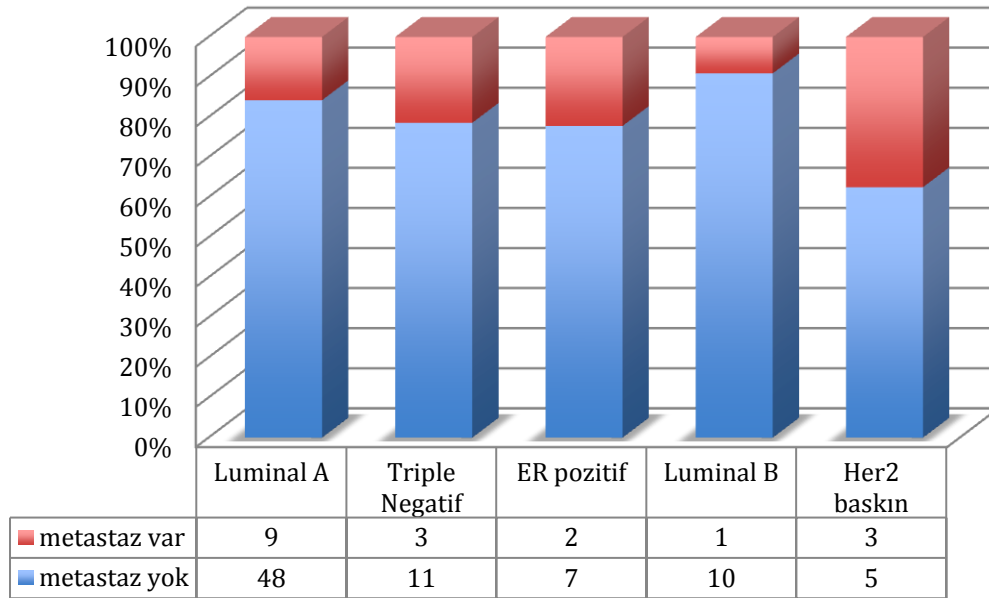
Hastalar tümör tiplerine göre ayrıldıktan sonra invaziv kanserlerde reseptörler araştırıldı. ER, PR, c-erbB2 reseptörlerinin varlığına göre hastalar gruplara ayrıldı. Konu 7.2'de detaylı olarak anlatılan reseptörlere göre Luminal A olan 57 (%56), Luminal B olan 11 (%11), Triple Negatif 14 (%14), Her2 baskın 8 (%8), ER pozitif 9 (%9) hasta olduğu görüldü.



Grafik 12: Reseptör tiplerine göre gruplandırma

Hastalar gruplara ayrılmadan sadece reseptörlere bakıldığında ER pozitif 79 (%78), PR pozitif 68 (%67), HER2 pozitif 21 (%21) hasta olduğu görüldü.

Hastalar reseptörlerine alt gruplara ayrıldıktan sonra uzak organ metastazı PET/BT’de araştırıldı. Luminal A olan 9 hastada, luminal B olan 1 hastada, triple negatif olan 3 hastada, ER pozitif 2 hastada ve HER2 baskın 3 hastada uzak organ metastazı şüphesi görüldü.

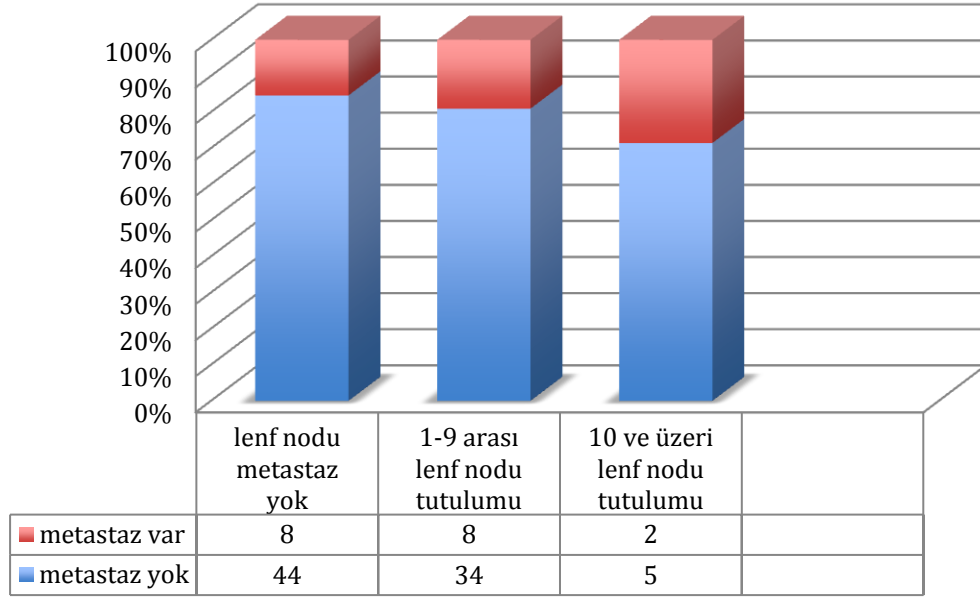


Grafik 13: Reseptör tipine göre grupta uzak organ metastazı

Hastaların Ki-67’si incelendiğinde, Ki-67’nin prognostik faktör olarak ölçülen cutoff değeri 14 olarak seçildi. Bu değerin altındaki Ki-67’ler negatif, üstündekiler pozitif olarak kabul edildi. Böylece 61 (%70) hastada Ki-67 değerinin 14’den yüksek olduğu görüldü. 14 hastada Ki-67 değeri olmadığı için 87 hasta üzerinden değerlendirildi.

Yine patoloji raporları incelendiğinde tümörde nekroz olan 49 (%49), lenfatik invazyonu olan 51 (%50), kan damarı invazyonu olan 2 (%2), perinöral invazyonu olan 50 (%50) ve in situ komponenti olan 84 (%83) hasta olduğu görüldü.

Yapılan sentinel lenf nodu biyopsilerinin (SLNB) sonuçlarında 50 (%50) hastada patolojik olarak aksillada metastaz görülmedi. 51 (%50) hastada SLNB pozitif olması veya ameliyat öncesi yapılan İİAB’de metastaz kanıtlandığı için aksiller diseksiyon yapıldı. 43 (%43) hastada 1-9 arasında lenf nodunda metastaz görüldü. 7 (%7) hasta 10 ve üzerinde lenf nodu metastazı görüldü.



Grafik 14: Aksilla lenf nodu tutulumuna göre uzak organ metastazı

Uzak organ metastazı şüphesi PET/BT’de tarandığında aksiller metastaz olmayan hastalarda 8, 1-9 arasında lenf nodu tutulumu olanlarda 8, 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan hastalarda 2 hastada uzak organ metastazı şüphesi görüldü.

Hastaların uzak organ metastazı yerleri incelendiğinde 3 hastada akciğerde, 3 hastada ciltte, 7 hastada kemikte, 3 hastada bölgesel olmayan lenf nodlarında, 1 hastada intramamiller lenf nodunda ve 1 hastada kasta FDG tutulumu görüldü.

5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

Tablo 6: Hasta datalarının incelemesi

		Metastaz (-)		Metastaz (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		54,9 ± 13,6	55,0	55,2 ± 13,0	56,0	0,949 ^t
Cinsiyet	Erkek	2	2,4%	0	0,0%	1,00 ^{x²}
	Kadın	81	97,6%	18	100,0%	
Tümör çapı		23,2 ± 12,8	20,0	24,7 ± 15,1	22,5	0,769 ^m
Patolojik Lenf nodu (+)		2,0 ± 4,1	0,0	3,9 ± 6,2	1,5	0,205 ^m
Meme tutulumu		21,2 ± 12,2	20,0	19,7 ± 10,0	17,5	0,952 ^m
Histolojik grade	I	4	4,8%	0	0,0%	0,070 ^{x²}
	II	44	53,0%	10	55,6%	
	III	35	42,2%	8	44,4%	
cTNM evre	I	30	36,1%	6	33,3%	0,413 ^{x²}
	II	47	56,6%	9	50,0%	
	III	5	6,0%	0	0,0%	
	IV	1	1,2%	3	16,7%	
Hangi Meme	<i>Bilateral</i>	0	0,0%	1	5,6%	0,376 ^{x²}
	Sol	42	50,6%	6	33,3%	
	Sağ	41	49,4%	11	61,1%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

		Metastaz (-)		Metastaz (+)		p
		n	%	n	%	
Meme tutulumu	(-)	2	2,4%	0	0,0%	1,00 ^{x²}
	(+)	81	97,6%	18	100,0%	
Axilla tutulumu	(-)	30	36,1%	5	27,8%	0,499 ^{x²}
	(+)	53	63,9%	13	72,2%	
İnfra/Supra tenf nodu	(-)	82	98,8%	17	94,4%	0,326 ^{x²}
	(+)	1	1,2%	1	5,6%	
Mültisentrisite	(-)	65	78,3%	11	61,1%	0,125 ^{x²}
	(+)	18	21,7%	7	38,9%	
Multifokalite	(-)	57	68,7%	11	61,1%	0,535 ^{x²}
	(+)	26	31,3%	7	38,9%	
Axilla tutulumu	(-)	44	53,0%	8	44,4%	0,510 ^{x²}
	(+)	39	47,0%	10	55,6%	
İn situ komponent	(+)	68	81,9%	16	88,9%	0,474 ^{x²}
	(-)	15	18,1%	2	11,1%	
Nekroz	(+)	41	49,4%	7	38,9%	0,418 ^{x²}
	(-)	42	50,6%	11	61,1%	
Lenfatik invazyon	(+)	40	48,2%	11	61,1%	0,320 ^{x²}
	(-)	43	51,8%	7	38,9%	
Kan damarı invazyonu	(+)	1	1,2%	2	11,1%	0,326 ^{x²}
	(-)	82	98,8%	16	88,9%	
Perinöral invazyon	(+)	40	48,2%	9	50,0%	0,889 ^{x²}
	(-)	43	51,8%	9	50,0%	
Ki67	(-)	23	31,5%	3	21,4%	0,450 ^{x²}
	(+)	50	68,5%	11	78,6%	
ER	(-)	17	20,5%	5	27,8%	0,497 ^{x²}
	(+)	66	79,5%	13	72,2%	
PR	(-)	25	30,1%	8	44,4%	0,240 ^{x²}
	(+)	58	69,9%	10	55,6%	
Cerb B2	(-)	67	80,7%	13	72,2%	0,420 ^{x²}
	(+)	16	19,3%	5	27,8%	

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 7: Uzak organ metastazı yerleri, meme kadranı bölgeleri, patolojik tanıları, alt tipleri

	n	%	
Metastaz			
Kemik	4	4.0%	
Akciğer	3	3.0%	
Cilt	3	3.0%	
Mediast LN	2	2.0%	
Parasternal LAP	1	1.0%	
İntramamiler	1	1.0%	
Kas	1	1.0%	
Kosta	1	1.0%	
Lenfoma	1	1.0%	
Pelvis	1	1.0%	
Periöze LN	1	1.0%	
Sternum	1	1.0%	
Meme Kadran			
ADK	3	3.0%	
AİK	3	3.0%	
AOK	6	5.9%	
ODK	15	14.9%	
OİK	2	2.0%	
Retreare	11	10.9%	
ÜDK	32	31.7%	
ÜİK	11	10.9%	
ÜOK	18	17.8%	
Patolojik Tanı			
Adenokarsinom	1	1.0%	
İn Situ Duktal	1	1.0%	
İnv Duktal	65	64.4%	
İnv Duktal+İnv Lobuler	14	13.9%	
İnv Lobuler	8	7.9%	
İnv Mikropapiller	3	3.0%	
Metaplastik Kars	1	1.0%	
Müsinöz	6	5.9%	
Tübüler	2	2.0%	
Alt Tip			
ER pozitif	9	8.9%	
ER ve HER-2 pozitif	2	2.0%	
HER-2 overexpressing	8	7.9%	
Luminal A	57	56.4%	
Luminal B	11	10.9%	
Triple Negatif	14	13.9%	
Tümör sınırlarının karakteri	e	3	3.0%
	e+i	14	13.9%
	i	84	83.2%

Metastaz olan ve olmayan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Metastaz olan ve olmayan grupta tümör çapı, meme tutulum sayısı, Patolojik lenf nodu sayısı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Metastaz olan ve olmayan grupta histolojik grade dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Metastaz olan ve olmayan grupta cTNM evre dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Metastaz olan ve olmayan grupta taraf dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların uzak organ metastazlarına göre cinsiyetlerinin, tümör çaplarının, histolojik gradelerinin, cTNM'lerinin, meme tarafının karşılaştırılması

		Metastaz (-)		Metastaz (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		54,9 ± 13,6	55,0	55,2 ± 13,0	56,0	0,949 ^t
Cinsiyet	Erkek	2	2,4%	0	0,0%	1,00 ^{x²}
	Kadın	81	97,6%	18	100,0%	
Tümör çapı		23,2 ± 12,8	20,0	24,7 ± 15,1	22,5	0,769 ^m
Patolojik Lenf nodu (+)		2,0 ± 4,1	0,0	3,9 ± 6,2	1,5	0,205 ^m
Meme tutulumu		21,2 ± 12,2	20,0	19,7 ± 10,0	17,5	0,952 ^m
Histolojik grade	I	4	4,8%	0	0,0%	0,070 ^{x²}
	II	44	53,0%	10	55,6%	
	III	35	42,2%	8	44,4%	
cTNM evre	I	30	36,1%	6	33,3%	0,413 ^{x²}
	II	47	56,6%	9	50,0%	
	III	5	6,0%	0	0,0%	
	IV	1	1,2%	3	16,7%	
Hangi Meme	<i>Bilateral</i>	0	0,0%	1	5,6%	0,376 ^{x²}
	Sol	42	50,6%	6	33,3%	
	Sağ	41	49,4%	11	61,1%	

^m Mann-Whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Metastaz olan ve olmayan grupta meme tutulum oranı, aksilla tutulum oranı, infra/supra lenf nodu pozitifliği, multisentrisite, multifokalite, aksilla tutulum oranı, in situ komponent pozitifliği, nekroz pozitifliği, lenfatik invazyon pozitifliği, kan damar invazyon pozitifliği, perinöral invazyon pozitifliği, ki-67 pozitifliği, ER pozitifliği, PR pozitifliği, C-erbB2 pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Tablo 9: Uzak organ metastazı olan hastaların aksilla tutulumu, supra/infra lenf nodu tutulumu, mültsentrisite, mültfokalite, in situ komponent, nekroz varlığı, lenfatik invazyon, kan damarı invazyonu, perinöral invazon, Ki67, ER, PR, C-erbB2'ye göre karşılaştırılması

		Metastaz (-)		Metastaz (+)		p
		n	%	n	%	
Meme tutulumu	(-)	2	2.4%	0	0.0%	1.00 ^{x²}
	(+)	81	97.6%	18	100.0%	
Axilla Tutulumu	(-)	30	36.1%	5	27.8%	0.499 ^{x²}
	(+)	53	63.9%	13	72.2%	
İnfra/Supra Lenf nodu	(-)	82	98.8%	17	94.4%	0.326 ^{x²}
	(+)	1	1.2%	1	5.6%	
Multisentirite	(-)	65	78.3%	11	61.1%	0.125 ^{x²}
	(+)	18	21.7%	7	38.9%	
Multifokalite	(-)	57	68.7%	11	61.1%	0.535 ^{x²}
	(+)	26	31.3%	7	38.9%	
Axilla tutulumu	(-)	44	53.0%	8	44.4%	0.510 ^{x²}
	(+)	39	47.0%	10	55.6%	
İn situ komponent	(+)	68	81.9%	16	88.9%	0.474 ^{x²}
	(-)	15	18.1%	2	11.1%	
Nekroz	(+)	41	49.4%	7	38.9%	0.418 ^{x²}
	(-)	42	50.6%	11	61.1%	
Lenfatik invazyon	(+)	40	48.2%	11	61.1%	0.320 ^{x²}
	(-)	43	51.8%	7	38.9%	
Kan damarı invazyonu	(+)	1	1.2%	2	11.1%	0.326 ^{x²}
	(-)	82	98.8%	16	88.9%	
Perinöral invazyon	(+)	40	48.2%	9	50.0%	0.889 ^{x²}
	(-)	43	51.8%	9	50.0%	
Ki67	(-)	23	31.5%	3	21.4%	0.450 ^{x²}
	(+)	50	68.5%	11	78.6%	
ER	(-)	17	20.5%	5	27.8%	0.497 ^{x²}
	(+)	66	79.5%	13	72.2%	
PR	(-)	25	30.1%	8	44.4%	0.240 ^{x²}
	(+)	58	69.9%	10	55.6%	
Cerb B2	(-)	67	80.7%	13	72.2%	0.420 ^{x²}
	(+)	16	19.3%	5	27.8%	

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Metastaz olan ve olmayan grupta ER pozitifliği, ER ve HER-2 pozitifliği, HER-2 overexpressing oranı, luminal A, luminal B, triple negatiflik oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Uzak organ metastazı olan hastaların tümör alt tiplerine göre karşılaştırılması

	Metastaz (-)		Metastaz (+)		p
	n	%	n	%	
Alt Tip					
ER pozitif	7	8.4%	2	11.1%	0.924
ER ve HER-2 pozitif	1	1.2%	1	5.6%	0.326
HER-2 overexpressing	5	6.0%	3	16.7%	0.301
Luminal A	48	57.8%	9	50.0%	0.729
Luminal B	10	12.0%	1	5.6%	0.701
Triple Negatif	12	14.5%	2	11.1%	0.997

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 11: Uzak organ metastazı olan hastaların yaşlarına göre karşılaştırılması

Yaş	Metastaz (-)		Metastaz (+)		p
	n	%	n	%	
20-30 yaş	4	4,80%	0	0	1,000 ^{x²}
30-40 yaş	11	13,20%	3	16,60%	0,456 ^{x²}
40-50 yaş	21	25,30%	4	22,20%	0,587 ^{x²}
50-60 yaş	24	28,90%	5	27,70%	0,766 ^{x²}
60-70 yaş	15	18%	5	27,70%	0,799 ^{x²}
>70	8	9,60%	1	5,50%	0,635 ^{x²}

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Hastalar yaşlarına göre 6 gruba ayrılarak her grup diğer gruplar ile Ki-Kare testi kullanılarak uzak organ metastazı için karşılaştırıldı. Gruplar arası anlamlı (p > 0.05) farklılık görülmemiştir (tablo 11).

Tablo 12: Uzak organ metastazı olan hastaların tümör alt tiplerine göre karşılaştırılması

Tümör Alt Tip	Metastaz (-)		Metastaz (+)	
	n	%	n	%
Adenokarsinom	0	0,0 %	1	5,6 %
İnv duktal	59	71,1 %	9	50,0 %
İnv lobuler	6	7,2 %	2	11,1 %
DCIS	0	0,0 %	1	5,6 %
Duktal + lobuler	11	13,3 %	4	22,2 %
Müsinöz tübüler	5	6,0 %	1	5,6 %
Toplam	83		18	

Metastaz olan ve olmayan hastaların tümör alt tiplerine göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir. (p<0,05)

6. TARTIŞMA

Meme kanseri genel olarak lokal bir hastalık olarak başlar, fakat sonrasında lenf nodlarına ve uzak organlara yayılabilir. Yapılan otopsiler ile değerlendirildiğinde uzak organ metastazların en sık sırası ile kemik, akciğer ve karaciğer dokusuna olduğu görülmektedir⁹¹. Meme kanserinin heterojen bir hastalık olduğu yaygın bir kanıdır. Yaklaşık olarak %10-15 hastanın tümörü 3 yıl içinde uzak organ metastazı yaparken, bazı hastalarda 10 yıl sonrasında uzak organ metastazı görülmeyebilir⁹².

Normal kemik dokusunda yapım ile yıkım arasında bir denge bulunmaktadır. Osteoklastlar kemiğin belli bir bölgesini rezorbe eder, daha sonra osteoblastlar kemiğin o bölgesini doldurur. Bu sayede yeni kemik oluşumu meydana gelir. Meme kanserinin en sık metastaz yaptığı yerlerden biri olan kemik dokusunda metastaz osteolitik veya osteoblastik hücrelerce olabilir⁹³.

Kemik metastazlarının varlığı kanser tedavisinde önemli dönüm noktasıdır. Kemiğe metastaz yapmış meme kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranı %20'dir⁹⁴. Kemik metastazlarını taramada kemik sintigrafisi aktif olarak kullanılmaktadır.

Literatür tarandığında, yapılan çalışmalarda meme kanserinin kemik metastazları için FDG PET/BT ve kemik sintigrafini karşılaştıran çok sayıda yayına rastlamak mümkündür. 2011 yılında yayınlanan Hui-Lin Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasında 145 çalışma taranmıştır. Bu 145 çalışmanın ortalama değerleri aşağıda verilmiştir.

FDG PET/BT'nin sensitivitesi %89.7, spesivitesi %96.8'tür. Kemik sintigrafisinin sensitivitesi %86, spesivitesi %81.4'tür⁹⁵. Yine aynı çalışmanın devamında PET, bilgisayarlı tomografi, MR ve kemik sintigrafisi karşılaştırılmıştır.

Tablo 13 - PET, BT, MR ve kemik sintigrafisinin sensitivite ve spesivitesinin oranları

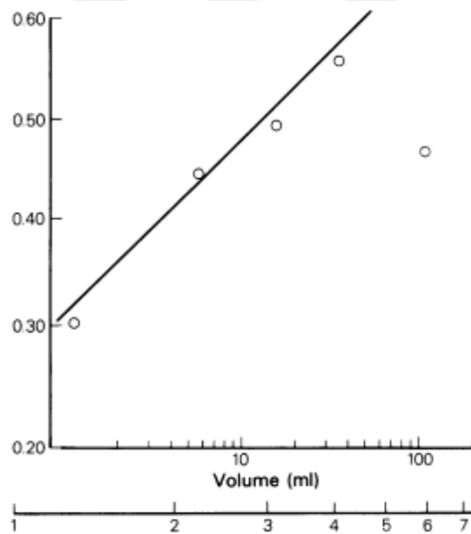
	PET	BT	MR	Kemik.Sintigrafisi
Sensitivitesi	%89.7	%72.9	%90.6	%86
Spesivitesi	%96.8	%94.8	%95.4	%81.4

Sensitivite olarak değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak PET=MR>Kemik Sintigrafisi>BT olduğu görülürken, spesivite olarak PET=BT=MR>Kemik sintigrafisi olduğu görülmüştür ("=" p >0.05, ">" p<0.05 için kullanılmıştır)⁹⁵. Sonuç olarak

PET/BT ve MR kemik metastazlarında sensitivite ve spesivite olarak kemik sintigrafisine göre daha üstün tekniklerdir. Kemik sintigrafisi ile PET/BT'nin beraber kullanılmasında en doğru sonuçlara ulaşılabilir.⁹⁵⁻⁹⁷.

Memedeki primer tümörün boyutu ile metastaz arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, Koscielny ve arkadaşlarının 1954 ile 1972 arasında 2648 hasta ile yaptıkları çalışma dikkati çekmektedir. 19 yıl boyunca hastalar takip edilerek, primer tümör boyutu ile metastaz arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuç olarak primer tümör boyutu ile uzak organ metastazı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve iki prognostik göstergenin bu korelasyon üzerindeki etkisi görülmüştür. Bunlar histolojik grade ve lenf nodu sayısıdır. Eşik hacminin, ilgili lenf nodlarının sayısı ve histolojik derecelendirmeye güçlü şekilde korele olduğu bulunmuştur. Tümör boyutu, tümör hacmi ve uzak organ metastazı arasındaki ilişki grafik 15'de gösterilmiştir.⁹⁸.

Tümör boyutu 2 cm altında olan olgularda metastaz riski düşük iken, 2-5 cm olan hastalarda yüksek risk, 5 cm üzerinde olan hastalarda ise çok yüksek metastaz riski mevcuttur.⁹⁸⁻¹⁰¹.



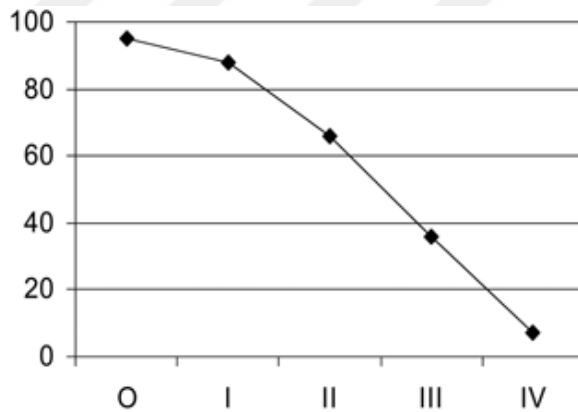
Grafik 15: Koscielny ve ark.'nın yaptığı çalışmada tümör boyutu (cm), volüm (ml) ve uzak organ metastazı arasındaki ilişki⁹⁸

Çalışmamızda hastalar tümör boyutlarına göre gruplandırıldığında, tümör boyutu 1 cm'in altında olan 5 (%5), 1-2 cm arasında olan 37 (%36), 2-3 cm arasında olan 33 (%33) ve 3 cm üzerinde olan 26 (%26) hasta bulunmaktadır. Literatür ile kıyaslandığında, Christine L. Carter ve ark.'nın yaptığı 24740 hastanın katıldığı

çalışmada tümör boyutlarının dağılımı açısından çalışmamız ile oranların uyumlu olduğu görüldü¹⁰⁰.

Tümör boyutuna göre uzak organ metastazı incelendiğinde araştırmamızda anlamlı bir fark görülmemiştir. Tümör boyutuna göre hastalar 4 gruba ayrılmıştır; 1 cm'den küçük, 1-2 cm arasında, 2-3 cm arasında ve 3 cm'den büyük grup. Bu 4 grup birbiri ile kıyaslanmış ve anlamlı bir fark görülmemiştir. Bununla beraber tüm hastalar tek tek ele alınarak karşılaştırılmış, tümör boyutu ile uzak organ metastazı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürün aksine karşılaştırmanın anlamsız çıkmasının önemli nedenleri arasında cilt tutulumu yapan hastaların varlığı ve şüpheli kemik metastazları olabilir.

TNM evrelemesi ile metastaz arasındaki ilişki incelendiğinde literatürde bu konu ile ilgili yapılmış çokça araştırma bulunmaktadır. Özellikle ileri evre meme kanserlerinde uzak organ metastazı oranı arttığı bilinmektedir. “AJCC Cancer Staging Manual” ’de yayınlanan ve TNM evrelemesi ile 10 yıllık sağkalımı gösteren grafikte (grafik-16) açıkça görülmektedir ki TNM evresi arttıkça yaşam beklentisi azalmaktadır¹⁰².



Grafik 16: 10 yıllık sağkalım ile TNM evrelemesi arasındaki ilişki (AJCC Cancer Staging Manual'den alınmıştır)

Fakat TNM evrelemesi yapılırken uzak organ metastazı olan hastaların evre 4 olarak kabul edildiği unutulmamalıdır. Cilt tutulumu, supra/infra klaviküler lenf nodu tutulumu olan hastalar lokal-ileri meme kanseri (evre 3 ve 4) olarak kabul edilmektedir.

Araştırmamızda 101 hastanın 92'si (%91) evre 1 ve 2'dir. Evre 3 ve 4 olan 9 hasta bu grubu değerlendirmek için yeterli değildir. Bu nedenle evre 1 ve 2 olan

hastalar göz önüne alındı. Yaşam beklentisinin aksine uzak organ metastazı ile cTNM evrelemesine göre karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yaş ile uzak organ metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde literatürde 2013 yılında 3553 hasta ile yapılan a. Purushotham ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dikkati çekmektedir. Araştırma sonucunda yaştan artması ile kemik ve iç organa metastaz riskinde çarpıcı bir azalma olduğu görülmüştür. Yaştan uzak organ metastazı ile ters orantılı olmasının altında biyolojik mekanizmaların bulunduğu düşünülmektedir¹⁰³. Özellikle 35 yaş altındaki hastalarda uzak organ metastazı/nüks riskinin anlamlı olarak arttığı yapılan çalışmalarda görülmüştür¹⁰⁴.

Çalışmadaki hastalar 30-40 yaş arası, 40-50 yaş arası, 50-60 yaş arası, 60-70 yaş arası ve 70 yaş üzeri olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar kendi aralarında istatistiksel olarak incelendi. Aralarında anlamlı bir fark görülmedi. Bununla beraber tüm hastalar yaşlarına bakılarak yaş ile uzak organ metastazı arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Yaş ile PET/BT’de görülen uzak organ metastazı arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Tümörün histopatolojik alt tipi özellikle hastalığın mortalitesinde önemli bir faktördür. İnvaziv duktal karsinomda, 10 yıllık sağkalım beklentisi %35-50’lerde iken, tübüler karsinomda bu oran %90-100’lere kadar çıkmaktadır. Alt tiplerin ortalama görülme oranları ve 10 yıllık sağkalım Tablo 14’te görülmektedir⁹².

Tablo 14: Meme kanserlerinin histopatolojik alt tiplerine göre görülme oranları ve 10 yıllık sağkalım oranları⁹²

Histopatolojik Alt tip	Görülme Oranı	10 yıllık sağkalım oranı
İnvaziv duktal karsinom	%50-80	%35-50
İnvaziv Lobüler karsinom	%5-15	%35-50
Mikst tip	%4-5	%35-50
Tübüler karsinom	%1-6	%90-100
Müsinöz karsinom	<%5	%80-100
Medüller Karsinom	%1-7	%50-90
Diğer	%0.01 - %3	Bilinmiyor

Çalışmamızda tüm hastalar gruplandırıldığında invaziv duktal karsinomu olan hastaların %67, invaziv lobüler karsinomu olan hastaların %8, mikst tip karsinomu

olan hastaların %15, tübüler karsinomu olan hastaların %2, müsinöz karsinomu olan hastaların %6 olduğu görülmektedir (grafik 9). Bu oranların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

2001 yılında Adri C. Voogd ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 1 ve 2 olan 1772 hasta incelenmiştir. Bu hastalara cerrahi uygulanıp takibe alınmış ve 10 yıl içinde 159 (%8) hastada nüks/metastaz görülmüştür. Bu çalışmada geniş intraduktal komponente sahip meme kanserli hastaların nüks/metastaz riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür¹⁰⁴.

Çalışmamızda tüm hastalar tümör alt tiplerine göre 6 gruba ayrıldı. Bu gruplar karşılaştırıldıklarında uzak organ metastazı açısından birbirlerinden anlamlı fark görülmedi.

Aksiller lenf nodu metastazı, meme kanserinin en önemli prognostik göstergelerinden biridir. Aksiller metastaz olmayan hastalarda, aksiller metastaz olan hastalara göre sağkalım oranı daha yüksek olduğu bilinmektedir¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

Literatür incelendiğinde özellikle İhemelandu ve arkadaşlarının, Borger ve arkadaşlarının, Sachdev ve arkadaşlarının, Miyashita ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda aksilla tutulumunun uzak organ metastaz ile ilişkili olduğu görülmüştür¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

Çalışmamızdaki 49 hastada (%49) aksillada metastaz olduğu görülmektedir. Bu hastaların 10'unda uzak organ metastazı saptandı. Diğer 52 (%51) hastada aksilla metastazı yok iken bu grupta uzak organ metastazı sayısı 8'dir. İstatistiksel olarak aksillada metastaz olması ile uzak organ metastazı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla beraber, hastalar aksillada metastaz olan lenf nodu sayılarına göre de sınıflandırılmışlardır. 1-9 lenf nodu tutulumu olan 42 hasta (%41), 10 ve üzeri lenf tutulumu olan 7 (%7) hasta olduğu görülmüştür. Bu gruplarda 1-9 lenf nodu tutulumu olan hastalar içinde 8 hastanın, 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan 2 hastanın uzak organ metastazı olduğu görülmüştür. Aksilla tutulumu olmayan, 1-9 lenf nodu tutulumu olan ve 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan 3 grup kendi aralarında karşılaştırıldığında yine anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

Çalışmamızda literatürün aksine aksilla tutulumu ile uzak organ metastazı arasında istatistiksek olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bunun en önemli nedenlerinden biri, literatürdeki olgu serilerinin cTNM evrelerinin daha ileri düzeyde olup, bizim çalışmamızdakilerin çoğunlukla evre 1-2 olmasıdır.

Hastaların ameliyat sonrası piyesleri incelendiğinde in situ komponent varlığının prognostik bir faktör olduğu bilinmektedir. İn situ karsinomda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, invaziv (infiltratif) karsinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir. Yani invaziv karsinomlar lenfatiklere ve kan damarlarına invaze olarak metastaz yaparlar. Bununla beraber invaziv karsinomlar belirli miktarlarda in situ komponent içerebilirler.

Çalışmamızda tümörlerin in situ komponent içermesine göre uzak organ metastazı oranlarını karşılaştırdık. Toplam 101 hastanın 84'ünde (%83) in situ komponent görülmüş, 17'sinde (%17) in situ komponent görülmemiştir. Bu 84 hastanın 16'sında (%16), 17 hastanın ise 2'sinde (%2) uzak organ metastazı görülmüştür. İstatistiksel olarak bu 2 grup birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tümörlerin in situ komponent içermesi ile uzak organ metastazı arasında anlamlı bir bağ kurulamamıştır.

50 yıldan uzun süredir kullanılan TNM evreleme sisteminde, mültifokal/mültisentrik tümörlerde çapı en büyük olan tümörün boyutunun dikkate alınması kararına varılmıştır. Literatür incelendiğinde özellikle yüksek hasta sayıları ile yapılan serilere bakıldığında Weissenbacher ve arkadaşlarının 5691 hasta ile yaptığı çalışma dikkat çekmektedir. Mültisentrik/mültifokal ve ünifokal olarak 2 grubu ayrılan hastalar incelenmiştir. Sonuçta uzak organ metastazı ile mültisentrisite/mültifokal arasında anlamlı bir bağ olduğu görülmüştür¹¹¹. Lynch ve arkadaşlarının yaptığı 3924 hastanın dahil edildiği çalışmada mültisentrik/mültifokalite tümörlerin artmış aksiller lenf nodu tutulumuna ve yüksek N evresine sahip olduğu görülmüştür. Fakat lenfovasküler invazyon ve sağkalım üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür¹¹².

Meme kanserinde mültifokalite/mültisentrisite'nin görülme oranı %6 ile %60 arasında değişmektedir. Bu kadar farklı bir oran olmasının en önemli nedeni kimi yazarların in situ hastalığı dahil ederken, kimilerinin dahil etmemesidir¹¹³⁻¹¹⁴.

Çalışmamızda multisentrik tümöre sahip 25 (%25), multifokalite tümöre sahip 33 (%33) kişi olduğu görülmektedir. Bu oranlar literatür ile uyumludur. Hastaların uzak organ metastazı ile multisentrisite ve multifokalite arasındaki bağ incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Tümörün histolojik özellikleri meme kanserleri için prognostik faktörler arasındadır. Tümör nekrozu arttığında lokal nüksün de arttığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Nekrozun uzun dönem sağkalım ile ters orantılı olduğu aynı çalışmalarda anlatılmaktadır¹¹⁵⁻¹¹⁶.

Fakat literatürde nekrozun uzak organ metastazı ile bağını gösterecek herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda 101 hastadan 48'inde (%48) tümörde nekroz görülmüş, bunlardan 7'sinde uzak organ metastazı saptanmıştır. 53 hastada (%52) ise nekroz görülmemiştir. Bu grupta ise 11 hastada uzak organ metastazı görülmüştür. Bu iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında tümör nekrozu ile uzak organ metastazı arasında anlamlı bir bağ kurulamamıştır.

Hastaların ameliyat sonrası patolojilerinde tümörün histolojik özellikleri ile ilgili olarak lenfovasküler invazyon (LVI) önemli bir prognostik faktördür. LVI'nın kötü bir prognostik faktör olduğu bilinirken aynı zamanda aksiller metastaz ihtimalini de arttırmaktadır¹¹⁷. Bununla beraber, LVI'nın uzak organ metastazı ile arasındaki bağ gösteren bir çalışma literatürde mevcut değildir.

Çalışmamızda lenfatik invazyon görülen 55 hasta (%54) mevcut iken, kan damarı invazyonu görülen 3 (%3) hasta mevcuttur. Lenfatik invazyon görülen 55 (%54) hastadan 11'inde (%11) uzak organ metastazı görülmüştür. Kan damarı invazyonu görülen 3 (%3) hastadan ise 2'sinde (%2) uzak organ metastazı saptanmıştır. İstatistiksel olarak LVI ile uzak organ metastazı arasında bir bağ kurulamamıştır.

Perinöral invazyon meme kanserlerinde özellikle meme başı tutulumu ve aksiller lenf nodu pozitiflikleri ile beraber görülmektedir¹¹⁸. Literatür incelendiğinde perinöral invazyonun sağkalıma ve uzak organ metastazıa herhangi bir etkisi olmadığı yapılan çalışmalardan görülmektedir¹¹⁹⁻¹²⁰. Mate ve arkadaşlarının yaptığı ve özellikle

evre 1-2 hastaların dahil edildiği çalışmada, perinöral invazyonun yaşam beklentisine bir etkisi olmadığı görülmüştür¹²⁰.

Çalışmamızda 101 hastadan 49'unda (%49) perinöral invazyon görülmüştür. Bu hastaların 9'unda (%9) uzak organ metastazı belirlenirken, geri kalan 52 (%51) hastanın 9'unda (%9) uzak organ metastazı görülmüştür. Bu nedenle perinöral invazyon ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak bir bağ kurulamamıştır. Bu sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Meme kanserlerinde grade ilk olarak 1925 yılında Greenough, RB tarafından kullanılmıştır. 8 ayrı histolojik özellik incelenerek 3 grade belirlenmiştir. Bu histolojik özellikler 3 ana gruba toplanmıştır. Bunlar büyüme paterni, hücre morfolojisi ve çevre stromanın reaksiyonudur. Son olarak 1984 yılında Elston sistemi modifiye etmiş ve sistemi tübüler formasyon, nükleer pleomorfizm ve mitozaya göre 3 kriterde toplamıştır¹²¹⁻¹²².

Histolojik grade, prognoz ile çok güçlü bir korelasyon gösterir. Elston ve arkadaşlarının 1831 hasta ile yaptıkları çalışmalarında grade 1 tümörlü hastaların, grade II ve III tümörlü hastalara göre daha uzun sağkalıma sahip oldukları görülmektedir. Bu sonuçlar ışığında, histolojik özelliklere dayalı bu yöntemin önemli prognostik bilgi sağladığını ve derecelendirme protokolünün sürekli olarak izlenmesi durumunda tekrarlanabilir sonuçların elde edilebileceği görülmektedir¹²¹.

Literatür incelendiğinde IJ Diel ve arkadaşlarının 260 hasta ile yaptığı çalışmada meme kanserinin histolojik grade'i ile uzak organ metastazı arasında anlamlı bir ilişki kurulmuştur¹²³. Çalışmamızda grade 1 olan 4 (%4), grade 2 olan 54 (%53) ve grade 3 olan 43 (%43) hasta olduğu görülmektedir. Grade 1 olan grupta 0, grade 2 olan grupta 10, grade 3 olan grupta ise 8 hastada uzak organ metastazı görülmüştür. Grade 1 olan grupta hiç uzak organ metastazı olmaması literatür ile uyumludur fakat grade 1 grubunda olan hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak grade ile uzak organ metastazı arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Tümörün meme içindeki lokalizasyonu aksiller tutulum riskini belirleyen bir diğer faktör olarak göze çarpmaktadır. "J 978 ACS" çalışmasında dış kadran tümörlü hastaların % 43'ünde, iç kadran tümörlerinin ise %35'inde aksiller nod tutulumu

saptanmıştır¹²⁴. Fisher ve arkadaşları aynı oranları %52 ve %39 olarak bildirmişlerdir¹²⁵. Bu durum iç taraftaki tümörlerin bir kısmının mamaria interna lenf nodlarına metastaz yaptığı şeklinde yorumlanabilir. Bununla beraber aksiller lenf nodu metastazının sağkalımda önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tümörün yerleşim yeri sağkalımda dolaylı olarak önemli bir faktör haline gelmektedir.

Çalışmamız literatür ile karşılaştırıldığında meme tümörlerinin en sık olarak üst dış kadranda görüldüğü anlaşılmıştır. Bunun en önemli nedeni meme dokusunun volüm olarak en yüksek oranda üst dış kadranda bulunmasıdır. Meme tümörünün yerleşim yeri her ne kadar aksiller tutulumu etkilese de, uzak organ metastazı ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun yanında özellikle retroareolar bölge tümörlü hastarın (11 hasta (%11)) hiçbirinde uzak organ metastazı olmaması araştırılması gereken bir konudur. Üst dış kadranı biraz genişleterek bakıldığında (Saat 8 ve 1 arası), 53 (%52) hastanın bu bölgede tümörü olduğu görülmektedir. Bu 53 (%52) hastanın 13'ünde (%13) uzak organ metastazı görülmüştür. Bu sonuçlar eşliğinde üst dış kadranda görülen tümörlerin uzak organ metastazı açısından daha riskli olduğu düşünülmektedir.

Proliferasyon göstergeleri arasında sıklıkla Ki-67 antijeni kullanılır. Ki-67, sadece prolifere olan hücrelerde bulunan bir nükleer antijene karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Ki-67 antijeni hücre siklusunun aktif fazında, hücrelerin onarımı sırasında veya hücre siklusunun başlamasıyla eksprese edilmektedir. Literatür tarandığında yapılan çalışmalarda Ki-67 ile histolojik grade, tümör çapı, hormon reseptör durumu arasında ilişki saptanmış, hastalıksız sağkalım ile ilişki görülmüştür. Bununla beraber Ki-67 ile diğer prognostik faktörler arasında herhangi bir bağ kurulamadığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur¹²⁵⁻¹²⁸. Çalışmamızda Ki-67 değeri bilinen 87 (%86) hasta incelemeye alındı. Ki-67'nin pozitif değeri 14 ve üzeri olarak belirlendi. Ki-67 değeri pozitif olan 61 (%60) kişilik gruptan 11'inde, negatif olan 26 (%26) kişilik gruptan 3'ünde uzak organ metastazı olduğu görüldü. İstatistiksel olarak uzak organ metastazı ile Ki-67 değeri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Hormona duyarlı meme kanseri genellikle primer invaziv meme kanserlerinde östrojen reseptörlerinin (ER) veya progesteron reseptörlerinin (PR) varlığı ile

belirlenir. Lower ve arkadaşlarının 200 hasta ile yaptığı çalışmada uzak organ metastazı ile ER ve PR arasındaki ilişki incelenmiştir. Hormon duyarlı meme kanserinde uzak organ metastazının anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür¹²⁹. Simons ve arkadaşlarının yaptığı inceleme, primer tümör ve uzak organ metastazları arasındaki reseptör durumunun önemini ortaya koyan başka bir çalışmadır.¹³⁰ Literatürde hormon reseptörleri ile uzak organ metastazı arasındaki ters orantıya bakıldığında %18 ile %54 arasında değiştiği görülmektedir¹²⁹⁻¹³¹.

Çalışmamızda ER pozitif olan 79 (%78) hastadan 13'ünde (%13), negatif olan 22 (%22) hastadan 5'inde (%5) uzak organ metastazı görülmüştür. Çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Fakat istatistiksel olarak ER durumu ile uzak organ metastazı arasında bir ilişki görülmemiştir.

PR durumuna bakıldığında pozitif olan 68 (%67) hastadan 10'unda (%10), negatif olan 33 (%33) hastadan 8'inde (%8) uzak organ metastazı görülmüştür. Bu oranlar literatür ile uyum göstermekle beraber uzak organ metastazı ile arasında istatistiksel olarak bir ilişkiyi göstermekte yetersiz kalmıştır. ER ve PR ile uzak organ metastazı arasında anlamlı bir bağ görülmemiştir.

C-erbB-2, epidermal büyüme faktör reseptör ailesinden bir protoonkogendir ve overekspresyonu kötü prognostik parametredir¹³²⁻¹³³. C-erbB-2 aşırı ekspresyonunun lokal nüks, mitotik indeks ve aksiller lenf nodu tutulumu ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve primer meme tümörlerinin %40-60'ında pozitif olarak bulunmuştur¹³⁴⁻¹³⁵.

Çalışmamızdaki bulgulara toplam 101 hastanın 21'inde (%21) c-erbB2 pozitif olarak bulunmuştur. Bu 21 hasta incelendiğinde 5 hastada uzak organ metastazı görülmüştür. Geri kalan 80 (%79) hastanın 13'ünde (%13) ise uzak organ metastazı görülmüştür. Literatür ile karşılaştırıldığında c-erbB 2 oranının düşük olduğu görülmektedir. Hastalar kendi aralarında c-erbB 2 pozitif olanlar ve negatif olanlar olarak ikiye ayrılmış ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. 2 grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Yani c-erbB 2 pozitifliği ile uzak organ metastazı arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Uzun yıllar boyunca meme kanserleri hücrelerin sahip oldukları reseptör

tiplerine (ER,PR,c-erbB2) göre gruplandırıldı. Perou ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışma bu konuda bir dönüm noktası oldu ve olgular RNA ekspresyon düzenlemesi sonuçlarına göre gruplandı. Çalışma sonucunda meme kanserleri 5 ayrı gruba ayrıldı. Bunlar Luminal A, luminal B, bazal-benzeri, HER-2 baskın ve normal meme gen ekspresyonunu gösteren gruplardır⁷⁰.

Millar ve arkadaşlarının 498 meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada hastalar reseptör tiplerine göre gruplara ayrılmış ve karşılaştırılmıştır. Sonucunda 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranlarının moleküler alt tipine göre değiştiği anlaşılmıştır. Böylece ipsilateral meme kanseri rekürrensini, tümörsüz sağkalımın ve meme kanserinden ölüme kadar geçen sürenin tahmini için ek bilgi sağlar, ancak öngörü gücü geleneksel patolojik endekslerden daha düşüktür¹³⁶. Benzer bir sonuç Nguyen ve arkadaşlarının 793 hasta ile yaptıkları çalışmada çıkmış, luminal A grupta lokal rekürrens oranı kısmi olarak düşük olmasına rağmen takibin gerekli olduğu düşünülmüştür¹³⁷. Literatürdeki geniş serilerden biri de Abd El-Rehim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 1944 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar reseptör tiplerine göre alt gruplara ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda, meme kanseri alt tipinin, sağkalım ve uzak organ metastazı gelişmesi için prognostik bir faktör olduğu anlaşılmıştır¹³⁸. Bu çalışmalar ışığında en temel sonuç meme kanseri alt grupları hastalarla tedavi sonrası sonuçları görüşmek ve planlamak için yararlı olabilir¹³⁶⁻¹³⁸.

Literatüre bakıldığında görülme sıklığı en sık luminal A (%30), Luminal B (%20), HER-2 baskın (%15-20) ve bazal benzeri (%10-25) şeklindedir.

Çalışmamızda luminal A olan 57 hasta (%57), luminal B olan 11 hasta (%11), HER-2 baskın 8 hasta (%8), bazal benzeri 14 (%14) hasta olduğu görülmektedir. Görülme sıklığı olarak literatür ile uyumlu görülmekle birlikte çalışmamızda luminal A'nın görülme sıklığının, literatürden fazla olması ile dikkat çekmektedir. Bununla beraber, 11 (%11) hastayı reseptör tiplerine göre ayırdığımız gruplandırmaya sokamadık ve ayrı bir grup olarak değerlendirdik (sadece ER pozitif ve ER+HER-2 pozitif olan hastalar). Bu gruplar ile uzak organ metastazı görülme sıklığı kendi aralarında değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. PET/BT'de uzak organ metastazı görülmesi ile tümör alt grupları arasında bir bağ kurulmadı.

7. SONUÇ

Farklı hastalardaki meme kanserlerinin birbirlerinden farklı özellikler gösterdikleri bilinmektedir. Meme kanserli hastaların heterojen dağılımı ameliyat öncesi karar vermede ve ameliyat sonrası yapılacak tedavide seçimi zorlaştırmaktadır.

İlerleyen teknoloji ile tanı, tedavi ve takipte her geçen gün daha fazla kullandığımız PET/BT'nin ameliyat öncesi erken evre meme kanserli hastalarda kullanımını çalışmamızda inceledik. PET/BT çekiminin yüksek maliyeti de göz önüne alındığında çekim yapılacak her hastanın doğru seçimi daha da önem kazanmaktadır.

Tümör tipleri aynı olsa bile hastalığın heterojen yapısı nedeni ile özellikle erken evre meme kanserli olgularda uzak organ metastazı ihtimali yüksek hastaların ayrımını yapmak önemlidir. Bu sayede hangi hastaların daha detaylı inceleneceği seçilebilir, gereksiz yapılacak tetkiklerden kaçınılabılır. Böylece hem maddi kayıp önlenirken hem de hastaların bekleme süreleri kısalabilir.

Araştırmaya alınan hastaların yaşı, tümör çapı, yerleşim yeri, histolojik grade'i, cTNM evrelemesi, aksiller tutulumu, multisentrisitesi, multifokalitesi, in situ komponent içermesi, nekroz içermesi, lenfatik invazyonu, kan damarı invazyonu, perinöral invazyonu, Ki-67 skoru, PR düzeyi, ER düzeyi, c-erbB2 düzeyi, tümörün alt tipi ve patolojik tanısı ile uzak organ metastazı arasındaki ilişkiye bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Bununla beraber yüksek gradeli ve üst dış kadran yerleşimli tümörlerde sayısal olarak daha yüksek oranlar olduğu da bir gerçektir.

18 hastada uzak organ metastazı saptanmış olması çekilen PET/BT'nin olumlu yanlarının başında gelmektedir. Fakat PET/BT'de görülen lezyonların tekrar araştırılması gerekmektedir. Özellikle kemik lezyonları başta geçirilmiş travma olmak üzere bir çok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle yalancı pozitiflik oranı yüksektir ve hastaların ameliyatlarının gecikmesine neden olabilmektedir. Bununla beraber, PET/BT'nin lenf nodu tespitindeki sensitivitesi %70, spesifitesi %100'dür. Özellikle N3 (infra/supra klavikular ve internal mamiller lenf nodlarında) hastalarda USG ve MMG'ye göre önemli bir avantaj sağlayabilir¹³⁹. Fakat unutulmamalıdır ki USG ve

MMG'yi değerlendiren deneyimli bir radyolog ile sensitivite ve spesifite oranları artmaktadır.

Özellikle erken evre meme kanserli hastalarda (Evre 1 ve 2) iyi bir anamnez ve tüm vücudun fizik muayenesi sonrasında deneyimli radyolog ve patolog ile yapılan ameliyat öncesi değerlendirme ile PET/BT'ye gerek duyulmadan ameliyat kararı verilebilir.

Bununla beraber kemik eklem ağrısı, solunum zorluğu, kanlı balgam, karın ağrısı gibi ek şikayeti olan hastalarda ilave görüntüleme teknikleri ve PET/BT ile hasta değerlendirilebilir.

PET/BT yeni tanı almış meme kanserli olgularda özellikle uzak organ metastazı taraması yapmak için elimizdeki en hızlı ve güvenilir görüntüleme tekniklerinden biridir. Ancak, yüksek radyasyon dozu, maliyeti ve yalancı pozitifliği nedeniyle dikkatli seçilmesi gereken bir yöntemdir.

Bu araştırmanın farklı kliniklerin katıldığı, yüksek hasta sayısı ile yapılan prospektif çalışmalarla desteklenmesi, PET/BT'nin erken evre meme kanserlerindeki kullanım alanını daha net ortaya koyabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Jemal, A., F. Bray, M.M. Center, J. Ferlay, E. Ward, ve D. Forman, *Global cancer statistics*. CA: a cancer journal for clinicians, 2011. **61** (2): p. 69-90.
2. Peto, R., J. Boreham, M. Clarke, C. Davies, ve V. Beral, *UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years*. Lancet, 2000. **355** (9217): p. 1822.
3. Leung, G., T. Thach, T. Lam, A. Hedley, W. Foo, R. Fielding, P. Yip, E. Lau, ve C. Wong, *Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973 and 1999: an age-period-cohort analysis*. British journal of cancer, 2002. **87** (9): p. 982.
4. DeSantis, C.E., S.A. Fedewa, A. Goding Sauer, J.L. Kramer, R.A. Smith, ve A. Jemal, *Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women*. CA: a cancer journal for clinicians, 2016. **66** (1): p. 31-42.
5. DeSantis, C., J. Ma, L. Bryan, ve A. Jemal, *Breast cancer statistics, 2013*. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. **64** (1): p. 52-62.
6. Greenlee, R.T., M.B. Hill- Harmon, T. Murray, ve M. Thun, *Cancer statistics, 2001*. CA: a cancer journal for clinicians, 2001. **51** (1): p. 15-36.
7. K. Hunt, J.F.R.R., Kirby I. Bland, *Meme*, in *Schwartz Cerrahinin İlkeleri*, F.C. Brunicardi, Editor. 2016, Güneş Tıp Kitapevi: Ankara. p. 497-564.
8. Cook, G.J., S. Houston, R. Rubens, M.N. Maisey, ve I. Fogelman, *Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions*. Journal of clinical Oncology, 1998. **16** (10): p. 3375-3379.
9. Parkin, D.M., F. Bray, J. Ferlay, ve P. Pisani, *Global cancer statistics, 2002*. CA: a cancer journal for clinicians, 2005. **55** (2): p. 74-108.
10. Siegel, R.L., K.D. Miller, ve A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA: a cancer journal for clinicians, 2015. **65** (1): p. 5-29.
11. Özmen, V., *Türkiye'de Meme Kanseri*. Türkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics, 2013. **6** (2): p. 1-6.
12. Yılmaz, H.H., N. Yazıhan, D. Tunca, A. Sevinç, E.Ö. Olcayto, N. Özgül, ve M. Tuncer, *Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey*. Japanese journal of clinical oncology, 2011. **41** (1): p. 10-16.
13. Ozmen, V., *Breast cancer in the world and Turkey*. J Breast Health, 2008. **4** (2): p. 6-12.
14. Özmen, V., *Türkiye'de Meme Kanseri: Klinik ve Histopatolojik Özellikler (13.240 Olgunun Analizi)*. Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health, 2014. **10** (2).

15. Phillips, K., *Current perspectives on BRCA1- and BRCA2- associated breast cancers*. Internal medicine journal, 2001. **31** (6): p. 349-356.
16. Ford, D., D. Easton, M. Stratton, S. Narod, D. Goldgar, P. Devilee, D. Bishop, B. Weber, G. Lenoir, ve J. Chang-Claude, *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families*. The American Journal of Human Genetics, 1998. **62** (3): p. 676-689.
17. Meijers-Heijboer, H., B. van Geel, W.L. van Putten, S.C. Henzen-Logmans, C. Seynaeve, M.B. Menke-Pluymers, C.C. Bartels, L.C. Verhoog, A.M. van den Ouweland, ve M.F. Niermeijer, *Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. New England Journal of Medicine, 2001. **345** (3): p. 159-164.
18. Rosner, B., G.A. Colditz, ve W.C. Willett, *Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study*. American journal of epidemiology, 1994. **139** (8): p. 819-835.
19. Kelsey, J.L., D.B. Fischer, T.R. Holford, V.A. LiVolsi, E.D. Mostow, I.S. Goldenberg, ve C. White, *Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 1981. **67** (2): p. 327-333.
20. John, E.M. ve J.L. Kelsey, *Radiation and other environmental exposures and breast cancer*. Epidemiologic reviews, 1993. **15** (1): p. 157-162.
21. Collaborators, M.W.S., *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. The Lancet, 2003. **362** (9382): p. 419-427.
22. Hamajima, N., K. Hirose, ve A. Kungu, *Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease*. 2002.
23. Smith-Warner, S.A., D. Spiegelman, S.-S. Yaun, P.A. Van Den Brandt, A.R. Folsom, R.A. Goldbohm, S. Graham, L. Holmberg, G.R. Howe, ve J.R. Marshall, *Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies*. Jama, 1998. **279** (7): p. 535-540.
24. Taylor, E., V. Burley, D. Greenwood, ve J. Cade, *Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study*. British journal of cancer, 2007. **96** (7): p. 1139.
25. Linos, E. ve W.C. Willett, *Diet and breast cancer risk reduction*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2007. **5** (8): p. 809-816.
26. Cui, Y., A.B. Miller, ve T.E. Rohan, *Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study*. Breast cancer research and treatment, 2006. **100** (3): p. 293-299.
27. Terry, P.D. ve T.E. Rohan, *Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2002. **11** (10): p. 953-971.

28. Ambrosone, C.B., J.L. Freudenheim, S. Graham, J.R. Marshall, J.E. Vena, J.R. Brasure, A.M. Michalek, R. Laughlin, T. Nemoto, ve K.A. Gillenwater, *Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk*. Jama, 1996. **276** (18): p. 1494-1501.
29. Van Den Brandt, P.A., D. Spiegelman, S.-S. Yaun, H.-O. Adami, L. Beeson, A.R. Folsom, G. Fraser, R.A. Goldbohm, S. Graham, ve L. Kushi, *Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk*. American journal of epidemiology, 2000. **152** (6): p. 514-527.
30. Fisher, B., J. Dignam, N. Wolmark, D.L. Wickerham, E.R. Fisher, E. Mamounas, R. Smith, M. Begovic, N.V. Dimitrov, ve R.G. Margolese, *Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial*. The Lancet, 1999. **353** (9169): p. 1993-2000.
31. Zhang, S., N. Cook, J. Manson, I. Lee, ve J. Buring, *Low-dose aspirin and breast cancer risk: results by tumour characteristics from a randomised trial*. British journal of cancer, 2008. **98** (5): p. 989.
32. Megdal, S.P., C.H. Kroenke, F. Laden, E. Pukkala, ve E.S. Schernhammer, *Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Cancer, 2005. **41** (13): p. 2023-2032.
33. Schernhammer, E.S., C.H. Kroenke, F. Laden, ve S.E. Hankinson, *Night work and risk of breast cancer*. Epidemiology, 2006. **17** (1): p. 108-111.
34. Rezanko, T., *MEME TÜMÖRLERİNDE TANISAL ALGORİTMA VE ÜÇLÜ TEST*. Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health, 2008. **4** (3).
35. Lang, J.E. ve H.M. Kuerer, *Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications*. Cancer control, 2007. **14** (4): p. 350.
36. Dixon, J. ve R. Mansel, *ABC of breast diseases. Symptoms assessment and guidelines for referral*. BMJ: British Medical Journal, 1994. **309** (6956): p. 722.
37. Colak, T., T. Ipek, A. Kanik, Z. Ogetman, ve S. Aydin, *Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment*. Journal of the American College of Surgeons, 2003. **196** (4): p. 525-530.
38. Sheen- Chen, S.M., H.S. Chen, W.J. Chen, H.L. Eng, C.W. Sheen, ve F.F. Chou, *Paget disease of the breast—an easily overlooked disease?* Journal of surgical oncology, 2001. **76** (4): p. 261-265.
39. Rosato, F. ve E. Rosato, *Examination techniques: roles of the physician and patient in evaluating breast diseases*. The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases, 1991. **1**: p. 615-23.
40. Jatoi, I., *Screening clinical breast examination*. Surgical Clinics of North America, 2003. **83** (4): p. 789-801.

41. Kelly K. Hunt, J.F.R.R., Kirby I. Bland, *Breast*, in *Schwartz's Principles of Surgery tenth Edition*, F.C. Brunickardi, Editor. 2016, Mc Graw Hill Education: USA. p. 497-565.
42. Şen, B. ve E. Gazioğlu, *Memenin Fizik Muayenesi*. Meme Hastalıkları Dergisi, 2011. **14**: p. 11-14.
43. Freer, T.W. ve M.J. Ullissey, *Screening mammography with computer-aided detection: Prospective study of 12,860 patients in a community breast center 1*. Radiology, 2001. **220** (3): p. 781-786.
44. Kolb, T.M., J. Lichy, ve J.H. Newhouse, *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast us and evaluation of factors that influence them: An analysis of 27,825 patient evaluations 1*. Radiology, 2002. **225** (1): p. 165-175.
45. Duffy, S.W., L. Tabar, B. Vitak, M.-F. Yen, J. Warwick, R. Smith, ve H. Chen, *The Swedish Two-County Trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation*. Annals of Oncology, 2003. **14** (8): p. 1196-1198.
46. Smith, R.A., V. Cokkinides, ve H.J. Eyre, *American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004*. CA: a cancer journal for clinicians, 2004. **54** (1): p. 41-52.
47. Nelson, H.D., K. Tyne, A. Naik, C. Bougatsos, B.K. Chan, ve L. Humphrey, *Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force*. Annals of internal medicine, 2009. **151** (10): p. 727-737.
48. Glasziou, P. ve N. Houssami, *The evidence base for breast cancer screening*. Preventive medicine, 2011. **53** (3): p. 100-102.
49. Krishnamurthy, S., N. Sneige, D.G. Bedi, B.S. Edieken, B.D. Fornage, H.M. Kuerer, S.E. Singletary, ve K.K. Hunt, *Role of ultrasound- guided fine- needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma*. Cancer, 2002. **95** (5): p. 982-988.
50. Wahl, R.L., R. Cody, G. Hutchins, ve E. Mudgett, *Positron-emission tomographic scanning of primary and metastatic breast carcinoma with the radiolabeled glucose analogue 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose*. N Engl J Med, 1991. **324** (3): p. 200.
51. Ariga, R., K. Bloom, V.B. Reddy, L. Kluskens, D. Francescatti, K. Dowlat, P. Siziopikou, ve P. Gattuso, *Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation*. The American journal of surgery, 2002. **184** (5): p. 410-413.
52. DOĞAN, L., N. KARAMAN, C. ÖZASLAN, C. ATALAY, ve M. ALTINOK, *Surgical breast biopsies and complications: is there an effect on future treatments?* Acta Oncologica Turcica, 2009. **42** (2): p. 45-49.

53. Olaya, W., W. Bae, J. Wong, J. Wong, S. Roy-Chowdhury, K. Kazanjian, ve S. Lum, *Accuracy and upgrade rates of percutaneous breast biopsy: the surgeon's role*. The American Surgeon, 2010. **76** (10): p. 1084-1087.
54. Elsheikh, T.M. ve J.F. Silverman, *Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature*. The American journal of surgical pathology, 2005. **29** (4): p. 534-543.
55. Tavassoli, F.A., *Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification*. Nature Clinical Practice Oncology, 2005. **2** (3): p. 116-117.
56. Kerlikowske, K., *Epidemiology of ductal carcinoma in situ*. Journal of the National Cancer Institute. Monographs, 2010. **2010** (41): p. 139.
57. Solin, L., E. Harris, S. Orel, ve J. Glick, *Local-regional recurrence after breast conservation treatment or mastectomy*. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, réd. Diseases of the breast. 3e éd. Philadelphie: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: p. 1067-87.
58. Allred, D., S. Mohsin, ve S. Fuqua, *Histological and biological evolution of human premalignant breast disease*. Endocrine-related cancer, 2001. **8** (1): p. 47-61.
59. Lagios, M.D., F.R. Margolin, P.R. Westdahl, ve M.R. Rose, *Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence*. Cancer, 1989. **63** (4): p. 618-624.
60. Page, D.L., T.E. Kidd, W.D. Dupont, J.F. Simpson, ve L.W. Rogers, *Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease*. Human pathology, 1991. **22** (12): p. 1232-1239.
61. Silverstein, M., A. Barth, D. Poller, E. Gierson, W. Colburn, J. Waisman, ve P. Gamagami, *Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast*. European Journal of Cancer, 1995. **31** (9): p. 1425-1427.
62. Frykberg, E., F. Santiago, W. Betsill Jr, ve P. O'brien, *Lobular carcinoma in situ of the breast*. Surgery, gynecology & obstetrics, 1987. **164** (3): p. 285-301.
63. Andersen, J.A., *Lobular carcinoma in situ of the breast: an approach to rational treatment*. Cancer, 1977. **39** (6): p. 2597-2602.
64. Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, ve J.C. Aster, *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 2014: Elsevier Health Sciences.
65. Dunnwald, L.K., M.A. Rossing, ve C.I. Li, *Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients*. Breast Cancer Research, 2007. **9** (1): p. R6.

66. Fisher, E.R., J. Costantino, B. Fisher, A.S. Palekar, ve C. Redmond, *Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (NSABP) protocol B- 17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ)*. Cancer, 1995. **75** (6): p. 1310-1319.
67. Sabel, M., *Anatomy and physiology of the breast*. Essentials of breast surgery. Philadelphia: Mosby, 2009.
68. Group, E.B.C.T.C., *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. The Lancet, 2005. **365** (9472): p. 1687-1717.
69. Sørlie, T., C.M. Perou, R. Tibshirani, T. Aas, S. Geisler, H. Johnsen, T. Hastie, M.B. Eisen, M. Van De Rijn, ve S.S. Jeffrey, *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98** (19): p. 10869-10874.
70. Perou, C.M., T. Sørlie, M.B. Eisen, M. van de Rijn, S.S. Jeffrey, C.A. Rees, J.R. Pollack, D.T. Ross, H. Johnsen, ve L.A. Akslen, *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 2000. **406** (6797): p. 747-752.
71. Arteaga, C.L., M.X. Sliwkowski, C.K. Osborne, E.A. Perez, F. Puglisi, ve L. Gianni, *Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives*. Nature reviews Clinical oncology, 2012. **9** (1): p. 16-32.
72. Lee, B.J. ve J.G. Stubenbord, *A clinical index of malignancy for carcinoma of the breast*. Bulletin of the New York Academy of Medicine, 1929. **5** (2): p. 188.
73. Donegan, W.L. ve J.S. Spratt, *Cancer of the breast*. 2002: WB Saunders Co.
74. Singletary, S.E., C. Allred, P. Ashley, L.W. Bassett, D. Berry, K.I. Bland, P.I. Borgen, G. Clark, S.B. Edge, ve D.F. Hayes, *Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer*. Journal of clinical oncology, 2002. **20** (17): p. 3628-3636.
75. Singletary, S.E. ve F.L. Greene. *Revision of breast cancer staging: the 6th edition of the TNM Classification*. in *Seminars in surgical oncology*. 2003. Wiley Online Library.
76. Morrow, M. ve R.S. Foster, *Staging of breast cancer: a new rationale for internal mammary node biopsy*. Archives of Surgery, 1981. **116** (6): p. 748-751.
77. Fisher, B. ve N. Slack, *Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma*. Surgery, gynecology & obstetrics, 1970. **131** (1): p. 79-88.
78. Edge, S.B. ve C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. Annals of surgical oncology, 2010. **17** (6): p. 1471-1474.
79. Arriagada, R., M.G. Lê, F. Rochard, ve G. Contesso, *Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of*

- follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. Journal of Clinical Oncology, 1996. 14 (5): p. 1558-1564.*
80. Sarrazin, D., M. Le, R. Arriagada, G. Contesso, F. Fontaine, M. Spielmann, F. Rochard, T. Le Chevalier, ve J. Lacour, *Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer.* Radiotherapy and Oncology, 1989. **14** (3): p. 177-184.
 81. Hortobagyi, G., S. Singletary, ve E. Strom, *Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer.* Diseases of the Breast, 2nd ed. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
 82. Favret, A.M., R.W. Carlson, D.R. Goffinet, S.S. Jeffrey, F.M. Dirbas, ve F.E. Stockdale, *Locally advanced breast cancer: is surgery necessary?* The breast journal, 2001. **7** (2): p. 131-137.
 83. Meyer, W., *An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast.* Med Rec, 1894. **46** (4): p. 746.
 84. Halsted, W.S., I. *The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894.* Annals of surgery, 1894. **20** (5): p. 497.
 85. Rossi, C., M. Mingozzi, A. Curcio, F. Buggi, ve S. Folli, *Nipple areola complex sparing mastectomy.* Gland surgery, 2015. **4** (6): p. 528.
 86. Weaver, D.L., D.N. Krag, T. Ashikaga, S.P. Harlow, ve M. O'Connell, *Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma.* Cancer, 2000. **88** (5): p. 1099-1107.
 87. Wong, J.H., *A historical perspective on the development of intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy.* Surgical Clinics of North America, 2000. **80** (6): p. 1675-1682.
 88. Luini, A., G. Gatti, B. Ballardini, S. Zurrida, V. Galimberti, P. Veronesi, A. Vento, S. Monti, G. Viale, ve G. Paganelli, *Development of axillary surgery in breast cancer.* Annals of oncology, 2005. **16** (2): p. 259-262.
 89. Ünal, H., *Meme Kanserinin Tanı ve Tedavisinin Tarihsel Gelişimi.* İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Aralık 2006. **Meme Kanseri** (54): p. 9-13.
 90. DeVita, V.T.L., S. Theodore, ve S.A. Rosenberg, *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology.* 2008, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
 91. Weigelt, B., J.L. Peterse, ve L.J. Van't Veer, *Breast cancer metastasis: markers and models.* Nature reviews cancer, 2005. **5** (8): p. 591-602.
 92. Haffty, B.G., Q. Yang, M. Reiss, T. Kearney, S.A. Higgins, J. Weidhaas, L. Harris, W. Hait, ve D. Toppmeyer, *Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2006. **24** (36): p. 5652-5657.

93. Kennecke, H., R. Yerushalmi, R. Woods, M.C.U. Cheang, D. Voduc, C.H. Speers, T.O. Nielsen, ve K. Gelmon, *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. Journal of clinical oncology, 2010. **28** (20): p. 3271-3277.
94. Coleman, R., *Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies*. Cancer treatment reviews, 2001. **27** (3): p. 165-176.
95. Yang, H.-L., T. Liu, X.-M. Wang, Y. Xu, ve S.-M. Deng, *Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy*. European radiology, 2011. **21** (12): p. 2604-2617.
96. Kao, C.-H., J.-F. Hsieh, S.-C. Tsai, Y. Ho, ve R. Yen, *Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases*. Anticancer research, 1999. **20** (3B): p. 2189-2192.
97. Dostbil, Z., B. Kaya, O. Sarı, E. Varoğlu, ve M. İsmailoğlu, *Meme kanserli bir hastada 18-Floro-de-oksi-Glukoz pozitron emisyon tomografisinde multiple kemik metastazları: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi*. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2012. **3** (3).
98. Koscielny, S., M. Tubiana, M. Le, A. Valleron, H. Mouriesse, G. Contesso, ve D. Sarrazin, *Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination*. British journal of cancer, 1984. **49** (6): p. 709.
99. Page, D.L., *Prognosis and Breast Cancer: Recognition of Lethal and Favorable Prognostic Types*. The American journal of surgical pathology, 1991. **15** (4): p. 334-349.
100. Carter, C.L., C. Allen, ve D.E. Henson, *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases*. Cancer, 1989. **63** (1): p. 181-187.
101. Rosen, P.P., S. Groshen, P.E. Saigo, D.W. Kinne, ve S. Hellman, *Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years*. Journal of Clinical Oncology, 1989. **7** (9): p. 1239-1251.
102. Singletary, S.E. ve J.L. Connolly, *Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual*. CA: a cancer journal for clinicians, 2006. **56** (1): p. 37-47.
103. Purushotham, A., E. Shamil, M. Cariati, O. Agbaje, A. Muhidin, C. Gillett, A. Mera, K. Sivanadiyan, M. Harries, ve R. Sullivan, *Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer—A surprising inverse relationship*. European Journal of Cancer, 2014. **50** (10): p. 1697-1705.
104. Voogd, A.C., M. Nielsen, J.L. Peterse, M. Blichert-Toft, H. Bartelink, M. Overgaard, G. van Tienhoven, K.W. Andersen, R.J. Sylvester, ve J.A. van Dongen, *Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer:*

- pooled results of two large European randomized trials. Journal of Clinical Oncology*, 2001. **19** (6): p. 1688-1697.
105. Fisher, B., N. Slack, D. Katrych, ve N. Wolmark, *Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surgery, gynecology & obstetrics*, 1975. **140** (4): p. 528-534.
 106. Fisher, B., M. Bauer, D.L. Wickerham, C.K. Redmond, E.R. Fisher, A.B. Cruz, R. Foster, B. Gardner, H. Lerner, ve R. Margolese, *Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer*, 1983. **52** (9): p. 1551-1557.
 107. Ihemelandu, C.U., T.J. Naab, H.M. Mezghebe, K.H. Makambi, S.M. Siram, L.D. Leffall, R.L. DeWitty, ve W.A. Frederick, *Basal cell-like (triple-negative) breast cancer, a predictor of distant metastasis in African American women. The American Journal of Surgery*, 2008. **195** (2): p. 153-158.
 108. Sachdev, J.C., S. Ahmed, M.M. Mirza, A. Farooq, L. Kronish, ve M. Jahanzeb, *Does race affect outcomes in triple negative breast cancer? Breast cancer: basic and clinical research*, 2010. **4**: p. 23.
 109. Borger, J.H., *The impact of surgical and pathological findings on radiotherapy of early breast cancer. Radiotherapy and Oncology*, 1991. **22** (4): p. 230-236.
 110. Miyashita, M., T. Ishida, K. Ishida, K. Tamaki, M. Amari, M. Watanabe, N. Ohuchi, ve H. Sasano, *Histopathological subclassification of triple negative breast cancer using prognostic scoring system: five variables as candidates. Virchows Archiv*, 2011. **458** (1): p. 65-72.
 111. Weissenbacher, T.M., M. Zschage, W. Janni, U. Jeschke, T. Dimpfl, D. Mayr, B. Rack, C. Schindlbeck, K. Friese, ve D. Dian, *Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? Breast cancer research and treatment*, 2010. **122** (1): p. 27-34.
 112. Lynch, S., X. Lei, M. Chavez-MacGregor, L. Hsu, F. Meric-Bernstam, T. Buchholz, A. Zhang, G. Hortobagyi, V. Valero, ve A. Gonzalez-Angulo, *Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. Annals of oncology*, 2012: p. mds136.
 113. Yerushalmi, R., H. Kennecke, R. Woods, I.A. Olivotto, C. Speers, ve K.A. Gelmon, *Does multicentric/multifocal breast cancer differ from unifocal breast cancer? An analysis of survival and contralateral breast cancer incidence. Breast cancer research and treatment*, 2009. **117** (2): p. 365-370.
 114. Egan, R.L., *Multicentric breast carcinomas: Clinical- radiographic- pathologic whole organ studies and 10- year survival. Cancer*, 1982. **49** (6): p. 1123-1130.
 115. Gilchrist, K.W., L. Kalish, V.E. Gould, S. Hirschl, J.E. Imbriglia, W.M. Levy, A.S. Patchefsky, D.W. Penner, J. Pickren, ve J.A. Roth, *Interobserver*

- reproducibility of histopathological features in stage II breast cancer. Breast cancer research and treatment, 1985. 5 (1): p. 3-10.*
116. TÜZÜNER, N., S. ÇETİN, M. MAYA, A. ÖBER, M. ŞENOC AK, G. AKKOVAR, ve O. UZEL, *MEME KARSİNOMUNDA HİSTOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELER VE BUNLARIN SAĞKALIMLA OLAN İLİŞKİSİ*.
 117. Stickeler, E., *Prognostic and predictive markers for treatment decisions in early breast cancer. Breast Care, 2011. 6 (3): p. 193-198.*
 118. Fisher, E.R., R.M. Gregorio, B. Fisher, F. Vellios, ve S.C. Sommers, *The pathology of invasive breast cancer A Syllabus Derived from Findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). Cancer, 1975. 36 (1): p. 1-85.*
 119. Roses, D.F., D.A. Bell, T.J. Flotte, R. Taylor, H. Ratech, ve N. Dubin, *Pathologic predictors of recurrence in stage 1 (TINOMO) breast cancer. American journal of clinical pathology, 1982. 78 (6): p. 817-820.*
 120. Mate, T.P., D. Carter, D.B. Fischer, P.V. Hartman, C. McKhann, M. Merino, L.R. Prosnitz, ve J.B. Weissberg, *A clinical and histopathologic analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in stage I and II breast carcinoma. Cancer, 1986. 58 (9): p. 1995-2002.*
 121. Elston, C.W. ve I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long- term follow- up. Histopathology, 1991. 19 (5): p. 403-410.*
 122. Bloom, H. ve W. Richardson, *Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. British journal of cancer, 1957. 11 (3): p. 359.*
 123. Diel, I., M. Kaufmann, R. Goerner, S. Costa, S. Kaul, ve G. Bastert, *Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. Journal of clinical oncology, 1992. 10 (10): p. 1534-1539.*
 124. Nemoto, T., N. Natarajan, R. Bedwani, J. Vana, ve G. Murphy, *Breast cancer in the medial half. Results of 1978 National Survey of the American College of Surgeons. Cancer, 1983. 51 (8): p. 1333-1338.*
 125. Fisher, B., N. Slack, R. Ausman, ve I. Bross, *Location of breast carcinoma and prognosis. Surgery, gynecology & obstetrics, 1969. 129 (4): p. 705-716.*
 126. Bouzubar, N., K. Walker, K. Griffiths, I. Ellis, C. Elston, J. Robertson, R. Blamey, ve R. Nicholson, *Ki67 immunostaining in primary breast cancer: pathological and clinical associations. British journal of cancer, 1989. 59 (6): p. 943.*
 127. Wrba, F., A. Chott, A. Reiner, G. Reiner, E. Markis-Ritzinger, ve J. Holzner, *K-67 Immunoreactivity in Breast Carcinomas in Relation to Transferrin*

Receptor Expression, Estrogen Receptor Status and Morphological Criteria. Oncology, 1989. **46** (4): p. 255-259.

128. Sahin, A.A., J.Y. Ro, A.K. El- Naggar, N.G. Ordonez, A.G. Ayala, J. Ro, G.N. Hortobagyi, M.B. Blick, H.A. Fritsche, ve T.L. Smith, *Ki- 67 immunostaining in node- negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis.* Cancer, 1991. **68** (3): p. 549-557.
129. Lower, E.E., E.L. Glass, D.A. Bradley, R. Blau, ve S. Heffelfinger, *Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival.* Breast cancer research and treatment, 2005. **90** (1): p. 65-70.
130. Simmons, C., N. Miller, W. Geddie, D. Gianfelice, M. Oldfield, G. Dranitsaris, ve M. Clemons, *Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases?* Annals of Oncology, 2009: p. mdp028.
131. Sari, E., G. Guler, M. Hayran, I. Gullu, K. Altundag, ve Y. Ozisik, *Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer.* Medical Oncology, 2011. **28** (1): p. 57-63.
132. Leal, C.B., F.C. Schmitt, M.J. Bento, N.C. Maia, ve C.S. Lopes, *Ductal carcinoma in situ of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53, and c- erbB- 2 protein.* Cancer, 1995. **75** (8): p. 2123-2131.
133. Gusterson, B., R. Gelber, A. Goldhirsch, K. Price, J. S  ve-S  derborgh, t. Anbazhagan, J. Styles, C. Rudenstam, R. Golouh, ve R. Reed, *Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group.* Journal of Clinical Oncology, 1992. **10** (7): p. 1049-1056.
134. Dhingra, K., W.N. Hittelman, ve G.N. Hortobagyi, *Genetic changes in breast cancer-consequences for therapy?* Gene, 1995. **159** (1): p. 59-63.
135. Allred, D.C., P. O'Connell, ve S.A. Fuqua, *Biomarkers in early breast neoplasia.* Journal of Cellular Biochemistry, 1993. **53** (S17G): p. 125-131.
136. Millar, E.K., P.H. Graham, S.A. O'Toole, C.M. McNeil, L. Browne, A.L. Morey, S. Eggleton, J. Beretov, C. Theocharous, ve A. Capp, *Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel.* Journal of clinical oncology, 2009. **27** (28): p. 4701-4708.
137. Nguyen, P.L., A.G. Taghian, M.S. Katz, A. Niemierko, R.F. Abi Raad, W.L. Boon, J.R. Bellon, J.S. Wong, B.L. Smith, ve J.R. Harris, *Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy.* Journal of Clinical Oncology, 2008. **26** (14): p. 2373-2378.

138. Sanpaolo, P., V. Barbieri, ve D. Genovesi, *Prognostic value of breast cancer subtypes on breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse rates in conservatively managed early stage breast cancer: a retrospective clinical study*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2011. **37** (10): p. 876-882.
139. Groheux, D., S. Giacchetti, M. Delord, A. de Roquancourt, P. Merlet, A. Hamy, M. Espié, ve E. Hindié, *Prognostic impact of 18F-FDG PET/CT staging and of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2015. **42** (3): p. 377-385.

