



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

MEME KANSERLERİNDE MEME BAŞI TUTULUM
ORANLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bülent YARDIMCI

Danışman
Prof. Dr. Engin OK

KAYSERİ – 2011

TEŞEKKÜR

Zorlu cerrahi eğitimim süresince beni fedakarca destekleyen sevgili eşim Hamiyet YARDIMCI, varlıklarıyla her zaman gurur duyduğum oğullarım Mehmet Mert YARDIMCI, Alper Umut YARDIMCI ve Ahmet Selim YARDIMCI'ya,

Varlık sebebim ve benim bugünlere gelmemde büyük emekleri ve sonsuz sabırları olan (rahmetli) babam Mehmet YARDIMCI ve canım annem Fatma YARDIMCI'ya, Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecince emek, destek, hoşgörü ve sabrını esirgemeyen, her zaman içinengin bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Engin OK'a,

Cerrahi eğitimim süresince benden değerli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkıları olan ve mensubu olmakla her zaman için onur duyduğum Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Yücel ARITAŞ, Prof. Dr. A. Zeki YILMAZ, Prof. Dr. Erdoğan M. SÖZÜER, Prof. Dr. K. Can KÜÇÜK, Doç. Dr. Alper C. AKCAN, Doç. Dr. Hızır Y. AKYILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Tarık A. ARTIŞ ve Yrd. Doç. Dr. Muhammet AKYÜZ'e,

Ayrıca bana cerrahi sevgisini aşılayan, stajerlik sürecimde bana önemli katkıları olan, yaşamım boyunca saygı ve özlemle anacağım, anabilim dalımızın kurucusu, güzide insan Prof. Dr. Yaşar YEŞİLKAYA'ya,

Asistanlığım boyunca bana verdikleri destek ve dostluklarını minnetle anacağım, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm araştırma görevlisi ve cefakar kardeşlerime, Anabilim dalımızın fedakarca çalışan servis, poliklinik ve ameliyathane personeline, Asistanlığım ve tez çalışmam süresince literatür tarama ve tercüme işlerinde bana tam destek veren can dostum Dr. Gökmen SAKAR'a,

Tez çalışmam süresince çalışmalarımın her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK hocama, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK hocama ve sevgili dostum Dr. Gökmen ZARARSIZ'a,

Tablo grafik vs. hazırlanması ve tez redaksiyonunda yardımını aldığım Sayın Cihan ER ve Taha EMÜL'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEMENİN ANATOMİSİ	3
2.1.1. Memenin arterleri.....	3
2.1.2. Memenin venleri	5
2.1.3. Memenin lenfatik sistemi.....	6
2.1.3.1. Yüzeyel lenfatikler	6
2.1.3.2. Derin lenfatikler	7
2.1.3.3. Aksiller lenf nodları	8
2.1.3.3.1. Eksternal meme nodülleri	8
2.1.3.3.2. Skapüler nodüller	8
2.1.3.3.3. Santral nodüller	8
2.1.3.3.4. İnterpektoral nodüller (Rotter nodülleri).....	8
2.1.3.3.5. Aksiller ven nodülleri.....	8
2.1.3.3.6. Subklaviküler nodüller	8
2.1.3.4. Mammaria interna lenf yolu.....	9
2.1.4. Aksilla	10
2.2. MEME KANSERLERİ.....	11
2.2.1. Histopatolojik Sınıflandırma.....	11
2.2.1.1. İn situ karsinomlar.....	11
2.2.1.1.1. Lobüler karsinoma in situ	11

2.2.1.1.2. Duktal karsinoma in situ	12
2.2.1.2. İnvaziv karsinomlar.....	12
2.2.1.2.1. Duktus kaynaklı invaziv karsinomlar.....	12
2.2.1.2.1.1. Klasik invaziv duktal karsinom (Spesifik olmayan tip).....	12
2.2.1.2.1.2. Tübüler karsinom	13
2.2.1.2.1.3. İnvaziv kribriform karsinom	13
2.2.1.2.1.4. Müsinöz (Kolloid) karsinom	13
2.2.1.2.1.5. Medüller karsinom	13
2.2.1.2.1.6. İnvaziv papiller karsinom.....	13
2.2.1.2.1.7. İnvaziv mikropapiller karsinom	14
2.2.1.2.1.8. Apokrin karsinom	14
2.2.1.2.1.9. Juvenil (Sekretuar) karsinom	14
2.2.1.2.1.10. Metaplastik karsinom	14
2.2.1.2.1.11. İnflamatuvar karsinom	14
2.2.1.2.1.12. Paget hastalığı	14
2.2.1.2.2. Lobül kaynaklı invaziv karsinom - İnvaziv lobüler karsinom (İLK)	15
2.2.1.2.3. Fibroepitelyal (Bifazik) tümörler	15
2.2.1.2.4. Malign mezenkimal tümörler	15
2.2.1.2.5. Hematopoietik tümörler	15
2.2.1.2.6. Memenin nöroendokrin karsinomu	16
2.2.2. Meme Kanserlerinde Evreleme.....	16
2.2.3. Meme Kanserlerinde Prognostik Faktörler	18
2.2.3.1. Lenf nodu metastazı	18
2.2.3.2. Tümör boyutu.....	19
2.2.3.3. Tümörün histolojik tipi	19
2.2.3.4. Histolojik evre.....	19
2.2.3.5. Lenfovasküler invazyon	20
2.2.3.6. Nottingham prognostik indeksi (NPI).....	20
2.2.3.7. Östrojen ve progesteron reseptörleri	20

2.2.3.8. C-erbB2 (HER-2/neu) gen amplifikasyonu	20
2.2.3.9. Ki-67 (Proliferasyon belirteci)	21
2.2.4. Meme Kanserlerinde Tanı Yöntemleri.....	21
2.2.4.1. Anamnez ve fizik muayene	21
2.2.4.1.1. Anamnez	21
2.2.4.1.2. Fizik muayene	22
2.2.4.1.2.1. Kendi kendine muayene (KKM).....	22
2.2.4.1.2.2. Memenin fizik muayenesi	22
2.2.4.2. Görüntüleme yöntemleri	22
2.2.4.2.1. Ultrasonografi (US).....	22
2.2.4.2.2. Mammografi.....	23
2.2.4.2.3. Galaktografi.....	25
2.2.4.2.4. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	25
2.2.4.2.5. Sintigrafi.....	25
2.2.4.2.5.1. Tc 99 m MDP (Metilen di fosfonat) meme sintigrafisi.....	25
2.2.4.2.5.2. Tl 201 klorid meme sintigrafisi.....	25
2.2.4.2.5.3. Galyum 67 sitrat meme sintigrafisi	25
2.2.4.2.5.4. Somatostatin reseptör sintigrafisi.....	26
2.2.4.2.5.5. Tc 99m-MIBI (metoksi izobütil izonitril) meme sintigrafisi.....	26
2.2.4.3. Biyopsi	26
2.2.4.3.1. Doğrudan yayma	26
2.2.4.3.2. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)	27
2.2.4.3.3. Kesici iğne biyopsisi (Trucut = Core biyopsi)	28
2.2.4.3.4. İnsizyonel biyopsi	28
2.2.4.3.5. Eksizyonel biyopsi	28
2.2.5. Meme Kanserlerinde Cerrahi Tedavi.....	29
2.2.5.1. Cerrahi tedavinin tarihçesi	29
2.2.5.2. Cerrahi tedavi teknikleri.....	30
2.2.5.2.1. Radikal mastektomi.....	30

2.2.5.2.2. Modifiye radikal mastektomi	32
2.2.5.2.3. Basit (Simple) mastektomi	33
2.2.5.2.4. Proflaktik mastektomi	34
2.2.5.2.6. Tuvalet mastektomi	34
2.2.5.2.7. Meme koruyucu cerrahi	35
2.2.5.2.8. Subkütan mastektomi	35
2.2.5.2.9. Mastektomi ile eş zamanlı rekonstrüktif cerrahi	35
2.2.5.2.10. Diğer rekonstrüktif uygulamalar	35
3. MATERYAL METOD	36
4. BULGULAR	38
4.1. Frekans Tabloları	40
4.1.1. Tümör tipi	40
4.1.2. Tümör boyutu	40
4.1.3. Histolojik Evre	41
4.1.4. C-erbB2 durumu	41
4.1.5. Östrojen reseptör durumu	41
4.1.6. Progesteron reseptör durumu	42
4.1.7. Lenfovasküler invazyon durumu	42
4.1.8. Aksiller metastaz durumu	43
4.1.9. Lezyonların MB'na olan uzaklıkları	43
4.1.10. Lezyon yerleşim yeri ile MB tutulum arasındaki ilişki	45
4.2. Tek Değişkenli İkili Lojistik Regresyon (Univariate Binary Logistic Regression) (UBLR) Analiz Sonuçları	47
4.3. Çoklu İkili Lojistik Regresyon (Multiple Binary Logistic Regression) (MBLR) Analiz Sonuçları	49
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR

AD	: Aksiller Diseksiyon
ADK	: Alt Dış Kadran
AİK	: Alt İç Kadran
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
Ark.	: Arkadaşları
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA-1	: Breast Cancer Susceptibility Gene 1
BRCA-2	: Breast Cancer Susceptibility Gene 2
CI	: Confidence Interval
DCİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DKM	: Deri Koruyucu Mastektomi
IARC	: International Agency on Cancer for Research
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İLK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
KKM	: Kendi Kendine Muayene
LCİS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
MAGE-1	: Melanoma Associated Antigen
MAK	: Meme Başı Areola Kompleksi
MB	: Meme Başı
MBKM	: Meme Başı Koruyucu Mastektomi
MBLR	: Multiple Binary Logistic Regression
MDP	: Metilen Di Fosfonat
MIBI	: Metoksi İzobutil İzonitril
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MÖ	: Milattan Önce
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NPİ	: Nottingham Prognostik İndeksi
OR	: Odds Ratio
ÖR	: Östrojen Reseptörü

PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PR	: Progesteron Reseptörü
RM	: Radikal Mastektomi
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RT	: Radyoterapi
SLNB	: Sentinal Lenf Nodu Biyopsisi
SM	: Simple Mastektomi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS-R	: Somatostatin Reseptörü
TNM	: Tümör Nodül Metastaz
TRAM	: Transversus Rektus Abdominis Myokutan Flep
UBLR	: Univariate Binary Logistic Regression
UICC	: Union International Cancer Control
uPA	: Ürokinaz Plazminojen Aktivatör
US	: Ultrasonografi
ÜDK	: Üst Dış Kadran
ÜİK	: Üst İç Kadran
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Meme anatomisi	4
Şekil 2. Memenin arterleri	5
Şekil 3. Memenin venleri	6
Şekil 4. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları	7
Şekil 5. I.,II. ve III. Seviye lenf nodlarının şematik görünümü	9
Şekil 6. Radikal mastektomi – 1	31
Şekil 7. Radikal mastektomi – 2	31
Şekil 8. Modifiye radikal mastektomi.....	33

TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1. Meme kanserlerinde evrelendirme - Primer tümör	16
Tablo 2. Meme kanserlerinde evrelendirme - Bölgesel lenf nodu	17
Tablo 3. Meme kanserlerinde evrelendirme - Uzak metastaz	17
Tablo 4. Meme kanserlerinde evrelendirme	18
Tablo 5. Değiştirilmiş Bloom-Richardson sistemi	19
Tablo 6. Meme kanserlerinde başlangıç semptomları	22
Tablo 7. Meme kanseri olgularının parametrelere göre dağılımı	39
Tablo 8. Meme başı tutulumlarının tümör tiplerine göre dağılımı	40
Tablo 9. Meme başı tutulumlarının tümör boyutuna göre dağılımı	40
Tablo 10. Meme başı tutulumlarının histolojik evreye göre dağılımı	41
Tablo 11. Meme başı tutulumlarının C-erbB2 durumuna göre dağılımı	41
Tablo 12. Meme başı tutulumlarının östrojen reseptör durumuna göre dağılımı	42
Tablo 13. Meme başı tutulumlarının progesteron reseptör durumuna göre dağılımı	42
Tablo 14. Meme başı tutulumlarının lenfovasküler invazyon durumuna göre dağılımı	42
Tablo 15. Meme başı tutulumlarının aksiller metastaz durumu ile ilişkisi	43
Tablo 16. Meme başı tutulumlarının lezyon-meme başı mesafesi ile ilişkisi	43
Tablo 17. ROC analiz değerleri	45
Tablo 18. Meme başı tutulumlarının lezyon yerleşim yeri ile ilişkisi	46
Tablo 19. İç ve dış yarıda yerleşmiş lezyonların MB tutulumu ile ilişkisi	46
Tablo 20. İç ve dış yarıda yerleşmiş lezyonların aksilla metastazı ile ilişkisi	47
Tablo 21. Univariate ve multiple binary logistic regression analizleri	48
Tablo 22. Meme başı tutulumu ile ilgili değişik grubların çalışmaları	52
 Grafik 1. Lezyonun meme başına olan mesafesi ile ilgili ROC eğrisi	44

MEME KANSERLERİNDE MEME BAŞI TUTULUM ORANLARI

ÖZET

Amaç: Meme kanseri nedeni ile deri koruyucu mastektomi yapılacak hastalarda meme başı (MB) tutulumunu ve etkili faktörleri belirlemek.

Materyal metod: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD'da 2005-2010 yılları arasında meme kanseri nedeni ile modifiye radikal mastektomi yapılan 345 hastanın dosyaları, patoloji ve görüntüleme raporları geriye dönük olarak incelendi. Tümör boyutu, tümör-MB mesafesi, histolojik evre, C-erbB2 durumu, östrojen ve progesteron reseptör durumu, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf bezleri tutulumu ve MB tutulumu değerlendirildi. Verilerin analizi SPSS-15.0 programı ile yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizleri ve ikili (binary) lojistik regresyon analizi kullanıldı. Lezyonun MB'na olan mesafesi için kesim noktasının (Cut-off) bulunmasında Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizi kullanıldı.

Bulgular: Araştırılan 345 meme kanserli hastanın 27 (%7.8)'inde MB tutulmuş idi. Tümör tipi, tümör boyutu, histolojik evre, C-erbB2, östrojen (ÖR) ve progesteron (PR) reseptörleri ve lenfovasküler invazyon MB tutulumuna etkili bulunmadı ($p>0.05$). MB tutulumu olan 27 (%7.8) hastanın 23 (%85.2)'ünde aksilla metastazı mevcuttu ($p=0.034$). Tüm mastektomi yapılanlarda aksilla metastazı ise 229 (%66.4) idi. Lezyonun MB'na olan mesafesine bakıldığında MB tutulumu olan 27 olgunun 13 (%48.1) tanesinde lezyon 10-19 mm arasında yerleşmişti. Tek değişkenli ikili lojistik regresyon (Univariate Binary Logistic Regression) (UBLR) analizine göre aksilla metastazı ve lezyonun MB'na mesafesi anlamlı risk faktörü olarak bulundu ($p<0.05$). Bu iki risk faktöründen hangisinin daha önemli olduğunu bulmak için yapılan çoklu ikili lojistik regresyon (Multiple Binary Logistic Regression) (MBLR) analizine göre en anlamlı değişken "Lezyonun MB'na olan mesafesi" olarak bulundu. Yapılan ROC eğrisi analizi sonucu, lezyonun MB'na olan mesafesine ilişkin eşik değeri 15 mm alındığında (EAA 0.678, %95GA 0.626-0.727 ($p<0.001$), MB tutulumu olan hastaları olmayanlardan ayırmada, duyarlılık (Sensitivity) %48,15 özgüllük (Specificity) %86,79 olarak bulundu.

Sonuç: Bu retrospektif çalışma, meme kanserinde MB tutulumunun, malign lezyonun MB'na olan mesafesi ve aksilla metastazı varlığıyla arttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, MB tutulumu, MB koruyucu cerrahi.

NIPPLE INVOLVEMENT RATE IN BREAST CANCER

ABSTRACT

Aim: To determine nipple involvement and affecting factors in patients undergoing skin sparing mastectomy due to breast cancer.

Materials and Methods: Medical records, pathology and imaging reports were retrospectively reviewed in patients who underwent modified radical mastectomy due to breast cancer between 2005 and 2010 at General Surgery Department of Erciyes University. The following factors were assessed: tumor size, distance from tumor to nipple, histological grade, C-erbB2 status, estrogen and progesterone status, lymphovascular invasion, axillary lymph node involvement and nipple involvement. Data analysis was performed by using SPSS version 15.0 software. Chi-square and binary logistic regression analysis were used to compare data. Receiver Operating Characteristics (ROC) curve was used to find a cut-off point for distance from lesion to nipple.

Findings: Of the 345 patients with breast cancer reviewed, nipple was involved in 27 patients (7.8%). Tumor type, tumor size, histological grade, C-erbB2, estrogen and progesterone receptors and lymphovascular invasion were found to have no effect ($p>0.05$). There was axillary metastasis in 23 (85.2%) of 27 patients with nipple involvement ($p=0.034$). When distance from the lesion to nipple was considered, lesion was localized at the 10-19 mm distance interval from lesion in 13 (48.1%) of the 27 cases with nipple involvement. According to univariate binary regression analysis, axillary metastasis and distance from lesion to nipple were found as significant risk factors ($p<0.05$). In the multiple analysis that was performed to found which of these risk factors is more significant, distance from lesion to nipple was found to be most significant variable. According to ROC curve analysis, it was found that, when cut-off for distance from lesion to nipple was taken as 15 mm (AUC:0.678; 95% CI: 0.626-0.727), sensitivity and specificity for distinguishing patients with or without nipple involvement were found as 48.15% and 86.79%, respectively.

Conclusion: This retrospective study shows that nipple involvement is increased by distance from malign lesion to nipple and presence of axillary metastasis in breast cancer.

Keywords: Breast cancer, nipple involvement, nipple sparing surgery.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri görülme sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte, genel olarak tüm toplumlarda kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Özellikle gelişmiş ülkelerde meme kanseri, kadınlarda en sık görülen (%31) ve en sık ölüm nedenleri arasında olan kanserdir (%15) (1). Gelişmekte olan ülkelere de meme kanseri büyük bir hızla artmaktadır. Bunun sonucu olarak, meme kanserinin etiyolojisi, erken tanısı, tedavisi, genetik alt yapısı, tedavi sonrası komplikasyonları, bu komplikasyonları azaltmaya ve tedavi etmeye yönelik olarak çok sayıda araştırmalar yapılmaktadır (2).

Meme kanserinin tedavi modalitelerinin en önemlisi cerrahidir. Meme kanseri tedavisi için son yıllarda radikal cerrahi girişimlerin yanı sıra meme koruyucu cerrahi girişimlere doğru bir yöneliş vardır. Bunda, radikal cerrahi tedavilerin hastalar tarafından kolay tolere edilememesi, hastaların tercihi, iyi bir kozmetik elde edilebilmesi, sistemik tedavideki gelişmeler, erken tanı imkanlarının artışı ile daha erken evrede meme kanserinin saptanabilmesi rol oynamaktadır. Günümüzde Evre 1 ve 2 meme kanserlerinde odaksal ve bölgesel kontrolün meme koruyucu cerrahi tedavi ile sağlanabileceği anlaşılmıştır. Meme kanseri olan tüm kadınların yarısından fazlasına meme koruyucu cerrahi uygulanmaktadır (3).

Deri koruyucu mastektomi (DKM) son zamanlarda daha iyi kozmetik sonuçları nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Kadınların %90'a yakını mastektomi sonrası MB ve meme rekonstrüksiyonunu tercih etmektedir (4). Bu durum, kozmetik sonuçlarda MB-areola kompleksinin önemine vurgu yapmaktadır ve meme başı koruyucu mastektominin (MBKM) hasta memnuniyetini daha fazla artırabileceğini

düşündürmektedir (5,6). Buradaki kozmetik sonuçlar sekonder meme rekonstrüksiyonundan çok daha iyidir. Meme başı-areola kompleksinin (MAK) korunması ise meme kanseri tedavisindeki optimal kozmetik sonuçtur. Ancak DKM’de nüks kaynağı olabilecek gizli tümör hücreleri içerebileceğine dayanılarak MAK eksize edilir. Bu da, MB-areola rekonstrüksiyonu düşünülecekse ayrı bir cerrahi girişimi gerektirir.

Derinin korunmasından sonra ilerlenen doğal yön MB’nın korunmasının değerlendirilmesidir. MB, memenin odak noktasıdır ve kadınlar meme rekonstrüksiyonunun tam olması için MB rekonstrüksiyonu da talep etmektedir (7).

Dış merkezli yapılan araştırmalarda MAK’nin korunduğu mastektomi için yineleme ve komplikasyon oranları, DKM ve standart mastektomi ile benzer bulunmuştur (8).

Türkiye’de bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Amacımız, retrospektif olarak, dış merkezli elde edilen bu olumlu sonuçlarla bizim merkezimizdeki sonuçların ne derece benzerlik gösterdiğinin ortaya konulmasıdır. Bu amaçla, belirlenen parametreler (tümör tipi, tümör boyutu, lezyonun MB’na olan mesafesi, histolojik evre, C-erbB2, ÖR ve PR durumları, lenfovasküler invazyon ve aksiller metastaz durumları ile lezyon yerleşim yeri) meme kanseri nedeni ile modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılmış 345 hastada geriye dönük olarak değerlendirildi ve istatistiksel analizleri yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEMENİN ANATOMİSİ

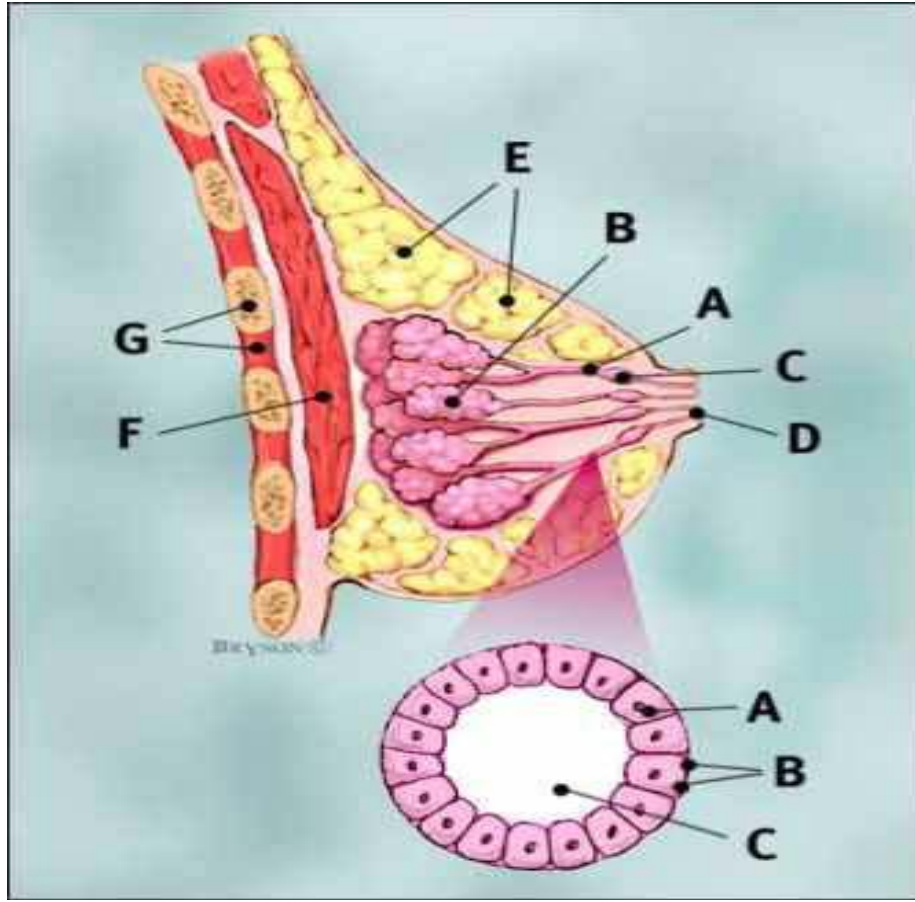
Meme, göğüs ön duvarında ikinci ile altıncı interkostal aralıklar arasında, medialde sternum lateral kenarıyla lateralde ön aksiller çizgi arasında, aksillaya doğru uzantısı olan, kendisini çevreleyen deri ile pektoralis major kası ve fasyası ile birlikte anatomik bir bütündür (9,10). Gelişmiş meme, asinüsler, duktuslar ve stroma elemanlarından oluşmuştur. Asinüsler, memenin salgı yapan birimidir. Asinüsler bir araya gelerek lobülleri, lobüllerde lobları oluşturur. Her meme 15-20 lobdan meydana gelir. Her asinüsün bir kanalı vardır. Bunlar birleşerek lobüllerin kanallarını, lobüllerin kanalları da lobların kanallarını meydana getirir. Her lob MB'na ayrı ayrı açılır. Açılmadan önce areola altında laktifer sinüsler denilen genişlemeler yapar (9,10) (Şekil 1). MB sinir uçlarından çok zengindir, yağ ve ter bezleri de bulunur. Kıl folikülü bulunmaz (10).

2.1.1. Memenin arterleri

Memenin arteriyel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları aşağıda belirtilmiştir (Şekil 2):

- 1) İnternal Mammary Arterin (İnternal Torasik Arter) Ön Perforan Dalları
- 2) Lateral Torasik Arter (Eksternal Mammary Arter)
- 3) Torakoakromial Arterin Pektoral Dalı
- 4) En Üst Torasik Arter (Supreme Torasik Arter)
- 5) Posterior İnterkostal Arterlerin Lateral Dalları

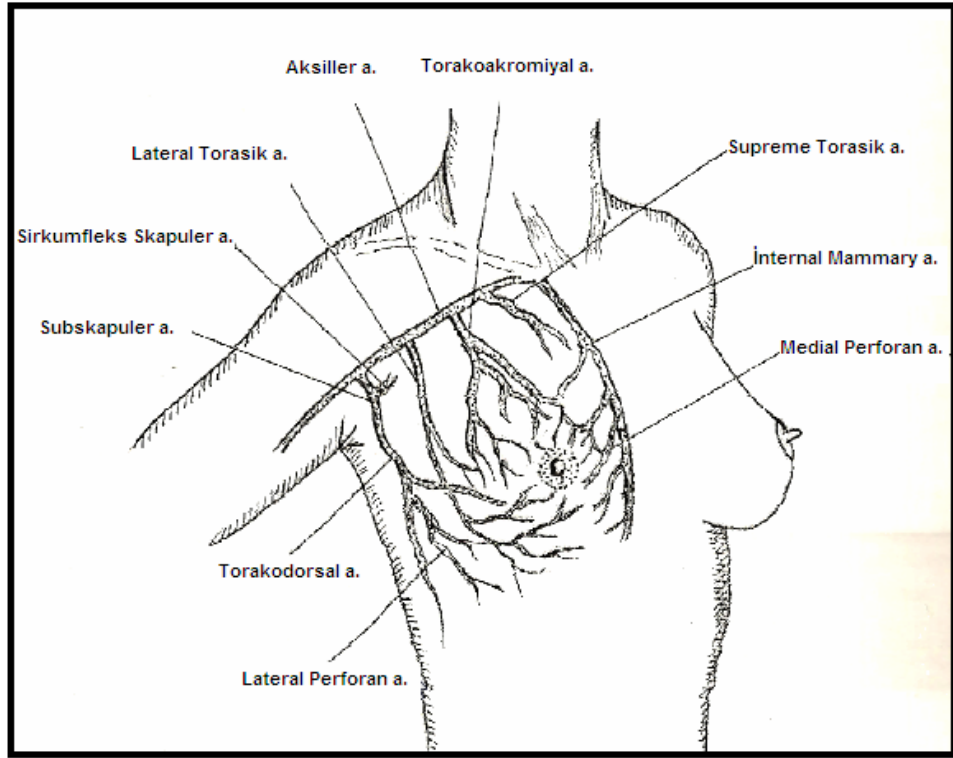
- 6) Subskapuler Arter
- 7) Torakodorsal Arter (11-13)



Şekil 1. Meme anatomisi (14)

Meme Profili: **A)** duktus **B)** lobül **C)** laktifer sinüs **D)** MB **E)** yağ doku **F)** pektoralis majör kası **G)** göğüs duvarı/kosta

Büyütülmüş şema: **A)** normal duktus hücreleri **B)** bazal membran **C)** lümen (duktusun içi)

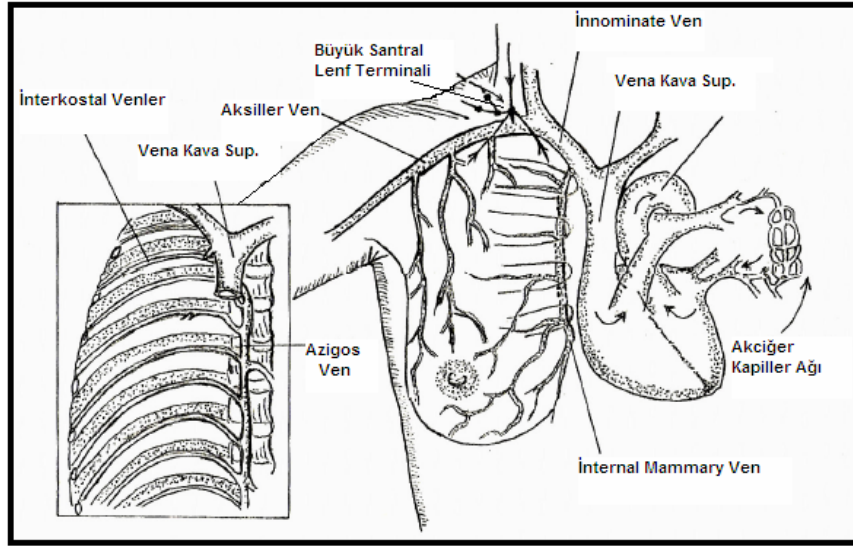


Şekil 2. Memenin arterleri

2.1.2. Memenin venleri

Meme üzerindeki yüzeysel subkutanöz venler yüzeysel fasyanın hemen altındadır ve çok belirgindir. Yüzeysel venler özellikle kızıl ötesi ışık altında alınan fotoğraflarla incelenmiş, transvers ve longitudinal tip olmak üzere iki esas tip tarif edilmiştir (15). Memenin ve göğüs duvarının kanını taşıyan üç derin ven grubu mevcuttur (12,16) (Şekil 3).

- 1) İnternal mammary venin perforan dalları,
- 2) Aksiller ven,
- 3) İnterkostal venler.



Şekil 3. Memenin venleri

Memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında ilişki bulunması, meme kanserinde ortaya çıkan vertebra metastazlarının oluşmasını izah bakımından önemlidir (12). Batson teorisine göre memenin bir kısım venöz kanını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz pleksuslar arasında ilişki mevcuttur (17). Bundan dolayı venöz kan ile memeden gelen metastaz elemanları doğrudan vertebralara geçebilir. Bu venöz sistemde valv mevcut değildir ve bu kemiklerde metastaza neden olabilirler.

2.1.3. Memenin lenfatik sistemi

Memenin lenfatik sistemi meme kanserinin yayılması bakımından taşıdığı önem nedeniyle meme anatomisinin en önemli kısmını oluşturur. Memenin lenfatikleri 2 grup altında incelenebilir:

- 1) Yüzeyel lenfatikler (deri lenfatikleri)
- 2) Derin lenfatikler (parankimal lenfatikler)

2.1.3.1. Yüzeyel lenfatikler

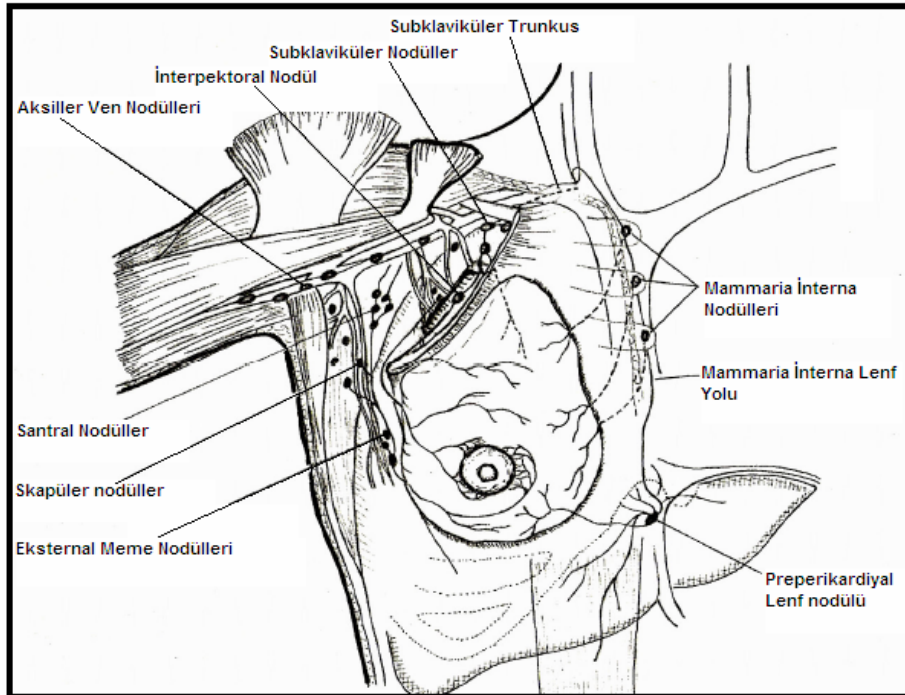
Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Deride başlıca 2 lenf ağı mevcuttur:

- 1) Subepitelyal veya papiller pleksus
- 2) Subdermal lenfatik pleksus

Memenin subepitelyal lenfatik pleksusu ile vücudu örten derinin subepitelyal lenfatikleri arasında yakın bir ilişki vardır. Lenfatik kanallar valv içermezler ve lenf akımı bir yönden herhangi bir yöne olabilir. Bu lenfatik damarlar vertikal lenfatikler yoluyla subdermal lenfatik damarlara bağlıdır. Subdermal lenfatiklerin valvleri bulunduğundan bunlarda lenf akımı tek yönlüdür. Areolanın altında subareoler pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Subareoler pleksus MB ve areoladan lenfatik damarlar alır. Subepitelyal ve subdermal pleksusla vertikal lenf damarları vasıtasıyla bağlantı içindedir. Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler aracılığı ile aksiller lenf nodüllerine, sekonder olarak da mamma interna lenf nodüllerine ve subklaviküler lenf nodüllerine drene olur.

2.1.3.2. Derin lenfatikler

Memedeki lenfatik yayılmanın esas yönü hakkında bugün kabul edilen görüş, meme içindeki lenf akımının derin subkütanöz ve meme içindeki lenfatik damarlardan sentrifügal olarak aksiller ve mamma interna lenf nodüllerine doğru olduğudur. Hultborn ve ark. meme içine “Radyoaktif Altın” enjeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler ve memedeki lenfin yaklaşık % 97’sinin aksiller nodüllere ve %3’ünün internal meme zincirine aktığı sonucuna varmışlardır (18).



Şekil 4. Memenin lenfatik sistemi ve aksiller lenf nodları

2.1.3.3. Aksiller lenf nodları

Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Bu lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir.

2.1.3.3.1. Eksternal meme nodülleri

Genellikle anterior veya pektoral grup olarak isimlendirilen bu lenf nodülü zinciri 2-4 lenf nodülünü içerir ve lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarı altında bulunur.

2.1.3.3.2. Skapüler nodüller

Genellikle posterior veya subskapuler grup olarak isimlendirilen bu grupta 5-7 lenf nodülü bulunur. Bu nodüller subskapuler damarlar ve onların torakodorsal dalları ile yakın bir komşuluk gösterir ve lateral göğüs duvarında bulunur.

2.1.3.3.3. Santral nodüller

Genellikle pektoralis minör kasının arkasında, aksillanın merkezindeki deri ve fasyanın altında bulunan oldukça büyük, 6-12 adet lenf nodülünü içerir. Bundan dolayı en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Çok defa diğer grupların lenfi santral nodüllere drene olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur.

2.1.3.3.4. İnterpektoral nodüller (Rotter nodülleri)

Bu nodül grubu 1-4 lenf nodülünü içerir ve pektoralis major ile minör kasları arasında bulunur.

2.1.3.3.5. Aksiller ven nodülleri

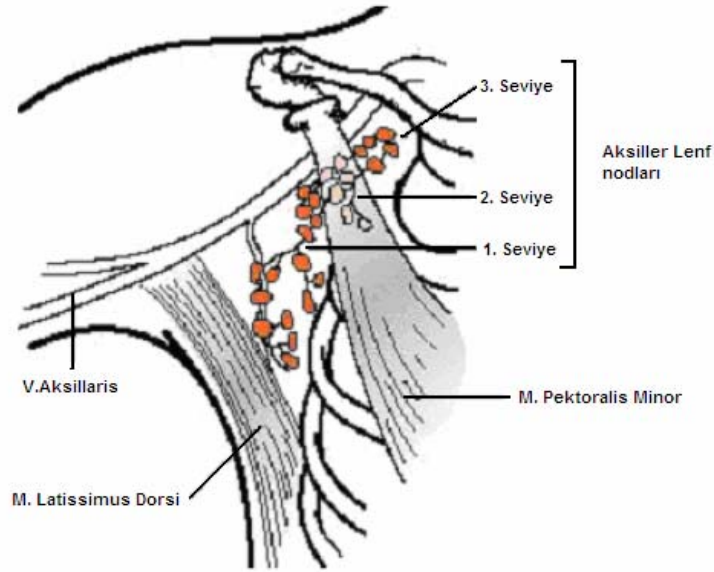
Anatomistler tarafından genellikle lateral grup olarak isimlendirilen bu grupta 6-10 adet lenf nodülü bulunur. Aksiller venin lateral kısmı boyunca ve venin iç tarafında veya arkasında bulunur.

2.1.3.3.6. Subklaviküler nodüller

Aksillanın en tepesinde bulunur ve 3-7 adet lenf nodülünü içerir. Apikal grup olarak da isimlendirilir. Pektoralis minör kası kesilmedikçe, lenf nodüllerinin bulunduğu bu bölgeyi tümüyle çıkarmak mümkün değildir.

Bu sınıflamada gerek ameliyat sırasında gerekse ameliyat piyeslerinde lenf nodlarının gruplandırılması oldukça zordur. Bu amaçla Berg tarafından klinik

kullanıma daha uygun başka bir sınıflama yapılmıştır ve aksiller lenf nodları I., II. ve III. seviye olmak üzere üçe ayrılmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. I., II. ve III. seviye lenf nodlarının şematik görünümü

I. seviye lenf nodları; pectoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde yerleşen eksternal mammarian, scapular, aksiller ven ve santral aksiller grup lenf nodlarıdır.

II. seviye lenf nodları; pectoralis minör kasının arkasında yerleşen santral aksiller grup lenf nodlarıdır.

III. seviye lenf nodları; pectoralis minör kasının medial kenarının medialinde yerleşen subklavikular lenf nodlarıdır. Muskulus pectoralis minörü çıkarmadan ya da kesmeden diseke edilmeleri zordur.

2.1.3.4. Mammaria interna lenf yolu

Mammaria interna lenf yolu diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır (12). Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki yerlerden lenf gelir:

- 1) Ligamentum falsiform yoluyla karaciğerin ön ve üst kısmından,
- 2) Diyafragmanın ön kısmından,
- 3) Rektus abdominus kasının üst kısmından,
- 4) Rektus kılıfından,
- 5) Meme glandının alt-iç kadranından.

2.1.4. Aksilla

Aksillanın şekli, yüzleri birbirine eşit olmayan bir piramide benzer (16). Bu piramidin ön, arka ve iç olmak üzere üç yüzü ve aksillayı kapatan cildin oluşturduğu bir de tabanı vardır. Piramidin tepesi nokta şeklinde kapalı bir yer değildir. Burada servikoaksiller kanal olarak isimlendirilen bir açıklık bulunur. Boyun bölgesinden gelerek kola giden damar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Aksillanın ön duvarı cerrahi anatomi bakımından önemlidir. Pectoralis major ve minör kasları ve bunların fasyaları bu duvarı oluşturur. Pectoralis major kası sternumun ön yüzünden başlar. Bu kasın arkasında pectoralis minör kası bulunur ve kostakorakoid fasya ile çevrelenmiştir. Aksillanın tam bir disseksiyonu için daima kesilmesi gerekir (12). Aksiller boşluğun iç duvarı, kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasının 4. ve 5. parçaları tarafından oluşturulur. Aksillanın arka duvarı esas olarak subskapuler ve latissimus dorsi kasları tarafından oluşturulur. Latissimus dorsi kası mastektomide aksiller disseksiyonun sınırını göstermesi bakımından da önemli bir yapıdır. Aksillada, aksiller damar-sinir demeti (aksiller arter ve ven, brakial pleksus) ve bunlardan ayrılan yan dallar, korakobrakial kas, biceps braki kasının birleşik tendonları, interkostal aralıktan gelen damar ve sinirler, meme dokusunun aksiller uzantısı (Spence kuyruğu), interkostal aralıklardan gelen damar ve sinirler, lenf nodülleri, bütün bu yapıları saran gevşek, gözeli ve yağlı bir doku bulunur (12,16). Aksiller ven cerrahi bakımdan çok önemlidir. Zira aksiller disseksiyon esnasında aksiller veni çevreleyen fibröz kılıfın ve bu kılıf içinde bulunan lenf nodüllerinin birlikte çıkarılması gerekir. Aksillada brakial pleksustan iki önemli yan dal ayrılır. Bunlar, serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir (n.torasikus longus, Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden torakodorsal sinirdir. Bu sinir aksiller disseksiyon esnasında dikkatli bir şekilde korunmalıdır. Sinirin kesilmesi serratus anterior kasının felcine ve “Scapula Alata” durumunun ortaya çıkmasına neden olur. Torakodorsal sinir ise latissimus dorsi kasına ulaşır. İnterkostal aralıklardan memeye gelen sinir ve damarlar 1., 2., 3. ve 4. interkostal damar ve sinirlerin lateral perforan dallarıdır. Birinci interkostal sinirin lateral cilt dalı yoktur. İkinci interkostal sinirin lateral cilt dalı oldukça büyüktür ve aksillanın gevşek, gözeli ve yağlı dokusu içinden geçtikten sonra “interkostobrakial sinir” adını alır ve kolun iç tarafının cildini innerve eder. Bu sinir de mastektomi sırasında kesilmektedir (12,16).

2.2. MEME KANSERLERİ

2.2.1. Histopatolojik Sınıflandırma

Meme malignansilerinin %95'ten fazlası epitelden kaynaklanır ve karsinom olarak sınıflandırılırlar. Genel olarak meme karsinomları iki ana kategoriye ayrılabilir:

- 1) Non-İnvaziv veya İn Situ Karsinomlar
- 2) İnvaziv Karsinomlar

Non-invaziv tümörler daha önceden bulunan yapılarda (duktus ve lobül) etraftaki stromaya invazyon göstermeden tümör hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedirler. İnvazyonun varlığı veya yokluğunu belirleyen anatomik oluşum bazal membrandır. Tümör hücreleri etraftaki stromayı invaze ederlerse invaziv karsinom olarak sınıflandırılırlar (23).

2.2.1.1. İn situ karsinomlar

American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in 2002 yılında yapmış olduğu meme kanseri TNM sınıflandırmasına baktığımızda memenin insitu kanserleri Tis (Tümör İnsitu) ve Evre 0 olarak ifade edilir. Bu sınıflandırmaya göre Tis;

- 1) Tis (DCİS) : Duktal karsinoma insitu,
- 2) Tis (LCİS) : Lobüler karsinoma insitu,
- 3) Tis (paget) : Kitlesiz “paget” hastalığı olarak üç gruba ayrılır. Histolojik incelemede insitu tümörde mikroinvazyon (0.1 cm veya daha küçük çapta) saptanırsa T1mic olarak belirtilir ve Evre I içine alınır.

2.2.1.1.1. Lobüler karsinoma in situ

Olguların %60-90 kadarında multisentrik ve %50-70 kadarında bilateralidir. Genellikle mamografik anormallik yoktur.

LİCS'nun karakteristikleri şu şekilde özetlenebilir:

- 1) LCİS hemen daima 35-55 yaşları arasındaki premenopozal ve hormon replasman tedavisi gören postmenopozal kadınlarda bulunur,
- 2) Başka bir nedenle yapılan meme biyopsisi örneklerinde rastlantı sonucu ortaya çıkarılan mikroskopik bir bulgudur,

- 3) Kanseri ya da kanser prekürsörü değildir, ancak meme kanseri gelişiminde bir risk faktörüdür,
- 4) Kitle oluşturmaz, MB akıntısına neden olmaz,
- 5) Kendine özgü bir klinik ve mamografik bulgusu yoktur,
- 6) Sıklıkla çok odaklı ve iki taraflıdır,
- 7) Metastaz görülmez (26).

LCİS sonrası invaziv kanser gelişme sıklığı %4-%35 arasında değişmektedir. Risk her iki meme için de eşittir. Bodian, LCİS tanısı konulduktan sonra kendilerinde invaziv kanser gelişen hastaların %27'sinde invaziv lobüler kanserin diğerlerinde ise invaziv duktal kanserin alt tiplerinin bulunduğunu bildirmiştir (26-28).

2.2.1.1.2. Duktal karsinoma in situ

Bu lezyonlar farklı klinik, mamografik ve histopatolojik özellikleri olan bir grup heterojen, noninvaziv, neoplastik proliferasyonlardır. Mamografik olarak saptanan kanserlerin yaklaşık yarısını DCİS oluşturur. Bu lezyon komşu stromaya invazyonu olmayan malign hücre popülasyonundan oluşur. Ortalama 50 yaşındaki kadınlarda görülür. Hastaların %70'i postmenopozal dönemdedir. Olguların %2-46'sında invaziv kanser ile eş zamanlı bulunabilir. DCİS de invaziv kanser gelişim riski normal kişilere göre 10-16 defa daha fazladır (%30-50). Günümüzde tanı mamografik olarak ele gelmeyen dönemde konulabildiği için biyopsi cerrah, radyolog ve patologdan oluşan bir ekibin ortak görüşüyle gerçekleştirilir. İİAB (İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi) ve/veya Core biyopsi, telle işaretleme ve açık eksizyon şeklinde yapılabilir (24,25,29-31).

2.2.1.2. İnvaziv karsinomlar

2.2.1.2.1. Duktus kaynaklı invaziv karsinomlar

2.2.1.2.1.1. Klasik invaziv duktal karsinom (Spesifik olmayan tip)

İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen tipidir (%70-80) ve diğer alt tiplerden herhangi birine ait özellikleri taşımayan geniş bir grubu oluşturmaktadır. Tanı bütün diğer özel tiplerin ekarte edilmesine dayanır. Olguların %60'ında kalsifikasyon ve nekroz görülür. İDK'ların %70- 80'inde ÖR, %60-70'inde PR, %15-30'unda C-erbB2 pozitifdir.

Eğer tümör içinde veya çevresinde invaziv tümörün %25'inden fazlasını oluşturan in situ duktal karsinom var ise “Yaygın İn Situ Komponent İçeren İDK” olarak isimlendirilmektedir. Bu durum özellikle meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanmış olgularda lokal nüksler açısından önem taşımaktadır (32-35).

2.2.1.2.1.2. Tübüler karsinom

Meme karsinomlarının %2'sini oluşturan iyi differansiye bir tümördür. Sıklıkla perimenapozal veya erken menapozal kadınlarda (50 yaş civarı) görülür. Tübüler karsinomda prognoz çok iyidir. Tümörün %90'dan fazlası tübüler komponentten oluşuyorsa uzun süreli sağkalım %100'dür (36-40).

2.2.1.2.1.3. İnvaziv kribriiform karsinom

İnvaziv karsinomların nadir görülen bir tipi olup tübüler karsinom gibi çok iyi prognoza sahiptir. Bu tümörle ilgili en önemli özellik, kribriiform tipinde insitu karsinomdan ayırdedilmesinin zorluğudur (41-43).

2.2.1.2.1.4. Müsinöz (Kolloid) karsinom

Kolloid karsinom olarak da bilinen müsinöz karsinom nisbeten iyi bir prognoza sahiptir. Daha çok ileri yaş kadınlarda görülür. İyi sınırlı olmaları nedeni ile klinik, radyolojik ve makroskopik olarak benign meme lezyonlarını taklit edebilirler (37,43).

2.2.1.2.1.5. Medüller karsinom

Meme karsinomlarının %1-5'ini oluşturur. Medüller karsinom daha çok 50 yaş altındaki kadınlarda ve BRCA-1 genini taşıyanlarda görülür. Olguların %20'den azında bilateraldir. Medüller karsinomda 5 yıllık sağkalım saf invaziv duktal veya lobüler karsinomlardan daha iyidir. En önemli prognostik gösterge aksilla metastazının olup olmamasıdır (35,43).

2.2.1.2.1.6. İnvaziv papiller karsinom

Papiller karsinom, meme kanserlerinin %2'den azını oluşturur ve genellikle yedinci dekatta görülür. Prognozu genellikle iyidir. Hastalısız sağkalım süresi müsinöz ve tübüler karsinomlarla aynıdır (35,43).

2.2.1.2.1.7. İnvaziv mikropapiller karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur. Bu tümörlerde lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve çok odaklılık sık olduğundan invaziv papiller karsinomun aksine prognozları kötüdür (43-45).

2.2.1.2.1.8. Apokrin karsinom

İnvaziv karsinomların %1 kadarını oluşturur. Prognozu aynı evredeki İDK'lar ile aynıdır. Apokrin değişiklik benign meme dokusunda sık görülen bir bulgudur. Bu yüzden biyopside apokrin karsinom tanısını koymadan önce malignansinin mimari ve sitolojik özelliklerini belirlemek önemlidir (37,43,44).

2.2.1.2.1.9. Juvenil (Sekretuar) karsinom

Nadirdir ve genellikle 30 yaş altındaki kadınlarda görülür. Genellikle iyi sınırlı kitle oluştururlar. Prognozu oldukça iyidir (37,43,46).

2.2.1.2.1.10. Metaplastik karsinom

Adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzer skuamöz differansiyasyon, kondroid ve osseöz differansiyasyon alanları içeren tümör grubudur. Lezyonun ana özelliği hem epitelyal hem de mezenkimal farklılaşmanın olmasıdır. Bu tümörlerin prognozu bileşenlerinin farklılaşma derecesine bağlıdır ve kötüdür (37,40,46).

2.2.1.2.1.11. İnflamatuvar karsinom

Meme karsinomlarının %1-5 kadarını oluşturur. Yaygın dermal lenfatik invazyon sonucunda lenfatik drenaj bozulur ve deride ödem yanısıra eritem, endurasyon, hassasiyet ve portakal kabuğu görünümü (peau d'orange) vardır. Altta yatan invaziv karsinom genellikle yüksek dereceli İDK'dur. İnflamatuvar meme kanserinin çok kötü bir prognozu vardır. Hastalık hızlı ilerler; tanı sırasında dörtte üçten fazlasında palpable aksilla metastazları vardır (37,43,44).

2.2.1.2.1.12. Paget hastalığı

Bu lezyon MB'nda kronik ekzematoid bir döküntü ile ortaya çıkar. Tüm meme kanserlerinin %2'sidir. Olguların çoğunda memede altta yatan invaziv ya da intraduktal bir karsinom vardır. Belirtileri duyarlılık, kaşıntı, yanma ve aralıklı kanamadır. MAK'nin muayenesi ile areolanın arkasında palpable bir kitle bulunur. Tedavi ve prognoz birlikte olan tümöre bağlıdır (23).

2.2.1.2.2. Lobül kaynaklı invaziv karsinom - İnvaziv lobüler karsinom (İLK)

Tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturmaktadır ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha sık görülmektedir. Diğer tip invaziv meme karsinomlarına göre daha yüksek oranda iki taraflı ve çok odaklı olurlar. İLK, mammografi ile saptanamayan en sık invaziv kanser türüdür. Makroskopik olarak sert kıvamlı düzensiz sınırlı kitle oluşturabildikleri gibi, belirgin bir kitle olmaksızın sınırları belirsiz bir endüasyon şeklinde de görülebilirler.

Histolojik alt tipler İLK'un prognozunu belirlemektedir. Klasik tipe göre tubülobüler tip daha iyi, pleomorfik ve solid tip ise daha kötü prognoz göstermektedir. İLK'ların %70-95'i ÖR, %60-70'i PR pozitifdir. Pleomorfik tip dışında C-erbB2 genellikle negatiftir (32,41,47).

2.2.1.2.3. Fibroepitelyal (Bifazik) tümörler

Filloides Tümörü (sistosarkoma filloides) en sık orta yaşlı kadınlarda görülen nadir tipte bir neoplazmdır. Klinik olarak genellikle 5 cm veya daha büyük, hızla büyüyen büyük tümörlerdir. Büyük boylarına ve hızlı büyümelerine karşın komşu dokuları veya üstte yatan cildi tutmazlar. Benign tümörlerin %20 oranında lokal rekürrens potansiyeli vardır ancak metastaz yapmazlar. Metastazlar malign sistosarkomların %25 kadarında olurlar ve bu lezyonlar da lokal rekürrens yapma eğilimindedirler.

Tedavideki temel prensip lokal rekürrensi önlemek için geniş eksizyondur. Büyük tümörlerde mastektomi gerekli olabilir (23).

2.2.1.2.4. Malign mezenkimal tümörler

Sarkomlar, epitelyal bir komponenti olmayan ve memede zaman zaman görülen tümörlerdir. Bunlar fibrosarkom, malign fibröz histiositom, liposarkom, leiomyosarkom, osteojenik sarkom ve kondrosarkomdur. Rutin mammografi tanıda yardımcı değildir, yalancı negatif sonuçlar sıktır (23).

2.2.1.2.5. Hematopoietik tümörler

Meme, yaygın ektranodal lenfomada sık tutulur. Ancak memenin primer lenfoması bütün meme malignansilerinin %0.5 kadarını oluşturur. Prognosu iyidir (23).

2.2.1.2.6. Memenin nöroendokrin karsinomu

Meme karsinomlarının %2'sini oluşturur. Bu grup tümörler gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlere benzer morfolojik özellikler gösterirler (37,40,46).

2.2.2. Meme Kanserlerinde Evreleme

Günümüzde hemen her yerde UICC (Union International Contre Cancer) ve AJCC'in biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltuk altı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir (48-52). Son yıllarda infraklaviküler, supraklaviküler ve internal mammarya lenf nodları ile ilgili artan deneyimler ve meme kanserinin doğal seyrinde gözlenen değişimler evreleme sisteminde de yenilik ihtiyacı doğurmuştur. Bu ihtiyaç doğrultusunda oluşturulan "Meme Kanseri Çalışma Grubu" iki yıllık çalışmanın sonucunda yeni bir evreleme çalışmalarını tamamlamış ve AJCC'e sunmuştur (53,54). Meme kanserinin yeni sınıflama ve evreleme sistemi Tablo 1-4'te sunulmuştur.

Tablo 1. Meme kanserlerinde evrelendirme - Primer tümör

Primer Tümör	
Tx	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	İn situ karsinom
Tis(DCİS)	Duktal karsinoma in situ
Tis(LCİS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis(Paget)	MB'nın paget hastalığı (primer başka tümör yok)
T1	En büyük çapı < 2,0 cm tümör
T1mic	En büyük çapı < 0,1 cm mikroinvaziv tümör
T1a	Tümör çapı > 0,1 cm, ancak < 0,5 cm
T1b	Tümör çapı > 0,5 cm, ancak < 1,0 cm
T1c	Tümör çapı > 1,0 cm, ancak < 2,0 cm
T2	Tümör çapı > 2,0 cm, ancak < 5,0 cm
T3	Tümör çapı > 5,0 cm
T4	Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör a) Göğüs duvarı b) Cilt
T4a	Pectoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım
T4b	Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri
T4c	T4a ve T4b
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo 2. Meme kanserlerinde evrelendirme - Bölgesel lenf nodları

Bölgesel Lenf Nodları	
Nx	Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
N2	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N2a	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2b	Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N3	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklavikular lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3b	Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3c	Supraklavikular lenf nodu metastazı

Tablo 3. Meme kanserlerinde evrelendirme - Uzak metastaz

Uzak Metastaz	
Mx	Değerlendirilemeyen uzak metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 4. Meme kanserlerinde evrelendirme

Evreler	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1

2.2.3. Meme Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Lenf nodlarının durumu, tümör çapı, histolojik tip ve histolojik derece meme karsinomu için bilinen en önemli prognostik parametrelerdir. Bunun yanı sıra steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkoproteinler (C-erbB2), tümör supresör genler (p53), proliferasyon belirleyicileri (Ki-67), angiogenez ve proteazlar da meme karsinomu prognozu üzerine etkilidir (38,41,44,45).

2.2.3.1. Lenf nodu metastazı

En önemli prognostik parametredir. Aksiller lenf nodları negatif hastalarda 10 yıllık yaşam %75 iken, nod pozitif hastalarda bu oran %25-30'a düşmektedir. Metastatik lenf nodlarının seviyesi, sayısı ve büyüklüğü, perinodal yağ dokusuna invazyon durumu da prognoz açısından önemlidir. Lenf nodundaki metastaz alanının boyutu

0.2-2 mm ise “mikrometastaz”, daha küçük boyutta ise “izole tümör hücreleri-submikrometastaz” olarak değerlendirilmektedir (38,41,45).

2.2.3.2. Tümör boyutu

Bağımsız bir prognostik parametredir. Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastazı artmakta ve sağkalım oranı düşmektedir (38,41,45).

2.2.3.3. Tümörün histolojik tipi

Tübüler karsinom, invaziv kribriform karsinom, sekretuar karsinom ve İLK’un tubülobübüler varyantının prognozu iyidir. Buna karşın metaplastik karsinom, İLK’un pleomorfik ve solid tiplerinin, invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötüdür (38,41,45).

2.2.3.4. Histolojik evre

En çok kullanılan derecelendirme sistemi değiştirilmiş Bloom-Richardson sistemidir. Bu derecelendirme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tubulus yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre evre belirlenmektedir (Tablo 5) (38,41,45).

Tablo 5. Değiştirilmiş Bloom-Richardson sistemi (38).

Özellikler	Skor (puan)
Tubulus yapımı	
Tümörün büyük kısmında (%>75)	1
Orta derecede (%10-75)	2
Minimal veya hiç yok (%<10)	3
Nükleus özellikleri	
Küçük, uniform hücreler	1
Orta derecede boyut ve şekil farkı, nükleol varlığı	2
Belirgin boyut ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nükleol	3
Mitoz sayısı (x25, alan çapı 0.59mm-10 alan)	
0-9	1
10-19	2
>20	3

Toplam skor; 3-5: Derece I, 6-7: Derece II, 8-9: Derece III

2.2.3.5. Lenfovasküler invazyon

Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi durumunda lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenf nodu metastazı görülmese de lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametredir (38,45).

2.2.3.6. Nottingham prognostik indeksi (NPI)

Tümör boyutu, lenf nodu durumu ve histolojik evre gibi önemli prognostik parametreler bir arada değerlendirilerek prognostik bir indeks oluşturulmuştur. İndeks aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$NPI = \{tm \text{ çapı (cm)} \times 0.2\} + \{\text{lenf nodu evre (1-3)}\} + \{\text{derece (1-3)}\}$$

Hesaplama sonucunda elde edilen skora göre 3 prognostik grup oluşturulmuştur:

- 1) skor <3.4: iyi prognostik grup,
- 2) skor 3.4-5.4: orta prognostik grup,
- 3) skor >5.4: kötü prognostik grup.

Bu grublardaki 10 yıllık sağkalım oranı sırası ile %80, %42, %13 olarak bulunmuştur (38,41).

2.2.3.7. Östrojen ve progesteron reseptörleri

Reseptör pozitif tümörler hormonal tedaviye daha iyi cevap vermekte ve daha iyi prognoz göstermektedir. Ancak uzun süreli izlemde nüks ve metastaz açısından reseptör pozitifliğinin öneminin olmadığı gösterilmiştir. Tümörde ÖR yanısıra PR'nün de pozitif olması hormonal tedaviye cevabı artırmaktadır. ÖR ekspresyonu ile meme karsinomunun histolojik tipi ve derece arasında anlamlı bir ilişki vardır. Derece arttıkça ekspresyon azalmaktadır (38,41,45).

2.2.3.8. C-erbB2 (HER-2/neu) gen amplifikasyonu

Epidermal growth faktör reseptör ailesinden bir protoonkogendir. Meme karsinomlarının %10-30'unda C-erbB2 gen amplifikasyonu ve protein overekspresyonu vardır. C-erbB2 overekspresyonu kötü prognostik parametredir ve genellikle histolojik evresi yüksek, lenf nodu metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir (38,41,45).

2.2.3.9. Ki-67 (Proliferasyon belirteci)

Prolifere hücrelerden salınan nükleer bir proteindir. Özellikle hücre siklusunun geç G1, S ve M fazında eksprese edilir. G0 fazında bu protein negatiftir. Tümör içerisindeki çoğalan hücreleri gösterme özelliğine sahiptir. Yüksek olması tümörün proliferasyonunun hızlı olduğunu gösterir. Çeşitli tümörlerde ve meme kanserlerinde prognozla olumsuz ilişkisi gösterilmiştir (55).

2.2.4. Meme Kanserlerinde Tanı Yöntemleri

2.2.4.1. Anamnez ve fizik muayene

2.2.4.1.1. Anamnez

Aile öyküsü olanlarda kanser yaşı daha erken ve bilateral olmaya eğilimlidir. Meme kanserli hastalar genellikle orta yaş üzerinde olmakla beraber, genç yaşta kliniğe memede kitle, akıntı, subjektif yakınma şikayeti ile de gelebilirler (56-58).

Anamnezde meme kanseri risk faktörleri de sorgulanmalıdır (56). Düşük menstruasyon yaşının düzenli ovulatuvar dönemlerin sayısını artırarak meme dokusunun östrojen ve progesterona maruziyet süresini uzattığı ve bunun da meme kanseri riskini artırdığına inanılmaktadır (57). 45 yaşından önce menapoza girenlerde meme kanseri riskinin 55 yaşından sonra girenlerin yarısı kadar olduğu bildirilmiştir. Uzun süren laktasyonların ovulatuvar dönem sayısını azaltarak koruyucu etki yaptığı varsayılmaktadır (59,60).

Hastada geçirilmiş meme kanseri veya diğer organ kanseri öyküsü de öğrenilmelidir. Meme kanseri oluşan bir kadında yaşamı boyunca 2. meme kanseri oluşma riski %25-30'dur. Meme koruyucu cerrahi sonrası kalan meme dokusu risk altındadır. Fakat bu risk karşı memede oluşma riski kadar ve her yıl için %0.5-1'dir (61).

Meme kanserinde görülen başlangıç semptomları sıklık sırasına göre tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Meme kanserlerinde başlangıç semptomları

SEMPTOMLAR	GÖRÜLME ORANLARI (%)
Ağrısız meme kitlesi	70
Ağrılı meme kitlesi	10
MB akıntısı	10
Lokal ödem	4
MB çekintisi	3
MB değişikliği	2
Diğer semptomlar	5

2.2.4.1.2. Fizik muayene

2.2.4.1.2.1. Kendi kendine muayene (KKM)

Mammografinin geniş bir şekilde kullanılmasından önce meme kanserinin % 90'ı kadınlar tarafından tespit edilmekte idi (62). Kadınların, memelerinde bir kitle bulma endişesi ve kanser korkusu nedeniyle ancak % 25'i düzenli meme muayenesi yapmaktadır. KKM yönteminde de bazı problemler vardır. Kadınların hepsi KKM yöntemini aynı kalitede yapamamakta, terketmekte, hatta normal ve anormal yapıları farkedemediklerini ileri sürmektedirler.

2.2.4.1.2.2. Memenin fizik muayenesi

Meme kanserinin erken belirlenmesi için Amerikan Kanser Derneği 20-40 yaşlarındaki asemptomatik kadınların her 3 yılda bir, 40 yaşından sonra ise her yıl memenin hekim tarafından fizik muayenesini önermektedir. Premenopozal kadınlar için fizik muayenenin hem yoğunluk, hem de hassasiyet yönünden en uygun olduğu zaman menstruasyondan sonraki haftadır (19,20,63).

Muayenede 1 cm'den küçük lezyonların saptanması zordur. Aksiller lenf nodlarında metastaz varlığında lenf nodları 5mm'den büyüktür. Supraklaviküler lenf nodu metastazı genellikle ileri evre meme kanserlerinde gözlenir (19,20,64,65).

2.2.4.2. Görüntüleme yöntemleri

2.2.4.2.1. Ultrasonografi (US)

US, kistik ya da solid meme lezyonlarının tanısı için kullanılan bir yöntemdir. Küçük lezyonları göstermede yararlıdır, ancak mikrokalsifikasyonları göstermedeki başarısı

sınırlıdır (66). Bundan dolayı tarama yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Ancak mammografiye ek olarak yapıldığında meme kanseri tespitini belirgin olarak artırmaktadır.

2.2.4.2.2. Mammografi

Tarama mammografisi olarak kadınlara 35 yaşında bir bazal mammografi çekilmesi ve hekim tarafından meme muayenesi yapılması ve 40 yaşından sonra da yıllık rutin mammografi çekilmesini önerilmektedir. Tarama mammografilerinin artmasıyla meme kanserleri daha erken tespit edilebilmekte ve buna bağlı olarakta hastalar için daha iyi sonuçlar alınabilmektedir (67). Palpe edilemeyen meme lezyonlarının tanısında mammografi oldukça önemli bir yer tutmaktadır (68). Tarama mamografisi ile saptanmış kitle, mikrokalsifikasyon, parankim distorsiyonu ve asimetrik yapılar gibi şüpheli lezyonların histopatolojik tanısı gereklidir (69).

Mammografinin Değerlendirilmesi: Gençlerde meme parankim ve stromadan zengin olduğu için mammografinin tanı değeri düşüktür. Özellikle 40 yaşından sonra mammografinin duyarlılığı artmaktadır. Mammografinin yanlış negatiflik oranı yaklaşık %5-10'dur. Bazı durumlarda mammografide şüpheli olan lezyon veya mikrokalsifikasyonlar için yaklaşık 1,5 kat büyütülerek tekrar mammografi çekilip lezyon tekrar değerlendirilir. Bu yöntem Magnifikasyon Mammografisi denir (70).

Kalsifikasyonlar mammografilerde sık rastlanılan bulgulardır ve çoğu benign özelliktedir. Mammografi meme kanseri ile ilişkili mikrokalsifikasyonların tespitinde çok hassas bir yöntemdir (66). Kalsifikasyonların değerlendirilmesinde yerleşim, boyut, sayı, morfoloji, dağılım ve değişim özelliklerine bakılır. Meme lobülleri içerisinde oluşan kalsifikasyonlar genellikle düzgün kenarlı ve yuvarlaktırlar ve daha çok benign lezyonlarla birlikte bulunurlar. Duktal mikrokalsifikasyonlar ise sıklıkla terminal duktuslarda oluşurlar. Malignite potansiyelleri daha fazladır (70,71). Meme malignensilerinde görülen kalsifikasyonlar genellikle 0,5 mm den daha küçüktür. Genellikle 1-2 cc hacimde görülen 5 veya daha fazla mikrokalsifikasyon olması malignite lehinedir. Buna “küme mikrokalsifikasyon” adı verilir. Kalsifikasyonların şekilleri ve boyutlarındaki farklılıklar önemlidir. Malignitelerde genellikle düzensiz kenarlı, pleomorfik, V,Y,Z şeklinde dallanan çizgisel (casting) mikrokalsifikasyonlar görülür. Daha önceki mammografilerde olmayan, yeni saptanan ve eski mammografilere göre miktarında artış saptanan, küme oluşturan, çizgisel, dallanan,

pleomorfik kalsifikasyonların histopatolojik tanısı gerekmektedir. Klinik muayene ile palpe edilemeyen ancak mammografi ile saptanan lezyonların standart bir şekilde tanımlanması için Amerikan Radyoloji Koleji tarafından meme görüntüleme, raporlama ve veri sistemi (Breast İmaging Reporting and Data System; BI-RADS) geliştirilmiştir. Bu sınıflama kalsifikasyonlar yanında mammografide izlenen kitlelerin görünüm özelliklerini de bir arada değerlendirmekte ve olası malignite risklerini 6 grupta belirtmektedir (72). BI-RADS’de iki değişik projeksiyonda yer işgal eden lezyonlar “kitle” olarak tanımlanırken, eğer bir projeksiyonda görülüyorsa “dansite” olarak tanımlanmaktadır. Kitlenin şekli yuvarlak, oval, lobüler veya düzensiz olabilir. Kitle görünmeyip bir noktadan ışınsal tarzda yayılan spiküler lezyonlar varsa veya parankim kenarında fokal retraksiyon mevcutsa “distorsiyon” terimi kullanılmaktadır. Tespit edilen kitlelerin lobülasyonu artıkça ve kenar keskinliği azaldıkça malignite potansiyeli artmaktadır. İnvaziv kanserler genellikle düzensiz sınırlı, spiküler kenarlı ve yüksek dansiteli kitleler olarak görülürler. BI-RADS 5 olarak tanımlanan bu lezyonlara mutlaka histopatolojik değerlendirme gerekmektedir. Kalsifikasyonsuz spiküle kitleler sıklıkla invaziv duktal karsinom evre 1 ve 2 ile birlikte (73). Radyal skar, sklerozan adenozis, cerrahi skar, yağ nekrozu ve meme apsisi de mammografide spiküler uzanımlı kitle şeklinde görülen benign lezyonlardır.

Kategori 0: Ek görüntüleme tetkiki gereklidir. Tarama amaçlı mammografilerde ek mammografi görüntüleri, US vb. işlemler gerektiğini belirtir.

Kategori 1: Negatif. Memeler simetrik olup, kitle, yapısal distorsiyon, şüpheli mikrokalsifikasyon içermez.

Kategori 2: Benign bulgular.

Kategori 3: Muhtemelen benign bulgular. Büyük olasılıkla benign özelliklere sahip, ancak düşük olasılıkla malign olma olasılığı olup, 6 aylık sürelerle takip gerekmektedir.

Kategori 4: Şüpheli veya indetermine lezyonlar. Biyopsi gereklidir.

Kategori 5: Malign olma olasılığı çok yüksek olan lezyonlar (irregüler, spiküler kitleler, pleomorfik mikrokalsifikasyonlar, çizgisel veya çizgisel dallanan mikrokalsifikasyonlar). Mutlaka doku tanısı gerekir (72,74).

Kategori 6: Daha önceden patolojik olarak malignite tanısı konmuş lezyonlar (72).

2.2.4.2.3. Galaktografi

Patolojik MB akıntısı varlığında yapılan galaktografi, kontrast madde ile laktiferöz sinüslerin değerlendirilmesini sağlar. Akıntı gelen duktus tamamen kontrastla doldurulduktan sonra kraniokaudal (CC) ve mediolateral (ML) yönlerinde mamografi çekilir (75).

Galaktografi endikasyonları:

- 1) spontan seröz (kahverengi yeşil) akıntı,
- 2) Genellikle tek taraflı, tek ya da birkaç duktustan gelen akıntı,
- 3) Kanlı akıntı,
- 4) Sitolojik bulguları olan akıntı (75).

2.2.4.2.4. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

İnvaziv tümörlerin tespitinde konvansiyonel mamografi ve US'ye göre daha sensitiftir ve sensitivitesi neredeyse %100'e yaklaşmaktadır (74). MRG, daha çok konvansiyonel tarama yöntemlerinde malignite şüphesi olan lezyonlarda, meme protezli hastaların değerlendirilmesinde, meme koruyucu cerrahi yapılan hastaların takibinde ve bilinen meme kanserli hastaların multisentrisitesinin ya da diğer memenin preoperatif değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (77).

2.2.4.2.5. Sintigrafisi

Meme sintigrafisi, meme kanseri teşhisinde farklı radyonüklid maddeler kullanılarak yapılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.

2.2.4.2.5.1. Tc 99 m MDP (Metilen di fosfonat) meme sintigrafisi

Memenin yanısıra kemik metastazı taramasında da kullanılan bir yöntemdir (78).

2.2.4.2.5.2. Tl 201 klorid meme sintigrafisi

Talyum 201 hepatosellüler karsinom, lenfoma, glioma, tiroid karsinomu, paratiroid adenomu, meme kanseri ve kaposi sarkomunda da tutulum göstermektedir (78).

2.2.4.2.5.3. Galyum 67 sitrat meme sintigrafisi

Asimetrik veya tek taraflı Ga 67 tutulumu patolojik bir lezyonu göstermekte olup bilateral simetrik tutulum normal olarak yorumlanmaktadır (78).

2.2.4.2.5.4. Somatostatin reseptör sintigrafisi

İşaretli somatostatin analogları nöroendokrin tümörler ve somatostatin reseptörü pozitif tümörlerin taranmasında kullanılmaktadır (78).

2.2.4.2.5.5. Tc 99m-MIBI (metoksi izobütil izonitril) meme sintigrafisi

Mammografi ile karşılaştırıldığında Tc 99m MIBI meme sintigrafisinin sensitivitesinin mammografiden %10 ve spesifitesinin ise %45 daha iyi olduğu gösterilmiştir (78).

2.2.4.3. Biyopsi

Meme kanserinin kesin tanısı ancak biyopsi ile konur.

- 1) Memede palpe edilen her kitle (kist hariç),
- 2) Uygun tedaviye rağmen 15 gün içinde iyileşmeyen MB ve areoladaki ekzamatiform lezyon, erezyon ve ülserasyonlar,
- 3) Akut mastit belirtisi veren gebe yada laktasyonda olmayan kadınlarda 10 günlük antibiyotik tedavisinden sonra iyileşme olmaması durumu,
- 4) Meme absesi tanısı ile girişim yapılmış gebe yada laktasyonda olmayan kadınlarda abse mevcutsa abse duvarından, abse yoksa deri ve meme dokusundan,
- 5) Meme absesi belirtisi veren laktasyondaki kadınlarda abseye rastlanılmaması durumunda,
- 6) Mammografi ile gösterilen tüm şüpheli lezyonlarda,
- 7) Meme kisti aspirasyonunda kist sıvısında beklemiş kanın olması yada sıvının tipik kist sıvısı olmaması halinde,
- 8) Aynı kistin boşaltıldıktan sonra iki kez daha dolması durumunda,
- 9) Aspire edilen kistin yerinde bir yoğunluk kalmışsa ve bu yoğunluk üç hafta sonra yapılan kontrolde hala devam ediyorsa,
- 10) Fizik muayenede şüphe uyandıran bulgularda (cilt retraksiyonu, portakal kabuğu görünümü, areolada ekzema) biyopsi endikasyonu vardır (79,80).

2.2.4.3.1. Doğrudan yayma

Doğrudan yayma yöntemi, meme hastalıkları pratiğinde genellikle MB akıntısı ve Paget hastalığında kullanılır (81).

2.2.4.3.2. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

İİAB'nin en önemli sakıncası yanlış negatiflik oranının % 15-20 gibi yüksek oluşudur. Bu durum daha çok teknik nedenlerden kaynaklanır. Ayrıca fibröz dokudan zengin kanserlerde, iyi differansiye kanserlerde de yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Negatif sonuçlar klinik ve mammografik bulgularla yeniden irdelenerek İİAB tekrarlanmalı ve gerekirse açık biyopsi yapmaktan kaçınılmamalıdır. İİAB'nin yanlış pozitif sonucu hemen hemen sıfırdır (79).

- 1) Benign lezyonlarda spesifik tanı elde edilememesi,
- 2) Malign lezyonlarda ise insitu-invaziv kanser ayrımı ve evreleme yapılamaması,
- 3) Reseptör durumu ve onkogenlerin çoğunlukla belirlenememesi,
- 4) Yetersiz ve yalancı negatif tanı oranlarının yüksek olması önemli dezavantajlarıdır (82-85).

Hastaların değerlendirilmesinde kullanılan “Üçlü Test” in parametreleri şunlardır:

- 1) Fizik muayene bulguları,
- 2) Radyolojik bulgular,
- 3) Patoloji sonucu.

Parametrelerin hepsi benign lezyonu işaret ediyorsa kitle benign kabul edilir ve hasta 6 ay sonra kontrole çağırılır. Hepsi malign yöndeysse kanser tanısı konur. 2/3 pozitif ihtimallerde yeni incelemelerle tanı çalışmalarına devam etmek gerekir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar üçlü testin yalancı pozitif ve yalancı negatiflik oranlarının açık biyopsiden pek farklı olmadığını ortaya koymuştur. Memenin kistik kitleleri için uygulanan İİAB bazen hem tanı hem tedavi imkanı sunar. Aspire edilen kist sıvısı berrak yeşilimsi renkteyse basit kiste işaret eder ve aspirasyon sonunda kitle yok olursa tedavi de uygulanmış olur, bu durumda sıvının patolojiye gönderilmesine gerek yoktur. Kanlı veya kan ile karışmış kist sıvıları meme kanseri açısından şüphelidir, kitle genellikle kaybolmaz ve sıvı mutlaka patolojiye gönderilmelidir. Cerahatli akıntılar sıklıkla apse varlığının kanıtıdır ve drenaj gerekebilir. Süt içeren aspirasyon sıvıları genellikle emziren veya gebe kadınlarda retansiyon süt kistlerini akla getirir (81).

2.2.4.3.3. Kesici iğne biyopsisi (Trucut = Core biyopsi)

Genelde iki yada üç yerden doku alınır. İğnenin kalınlığı arttıkça alınan doku daha iyi sonuç verir; fakat bu da kanama ve hematoma riskini artırır. İİAB'de hücre alındığından materyal sitolojik yöntemlerle incelenir ve sitolojik tanı konur. Kesici iğne biyopsilerinde ise doku parçası alındığından histolojik yöntemlerle tanı konur (80). Meme kitlelerinde doğru tanı şansı % 98 seviyelerinde rapor edilmektedir. Bu yöntemde de, İİAB'de olduğu gibi negatif sonuçlar malignite riskini ortadan kaldırmaz. Reseptör tayinleri ve insitu-invaziv ayırımı da bu yöntemle daha kolay ve güvenilirdir. Gerek İİAB, gerekse Trucut biyopsi incelemelerinde “atipik hücreler” veya “şüpheli” sonuçlarıyla karşılaşıldığında en güvenli seçenek açık biyopsi yapmaktır (81).

2.2.4.3.4. İnsizyonel biyopsi

Memede yer alan büyük lezyonlarda, tanıya varmak için, cerrahi yöntemle kitleden yeterli doku parçasının alınmasıdır. Bu tür biyopsi daha çok lokal ileri evre meme kanseri olgularında gerekli olur. Klinik olarak tümör düşünülüp neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda hem tanıyı kesinleştirmek hem de reseptör durumu ile prognozu etkileyen diğer parametreleri tayin için gerektiği kadar doku alma imkanı vardır. İnflamatuvar kanser düşünülen durumlarda deriyi de içine alarak yapılacak insizyonel biyopsi, başvurulacak tek yöntemdir (81).

2.2.4.3.5. Eksizyonel biyopsi

Meme içerisindeki lezyonun tümü ile çıkarılması esasına dayanır. Eksizyonel biyopsi selim çıkan lezyonlarda tedaviyi de beraberinde getirirken tümör düşünülüp meme koruyucu ameliyatı planlanan hastalarda da meme için yapılacak işlemin bitirilmiş olmasını sağlar. Tümör düşünülen ve meme koruyucu cerrahi planlanan hastaların eksizyonel biyopsilerinde lezyon, etrafında makroskopik olarak selim görülen bir santimetrelik meme dokusu ile birlikte çıkarılmalıdır. Eksizyonel biyopsi endikasyonu konmuş, biyopsi esnasında lezyonun makroskopik olarak belirgin ve yaygın fibrokistik değişiklikten oluştuğu görüldüğü durumda lezyonun tümüyle çıkarılması düşünülmemelidir, şüpheli yerlerden insizyonel biyopsiler yapılmalıdır. Aksi halde onarım gerektirecek şekil bozuklukları ortaya çıkar (81).

2.2.5. Meme Kanserlerinde Cerrahi Tedavi

2.2.5.1. Cerrahi tedavinin tarihçesi

Meme kanseri insanlarda görülen kanser türleri içerisinde en eskilerindendir. Mısırdaki M.Ö. 1600 yıllarına dayanan ilk tedaviden bahsedilmektedir. Edwin Smith papirüslerinde “ateş matkabı” adı verilen bir aletle koterizasyonla tedavi edilen sekiz kanser olgusu bildirilmektedir. Bu yazılarda hastalığın tedavisinin mümkün olmadığından bahsedilmiştir (86).

Onyedinci yüzyılda dolaşım sisteminin daha iyi anlaşılması, hekimlerin meme kanseri ile lenf nodları arasındaki bağlantıyı daha iyi anlamalarına yol açmıştır (86). Tarihte meme kanserinde günümüze değin uzanan modern cerrahinin Sir William Halsted (1852-1922) ile başladığı kabul edilir. Halsted meme kanserinin cerrahi tedavisinde yıllarca standart yaklaşım olarak benimsenen radikal mastektomi (RM) tarif edip (1882) meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Bu düşünce 1970’li yıllara kadar uzanan ‘Halsted Teorisi’ olarak benimsenmiştir (87). Haagensen, Halsted’in tekniğini 1950 ila 1960 yılları arasında tüm ayrıntıları ile uygulamıştır. İlk olarak Dahl-Iverson RM ile birlikte “mammaria interna lenf nodu” diseksiyonlarını birlikte uygulamıştır. Ancak yüksek morbiditenin yanı sıra, sağ kalım oranının artışı başarısını gösterememiştir (88,89).

Daha sonra ise Urban, özellikle santral ve iç kadran lokalizasyonundaki evre 1 ve 2 tümörlerde olmak üzere RM tekniği ile mammaria interna lenf nodları diseksiyonunu denemiştir. Oluşan geniş defekti; fasya lata, marlex mesh, kas flebi ve deri ile kapatmaya çalışmıştır (90).

Yıllar içinde radikal veya geniş radikal girişimlerin beklenen yararı sağlamaması, uzun ve zahmetli operasyon teknikleri ayrıca ortaya çıkan kötü kozmetik sonuçlar, cerrahları tekniklerin revizyonuna veya küçültmeye itmiştir. İlk defa Patey ve Dyson, 1948 yılında radikal mastektomi tekniğini modifiye etmişlerdir. İnvazyon dışında majör pektoral kasın eksize edilmemesi önerilmiştir. Bununla modifiye radikal mastektomi (MRM) tekniğinin başladığı söylenebilir. Ancak ameliyatı bugünkü şekline tam anlamıyla modifiye edenler Auchincloss ve Daisson’dur. Auchincloss ve Daisson’un 1962 yılında minör pektoral kasını da koruyarak sadece majör pektoral kasın fasyasını çıkartmasıyla ameliyat bugün uygulanan şekline dönmüştür (91).

Meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğu, yardımcı tedavi yöntemleri ile cerrahi tedavinin sınırlandırılabilceği görüşü ilk olarak 1973 yılında Fischer ile ortaya atılmıştır. Bu görüşe göre meme kanseri başlangıcından itibaren sistemik bir hastalıktır. Meme kanserinin sistemik karakteri tümörün geniş eksizyonundan sonra memenin korunabileceği düşüncesini güçlendirmiştir (91).

Daha sonra ise Veronesi, 1973-1980 yılları arasında yürüttüğü çalışmada 2 cm'ye kadar olan meme tümörlerinde kadranektomi şeklinde geniş eksizyon ve aksiller diseksiyon uygulamasına postoperatif radyoterapi eklenmesinin MRM'ye eşdeğer sağkalım oranlarının olduğunu görmüştür. MKC ve radyoterapinin hastalıklı ya da hastalıksız sağkalım bakımından MRM'ye eşit sonuçlar verdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (92).

Aksiller diseksiyon (AD) uygulaması ile birlikte görülen morbidite durumları (enfeksiyon, üst ekstremitede parestezi, zayıflık, hareket kısıtlılığı, kol ödemi, ayrıca ağrı ve kuvvet kaybı ile kendini gösteren brakial pleksopati), “sentinal lenf nodu biyopsisi (SLNB)” ni gündeme getirmiştir. Bu uygulama ile gereksiz bölgesel lenfatik diseksiyon ve buna ilişkin morbiditenin önlenmesi hedeflenmiştir. SLNB, ilk olarak 1992 yılında Morton tarafından erken evre melanomda uygulanmıştır. İlk olarak Giuliano 1994 yılında bu işlemi meme kanseri için uygulamıştır (9,10,93). SLNB, günümüzde aksillayı değerlendirmek için yaygın şekilde kullanılmaktadır.

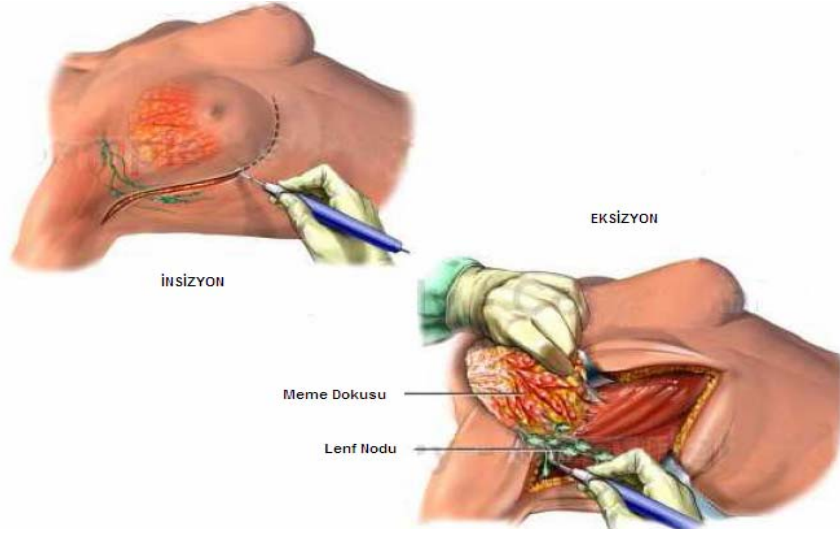
Hastalığın biyolojisinin daha iyi anlaşılması, eğitim, toplumsal bilinçlendirme ve son yıllarda geliştirilen tarama programlarıyla daha küçük tümörlerin tesbit edilmesi, yardımcı tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve daha sınırlı cerrahi girişimlerle tedavi sonuçlarının değişmemesi, son 20 yıl içerisinde meme kanserinin lokal tedavisine yaklaşımı köklü bir biçimde değiştirmiştir. Bugün, meme kanserindeki tedavi; cerrah, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, plastik cerrah, radyolog ve patoloji uzmanının ortak hareket etmesini ve multidisipliner bir çalışmayı gerektirmektedir (9).

2.2.5.2. Cerrahi tedavi teknikleri

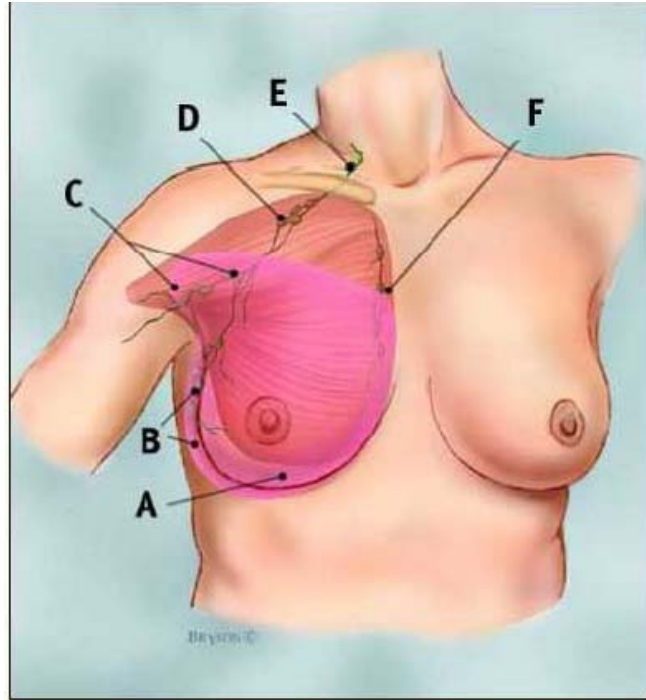
2.2.5.2.1. Radikal mastektomi

Tarihsel önemi dışında uygulama alanı olan bir tedavi yöntemi değildir. RM lokal ve bölgesel kontrolde etkili olmasına karşın ciddi biçimde fiziksel bozukluklara sebep olmaktadır. Girişim, tüm meme dokusu, m. pektoralis major, minor ve aksiller

dokunun çıkarılması esasına dayanır. Günümüzde erkek meme kanserleri yanında bazı kliniklerce m.pektoralis major'e infiltre karsinomlarda önerilmektedir. Ancak RM'nin morbiditesinin yüksekliği nedeniyle böyle tümörlerde bile tümörlü doku ile birlikte etrafından kas dokusu da eksize edilerek MRM biçiminde etkin tedavi yapılabileceği belirtilmektedir (52). RM'nin yapılış biçimi bakımından MRM'ye benzerliği yanında, günümüzde endikasyonlarının son derece sınırlı olması nedeniyle cerrahi tekniğinden çok kısa olarak bahsedilebilir (Şekil 6 ve 7).



Şekil 6. Radikal mastektomi – 1



Şekil 7. Radikal mastektomi - 2

A - Pembe renkle boyalı alan mastektomi ile çıkan dokuyu belirtmekte

B - Aksiller lenf nodları, Level 1

C - Aksiller lenf nodları, Level 2

D - Aksiller lenf nodları, Level 3

E - Supraklaviküler lenf nodları

F - İnternal mammarian lenf nodları

2.2.5.2.2. Modifiye radikal mastektomi

İlk kez 1948'de Patey ve Dyson tarafından yapılmıştır (94). Tüm meme dokusu, m.pektoralis major'un fasiası, m.pektoralis minor ve koltukaltı lenf dokusu çıkarılır. Auchincloss ve Madden m.pektoralis minor'u bırakarak bu yöntemi modifiye etmişlerdir. Bu yeni girişim simple mastektomi (SM) ve AD olarak da tanımlanmaktadır. Günümüzde bu yöntem, meme kanserlerinin tedavisinde tüm dünyada en çok yapılan ameliyattır (Şekil 8). Rekonstrüksiyon için uygun olması, morbiditenin düşük olması, kozmetik yönden iyi sonuçlar vermesi, ameliyat süresinin kısa olması ve survi yönünden diğer radikal girişimlerle eşdeğer olması MRM'yi popülerize etmiştir (95).

- 1) Evre I-II tümörler,
- 2) Evre III tümörler (ancak m.pektoralis major'e fikse olmayan ve kitlesel aksiller metastazı olmayanlarda),
- 3) Değişik kadranlarda hastalığın mammografik olarak saptanması durumları,
- 4) Konservatif tedavi ile emniyetli sınır sağlanamayan lezyonlar,
- 5) Büyük tümör, ancak küçük memeye sahip olanlar,
- 6) Hastanın tercih etmesi durumu,
- 7) Gerek tümör büyüklüğü, gerekse lokalizasyon bakımından, tümör çıkarıldıktan sonra kozmetik yönden uygun şeklin sağlanamaması durumu,
- 8) Tümörün yaygın intraduktal komponenti olması,
- 9) Postoperatif dönemde hastayı takip etme zorluğunun olması,
- 10) Radyoterapiye kontrendike bir durumun olması (hamilelik, ileri akciğer hastalığı),

- 11) Tümörün 5 cm'den büyük olması,
- 12) Memeye daha önceden radyoterapi yapılmış olması,
- 13) Ciddi kollajen bir hastalığın varlığı,
- 14) Multifokal, multisentrik lezyonların olması ve mammografide diffüz mikro kalsifikasyonların bulunması hallerinde MRM yapılabilir.



Şekil 8. Modifiye radikal mastektomi

2.2.5.2.3. Basit (Simple) mastektomi

Simple mastektomi (SM) olarak da adlandırılır. Bu girişimle MAK, meme cildinin büyük bir kesimi, tüm meme dokusu ve m.pektoralis major fasiası çıkarılır.

- 1) Erken veya operabl meme kanserlerinde primer tedavi olarak,
- 2) MKC yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan karsinomlarda,
- 3) Ülser olmuş veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini artırmak için (tuvalet mastektomisi)
- 4) Yaşlılarda veya ameliyat riski yüksek olan hastalarda,
- 5) Aksillası negatif olan genç hastalarda,
- 6) Bazı olgularda profilaktik amaçla SM yapılabilir (96).

SM, MRM'den AD'nun yapılmaması ile ayrılmaktadır. Genel kanı, AD'un survi üzerine bir etkisi olmadığı, ancak tümörün evresinin tayini yanında prognostik faktör olarak kullanılabileceği yönündedir. Hatta, Crile gibi bazı yazarlar lenf nodlarının yerinde bırakılmasının gerekli olduğunu, bunların metastatik yayılımlara karşı koyan

bir immunolojik bariyer olduğunu belirtmektedir (97). Fischer, pozitif lenf nodlarının uzak metastazlara kaynak olmadığını, ancak uzak metastazların bir belirticisi olduğunu belirtmektedir (98). Ayrıca, SM sırasında klinik olarak koltukaltının negatif olduğu olgularda ileri dönemlerde aksilla pozitif olduğu zaman diseksiyon yapılırken sağının değişmediği gözlenmektedir. DKİS'larda standart tedavi SM olmalıdır. Morbiditesi düşüktür. Özellikle lokal nüks % 20'nin altındadır (99).

2.2.5.2.4. Proflaktik mastektomi

Bu tedavi yöntemi 1920'den önce yapılmasına karşın, ancak silikonlu protezlerin gelişmesi ile daha geniş uygulama alanı bulmuştur. Tüm meme dokusunun çıkartılması amaçlanır (100).

- 1) Birinci derecede akrabalarının 2 veya daha fazlasında premenopozal dönemde meme kanseri olanlar,
- 2) Birinci derecede akrabaları olan birisinde premenopozal dönemde iki tarafta meme ca gelişmesi,
- 3) Biyopsi ile kanıtlanmış atipik duktal veya lobüler hiperplazi,
- 4) Biyopsi sonucu DCİS veya LCİS tespit edilenler,
- 5) Patolojinin lobüler ve multifokal olması durumunda proflaktik mastektomi uygulanabilir.

2.2.5.2.5. Kurtarma (Salvage) mastektomisi

Kurtarma mastektomisi daha önce koruyucu tedavi yapılmış hastalarda nüks veya aynı memede yeni kanser geliştiği zaman yapılır. Eğer, ilk tedavide aksiller küraj veya aksillaya radyoterapi uygulanmış ise girişim SM ile sınırlı kalır. Radyoterapi (RT) yapılmış hastalarda girişim yapıldığı zaman genelde yara iyileşmesi ciddi bir sorun oluşturmaz (101). Koruyucu tedavi yapılan Evre I ve Evre II tümörlerde 5 yıl içinde nüks % 5, Evre III'te ise % 23 oranında görülmektedir. Bunların etkin tedavisi mastektomidir. Ancak, memesini kaybetmeyi istemeyen bazı hastalarda tümör 2 cm, mobil ve aksilla negatif ise ikinci bir lokal eksizyon yapılabilir (99).

2.2.5.2.6. Tuvalet mastektomi

Ciltde ülserle yol açmış veya açma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini artırmak için uygulanan mastektomidir (9,10).

2.2.5.2.7. Meme koruyucu cerrahi

Başlangıçta tek başına parsiyel mastektomi veya lokal eksizyon ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks oranları genellikle % 25 dolayında ve hatta % 33-37'lerde gerçekleşmiş ve ancak zamanla geriye kalan memenin ışınlanmasının da gerekli olduğunun anlaşılmasıyla MKC geniş bir uygulama alanına kavuşabilmiştir (102). MKC'nin MRM kadar iyi sonuçlar verdiğini kanıtlayan ve Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsü tarafından yürütülen bir çalışma 1995'te yayınlanmıştır (103). Bu ve buna benzer diğer çalışmalar MKC'nin toplam ve hastalıksız sağkalım açısından MRM kadar iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir (104).

2.2.5.2.8. Subkütan mastektomi

Multifokal hastalığı olanlarda profilaksi ve kozmetik amacıyla sadece meme dokusunun eksizyonunu hedefleyen bir operasyondur (10,105).

2.2.5.2.9. Mastektomi ile eş zamanlı rekonstrüktif cerrahi

Mastektomi ameliyatı ile birlikte meme rekonstrüksiyonu diğer bir seçenektir. Bu yöntemin belirgin avantajı cerrahi sonrası meme tepeciğinin korunuyor olmasıdır. Ancak önemli olan nokta ise meme rekonstrüksiyonu için onkolojik cerrahi ilkelerinden taviz verilmemesidir (9,91,106).

2.2.5.2.10. Diğer rekonstrüktif uygulamalar

Sentetik protezler ile yapılan rekonstrüksiyon, latissimus dorsi flebi ve transversus rektus abdominis myokutan flep (TRAM) olarak sıralanabilir (9,10,91,107).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışmada, 2005-2010 yılları arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD'da meme kanseri tanısı ile MRM ameliyatı yapılan ve kayıtlarına ulaşılabilen 345 bayan hasta geriye dönük olarak incelendi. Meme kanserli erkek hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Öncelikle kliniğimiz ameliyat defteri incelenerek meme kanseri nedeni ile MRM uygulanan hastaların adı, soyadı ve dosya numaralarına ulaşıldı. Daha sonra bu dosya numaraları üzerinden hasta dosyalarına, patoloji sonuç raporlarına, US ve mamografi raporlarına ulaşılarak incelendi. Bu incelemeler sonucunda araştırmada kullanılacak parametrelerin bilgileri tespit edildi. Bu elde edilen bilgiler Biyoistatistik AD ile birlikte istatistiksel olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sonucunda, belirlenen parametreler ile MB tutulumu arasındaki ilişki ortaya konuldu.

İstatistiksel Hesaplamalarda Kullanılan Veri Tabanının Oluşturulması

Verilerin analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) ve MedCalc paket programları ile yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (Chi-Square) analizleri ve ikili (binary) lojistik regresyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. Lezyonun MB'na olan mesafesi için kesim noktasının (cut-off) bulunmasında ROC eğrisi analizi kullanıldı. Kullanılan parametreler; tümör tipi, tümör boyutu, tümör-MB mesafesi, kanser büyüme tipi, histolojik evre, C-erbB2 (HER 2/neu), ÖR ve PR durumları, lenfovasküler invazyon durumu, aksilla tutulumu ve MB tutulumu idi.

Paget hastalığı tanısı alan hastalar MB ve areolar bölge hastalıklı olduğu için çalışma harici tutuldu. Geriye kalan hastaların duktus kaynaklı olan alt grubları da (medüller karsinom, tubüler karsinom, müsinöz karsinom vb.) İDK olarak değerlendirildi.

Tümör boyutu 0-19mm, 20-49mm ve 50mm üzeri (AJCC-TNM evrelemesine uygun olarak) olacak şekilde grublandırıldı.

Tümör-MB mesafesi 10-19mm, 20-39mm ve 40mm üzeri olarak grublandırıldı.

Kanser büyüme tipi için, in situ karsinom tanısı alan hastalarda MB tutulumu söz konusu olmayacağından dolayı bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dolayısı ile invaziv-noninvaziv ayrımı olmadığından dolayı bu parametre değerlendirilmedi.

Histolojik evre parametresinde Evre 1,2 ve 3 olarak grublandırıldı.

C-erbB2 (Her-2/neu), ÖR, PR durumları, lenfovasküler invazyon durumu, aksilla tutulumu ve MB tutulumu ise 'var' veya 'yok' şeklinde grublandırıldı.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD ameliyat defterleri incelenerek 2005 ve 2010 yılları arası meme kanseri tanısı ile MRM yapılan ve dosyalarına ulaşılabilen 345 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları ve hastane otomasyon bilgisayar sisteminden elde edilen görüntüleme ve patoloji raporları incelenerek parametrelerin durum ve değerleri tespit edildi.

Meme kanseri nedeni ile MRM yapılmış 345 hastanın 306 (%88.7) tanesinin tanısı İDK, 27 (%7.8) tanesi İLK ve 12 (%3.5) tanesi de meme dokusu harici bağ dokudan gelişmiş kanserlerdi.

Olguların %58.3(201) T₃, %15.1(52) T₂ ve %26.7(92)'si T₁ evresindeydi.

Histolojik olarak 227(%65.8) olgu evre 3, 113(%32.8) olgu evre 2 ve 5(%1.4) olgu da evre 1 idi.

Östrojen reseptörü 226 (%65.5) olguda, progesteron reseptörü 249 (%72.2) olguda pozitif idi.

C-erbB2 152 (%44.1) hastada pozitif, 193 (%55.9) hastada ise negatif idi.

Lenfovasküler invazyon 95(%27.5) olguda mevcuttu.

Aksilla metastazı 229 (%66.4) olguda saptandı.

Araştırılan 345 meme kanserli hastanın 27(%7.8)'inde MB tutulumu saptandı.

MB tutulmuş olgularda lezyon-meme başı mesafesi olguların 163(%47.2) olguda >40 mm, 125(%36.2) olguda 20-39 mm, 57(%16.5) olguda 10-19mm olarak ölçüldü.

Lezyonların memede yerleşim yerleri dört kadrn olarak belirtildi; Üst Dış Kadran (ÜDK), Alt Dış Kadran (ADK), Üst İç Kadran (ÜİK) ve Alt İç Kadran (AİK). Lezyonlar en sık ÜDK’da yerleşmişti (Tablo 7).

Tablo 7. Meme kanseri olgularının parametrelere göre dağılımı

PARAMETRE		Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Tümör Tipi	İnvaziv Duktal Karsinom	306	88.7
	İnvaziv Lobüler Karsinom	27	7.8
	Bağ Doku Tümörleri	12	3.5
Tümör Boyutu	0-19 mm	52	15.1
	20-49 mm	201	58.3
	50 mm ve üzeri	92	26.7
Histolojik Evre	1	5	1.4
	2	113	32.8
	3	227	65.8
C-erbB2	Var	152	44.1
	Yok	193	55.9
ÖR	Var	226	65.5
	Yok	119	34.5
PR	Var	249	72.2
	Yok	96	27.8
Lenfovasküler İnvazyon	Var	95	27.5
	Yok	250	72.5
Aksilla Metastazı	Var	229	66.4
	Yok	116	33.6
MB Tutulumu	Var	27	7.8
	Yok	318	92.2
MB’na Uzaklığı	10-19 mm	57	16.5
	20-39 mm	125	36.2
	40 mm ve üzeri	163	47.2
Yerleşim Yeri	ÜDK	172	49.9
	ADK	44	12.8
	ÜİK	34	9.9
	AİK	13	3.8
	ÜDK-ÜİK	35	10.1
	ADK-AİK	15	4.3
	ÜİK-AİK	7	2.0
	ÜDK-ADK	25	7.2

4.1. Frekans Tabloları

İncelenen 345 olgunun MB tutulumu olup olmamasına bağlı olarak parametrelerin dağılımına bakıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

4.1.1. Tümör tipi

MB tutulumu olan 27 hastanın 24(%88.7)'ü İDK ve 3(%11.1)'ü ise İLK idi. Hiçbir bağ doku malignitesinde MB tutulumu olmamıştı ($\chi^2=1.423$, $p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. MB tutulumlarının tümör tiplerine göre dağılımı

		MB tutulumu		Toplam
		Var(%)	Yok(%)	
Tümör tipi	İDK	24(88.9)	282(88.7)	306
	İLK	3(11.1)	24(7.5)	27
	Bağ doku maligniteleri	0(0.0)	12(3.8)	12
Toplam		27(100)	318(100)	345
$\chi^2=1.423$; $p=0.547$				

4.1.2. Tümör boyutu

MB tutulumu tümör boyutu 20-49 mm olan14(%51.9) olguda görüldü. Bu sayı 0-19 mm arasında 4(%14.8) ve 50 mm üzerinde olanlarda 9(%33.3) idi ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. MB tutulumlarının tümör boyutuna göre dağılımı

		MB tutulumu		Toplam
		Var(%)	Yok(%)	
Tümör boyutu	0-19mm	4(14.8)	48(15.1)	52
	20-49mm	14(51.9)	187(58.8)	201
	50↑mm	9(33.3)	83(26.1)	92
Toplam		27(100)	318(100)	345
$\chi^2=0.696$; $p=0.721$				

4.1.3. Histolojik Evre

Histolojik evre arttıkça MB tutulumu da artmaktadır. MB tutulumu olan olgular içinde 9(%33.3) olgu evre 2 iken, evre 3 18(%66.7) olguda mevcuttu. Hiçbir evre 1 olguda MB tutulumu yoktu ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. MB tutulumlarının histolojik evreye göre dağılımı

		MB tutulumu		Toplam
		Var(%)	Yok(%)	
Histolojik evre	1	0(0.0)	5(1.6)	5
	2	9(33.3)	104(32.7)	113
	3	18(66.7)	209(65.7)	227
Toplam		27(100)	318(100)	345
$\chi^2=0.431$; $p=0.999$				

4.1.4. C-erbB2 durumu

MB tutulumu olan 27 hastanın 11(%40.7)'inde C-erbB2 pozitif bulunmuştur. Bu oran MB tutulumu olmayan hastalardaki C-erbB2 pozitiflik oranı ile (141, %44.3) benzer bir değerdir ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. MB tutulumlarının C-erbB2 durumuna göre dağılımı

		MB tutulumu		Toplam
		Var(%)	Yok(%)	
C-erbB2	Var	11(40.7)	141(44.3)	152
	Yok	16(59.3)	177(55.7)	193
Toplam		27(100)	318(100)	345
$\chi^2=0.131$; $p=0.841$				

4.1.5. Östrojen reseptör durumu

MB tutulumu olan hastaların 16(%59.3)'sında ÖR pozitif bulunmuştur. MB tutulumu olmayan hastaların 210(%66)'unda ÖR pozitif idi. Bu sayı toplam meme kanserli hastalarda 226(%65.5)'dir ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. MB tutulumlarının ÖR durumuna göre dağılımı

		MB tutulumu		Toplam
		Var(%)	Yok(%)	
ÖR	Pozitif	16(59.3)	210(66.0)	226
	Negatif	11(40.7)	108(34.0)	119
Toplam		27(100)	318(100)	345
$\chi^2=0.506$; $p=0.529$				

4.1.6. Progesteron reseptör durumu

MB tutulumu olan hastaların 19(%70.4)'unda PR pozitif bulunmuştur. MB tutulumu olmayan olguların ise 230(%72.3)'unda PR pozitif idi. Tüm olgulara bakıldığında ise bu rakam 249(%72.2) idi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. MB tutulumlarının PR durumuna göre dağılımı

		MB tutulumu		Toplam
		Var(%)	Yok(%)	
PR	Pozitif	19(70.4)	230(72.3)	249
	Negatif	8(29.6)	88(27.7)	96
Toplam		27(100)	318(100)	345
$\chi^2=0.047$; $p=0.999$				

4.1.7. Lenfovasküler invazyon durumu

Tüm olgulara bakıldığında toplam lenfovasküler invazyon saptanan olgu sayısı 95(%27.5) idi. Bu sayı sadece MB tutulumu olanlar incelendiğinde 11(%40.7) bulunmuştur. MB tutulumu olan 16(%59.3) olguda lenfovasküler invazyon yoktu ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. MB tutulumlarının lenfovasküler invazyon durumuna göre dağılımı

		MB tutulumu		Toplam
		Var(%)	Yok(%)	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	11(40.7)	84(26.4)	95
	Yok	16(59.3)	234(73.6)	250
Toplam		27(100)	318(100)	345
$\chi^2=2.560$; $p=0.119$				

4.1.8. Aksiller metastaz durumu

MB tutulumu olan 27 olgunun 23(%85.2)'ünde aksiller metastaz mevcuttu. Koltuk altı tutulumu olmadan MB tutulan 4(%14.8) olgu mevcuttu. MB tutulumu olmayan 206 hastada ise aksiller metastaz vardı ($p<0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. MB tutulumlarının aksiller metastaz durumu ile ilişkisi

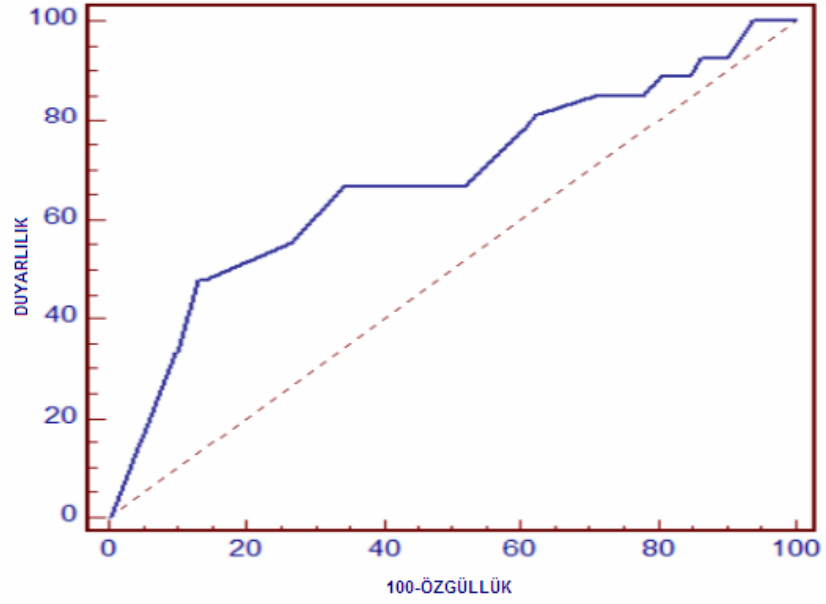
		MB tutulumu		Toplam
		Var(%)	Yok(%)	
Aksiller Metastaz	Var	23(85.2)	206(64.8)	229
	Yok	4(14.8)	112(35.2)	116
Toplam		27(100)	318(100)	345
$\chi^2=4.643$; $p=0.034$				

4.1.9. Lezyonların MB'na olan uzaklıkları

Tüm olgular lezyonun MB'na olan uzaklığı ile ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, MB tutulumunun artan mesafe ile birlikte azaldığı, mesafe ile MB tutulumu arasında ters orantılı bir ilişki olduğu görülmüştür. MB tutulumu olmayan lezyonların 44(%13.8) tanesi 10-19 mm arasında yerleşirken 154(%48.4) tanesi 40 mm veya daha uzakta yerleşmiştir. MB tutulumu olan 27 olgunun 13(%48.1) tanesinde lezyon yerleşimi 10-19 mm arasında idi ($p<0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. MB tutulumlarının lezyon-MB mesafesi ile ilişkisi

		MB tutulumu		Toplam
		Var(%)	Yok(%)	
MB'na Mesafe	10-19mm	13(48.1)	44(13.8)	57
	20-39mm	5(18.5)	120(37.7)	125
	40↑mm	9(33.3)	154(48.4)	163
Toplam		27(100)	318(100)	345
$\chi^2=21.471$; $p<0.001$				



Grafik 1. Lezyonun MB'na olan mesafesi ile ilgili ROC eğrisi

Yapılan ROC eğrisi analizi sonucu, lezyonun MB'na olan mesafesine ilişkin eşik değeri (cut-off) 15mm alındığında (EAA 0.678, %95GA 0.626-0.727 ($p<0.001$)), MB tutulumu olan hastaları olmayanlardan ayırmada, duyarlılık (sensitivity) %48,15 özgüllük (specificity) %86,79 olarak bulundu (Grafik 1) (Tablo 17).

Tablo 17. ROC analiz değerleri

MB'na mesafe (mm)	Duyarlılık	95% CI *	Özgüllük	95% CI
< 8	0,00	0,0 - 12,9	100,00	98,8 - 100,0
<=8	0,00	0,0 - 12,9	99,69	98,3 - 99,9
<=10	33,33	16,6 - 54,0	90,25	86,4 - 93,3
<=13	33,33	16,6 - 54,0	89,94	86,1 - 93,0
<=15	48,15	28,7 - 68,0	86,79	82,6 - 90,3
<=16	48,15	28,7 - 68,0	86,16	81,9 - 89,8
<=18	48,15	28,7 - 68,0	85,85	81,5 - 89,5
<=20	55,56	35,3 - 74,5	73,27	68,0 - 78,1
<=25	66,67	46,0 - 83,4	65,72	60,2 - 70,9
<=30	66,67	46,0 - 83,4	51,89	46,2 - 57,5
<=32	66,67	46,0 - 83,4	51,57	45,9 - 57,2
<=35	66,67	46,0 - 83,4	48,43	42,8 - 54,1
<=37	66,67	46,0 - 83,4	48,11	42,5 - 53,8
<=40	77,78	57,7 - 91,3	39,62	34,2 - 45,2
<=43	77,78	57,7 - 91,3	39,31	33,9 - 44,9
<=45	81,48	61,9 - 93,6	37,42	32,1 - 43,0
<=46	81,48	61,9 - 93,6	37,11	31,8 - 42,7
<=50	85,19	66,3 - 95,7	28,93	24,0 - 34,3
<=53	85,19	66,3 - 95,7	28,62	23,7 - 33,9
<=55	85,19	66,3 - 95,7	25,79	21,1 - 31,0
<=57	85,19	66,3 - 95,7	25,47	20,8 - 30,6
<=60	85,19	66,3 - 95,7	22,01	17,6 - 27,0
<=65	88,89	70,8 - 97,5	19,50	15,3 - 24,3
<=70	88,89	70,8 - 97,5	15,09	11,3 - 19,5
<=75	92,59	75,7 - 98,9	13,84	10,2 - 18,1
<=80	92,59	75,7 - 98,9	10,06	7,0 - 13,9
<=85	92,59	75,7 - 98,9	9,75	6,7 - 13,6
<=90	100,00	87,1 - 100,0	6,29	3,9 - 9,5
<=95	100,00	87,1 - 100,0	5,35	3,1 - 8,4
<=100	100,00	87,1 - 100,0	2,20	0,9 - 4,5
<=110	100,00	87,1 - 100,0	1,26	0,4 - 3,2
<=120	100,00	87,1 - 100,0	0,63	0,1 - 2,3
<=130	100,00	87,1 - 100,0	0,31	0,1 - 1,7
<=150	100,00	87,1 - 100,0	0,00	0,0 - 1,2

*Confidence Interval-Güven Aralığı

4.1.10. Lezyon yerleşim yeri ile MB tutulum arasındaki ilişki

Lezyon yerleşiminin MB tutulumu ile olan ilişkisi incelendiğinde, 172(%49.8) lezyonun üst dış kadranda yerleştiğı ve bunların da 12(%44.4) tanesinde MB tutulumu olduğu görülmüştür. İkinci sıklıkta yerleşim yeri olan alt dış kadranda ise 44(%12.75) olguda sadece 1(%3.7) adet tutulum izlenmiştir. ÜDK ve ÜİK bileşkesinde yerleşen 35(%10.1) lezyonun 6(%17.1)'sında MB tutulumu mevcuttur ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. MB tutulumlarının lezyon yerleşim yerleri ile ilişkisi

Yerleşim Yeri	MB Tutulumu		Toplam
	Var(%)	Yok(%)	
ÜDK	12(44.4)	160(50.3)	172
ADK	1(3.7)	43(13.5)	44
ÜİK	2(7.4)	32(10.1)	34
AİK	1(3.7)	12(3.8)	13
ÜDK-ÜİK	6(22.2)	29(9.1)	35
ADK-AİK	2(7.4)	13(4.1)	15
ÜİK-AİK	1(3.7)	6(1.9)	7
ÜDK-ADK	2(7.4)	23(7.2)	25
Toplam	27(100)	318(100)	345
$\chi^2=7.480$; $p=0.363$			

Ayrıca lezyon yerleşimleri iç ve dış yarı olarak da sınıflandırılmış ancak kadran bileşim yerindeki lezyonlar hariç tutularak ki-kare testleri uygulanmıştır. İç ve dış yarı yerleşimli 263 hastada yapılan analizler sonucunda lezyonun iç veya dış yarıda yerleşmesi ile meme başı tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (Fisher kesin ki-kare analizi) ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. İç ve dış yarıda yerleşmiş lezyonların MB tutulumu ile ilişkisi

Yerleşim Yeri	MB Tutulumu		Toplam
	Var	Yok	
Dış yarı	13	203	216
İç yarı	3	44	47
Toplam	16	247	263
P=0.999			

Ayrıca iç ve dış yarıda yerleşmiş lezyonların aksillaya olan metastazları da ki-kare testleri ile analiz edilmiştir. Ancak bu yerleşim yerlerinin aksillaya metastaz yapma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkı olmadığı bulunmuştur (Yates ki-kare analizi) ($\chi^2=0.001$, $p=0.999$) (Tablo 20).

Tablo 20. İç ve dış yarıda yerleşmiş lezyonların aksilla metastazı ile ilişkisi

Yerleşim Yeri	Aksilla Metastazı		Toplam
	Var	Yok	
Dış yarı	142	74	216
İç yarı	31	16	47
Toplam	173	90	263
$\chi^2=0.001$; $p=0.999$			

Tek değişkenli ikili lojistik regresyon analizine (univariate binary logistic regression) (UBLR) göre aksilla metastazı (OR=3,126 [1,055-9,265]; $p=0,040$) ve lezyonun MB'na mesafesi (OR=0,141 [0,048-0,418]; $p<0,001$) anlamlı risk faktörü olarak bulundu. Bu iki risk faktöründen hangisinin daha önemli olduğunu bulmak için yapılan çoklu ikili lojistik regresyon (multiple binary logistic regression) (MBLR) analizine göre en anlamlı değişken “lezyonun MB'na olan mesafesi” olarak bulundu (Tablo 21).

4.2. Tek Değişkenli İkili Lojistik Regresyon (Univariate Binary Logistic Regression) (UBLR) Analiz Sonuçları

İnvaziv lobuler tipte tümörü olanların, invaziv duktal karsinomu olanlara göre MB tutulumu riski 1.47 kat daha fazladır ($p>0.05$).

Tümör boyutu 50mm ve üzerinde olanların MB tutulum riski 0-19mm olanlara göre 1.30 kat ($p>0.05$) ve 20-49mm olanlara göre ise 1.44 kat daha fazladır ($p>0.05$).

ÖR mevcudiyeti incelendiğinde, negatif olanlarda MB tutulumu pozitif olanlara göre 1.33 kat daha fazla idi ($p>0.05$).

Lenfovasküler invazyon durumuna göre inceleme yapıldığında, invazyon olanlarda MB tutulumu, olmayanlara göre 1.92 kat daha fazla görülmüştür ($p>0.05$).

Aksilla metastazı olanların MB tutulumu olma riski, olmayanlara göre 3.13 kat daha fazladır ($p=0.040$).

Tümör-MB mesafesi 10-19mm olanların MB tutulma riski 20-39mm olanlara göre 7.14 kat ($p<0.001$), 40mm ve üzeri olanlara göre 5 kat ($p<0.001$) daha fazladır.

Tablo 21. UBLR ve MBLR analizleri

DEĞİŞKEN		UBLR			MBLR		
		OR*	(%95)** CI	P	OR	(%95) CI	P
Yaş		1.02	(0.99 – 1.05)	0.196	1.03	(0.99 – 1.06)	0.072
Tümör tipi	İDK	1.00	-	-	1.00	-	-
	İLK	1.47	(0.41 – 5.23)	0.553	1.09	(0.27 – 4.42)	0.902
Tümör boyutu	0-19 mm	1.00	-	-	1.00	-	-
	20-49 mm	0.90	(0.28 – 2.85)	0.856	0.88	(0.25 – 3.07)	0.842
	50↑mm	1.30	(0.38 – 4.45)	0.675	0.77	(0.20 – 2.94)	0.701
C-erbB2	Yok	1.00	-	-	1.00	-	-
	Var	0.86	(0.39 – 1.92)	0.718	0.77	(0.32 – 1.84)	0.558
ÖR	Yok	1.00	-	-	1.00	-	-
	Var	0.75	(0.34 – 1.67)	0.478	0.66	(0.26 – 1.69)	0.383
PR	Yok	1.00	-	-	1.00	-	-
	Var	0.91	(0.38 – 2.15)	0.828	1.17	(0.44 – 3.10)	0.760
Lenfovasküler invazyon	Yok	1.00	-	-	1.00	-	-
	Var	1.92	(0.85 – 4.29)	0.115	1.84	(0.74 – 4.55)	0.189
Aksilla metastazı	Yok	1.00	-	-	1.00	-	-
	Var	3.13	(1.06 – 9.27)	0.040	2.75	(0.85 – 8.87)	0.091
MB'na uzaklık	10-19 mm	1.00	-	-	1.00	-	-
	20-39 mm	0.14	(0.05 – 0.42)	<0.001	0.14	(0.04 – 0.44)	<0.001
	40↑mm	0.20	(0.08 – 0.49)	<0.001	0.23	(0.08 – 0.63)	<0.001

* Odds Ratio

** %95 güven aralıklarını göstermekte

4.3. Çoklu İkili Lojistik Regresyon (Multiple Binary Logistic Regression) (MBLR) Analiz Sonuçları

Histolojik evre incelemesinde evre 1 lezyonların hiçbirinde MB tutulumu yoktu, dolayısı ile binary lojistik regresyon analizi yapılamadı.

C-erbB2 durumu incelendiğinde, negatif olanlarda MB tutulumu pozitif olanlara göre 1.30 kat daha fazla idi ($p>0.05$).

ÖR mevcudiyeti incelendiğinde, negatif olanlarda MB tutulumu pozitif olanlara göre 1.52 kat fazla idi ($p>0.05$).

Lenfovasküler invazyon durumuna göre inceleme yapıldığında, invazyon olanlarda MB tutulumu, olmayanlara göre 1.84 kat daha fazla görülmüştür ($p>0.05$).

Aksilla metastazı olanların MB tutulumu olma riski, olmayanlara göre 2.75 kat daha fazladır ($p=0.091$).

Tümör-MB mesafesi 10-19mm olanların MB tutulma riski 20-39mm olanlara göre 7.14 kat ($p<0.001$), 40mm ve üzeri olanlara göre 4.34 kat ($p<0.001$) daha fazladır.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri görülme sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte, genel olarak tüm toplumlarda kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Özellikle gelişmiş ülkelerde meme kanseri kadınlarda en sık görülen (%31) ve en sık ölüm nedenleri arasında olan kanserdir (%15) (1).

Gelişmekte olan ülkelerde de meme kanseri büyük bir hızla artmaktadır, Çin’de bir yılda meme kanseri görülme sıklığındaki artış %3-4’ü bulmaktadır (2). Türkiye’de ise görülme oranı, ülkenin batı bölümlerinde 50/100000 iken, doğu bölgelerinde 20/100000’dir (108). Bu artış hızı ve sıklık neden meme kanserinin bu kadar önem kazandığını göstermektedir. Bunun sonucu olarak, meme kanserinin etyolojisi, erken tanısı, tedavisi, genetik alt yapısı, tedavi sonrası komplikasyonları, bu komplikasyonları azaltmaya ve tedavi etmeye yönelik olarak çok sayıda araştırma yapılmaktadır.

Meme kanserinin tedavi yöntemlerinin başında cerrahi gelir. Meme kanseri tedavisi için son yıllarda MKC girişimlere doğru bir yöneliş vardır. Bunda, radikal cerrahi tedavilerin hastalar tarafından kolay tolere edilememesi, hastaların tercihi, iyi bir kozmetik elde edilebilmesi, sistemik tedavideki gelişmeler, erken tanı imkanlarının artışı ile daha erken evrede meme kanserinin saptanabilmesi rol oynamaktadır. Bütün bunların yanı sıra meme kanserinin biyolojik davranış biçiminin öğrenilmesi, radikal cerrahi girişimlerin hastanın prognozunu olumlu yönde etkilemeyeceği görüşünün ortaya atılmasına neden olmuştur. Günümüzde Evre 1 ve 2 meme kanserlerinde yerel ve bölgesel kontrolün MKC tedavi ile sağlanabileceği anlaşılmıştır. Radikal cerrahi

tedavi yöntemlerinden MKC yöntemlerine geçiş öncelikle pek çok klinik gözleme, klinik çalışmaların sonuçlarına ve tümör biyolojisinde değişen görüşlere bağlı olarak gelişmiştir. Meme kanseri olan tüm kadınların yarısından fazlasına MKC uygulanmaktadır (3,109)

Kozmetik kaygılar nedeni ile meme cerrahisi planlanan hastalarda, meme rekonstrüksiyonu uygulanması amacıyla DKM uygulaması da son zamanlarda sıkça kullanılmaktadır. Kadınların %90'a yakını mastektomi sonrası MB ve meme rekonstrüksiyonunu tercih etmektedir (4). Bu durum MAK'nin kozmetik önemini ortaya koymaktadır ve MBKM'nin hasta memnuniyetini daha fazla artırabileceğini düşündürmektedir (5,6). MBKM'nin kozmetik sonuçları ikincil meme rekonstrüksiyonundan çok daha iyidir. MAK'nin korunması ise meme kanseri tedavisindeki en uygun kozmetik sonuçtur. DKM'lerde NAK, nüks kaynağı olabilecek gizli tümör hücreleri içerebileceği düşünüldüğünden eksize edilir. Bu durumda MB-areola rekonstrüksiyonu isteniyorsa ayrı bir cerrahi girişim gerekir (110,111).

MB, memenin odak noktasıdır ve kadınlar meme rekonstrüksiyonunun tam olması için MB rekonstrüksiyonu da talep etmektedir (7). Cerrahlar tarafından dile getirilen iki büyük kaygı, MB'nın tümör ile okült tutulum riski ve mastektomi sırasında kan akımındaki hasara bağlı olarak MB canlılığının kaybedilmesi olasılığıdır (112,113).

MB korunursa okült kanser riski nedir? Bizde bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Dış merkezlerde yapılmış MAK korunmasına yönelik benzer çalışmalar mevcuttur. Bu araştırmalarda MAK'nin korunduğu mastektomi için yineleme ve komplikasyon oranları, DKM ve standart meme kanseri tedavileri ile benzer bulunmuştur (8). Takip verilerine dayalı meme koruyucu cerrahi (MKC) serileri iyi seçilmiş hastalarda MB'nda yinelemenin seyrek bir problem olduğunu ifade etmektedir (5,114,115).

Bu çalışmadaki parametrelerle ilgili bulunan sonuçlarla dış merkezli çalışmalarda elde edilen sonuçları karşılaştırdığımızda genelde benzer sonuçlarla karşılaşırız.

MB'nın tutulumunu incelemek için laboratuvarlarda değişik kesit yöntemleri kullanılır. En çok kullanılan yöntemler sagittal ve koronal kesit yöntemleridir. Sagittal kesitlerde MB'nın uzun eksen boyunca, koronal kesitlerde ise transvers düzlemde kesiler yapılmaktadır. Bu çalışmada genelde 1 adet sagittal kesit alınarak

MB tutulumu değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tabloda değişik çalışma gruplarının olgu sayısı, MB tutulum oranları ve kullanılan kesit yöntemleri tarih sırası ile verilmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. MB tutulumu ile ilgili değişik grupların çalışmaları

Grub	Yıl	Olgu sayısı (n)	MB tutulum oranı (%)	Kesit	Kesit sayısı
Smith ve ark.	1976	541	12.2	Sagittal	2-3
Parry ve ark.	1977	200	8	Sagittal	çok sayıda
Lagios ve ark.	1979	149	30.2	Belli değil	çok sayıda
Wertheim ve Ozzello	1980	1000	23.4	Kor-sag.	5↑
Andersen ve ark.	1981	40	50	Koronal	14
Quinn ve Barlow	1981	44	25	Koronal	14
Morimoto ve ark.	1985	141	31	Koronal	5
Kissin ve Kark	1987	100	16	Sagittal	2
Menon ve van Geel	1989	33	58	Koronal	9
Santini ve ark.	1989	1240	8	Koronal	çok sayıda
Suehiro ve ark.	1989	65	37	Koronal	5
Verma ve ark.	1997	26	0	Koronal	4
Vyas ve ark.	1998	140	16	Sagittal	6-8
Laronga ve ark.	1999	286	5.6	Sagittal	1 ve ↑
Simmons ve ark.	2002	217	10.6	Koronal	3 mm aralıkla
Afifi ve El-Hindawy	2004	414	6.3	Sagittal	3
Vlajcic ve ark.	2005	108	23.3	Koronal	2
Rusby ve ark.	2008	130	26.4	Koronal	3 mm aralıkla
Bu çalışmada	2011	345	7.8	Sagittal	2

Birçok çalışmada meme kanseri olan hastalarda MB tutulum sıklığı incelenmiştir. Serilerin büyük kısmı geriye dönüktür ve bunlardaki çalışma popülasyonları heterojendir ve farklı değerlendirme yöntemleri kullanılmıştır; bu çalışmalarda MB tutulum oranları %0 ila %58 arasında değişmektedir (116-134). Bu tutulum oranlarındaki farklılık bazı sebeplerden kaynaklanıyor olabilir. Bunlardan birisi serideki olgu sayılarıdır. Yüz hastadan küçük seriler çıkarıldığında aralık %5.6-31 olarak daralmaktadır.

Diğer bir sebep kesit çeşidi ve kesit sayısı olabilir. Kesit sayısı arttıkça okült tutulumların yakalanma şansı da arttığı için tutulum oranları daha yüksek çıkmaktadır. MB tutulum oranı %58 olarak bildirilen Menon ve van Geel'in yaptıkları çalışmada klinik olarak 4'ünde MB tutulumu olan 33 hasta incelenmiş ve 12mm'lik MB-aerola örneğinden 9 koronal kesit alınmış ve 12 hastada (%36) okült MB tutulumu gözlenmiştir (121).

Bu çalışmada araştırılan 345 meme kanserli hastanın 27(%7.8)'sinde MB tutulmuş idi. Bu oranların düşük olma sebebi inceleme yapılan laboratuvarında MB'ndan genellikle iki sagittal kesit alınması olabilir. Ancak geriye dönük bir çalışma yapıldığı için kesit sayısını artırma imkanı olmamıştır. İleriye dönük yapılacak bir çalışmada koronal düzlemde ve daha fazla sayıda yapılacak kesitlerle bu tutulum oranları daha yüksek çıkabilecektir.

Lagios ve ark. 149 olguluk bir çalışmada MB gizli tutulumunu %30.2 bulmuşlardır. Risk faktörleri olarak da tümör çapının 2 cm üzerinde olması, kötü differansiyasyon ve pozitif aksillar lenf nodu tutulumu olarak belirlemişlerdir (116).

NSABP B-04 çalışmasında 967 olgu MB tutulumu açısından incelenmiş ve MB tutulumu %11.1 bulunmuştur. Risk faktörleri olarak da tümör çapının 4.1cm'den büyük olması, tümörün MB altında yerleşmesi ve 4'ten fazla aksillar lenf nodu tutulumu olarak bildirmişlerdir (135).

Laronga ve ark. 286 olguluk bir seride MB tutulumunu %5.6 olarak bulmuşlar ve risk faktörlerini subareolar yerleşim, çok merkezli olma ve aksiller lenf nodu tutulumu olarak belirlemişlerdir. Tümör boyutu, histolojik evre ve tümör tipinin riski etkilemediğini tespit etmişlerdir (136).

Morimoto ve ark. 141 olguluk çalışmalarında MB tutulumunu % 31 ve risk faktörünü de lezyonun MB'na olan mesafesinin 4 cm'den yakın olması olarak bulmuşlardır (117).

Santini ve ark. ise 1240 olguluk büyük bir seride MB tutulumunu %8 ve risk faktörünü ise lezyon boyutu olarak bulmuşlardır (118).

J. E. Rusby ve arkadaşlarının prospektif yaptıkları 130 olguluk bir çalışmada MB örneklerini 3'er mm'lik aralıklarla kesitlere ayırmışlar ve 32 olguda (%26.4) MB tutulumu bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada tekli değişken analizlerinde lezyonun

çapı ve MB'ndan uzaklığı MB tutulumunda anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$ ve $p=0,014$) (120).

Verma ve arkadaşlarının sıklıkla alıntı yapılan serisinde, lezyonun MB'ndan 2,5 cm'den daha uzak olduğu olgular çıkarılarak 26 olgu incelenmiş ve olguların hiç birinde MB tutulumu saptanmamıştır (122).

Meme başı tutulumu ile tümör histolojik tipi arasındaki ilişki MD Anderson Kanseri Merkezinde Laronga ve ark.'ın yaptığı 286 olguyu içeren çalışmalarında da değerlendirilmiş ve tümör histolojik tipinin tutulum riskini etkilemediği sonucuna varılmıştır (136).

Bu çalışmada memede gelişen maligniteler histolojik olarak İDK, İLK ve meme dokusu haricinde bağ doku kaynaklı maligniteler olarak sınıflandırıldı. Yapılan bu çalışmada da tümör histolojik tipleri ile MB tutulumu arasında istatistiksel bakımdan herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Bazı çalışmalar MB tutulumu ile invaziv tümörün patolojik çapı arasında bir ilişki bildirirken (123-125), bazılarında böyle bir ilişki bildirilmemiştir (136). Lagios ve arkadaşlarının çalışmalarında MB tutulumu ile tümör çapının 2cm üzerinde olması arasında bir ilişki bulunmuştur (116). NSABP B-04 çalışmasında ise tümör çapının 4.1cm'den büyük olması MB tutulumu ile ilintili bulunmuştur (135).

Bu çalışmada ise tümör boyutunun MB tutulumu ile olan ilintisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, bu çalışmada hastaların önemli bir kısmının ilk ameliyatının dış merkezde yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu hastalardaki lezyonun boyutu ameliyat öncesi yapılan meme US, mammografi veya meme MRG gibi radyolojik raporlar incelenerek tespit edilmiştir. Ayrıca radyolojik tümör boyutu ile patolojik tümör boyutu tümör dışı tepkisel doku değişikliklerinin radyolojik olarak ayrılamamasına bağlı olarak farklı olabilir. Geriye dönük yapılan araştırmaların bir genel eksiği olan bu durum radyolojik ölçümlerle kısmen kapatılmaya çalışılmışsa da, sonuçlar etkilenmiş olabilir.

Malign tutulum görülme sıklığını bildiren bir dizi yayında MBKM için hasta seçimine rehberlik etmesi amacıyla MB tutulumu ile ilişkili birtakım özellikler tanımlanmıştır. Bu özelliklerden birisi de lezyonun MB'na olan mesafesidir (119,124,125,136). Lezyonun MB'na olan mesafesi literatür çalışmalarında genelde anlamlı bir parametre olarak bulunmuştur.

Morimoto ve ark. MB tutulumu açısından risk faktörlerinden birisinin lezyonun MB'na olan uzaklığının 4cm'den küçük olmasını belirlemişler ve 4cm'den daha uzakta MB tutulumu olmadığını bulmuşlardır (117).

Vlajcic ve ark. ise tümör boyutunun 2,5cm'den küçük ve MB ile mesafesinin 4cm'den fazla olduğu durumlarda MAK'nin güvenli olarak korunabileceğini bildirmiştir (119).

Bu çalışmada da MB tutulumunun lezyonun MB'na olan uzaklığı ile ilişkisi değerlendirildiğinde, MB tutulumunun artan mesafe ile birlikte azaldığı görülmüştür ($p<0.05$). UBLR analizine göre lezyonun MB'na olan mesafesi ($OR=0,141$ [GA 0,048-0,418]; $p<0,001$) anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu. MBLR analizine göre de en anlamlı değişken "lezyonun MB'na olan mesafesi" idi .

Lezyonun MB'na olan mesafesi için eşik değerinin (Cut-off) bulunmasında ROC eğrisi analizi kullanıldı. Yapılan ROC eğrisi analizi sonucu, lezyonun MB'na olan mesafesine ilişkin eşik değeri 15 mm alındığında (EAA 0.678, %95GA 0.626-0.727 ($p<0.001$), MB tutulumu olan hastaları olmayanlardan ayırmada duyarlılık (sensitivity) %48,15, özgüllük (specificity) %86,79 olarak bulundu.

Lezyonun MB'na olan mesafesi 10-19 mm olan hastalarda, 20 mm ve üzeri mesafede olanlara göre tutulum ortalama 5-7 kat daha fazla olmaktadır.

Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmaların önemli bir kısmında MB-tümör aralığı MB tutulumunu etkileyen bir etken olarak belirlenmiştir. Yine çalışmaların bir kısmında eşik değer 4cm olarak belirlenmiş ve bu aralıktan daha uzak yerleşimlerde MB tutulumunun olmadığı saptanmıştır (117,119,122).

Bu geriye dönük araştırmada da 4cm'den uzak tümör yerleşimlerinin MB tutulumu için risk oluşturmadığı belirlenmiştir. Ancak çalışmamızda 2cm'den daha yakın tümörlerde MB tutulum oranının 7 kat arttığı ve eşik değerin 2cm olduğu belirlenmiştir. Bu areola altı tümörlerde MB tutulumu açısından çok yüksek risk olduğu ve bu bölgede yerleşen tümörlerde MBKC girişimlerden kaçınılması gerektiği sonucunu ortaya koyar.

Santini ve ark. gizli MAK tutulumunun direkt olarak tümör boyutu ile ilişkili olduğunu ancak tümör tipi veya invazyon varlığı ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Veriler MB ve aerola tutulumu arasında ayırım yapmamaktadır (118).

Bu çalışmada invaziv olmayan karsinomlar çalışmaya dahil edilmemiştir. İnvaziv karsinomlarla da MB tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Lagios ve ark. tarafından MB tutulumunun sıklığı için yapılan çalışmada tespit ettikleri risk faktörlerinden birisi de histolojik kötü differansiyasyon olarak bildirilmiştir.

MD Anderson Kanseri Merkezinde 286 mastektomi örneği gizli MAK tutulumu açısından incelenmiştir. Örneklerin %5,6'sında MAK'de gizli tümör tespit edilmiştir. Bu koşullarda tümör boyutu, histolojik evre ve histolojik tipin riski etkilemediği bildirilmiştir (136).

Bu çalışmada, histolojik evre 1 olan hiçbir olguda MB tutulumu olmamıştır ve histolojik evre attıkça MB tutulumu da artmıştır ancak istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Wang SY ve ark.'nın 68 meme kanserli olguyu içeren çalışmalarında C-erbB2 mevcudiyeti ile MB tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($p<0.01$) bulmuşlar, ancak ER ve PR ile tutulum arasında böyle ilişki ($p>0.05$) tespit edememişlerdir (137).

Weidong Li ve ark.'nın geriye dönük olarak yaptıkları 2323 mastektomi spesmenini içeren çalışmalarında; UBLR analizlerinde C-erbB2, ER ve PR mevcudiyeti ile MB tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ancak MBLR analizlerinde ise C-erbB2 ile anlamlı, ER ve PR ile anlamsız bir ilişki bulunmuştur (138).

Bu çalışmada ise tümörde C-erbB2, ER ve PR mevcudiyeti ile MB tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Fisher ve ark. kanserin deriyi invaze ettiği durumlarda MAK'nin altında tümör bulunma olasılığının yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu olasılık tümör $\geq 4,1$ cm olduğunda ve lenfovasküler veya perinöral invazyon varlığında da yüksektir (135).

Çalışmamızda lenfovasküler invazyon durumu ile MB tutulumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Malign MB tutulum görülme sıklığını bildiren bir dizi yayında MBKM için hasta seçimine rehberlik etmesi amacı ile bu tür bir tutulum ile ilişkili özellikler de tanımlanmıştır. Bu özellikler tümör boyutu, lezyonun MB'ndan uzaklığı, çok odaklılık ve aksiller lenf nodlarında tutulumdur (119,124,125,136).

Lagios ve ark. MB tutulumunun sıklığı için yaptıkları çalışma sonucunda risk faktörü olarak histolojik differansiyasyonun kötü olması yanında aksiller lenf nodlarının metastatik tutulumunun da etkili olduğunu bildirmişlerdir (116).

MD Anderson Kanser Merkezinde 286 mastektomi örneğinin gizli MAK tutulumu açısından incelenmesi sonucunda örneklerin %5,6'sında MAK'de gizli tümör tespit edilmiştir. Aynı zamanda aksiller lenf nodu tutulumunun da MAK tutulum riskini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (136).

Bu çalışmada MB tutulumu olan 27 hastanın 23(%85.2)'ünde aksiller metastaz mevcuttu. Yapılan ki-kare testlerinde MB tutulumu ile aksilla metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). UBLR analizine göre aksilla metastazı ($OR=3,126$ [$1,055-9,265$]; $p=0,040$) anlamlı risk faktörü olarak bulundu. Aksilla metastazı olanlarda MB tutulumu 3 kat fazla idi, ancak yapılan MBLR analizine göre MB tutulumu ile aksiller metastaz arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır ($p=0.091$). Günümüzde yaygın kullanılan SLB ve lenfatik haritalama yöntemi olarak areola altına madde enjeksiyonu, memenin lenfatik drenajının özel ve aksilla yönünde olduğunun anlaşılması, meme başı ile aksilla arasındaki bu akım ilişkisinin MB tutulumuyla aksilla arasındaki bağlantıyı daha ayrıntılı ve ileri dönük çalışmalarla değerlendirmek gerektiğini de ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri, tüm toplumlarda kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme sebep olan malignitelerin başında gelmektedir. Ayrıca, meme kanseri görülme sıklığı özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere hızla artmaktadır. Bunda erken tanı imkanlarının artması ve kullanımının yaygınlaşmasının önemli katkısı vardır. Sonuçta meme kanserleri daha erken yaşlarda ve daha erken evrede saptanabilmektedir. Bu durum tedavide optimal sonuçlara ulaşmak için yeni arayışları beraberinde getirmektedir.

Meme kanserinde tedavi yöntemlerinin en önemlisi cerrahi tedavidir. Yapılan birçok araştırma sonucunda erken evre meme kanserlerinde radikal cerrahi yöntemler ile MKC yaklaşımlar arasında prognoz açısından önemli bir fark olmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca radikal cerrahi tedavilerin hastalar tarafından kolay tolere edilememesi, hastaların tercihi, iyi bir kozmetik elde edilebilmesi, sistemik tedavideki gelişmeler, erken tanı imkanlarının artışı ile daha erken evrede meme kanserinin saptanabilmesi nedeniyle MKC daha tercih edilir bir yöntem haline gelmiştir.

Yine kozmetik kaygılar nedeni ile meme cerrahisi planlanan hastalarda, meme rekonstrüksiyonu uygulanması amacıyla DKM uygulaması da son zamanlarda sıkça kullanılmaktadır. DKM'lerde nüks kaynağı olabileceği endişesi ile MAK eksiye edilir. Ancak MB korunması meme cerrahisinde ulaşılmak istenilen optimal kozmetik sonuçtur. MB-areola rekonstrüksiyonu planlanacaksa bu da ayrı bir cerrahi girişimi gerektirir.

Cerrahi tedavide geline bu aşamada acaba meme başı korunursa okült kanser gelişme riski nedir? Bu soruya yanıt aramak amacıyla geriye dönük olarak bu çalışma gerçekleştirildi.

Bu çalışmada araştırılan risk parametrelerinden “lezyonun meme başına olan mesafesi” ve “aksillaya metastaz durumu” istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu. Tümörün boyutu anlamsız olarak değerlendirildi. Ancak boyut tesbiti bazı hastalarda radyolojik olarak yapıldı. Bundan dolayı da radyolojik tümör boyutu ile patolojik tümör boyutu tümör dışı tepkisel doku değişikliklerinin radyolojik olarak ayırlamamasına bağlı olarak farklı olabilir. Geriye dönük yapılan araştırmaların bir genel eksiği olan bu durum sonuçları etkilemiş olabilir.

Bu çalışmada meme başına 2cm’den daha yakın yerleşimli tümörlerde MB tutulum oranının 7 kat arttığı ve eşik değerin 2cm olduğu belirlenmiştir. Bu areola altı tümörlerde MB tutulumu açısından çok yüksek risk olduğu ve bu bölgede yerleşen tümörlerde MBKC girişimlerden kaçınılması gerektiği sonucunu ortaya koyar.

Yine bu çalışmada aksilla metastazı olanlarda MB tutulumu yaklaşık 3 kat fazla idi. Günümüzde yaygın kullanılan SLNB ve lenfatik haritalama yöntemi olarak areola altına madde enjeksiyonu, memenin lenfatik drenajının özel ve aksilla yönünde olduğunun anlaşılması, meme başı ile aksilla arasındaki bu akım ilişkisinin MB tutulumuyla aksilla arasındaki bağlantıyı daha ayrıntılı ve ileri dönük çalışmalarla değerlendirmek gerektiğini de ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, aksilla metastazının mevcut olduğu ve lezyon yerleşiminin MB’na 2cm’den daha yakın olduğu meme kanserli hastalarda DKM yapılacaksa MB korunmamalıdır. Aksilla tutulumu olmayan ve lezyonun MB’na olan mesafesi 2cm’den fazla olan meme kanserli hastalarda, hastanın da onayı alınarak, yapılacak DKM’de MB korunulabilir gibi görünmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Wand E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. (2006): Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 56:106-130.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005): Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74-108.
3. Morrow M, Bucci C, Rademaker A. Medical contraindications are not a major factor in the under utilization of breast conserving therapy. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 269-274.
4. Jabor MA, Shayani P, Collins DR JR, Karas T, Cohen BE. Nipple-areola reconstruction: satisfaction and clinical determinants. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 457-463).
5. Gerber B, Krause A, Reimer T, Muller H, Kuchenmeister I, Makovitzky J et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003; 238: 120-127.
6. Nahabedian MY, Tsangaris TN. Breast reconstruction following subcutaneous mastectomy for cancer: a critical appraisal of the nipple-areola complex. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 1083-1090.
7. Wellisch DK, Schain WS, Noone RB, Little JW III. The psychological contribution of nipple addition in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80: 699-704.
8. Kim HJ, Park EH, Lim WS et al. Nipple Areola Skin-Sparing Mastectomy With Immediate Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous Flap Reconstruction is an Oncologically Safe Procedure *Ann Surg* 2010; 251:493-498.
9. Kalaycı G. "Genel Cerrahi Cilt-1" 2002;41:533-630.
10. Sayek İ. "Temel Cerrahi" 2004 ; 75:895-897.
11. Ross MH, Romrell LJ. Histology. A text and atlas. Baltimore: Williams and Wilkins,1989; 230-247.
12. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. Diseases of the breast. 3th Ed., London: Saunders Co, 1986:1-46.
13. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *J Surg Oncol* 1977;9:71-85.

14. Can G. "Meme Anatomi ve Fizyoloji Meme Kanseri Epidemiyoloji, Etiyoloji, Risk Faktörleri" İstanbul, 2002; 120-135.
15. Massopust LC, Gardner WD. Infared photographic studies of the superficial thoracic veins in the female. Surg Gynec Obst 1950;91:717.
16. Romrell LI, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, Eds. The breast-Comprehensive management of benign and malignant diseases. 2nd Ed. London: Saunders Co, 1998:19-37.
17. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic processes. Ann Int Med 1942:16-38.
18. Hultborn KA, Larsen KG, Raghunath I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. Acta Radiol 1955;43:52.
19. İglehart, J.D. : The Breast. Textbook of Surgery, 15. Edition, (Eds) Sabiston, D.C., W.B. Saunders Company, Philadelphia 1997, 555-598.
20. Harris, J.R., Morrow, M., Lippman, M.E., Hellman, S. : Diseases of the Breast, New York, Lippincott-Raven Publishers 1996, 457-460, 487-584.
21. Gafney, E.V. : Relationship Between Low Estrogen Reseptor Values and Other Prognostic Factors in Primary Breast Tumors, Surgery 1995; 117 : 241-246.
22. Hartmann, A., Blaszyk, H., Saitoh, S. : High Frequency of p53 Gene Mutations in Primary Breast Cancers in Japanese Woman, a Low Incidence Population, Br.J. Cancer 1996; 73: 896-901.
23. Sayek İ. "Temel Cerrahi" 2004 ; 78: 932-941.
24. Silverstein MJ, Woo J. Ductal Carcinoma In Situ. Diagnostic ve Therapeutic Controversies. In The Breast. Bland IK, Copeland ME. (ed) Elsevier Saunders 2004; pp. 985-1018.
25. Barnes NLP, Bundred NJ. Treatment of ductal carcinoma in situ. In Breast Surgery. Dixon JM. 3. (ed) Elsevier Saunders 2006; pp. 147-166.
26. Schwartz GF. Treatment of In Situ Breast Cancer. In Breast Cancer. 2. Ed Roses D. (ed) ElsevierInc. 2005; pp. 383-399.
27. Schwatz GF. Biology and Management of Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. In The Breast. Bland IK, Copeland ME. (eds) Elsevier Saunders. 2004; pp. 977-983.

28. Anderson BO, Li CI, Rinn KJ et al. Clinical management of lobular carcinoma In Situ. In advanced therapy of Breast Diseases 2.ed. Singletary SE, Robb GI, Hortabagyi GN. 2004; (eds) BC Decker Inc. 2004; pp.269-280.
29. Falkenberry SS, Cady B, Chung MA. Management of Ductal Carcinoma In Situ. In manuel of breast diseases. Jatoi I. (ed) Lippincott Williams & Wilkins. 2002; pp. 271-288.
30. Lagios MD. Ductal Carcinoma In Situ, Pathology and Treatment. Surg. Clin. North Am.1990; 70:4, 853-883.
31. Hwang ES, Esserman LJ. Management of Ductal Carcinoma In Situ. Surg. Clin. North Am. 1999; 79:5 1007-1029.
32. Bane AL, Tjan S, Parkes RK et al. Invasive lobüler carcinoma:to grade or not to grade. Mod Pathol 2005; 18: 621-628.
33. Carter D. Interpretation of Breast Biyopsies. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott, 2002; pp. 246-298.
34. Ellis IO, Pinder SE, Lee AHS et al. Tumors of the breast. In: Diagnostic Histopathology of Tumors. Fletcher CDM (ed). Second edition. London: Churchill Livingstone, 2000; pp. 865-930.
35. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, et al. Invasive breast carcinoma. In: Pathology and Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tavassoli FA, Devilee P (eds). Lyon: IARC Pres, 2003; pp. 13-59.
36. Haris GC, Pinder SE, O'Malley FP. Invasive carcinoma: special types. In: Breast Pathology. O'Malley FP, Pinder SE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006; pp. 201-223.
37. Lester SC. The Breast. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Sixth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; pp. 1119-1154.
38. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T et al. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. Br J Surg 2001; 88:860-864.
39. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth edition. Edinburg: Mosby, 2004; pp. 1764-1876.
40. Weidner N. Breast. In: Modern Surgical Pathology. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM (eds). First edition. Philadelphia: Saunders, 2003; 539- 628.

41. Gonzales MA, Pinder SE. Invasive carcinoma: other histologic prognostic factors size, vascular invasion and prognostic index. In: Breast Pathology. O'Malley FP, Pinder SE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006; pp. 235-240.
42. Ellis IO, Elston CW. Histologic grade. In: Breast Pathology. O'Malley FP, Pinder SE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006; pp. 225-233.
43. Rosen PP. Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; pp. 275-293.
44. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Second edition. Stamford: Appleton-Lange, 1999; pp. 481-570.
45. Zekioğlu O, Erhan Y, Ciris M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2004; 44:18-23.
46. Schnitt SJ, Milis RR, Hanby AM et al. The Breast. In: Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. Mills SE (ed). Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004; pp. 323-395.
47. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1650-1656.
48. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: Bears OH, et al, Eds. Manual for Staging of Cancer, Philadelphia: Lippincott JB, 1992; 255-263.
49. Dixon YJ, Greco M. Consensus document on staging for breast cancer. *Breast* 1994; 3:238.
50. Harris JR. Staging of breast carcinoma. In: Harris JR, et al. Eds. Breast Diseases. Philadelphia: Lippincott Co, 1996; 243-252.
51. Harris JR, Handerson IC. Natural history and staging of breast cancer. In: Harris JR, et al, Eds. Breast Diseases Philadelphia: Lippincott Co 1991; 343-354.
52. Rippon MB, Ryu JK. Invasive breast cancer staging and treatment. In: O'Grady LF, et al, Eds. Breast Disease Boston: Brown Co. 1995; 223-235.
53. Singletary E, Allerd C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-3636.
54. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th Ed., New York: Springer-Verlag, 2002; 145-156.
55. Kumar V, Abbas A, Fausto N (eds). Gastrointestinal Tract In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Elsevier Philadelphia, 2005, 7 th ed. 856-870.

56. Henderson IC: Risk factors for breast cancer development. *Cancer*.1993;71:2127-2140.
57. Mac Mahon B, Trichopoulos D, Brown J et al: Age et menarche, probability of ovulation and breast cancer. *Int J Cancer* 1982;29:13-20.
58. Anderson DE, Badzioch MD: Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 383-387.
59. Hoover R, Gray IA, Cole P et al: Menapausal estrojens and breast cancer. *N Engl J Med* 1976;295: 401-406.
60. Mac Mahon B, Cole P, Lin T: Age of first birt and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970;43: 209-221.
61. Haagensen CD Diseases of breast, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986; 289-301.
62. Winchester DP, Bernstein JR.Screening for Breast Cancer. Cameron JL(eds). *Current Surgical Theraphy*. Mosby Year Book, Inc. 1992; 124-135.
63. Ünal, M.: Meme Kanserinde Klinik Bulgular ve Evreleme. Meme Kanseri (Derleyen) Topuz, E., İstanbul İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997, 128-134.
64. Anderson, J.A., Page, D.L.: The Breast. *Oxford Textbook of Pathology*, Mcgee, J.O.D., Isacson, P.G., Wright, N.A. Edition Oxford Univercity Press 1992, 1643-1681.
65. Cotran R.S., Kumar, V., Robbins, S.L.: Robbins Pathologic Basis of Disease 4. th Edition, Philadelphia W.B. Saunders Company 1989, 1181-1202.
66. Nagashima T, Hashimoto H, Oshida K et. al. Ultrasound Demonstration of Mammographically Detected Microcalcifications in Patients with Ductal Karsinoma in situ of the Breast: *Breast Cancer*. 2005; 12: 216-20.
67. Houssami N, Brennan M, French J, Fitzgerald P. Breast imaging in general practice. *Australian Family Physician*. 2005; 34: 467-473.
68. Gent HJ, Sprenger E, Dowlathshahi K. Stereotaxic Needle Localization and Cytological Diagnosis of Occult Breast Lesions. *Ann Surg*. 1986; 204:580-584.
69. Derici H, Tansuğ T, Nazlı O, ve ark. Nonpalpable Meme Lezyonlarının Stereotaktik İşaretlenmesi ve Cerrahi Eksizyonu. *Meme Sağlığı Dergisi*. 2007; 3: 10-13.
70. Bland KI, Benken SW, Copeland EM:The Breast In: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (Eds): *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th Edition. Newyork: Mc Graw Hill, 2005; 453-499.

71. Iglehart JD, Kaelin CM; Diseases of the Breast In: Townsend CM, Haris JW (Eds): Sabiston Textbook of Surgery, 16th Edition. Philadelphia: W.B Saunders Company, 2001: 555-590.
72. Kopans DB; Diagnostic Breast Imaging In: Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L (Eds): Breast Cancer 2th edition. Hamilton, Ontario. BC Decker Inc. 2006; 116-136.
73. Thurffjell MG, Lindgren A, Thurffjell E. Nonpalpable Breast Cancer: Mammographic Appearance as Predictor of Histologic Type. Radiology 2002; 222: 165-170.
74. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS Categorization As a Predictor of Malignancy. Radiology. 1999; 211: 845-850.
75. American College of Radiology: Standarts for the performance of diagnostic mammography and problem solving breast evaluation (Adopted by the ACR Council 1994). In: ACR Digest of Official Actions. Reston, VA, American College of Radiology, 1994; 365-374.
76. Bosch MAAJ, Daniel BL, Pal S, Nowels KW, Birdwell RL, Jeffrey SS. MRIGuided needle localization of suspicious breast lesions: results of a freehand technique. Eur Radiol. 2006; 16: 1811-1817.
77. Elmore J, Armstrong K, Lehman C, Fletcher S.W: Screening for Breast Cancer: JAMA. 2005; 293: 1245-1256.
78. Erdoğan S. Meme Kitlelerinin Değerlendirilmesinde Nükleer Tıp Yaklaşımı. Cerrahpaşa J. Med 2003; 34: 219-225.
79. Painter R.W., Clark W.E. Negative Findings on Fine Needle Aspiration Biopsy of Solid Breast Masses. Am J Surg , 1988;155, 387.
80. McMahon AJ., Lutfy A.M. Needle Core Biopsy of a Breast With a Spring-loaded Device. Br.J.Surg , 1992;79:1042.
81. Gazioğlu E. Surgical Biyopsies. In Gazioğlu E (ed) Essentials in the Management of Breast Diseases. Bucarest: Celcius Med Publications; 2005;51-60.
82. Azavedo E, Svane G, Auer G. Stereotaxic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non-palpable lesions. Lancet 1989; 1033-1036.
83. Ariga R, Bloom K, Reddy VB, et al. Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation. Am J. Surg 2002; 184:410-413.

84. Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, et al. Rate of insufficient samples for fine needle aspiration for non palpable breast lesions in a multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnosis Oncology Group 5 Study. *Cancer* 1998; 82:678- 688.
85. Mitnick JS, Vasquez MF, Feiner HD, et al. The clinical significance of cytologic atypia in stereotactic fine needle aspiration biopsies of mammogram detected breast lesions. *Radiology* 1996; 198:319-322.
86. American Cancer Society.”The History of Cancer”, 2002-03-25.
87. Robinson JO. “Treatment of breast cancer trough the ages”.*Am J Surg*, 1986;151:317-333.
88. Özmen V. “Meme cerrahisinin tarihçesi ve cerrahi tekniklerin gelişimi” (Meme Kanseri, Ed. Topuz E), istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 3, 1997;39-47.
89. Alican F. “Meme kanseri, değişen kavramlar ve güncel tedaviler”.1996;15-17.
90. Urban JA, “Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph-node chain: a new procedure for primary operable cancer of the breast”. *Cancer*, 1954; 5:992-1052.
91. Singletary SE,” Surgical therapy of invasive breast cancer” 2000;143-157.
92. Veronesi U. ”Comparing radical mastectomy with quadrantectomy axillary dissection and radiotherapy in patients with cancers of the breast”. *N Engl J Med*, 1981; 305:6-11.
93. DEMTG (Dokuz Eylül Meme Tümörleri Grubu), “Meme Tümörlerinde Tanı ve Tedavi Protokolü” 2005;7-8.
94. Patey DH, Dyson WH. The Prognosis of Carcinoma of Breast in Relation to The Type of Operation Performed. *Br.J.Cancer* , 1948;2:7.
95. Giulliano E.A.: Breast: Way W.L. Current Surgical Diagnosis and Treatment. Librairie of Libnan, Beirut, 1994; 134-144.
96. Cotton L, Lafferty K. A New Textbook of Surgery. Hodden and Stoughton, London, 1988; 343-360.
97. Crile G, Y.R., Cooperman A. Results of Partial Mastectomy in 173 Patients. *Surg. Gyn. Obst.*, 1980; 150:563.
98. Fisher B, Montague E., Redmond C. Comparison of Radical Mastectomy With Alternative Treatments, The Clinical and Biologic Significance of Medial-central Breast Cancer. *Cancer* , 1981;48:1863.

99. Marchant JD. Invasive Breast Cancer Surgical Treatment Alternatives. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 1994;21:659-672.
100. Frazier G.T. Surgical Treatment of Breast Cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1994;531-587.
101. Alican F. Meme Hastalıkları. Alfa Matbaacılık, İstanbul, 1993; 39-50.
102. Harris JR, Morrow M. Treatment of Early Stage Breast Cancer in Harris JR et al(Ed): *Diseases of The Breast*. Philadelphia, Lippincott, 1996;pp487-578.
103. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KM. Ten Year Results of Comparison of Conservation With Mastectomy in The Treatment of Stage I and II Breast Cancer. *New Eng J Med* 1995;1332:907-911.
104. Fisher B, Bauer M, Margolese R. Five Year result of A Randomised Clinical Trial Comparing Total Mastectomy To Segmental Mastectomy With or Without Radiation in The Treatment of Breast Cancer, *N Eng J Med* 1985;312:665-673.
105. Tarcan E. "Meme Hastalıkları" http://www.geocities.com/meme_kanseri/meme.
106. Mustoe TA. "Meme rekonstrüksiyonunda gelişen kavramlar" İn. Ergüney S, ed. *Current Surgical Therapy Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul* 2001: 653.
107. Yüksel F. "Estetik Meme Cerrahi" <http://www.estetikmeme.com/meme>.
108. Özmen V. (2008): Breast Cancer in the world and Turkey. *The Journal of Breast Health* 4:1-4.
109. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of post menopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.
110. Cense HA, Rutgers EJ, Lopes Cardozo M, et al. Nipple-sparing mastectomyin breast cancer: a viable option? *Eur J Surg Oncol*. 2001;27:521-526.
111. Wellisch DK, Schain WS, Noone RB, et al. The psychological contribution of nipple addition in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1987;80:699-704.
112. Going JJ, Moffat DF. Escaping from Flatland: Clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions. *J Pathol* 2004; 203: 538-544.
113. Rusby JE, Brachtel EF, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Breast duct anatomy in the human nipple: three-dimensional patterns and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106: 171-179.
114. Caruso F, Ferrara M, Castiglione G et al. Nipple sparing subcutaneous mastectomy: sixty-sixmonths follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 937-940.

115. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, Luini A, Pluchinotta A, Pinotti M et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg* 2006; 203: 704-714.
116. Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, et al. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. *Am J Surg* 1979; 138:135-140.
117. Morimoto T, Kansei K, Kozo K, et al. Involvement of the nipple and areola in early breast cancer. *Cancer* 1985;55: 2459-2463.
118. Santini D, Taffurelli M, Gelli MC, et al. Neoplastic involvement of the nipple-areolar complex in invasive breast cancer. *Am J Surg* 1989;158:399-403.
119. Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, Lambasa S, Petroveckii M, Stanec Z. Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion. *Ann Plast Surg* 2005; 55: 240-244.
120. J. E. Rusby, E. F. Brachtel, M. Othus, et al. Development and validation of a model predictive of occult nipple involvement in women under going mastectomy. *British Journal of Surgery* 2008; 95: 1356-1361.
121. Menon RS, van Geel AN. Cancer of the breast with nipple involvement. *Br J Cancer* 1989; 59: 81-84.
122. Verma GR, Kumar A, Joshi K. Nipple involvement in peripheral breast carcinoma: a prospective study. *Indian J Cancer* 1997; 34: 1-5.
123. Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, Richards V, Alpert BS. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique. *Am J Surg* 1979; 138: 135-142.
124. Kissin MW, Kark AE. Nipple preservation during mastectomy. *Br J Surg* 1987; 74: 58-61.
125. Schecter AK, Freeman MB, Giri D, Sabo E, Weinzweig J. Applicability of the nipple-areola complex sparing mastectomy: a prediction model using mammography to estimate risk of nipple-areola complex involvement in breast cancer patients. *Ann Plast Surg* 2006; 56: 498-504.
126. Smith J, Payne WS, Carney JA. Involvement of the nipple and areola in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 546-548.
127. Parry RG, Cochran TC Jr, Wolford FG. When is there nipple involvement in carcinoma of the breast? *Plast Reconstr Surg* 1977; 59: 535-537.

128. Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 543-549.
129. Andersen JA, Gram JB, Pallesen RM. Involvement of the nipple and areola in breast cancer. Value of clinical findings. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1981; 15: 39-42.
130. Quinn RH, Barlow JF. Involvement of the nipple and areola by carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1981; 116: 1139-1140.
131. Suehiro S, Inai K, Tokuoka S, Hamada Y, Toi M, Niimoto M et al. Involvement of the nipple in early carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 244-248.
132. Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 15-16.
133. Afifi RY, El-Hindawy A. Analysis of nipple-areolar complex involvement with mastectomy: can the nipple be preserved in Egyptian patients receiving skin-sparing mastectomy? *Breast J* 2004; 10: 543-545.
134. Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 165-168.
135. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B. The pathology of invasive breast cancer: a syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). *Cancer* 1975; 36:1-83.
136. Laronga C, Kemp B, Johnston D, et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 609-613.
137. Wang SY, Penq DF, Cai ZG, et al. Clinicopathologic analysis of the nipple-areolar complex occult involvement in early stage breast carcinoma. *Zhonghua Zhongq Liu Za Zhi* 2008 Mar;30(3):203-206.
138. Weidong Li, Shuling Wang, Xiaojing Guo, et al. Nipple involvement in breast cancer: retrospective analysis of 2323 consecutive mastectomy specimens. *Int J Surg Pathol* 2011;19(3):328-334.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Bülent YARDIMCI'ya ait “**Meme Kanserlerinde Meme Başı Tutulum Oranları**” adlı çalışma, jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:/...../2011

İmza

Başkan:.....

Üye:.. ..

Üye:.....

Üye:.....

Üye:.....