T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

NONPALPABL MEME LEZYONLARININ STEREOTAKTİK EKSİZYON BİYOPSİSİ SONUÇLARI VE MALİGNİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Ali Yüksel

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

NONPALPABL MEME LEZYONLARININ STEREOTAKTİK EKSİZYON BİYOPSİSİ SONUÇLARI VE MALİGNİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Ali Yüksel

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cemal Kaya

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde, genel cerrahi eğitiminde genel yaklaşımlar, bilimsel konular, vaka tartışmaları ve sayısız süreçte çok fazla katkısı olan, desteğini esirgemeyen çok saygı duyduğum hocam Prof. Dr. Mehmet Uludağ'a,

Tez planlama ve yazma sürecinde özveri ve titizlikle benim yanımda olan, klinik ve bilimsel tecrübesiyle bana yol gösterici olan tez hocam Doç. Dr. Cemal Kaya'ya,

5 yıllık süreçte eğitim sürecimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, eğitici ve öğretici olmayı ön planda tutan değerli kıdemli ve uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlık sürecinin her aşamasında birbirimize destek olduğumuz, beraber eğlendiğimiz, beraber sinirlendiğimiz, beraber üzüldüğümüz, ekip halinde çalışma düzeni içinde olduğum bütün asistan doktor arkadaşlarıma,

Benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, mutlu ve huzurlu günlerimin mimarlarından canım annem Meryem Yüksel, canım babam Sinan Yüksel, canım ablam Buket Nur Yüksel Ayna'ya,

Üniversite sürecinden itibaren, meslek hayatımın başından şu ana kadar her zaman yanımda olan, destek olan, mutlu eden, huzur veren canım eşim Damla Açıkel Yüksel'e çok teşekkür ederim.

Dr. Ali Yüksel
İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
ŞEKİL LİSTESİ vii
TABLO LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 MEMENİN ANATOMİK YAPISI 2
2.1.1. Topografik Anatomi 2
2.1.2. Memenin Arterleri 3
2.1.3. Memenin Venöz Drenajı 4
2.1.4. Memenin Lenfatik Drenajı 5
2.1.5. Memenin Embriyolojik Gelişimi 6
2.1.6. Meme Fizyolojisi ve Laktasyon 7
2.1.7. Memenin Menapozdaki Süreci 8
2.2. BENİGN MEME LEZYONLARI 9
2.2.1. Lipom 9
2.2.2. Yağ Nekrozu 9
2.2.3. Hamartom 10
2.2.4. İdiyopatik Granülomatöz Mastit 10
2.2.5. Proliferatif Olmayan Lezyonlar 11
2.2.5.1. Basit Meme Kistleri 11
2.2.5.2. Galaktosel 11
2.2.5.3. Papiller Apokrin Değişiklikler 11
2.2.5.4. Hafif Hiperplazi 12
2.2.6. Atipisiz Proliferatif Lezyonlar 12
2.2.6.1. İntraduktal Papillom 12
2.2.6.2. Sklerozan Adenozis 12
2.2.6.3. Radyal Skar 13

2.2.6.4. Fibroadenom …… 13
2.2.6.5. Adenom ……14
2.2.6.6. Psödoanjiyomatöz Stromal Hiperplazi ……14
2.2.7. Atipik Proliferatif Lezyonlar …….. 15
2.2.7.1. Atipik Duktal Hiperplazi ……. 15
2.2.7.2. Atipik Lobüler Hiperplazi …….. 15
2.2.7.3. Lobüler Karsinoma İn Situ ……. 15
2.2.7.4. Flat Epiteyal Atipi …….. 16
2.3.MEME KANSERİ …… 16
2.3.1. Etiyoloji …… 17
2.3.2. Epidemiyoloji ……... 17
2.3.3. Genetik Faktörler ……. 18
2.3.4. Meme Kanseri Histolojik Alt Tipleri …….. 20
2.3.4.1. Duktal Karsinoma İn Situ …… 20
2.3.4.2. Meme Başı Paget Hastalığı ……. 20
2.3.4.3. İnvaziv Duktal Karsşnom …… 21
2.3.4.4. İnvaziv Lobüler Karsinom …….. 21
2.3.4.5. İnflamatuar Meme Kanseri ……. 22
2.3.4.6. Metastatik Meme Kanseri ……... 23
2.3.5. Moleküler Alt Tipler …….. 23
2.3.5.1. Luminal A …….. 24
2.3.5.2. Luminal B …….. 25
2.3.5.3. HER2 Aşırı Ekspresyonu …….. 26
2.3.5.4. Bazal Benzeri/Üçlü Negatif Meme Kanseri …… 27
2.3.6. Patofizyoloji ……..… 27
2.3.7. Meme Kanseri Tanısı ……... .. 28
2.3.7.1. Klinik Meme Muayenesi …… . 28
2.3.7.2. Mamografi ……..... . 28
2.3.7.3. Ultrason …….. .. 28
2.3.7.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme …… 29
2.3.7.5. Biyopsi ……. 29
2.3.8. Skorlama ve Evreleme ……..... 29

2.3.9. Tedavi ve Prognoz …… 31
2.3.9.1. Cerrahi Tedavi …… 32
2.3.9.2. Radyoterapi …… 33
2.3.9.3. Medikal Onkolojik Tedaviler …… 34
3. GEREÇ VE YÖNTEM…… 36
3.1. HASTA SEÇİMİ ……... 36
3.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI …… 36
3.3.STEREOTAKTİK İŞARETLEMENİN YAPILMASI …….. 36
3.4. CERRAHİ PROSEDÜR ……... 36
3.5. PATOLOJİK İNCELEME ……... 37
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER …….. 37
4. BULGULAR …….. 38
5. TARTIŞMA ……47
6. SONUÇLAR …….. 51
7. KAYNAKLAR ……. 52
8. ÖZGEÇMİŞ ……... 65
9. EKLER……... 67

KISALTMALAR

ADH	Atipik Duktal Hiperplazi
AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ALH	Atipik Lobüler Hiperplazi
ALND	Aksiller Lenfadenektomi
BLBC	Bazal Benzeri
BMİ	Vücut Kitle İndeksi
CNB	Çekirdek İğne Biyopsisi
DCİS	Duktal Karsinoma In Situ
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ER	Östrojen Reseptör
ERBB2/HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2
FEA	Flat Epitelyal Atipi
FİSH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
HR	Hormon Reseptörü
İBC	İnflamatuar Meme Kanseri
İDC	İnvaziv Duktal Karsinoma
İDP	İntraduktal Papillom
İGM	İdiyopatik Granülomatöz Mastit
İHC	İmmünohistokimya
İLC	İnvaziv Lobüler Kanser
İİA	İnce İğne Aspirasyonu
KMM	Klinik Meme Muayenesi

LCİS	Lobüler Karsinoma In Situ
MBC	Metastatik Meme Kanseri
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
miRNA	Mikro Ribonükleik Asit
MR	Manyetik Rezonans
NST	Özel Tip Yok
PASH	Psödoanjiyomatöz Stromal Hiperplazi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDN	Meme Başı Paget Hastalığı
PR	Progesteron Reseptör
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
STX	Stereotaktik
TNBC	Üçlü Negatif Meme Kanseri
TNM	Tümör, Nod, Metastaz

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Meme Anatomisi (Sağlıklı Erişkin Kadın) …… 3
Şekil 2: Memenin Arter Ağı …….. 4
Şekil 3: Memenin Lenfatik Drenajı (sol) ve Mediolateral Oblik Görüntüsü (sağ)… 5
Şekil 4: Süt Çizgileri …….. 6
Şekil 5: Normal Meme Embriyonik Gelişim Aşamaları …… 7
Şekil 6: Yağ Nekrozu ve Yağ Kistinin Mamografik Görüntüleri …….. 10
Şekil 7: Apokrin Değişikliğin Mikroskop Görüntüsü …….. 12
Şekil 8: Radyal Skar'ın Tipik Mamografi Görüntüsü ……. 13
Şekil 9: Luminal A Tipinin İmmunohistokimyasal Görüntüsü …… 25
Şekil 10: Luminal B tipinin İmmunohistokimyasal Görüntüsü …….. 26
Şekil 11: Piyes Sonuçlarının Yaş, Cinsiyet, Malignite Öyküsü ve Aile Öyküsü İle İlişkisi…….. 42
Şekil 12: Piyes Patoloji Sonuçlarının Görüntüleme Yöntemleri İle İlişkisi …… 44
Şekil 13: Piyes Sonucuyla Mikrokalsifikasyon Durumu ve Riskinin Karşılaştırması…….. 45
Şekil 14: Piyes Sonucuyla Preop Biyopsi Riski, Preop ve Piyes Lezyon Boyutunun Karşılaştırılması…… 46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Meme Kanseri Riskiyle İlişkili Bazı Genler ……... 18
Tablo 2: Meme Kanseri Moleküler Alt Tiplerinin Özellikleri …….. 24
Tablo 3: Meme Kanseri 3 Alt Tipi İçin Prevelans, Prognoz ve Tedavi Seçenekleri.. 27
Tablo 4: AJCC Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi ……..... 31
Tablo 5: Çalışmaya Uygun Hastaların Sonuçları ……. 39
Tablo 6: Mikrokalsifikasyon ve Preop Biyopsinin Sınıflandırması ve Lezyon Boyutu …….. 40
Tablo 7: Piyes Sonuçlarının Yaş, Cinsiyet, Malignite Öyküsü ve Aile Öyküsü ile İlişkisi …….. 41
Tablo 8: Piyes Patoloji Sonuçlarının Görüntüleme Yöntemleri ile İlişkisi …….. 43
Tablo 9: Piyes Sonucuyla Mikrokalsifikasyon ve Preop Biyopsi Riski ve Lezyon Boyutlarının Karşılaştırılması ……. 45

ÖZET

NONPALPABL MEME LEZYONLARININ STEREOTAKTİK EKSİZYON BİYOPSİSİ SONUÇLARI VE MALİGNİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Amaç: Çalışmamızda; kliniğimizde 5 yıllık süreçte fizik muayene ile saptanmayan ve herhangi bir malignite tanısı olmayan lezyonların stereotaktik (STX) tel işaretleme kılavuzluğunda eksizyon sonuçlarını değerlendirmek ve histopatolojisi malignite ile uyumlu gelen hastalarda bunu etkileyen faktörleri ortaya koymaktır. Bu çalışma ile nonpalpabl meme lezyonlarından hangilerinin STX eksizyonu biyopsisi için daha uygun olduğu konusunda literatüre katkı sunmayı amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2019 ve 2023 yılları arasında 18-99 yaş aralığında meme malignite tanısı olmayan ve STX eksizyonu yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, kişisel malignite öyküsü, ailede meme malignite öyküsü, görüntüleme skorları, mamografik meme yoğunluğu ve mikrokalsifikasyon durumu, operasyon öncesi lezyon boyutu, operasyon öncesi lezyonun biyopsi sonucu risk sınıfı, operasyon sonrası lezyonun boyutu, operasyon sonrası lezyonun histopatoloji sonucu (benign, atipi, malign) gibi özellikler tarandı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 27.0 programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda 205 hasta incelendi. Eksizyon sonucu malign olan grupta hastaların yaş ortalaması benign ve atipi grubuna göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek bulundu. Malign grupta mamografi BIRADS skoru benign gruba göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksekti, fakat ultrason ve meme MR'da anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmadı. Malign ve atipi gruplarında tru cut biyopsi sonucuna göre yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastaların oranı benign gruptan anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksekti. Atipi saptanan grupta lezyon boyutu benign ve malign grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek bulundu.

Sonuç: Tarama programları ile nonpalpabl aşamada saptanan meme lezyonlarının yönetimi sorun olmaya devam etmektedir. Bu lezyonlara yapılacak olan biyopsi işlemlerinde maliyet ve tanısal doğruluk durumu önemli bir konu olup stereotaktik eksizyon biyopsisi maliyet dezavantajına rağmen sensivite ve spesivitesi yüksek bir işlemdir. Çalışmamızda malignite saptama oranı %18,5 bulunmuş olup özellikle ileri yaş, mamografi sonucu ve tru cut biyopsi sonucu yüksek risk içeren parametrelere sahip olan hastaların stereotaktik eksizyon için daha uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Nonpalpabl meme lezyonları, Stereotaktik biyopsi, Meme kanseri

ABSTARCT

STEREOTACTIC EXCSION BIOPSY RESULTS OF NON-PALPABLE BREAST LESIONS AND FACTORS AFFECTING MALIGNITY

Aim: In our study; The aim of our study is to evaluate the results of stereotactic (STX) wire marking-guided excision of lesions that were not detected by physical examination and without any diagnosis of malignancy in a 5-year period in our clinic and to reveal the factors affecting this in patients whose histopathology is compatible with malignancy. With this study, we aim to contribute to the literature on which nonpalpable breast lesions are more suitable for STX excision biopsy.

Patients and Methods: Patients aged 18-99 years old, who were not diagnosed with breast malignancy and who underwent STX excision at the Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital General Surgery Clinic between 2019 and 2023, were retrospectively examined. Patients' age, gender, personal history of malignancy, family history of breast malignancy, imaging scores, mammographic breast density and microcalcification status, pre-operative lesion size, risk class as a result of biopsy of the pre-operative lesion, size of the post-operative lesion, histopathology result of the post-operative lesion (benign, Features such as atypia, malignant) were screened. SPSS 27.0 program was used for statistical analysis of the data. Statistical significance level was accepted as $p<0.05$.

Results: In our study, 205 patients were examined. The average age of the patients in the malignant excision group was significantly ($p<0.05$) higher than the benign and atypia groups. The mammography BIRADS score in the malignant group was significantly ($p<0.05$) higher than the benign group, but no significant difference ($p>0.05$) was detected in ultrasound and breast MRI. The proportion of patients classified as high risk according to the tru cut biopsy results in the malignant and atypia groups was significantly ($p<0.05$) higher than the benign group. Lesion size was found to be significantly ($p<0.05$) higher in the group with atypia when compared between the benign and malignant groups.

Conclusion: Management of breast lesions detected at the nonpalpable stage by screening programs continues to be a problem. Cost and diagnostic accuracy are important issues in biopsy procedures for these lesions, and stereotactic excision biopsy is a procedure with high sensitivity and specificity despite its cost disadvantage. In our study, the malignancy detection rate was found to be 18.5%, and we think that patients with high-risk parameters, especially advanced age, mammography results and tru cut biopsy results, will be more suitable for stereotactic excision.

Keywords: Nonpalpable breast lesions, Stereotactic biopsy, Breast cancer

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda görülen en yaygın kanser türüdür. Her yıl dünyada 2,3 milyon meme kanseri tanısı konmaktadır. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olmasıyla birlikte, kadınlarda kansere bağlı ölümlerin de önde gelen sebeplerindendir[1]. Rutin popülasyona yapılan tarama mamografisi, meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltan tek tarama methodudur [2]. Risk faktörü içermeyen rutin popülasyonda taramanın ne zaman yapılacağını belirleyen en önemli faktör yaştır. Meme kanseri görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artar.40 yaşının altında oldukça düşüktür. Ayrıca taramada birinci seçenek olan mamografinin de duyarlılığı ve özgüllüğü yaşla beraber artmaktadır [3].

Taramanın yaygınlaşmasıyla beraber; mamografi kullanımına ek olarak gereklilik halinde ultrason ve manyetik rezonans (MR) kullanımıyla memede raporlanan kitlesel veya şüpheli lezyonların değerlendirilmesi için doku tanısı gerekir. Doku tanısı için birçok yöntem kullanılabilir. (Görüntüleme eşliğinde çekirdek iğne biyopsisi, vacum aspirasyon biyopsisi, ince iğne aspirasyon biyopsisi, eksizyonel biyopsi, insizyonel biyopsi vb.) Bu biyopsi teknikleri içinde çekirdek iğne biyopsisi, minimal invaziv olması ve yeterli numune elde etme ihtimali yüksek olduğu için ilk tercih olmalıdır [4].

Biyopsi sonucu değerlendirildiğinde; radyoloji-patoloji uyumsuzluğu veya atipi-karsinoma in situ şüphesi olduğunda veya numune yetersiz gelmesi durumunda cerrahi biyopsi kararı düşünülebilir. Bu durumda görüntüleme eşliğinde stereotaktik yöntemle lezyonun çıkarılması seçenekler arasındadır. Bu yöntem tanısal olmasının yanında aynı zamanda lezyonun tamamının çıkartılmasına imkan sağladığı için tedavi yöntemi olarak da kullanılmaktadır [5].

Amacımız; malignite dışı nedenlerle stereotaktik eksizyon yapılan hastalarda 5 yıllık sonuçlarımızı değerlendirmek ve post op patolojisi malignite ile uyumlu gelen hastalarda bunu etkileyen faktörleri ortaya koymaya çalışmaktır. Bu şekilde literatüre katkı vermeyi amaçlıyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 MEMENİN ANATOMİK YAPISI

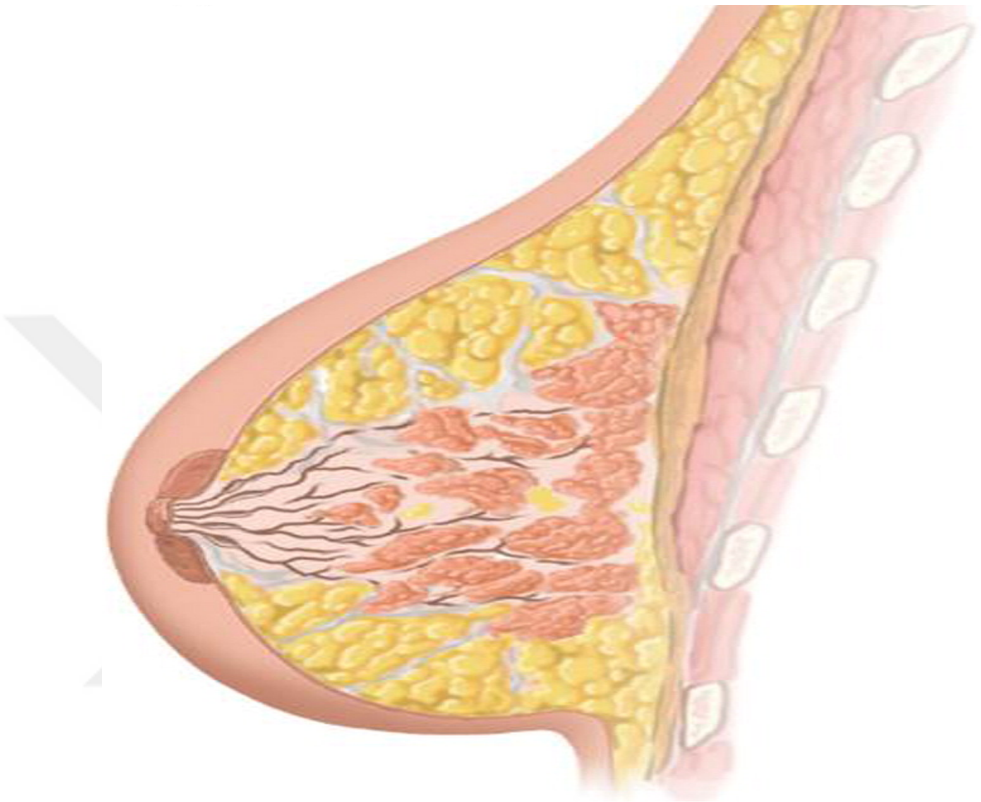
2.1.1. Topografik Anatomi

Erişkin kadın memesi, 2. Ve 6. Kostaların arasındaki alana gelen geniş bir tabana sahiptir. Medialde sternum gövde kısmının laterali ile, lateralde ise orta axiller çizgi ile temas halindedir. Üst dış kadrandan süperior ve laterale doğru çıkıntı yapan meme dokusuna; aksiller kuyruk (Spence) ismi verilmektedir. Memenin üst dış kadranı, meme neoplazmlarının (hem iyi huylu hem de kötü huylu) en sık izlendiği alandır.

Erişkin kadın memesi, lob ve kanallardan oluşur. Göğüs duvarının önünde süt üremini sağlayan bezler bulunur. Meme dokusu; pektoralis majör ve serratus anterior kaslarının üzerinde doğru uzanır. Memenin olağan pozisyonunu destekleyen ve göğüs duvarına tutunmasını sağlayan bağlar bulunmaktadır. Her memede anatomik olarak lob adı verilen 15-20 yapı bulunur. Bu lobların her birinde lobül adı verilen çok sayıda küçük bölüm bulunur. Lobüller ise süt salgılama yeteneği olan çok sayıda küçük bulbuslarla sonlanır. Loblar, lobüller ve bulbuslar kanal adı verilen ince tüp benzeri yapılarla bağlantı halindedir. Lobların arasında bulunan yağ dokusu; memenin şeklini ve boyutunu belirler. Memenin lateral tarafında aksiller lenf nodları olmak üzere, klavikula seviyesinde ve göğüs duvarı seviyesinde lenf nodları bulunmaktadır (Şekil 1). Memenin glandüler dokusunu lobüllere ayıran ve Cooper'ın askı görevi gören yapılarını oluşturan yüzeyel fasya ile kaplıdır. Bu asıcı yapıların patolojik kasılmaları meme malignitelerinin karakterisik bulgusu olan Peau d'orange'ına (portakal kabuğu görüntüsü) sebep olur [6].

Meme başı; nipple (meme ucu) ve areola kompleksinden oluşmaktadır. Nipple dördüncü interkostal aralık seviyesinde bulunur ve etrafından dairesel tarzda pigmente cilt dokusu yani areola bulunur. Ergenlik döneminde areolar pigment koyulaşır ve nipple belirginleşir. Hamilelik döneminde ise areolara yayılır ve pigment daha da belirginleşir. Areolada yağ bezleri ve apokrin ter bezleri bulunur.

Genel olarak nipple- areola kompleksi duyusal olarak fazlaca innerve edilir. Bu durumun fonksiyonel olarak önemi bebeğin memeyi emmesi sırasında süt akışını sağlayan süreçtir [7].

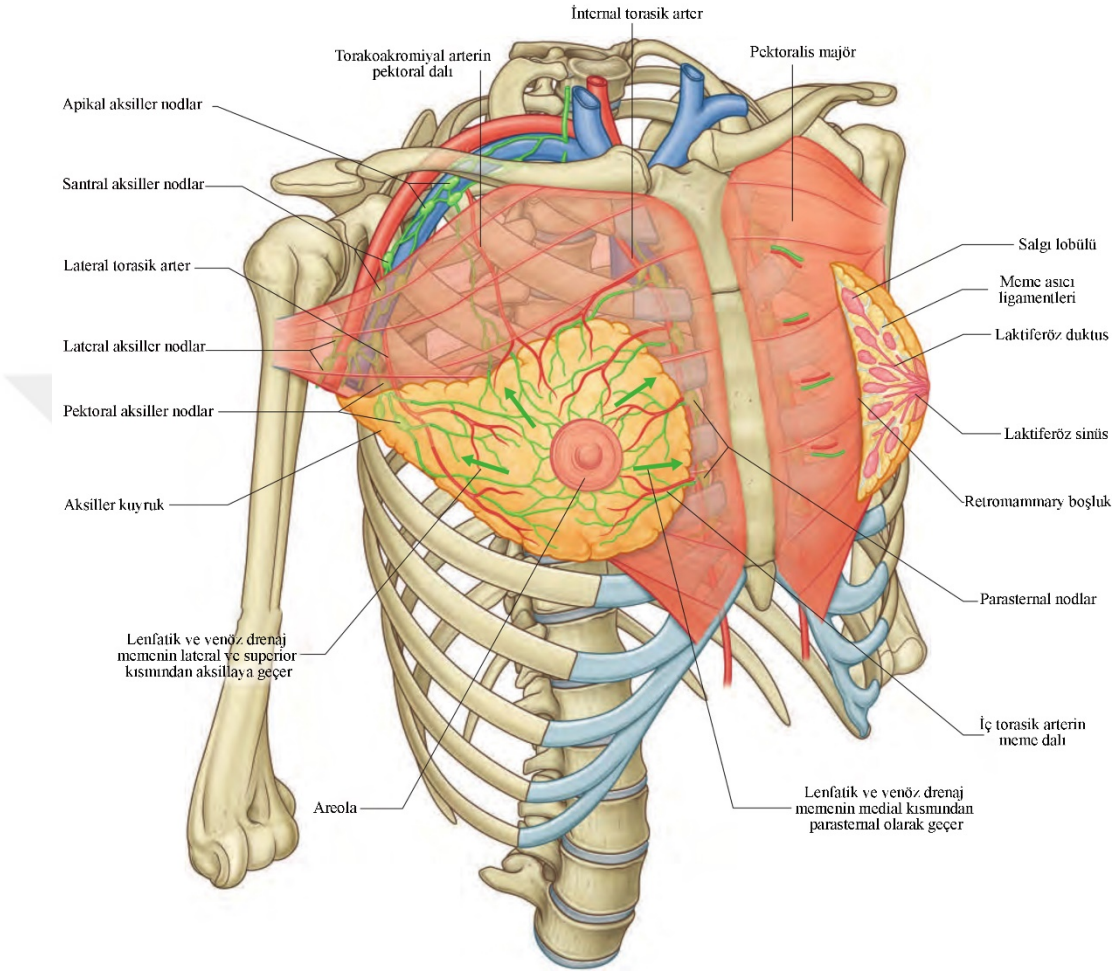


Şekil 1: Meme anatomisi (Sağlıklı Erişkin Kadın) [8]

2.1.2 Memenin Arterleri

Memenin beslenmesinde arteriyel olarak aksiller, internal torasik ve interkostal arterlerden oluşan anatomik damar ağı önemli rol oynar. İnternal torasik arterin perforan dalları kanlanmada etkin rol oynar. Bahsi geçen perforan dallar, birinci ve dördüncü interkostal aralıklarda sternum tarafından bitişik ilerleyerek göğüs ön duvarını geçer. İkinci interkostal aralıkta arter bunlar arasında genellikle en büyük damardır. Memenin kanlanmasının geri kalanı; üst torasik, akromio torasik'in pektoral dalı, lateral torasik ve subskapular aksiller arterin dallarından sağlanır. (Şekil 2) İnterkostal arterin perforan dallarının memenin kanlanmasına etkisi diğer dallara göre oldukça düşüktür. Venöz damar yapısı da arteriyal ağa benzer şekilde oluşmaktadır. Bahsi geçen memeyi besleyen arterlere bakıldığında önem sırasına

göre; internal torasik, aksiller dallar ve interkostal arterlerin lateral perforan dalları olarak sıralanır [6, 9].



Şekil 2: Memenin Arter Ağı [6]

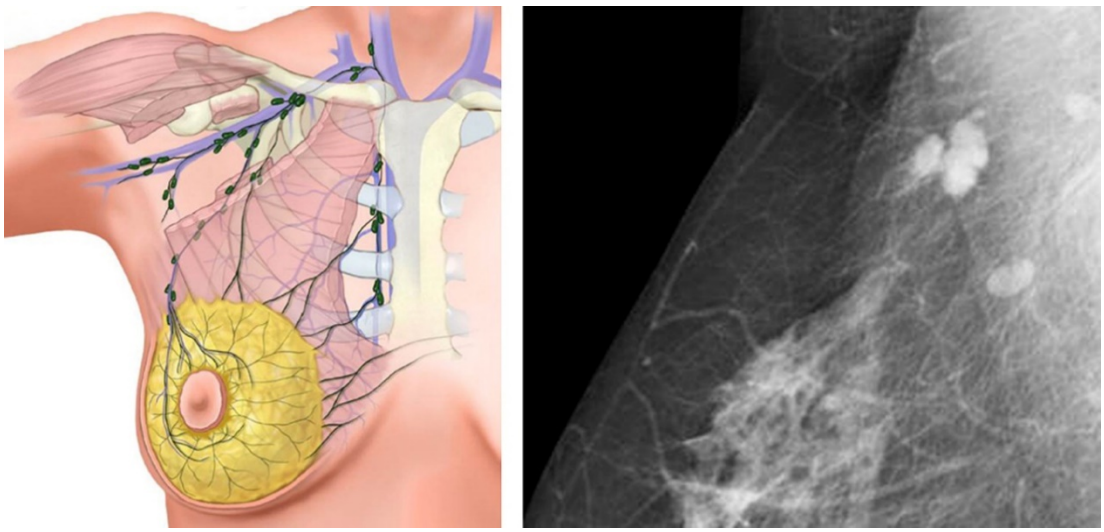
2.1.3. Memenin Venöz Drenajı

Memenin venöz drenajı öncelikle aksiller ven ile, geri kalan kısmı da torasik venlerden sağlanmaktadır. Memenin venöz sistemi genellikle arteriyel sistemle yakın ilişkidedir. Memenin yüzeyel venleri internal torasik vene açılır. Derin venleri ise; internal torasik venin perforan dalları ve lateral torasik ven, aksiller ven ile üst interkostal venlere drene olur. Areola etrafında ise dairesel bir venöz pleksus bulunur [10].

2.1.4. Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatik sistemi; meme içi ve aksiller lenf nodlarıyla beraber venöz sistemle benzer seyir gösterir. Meme lenfatik sistemi, görüntüleme yöntemleriyle sıklıkla değerlendirilmektedir. (Şekil 3) Bu lenfatik sistemi oluşturan yapılar meme içi kanal yapısının duvarları ve interlobüler bağ dokusudur. Derin lenfatik kanallar daha yüzeyel kutanöz lenfatik pleksus ile, özellikle de subareolar pleksusta ilişki kurar. Bu pleksustan olan lenfatik drenaj ilk olarak aksiller lenf nodlarına olur. Lenf nodları normalde yoğun damarsal yapıya sahiptir. Tipik olarak ince (< 3 mm), hafif lobüle kortekse ve yağlı hilusa sahiplerdir. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde klasik görüntüleme yöntemlerinden mamografi, ultrason ve meme MR kullanılır. Bunlarından dışında lenfatik ağı değerlendiren en yaygın yöntem nükleer tıp lenfovasküler sintigrafisidir [8].

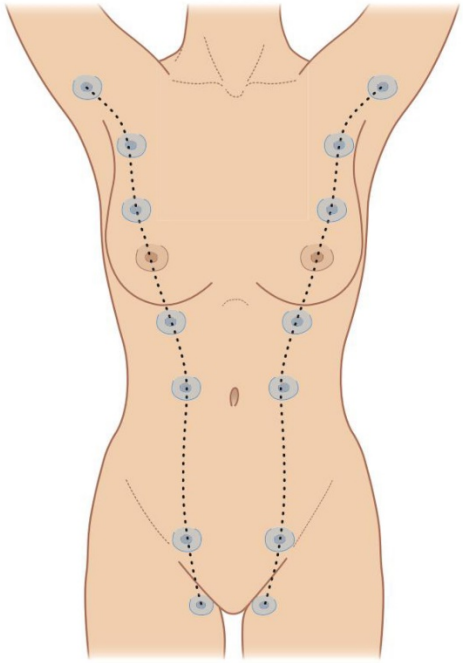
Memedeki lenfin yaklaşık yüzde yetmiş beşi aksiller lenf nodlarına, kalan kısmı ise iç torasik lenf nodlarına drene olur. Özellikle meme kanserinde görülen lenf nodu inflitrasyonu gibi akışın engellendiği durumlar dışında; bir memeden gelen lenf, vücuttaki seyri boyunca diğer memeye veya lenf nodlarına drene olmamaktadır [10].



Şekil 3: Memenin Lenfatik Drenajı (sol) ve Mediolateral Oblik Görüntüsü (sağ)[8]

2.1.5. Memenin Embriyolojik Gelişimi

İnsan memesi, embriyo gelişiminin dördüncü haftasında ektoderm hücrelerinin; hormonal ve genetik süreçleri sonucu gelişir. Dermisin oluşturduğu ön toraksın derin ve yüzeyel fasyası arasında bulunur. Meme başı ise; epidermisten köken alan stratum spinozum adlı yapının lokal proliferasyonudur. Fetüsün ventral vücut bölgesinde ektoderm çizgisinin kalınlaştığı iki tane yer oluşur. Bu oluşum; koltuk altı bölgesinde kasık bölgesine uzanır ve süt çizgileri olarak isimlendirilir (Şekil 4) [10].

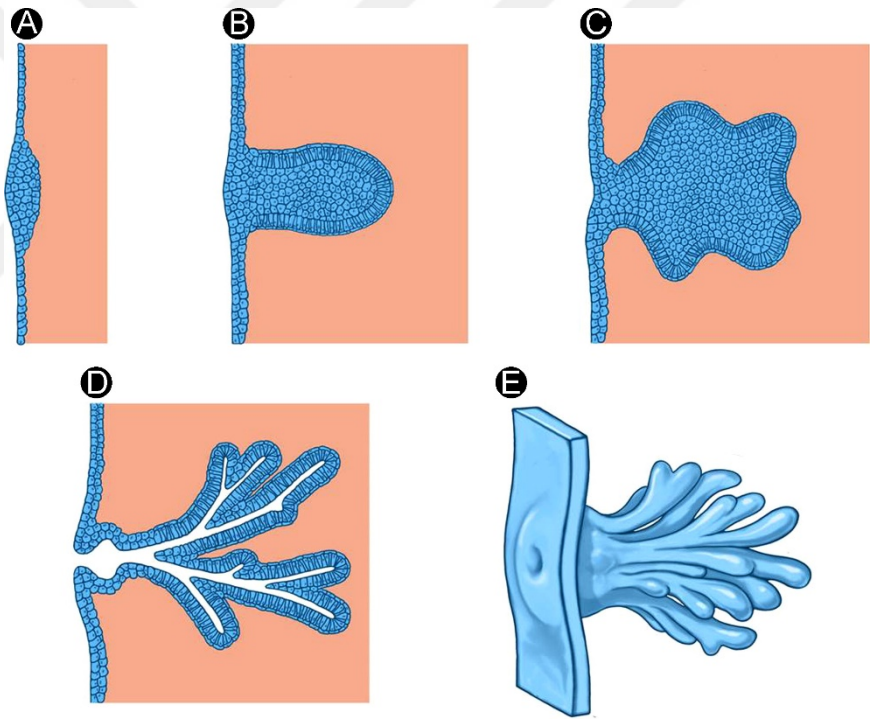


Şekil 4: Süt Çizgileri[10]

Ektoderm kalınlaşması (meme sırtı olarak isimlendirilir) insan göğüsünde dördüncü interkostal aralık hizasından gelişir. Bu kalınlaşma gebeliğin beşinci haftası zamanında bir meme tomurcuğu oluşturur (Şekil 5A).

Gebelik döneminin beşinci haftasından on ikinci haftasına kadar, primer meme tomurcuğu göğüsün iç kısmına doğru büyür ve sekonder meme tomurcuğunu ve meme lobüllerini oluşturur (Şekil 5B-D). Gebelik döneminin on ikinci haftası itibariyle; sekonder meme tomurcukları uzamasına devam eder ve dallanır. Bu süreçle gelişen meme ucunu (ters), büyüyen meme lobüllerine bağlayan kompleks bir

radyal ağ olan meme kanalları ağı oluşur (Şekil 5E). Meme başı gelişiminde genellikle doğumdan sonra kayganlaştırma fonksiyonu olan yağ bezlerinin (Montogomery'nin) sayısının artması ve erektil dokunun oluşumu nedeniyle dışa dönük şekilde oluşur. Bu esnada çevresindeki dairesel tarzda oluşan areolanın pigmentasyonu artar. Meme başı dışa dönüklüğünün (eversiyonunun) başarısız olabilir. Genellikle bu durum kalıtsaldır. Bu süreç genellikle hipoplastik duktal sistem içerisinde meme başının fibröz bağlanmasına bağlı olarak olur. Doğumdan sonraki süreçte maternal hormonların etkisinin ortadan kalkmasıyla meme gelişimi ergenliğin başlangıcına kadar durağan bir sürece girer. Memenin glandüler dokusu ektodermden köken alırken, destekleyici bağ dokusu ve yağ dokusu mezenkimden köken alır [6, 8].



Şekil 5: Normal Meme Embriyonik Gelişim Aşamaları[8]

2.1.6. Meme Fizyolojisi ve Laktasyon

Memenin fizyolojik yapısı; dünyaya yeni gelmiş bebeklerin hayatını idame ettirmesi için elzem olan sütün üretilmesini ve salgılanmasını içerir. Adölesan çağdan önce erkek ve kadın memesi arasında işlevsellik açısından veya yapısal olarak anlamlı bir fark yoktur. Histolojik olarak bakıldığında, erkek ve kadın memesinde

adölesan dönem öncesi meme yapısı dairesel olarak düzenlenmiş ve meme ucuna doğru birleşen çok sayıda rudimenter kanal yapısından oluşur. Bahsi geçen bu kanalların uç kısmında yetersiz gelişmiş salgı asinileri bulunur. Adölesan dönemi ve sonrasında kadın ve erkek memesi kıyaslandığında aradaki yapı ve işlev yönünden farklar; esasen östrojen ve progesteronun kadın memesi üzerine etkisinin sonucudur [6, 11].

Ön hipofiz bezinden laktofor hücreler tarafından dolaşıma sokulan prolaktin ile gebelik dönemindeki annenin plasentasından üretilen insan plasental laktojen (hpL) laktasyon mekanizmasında etkili olan önemli hormonlardandır. Gebeliğin son dönemlerinde hpL üretimi üst seviyelerdedir. Bu hormon sayesinde meme süt üretimine hazır hale gelir. Bu süreçte, annedeki yüksek östrojen ve progesteron seviyesi sütün üretimini azaltıcı etkiye sahiptir ve bu sebeple ciddi bir süt üretimi gerçekleşmez. Doğum gerçekleştikten sonra hpL seviyesi kanda hızla azalır ve aynı doğrultuda; östrojen ve progesteron seviyeleri de kanda hızla azalır. Bu sayede, prolaktin laktasyondaki süreci gerçekleştiren tek hormon olarak önem kazanır. Süt; glandüler dokuda üretildikten sonra, kanal yapısı sayesinde meme ucuna ulaşır. Bu süreçler sonucunda oluşan anne sütü, bebeğin büyüme ve gelişimi açısından elzem olan besin öğelerini içerir. Anne sütünün içeriği, zaman içinde bebeğin değişen beslenme ihtiyaçlarına paralel olarak zaman içinde değişir. Laktasyon süreci; anne sağlığı, beslenmesi ve hidrasyonu gibi bazı durumlardan etkilenir [6, 10, 11].

2.1.7. Memenin Menapozdaki Süreci

Memenin yapısal ve fonksiyonel birçok sürecinde hormonlar önemli bir yere sahiptir. Kadınların menapoza girmesiyle beraber; östrojen ve progesteron salgılaması çok ciddi azalır ve dolaşımda miktarlarda keskin bir düşüş olur. Bu durumun sonucu olarak, memedeki glandüler doku miktarı ciddi şekilde azalır ve bu durumun zıttı olarak yağ dokusu artış gösterir. Bu sayede yoğunluğu azalan meme, mamografik incelemeye daha elverişli hale gelir. Neoplazmların mamografi ile saptanma oranı; peri-postmenopozal kadınlarda, premenopozal kadınlara göre daha yüksektir [6].

Menapoz sürecindeki hormonal dalgalanmalar sebebiyle meme yapısal değişime uğrar. Hormon miktarı azaldıkça meme yoğunluğu azalır ve hacim kaybı da

olabilir. Bazı kadınlarda; menopozla beraber memede hassasiyet ve ağrı gelişebilir. Ayrıca menopozla beraber hormon seviyelerinin gerilemesine bağlı olarak meme kanserine daha yatkın hale gelebilir. Bu durumda menopoz sonrası meme kanseri riski artabilir. Kadınların menopoz döneminde bu değişiklikleri ve anormal durumları anlamak adına düzenli aralıklarla meme muayenesi ve mamografi çekimi yaptırmaları önem arz eder [12, 13].

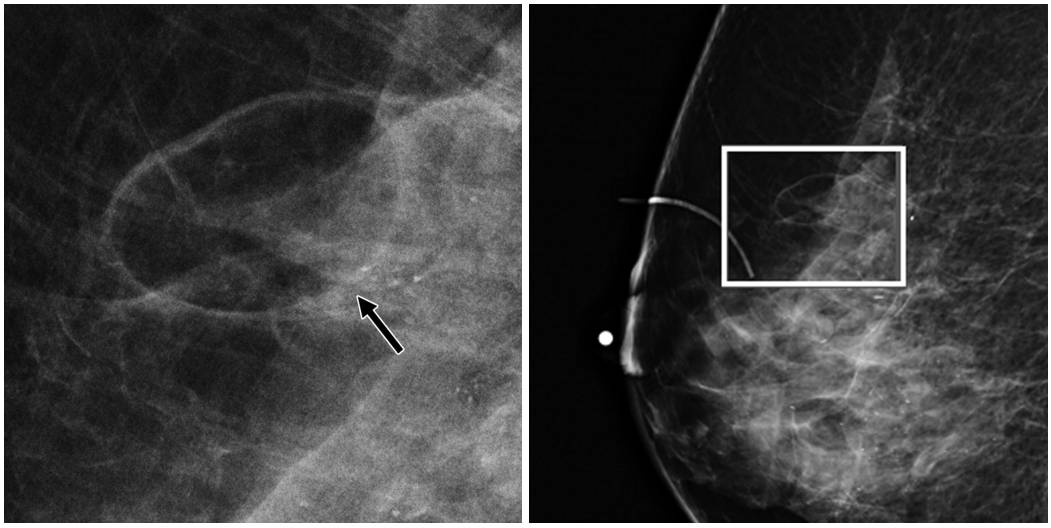
2.2 BENİGN MEME LEZYONLARI

2.2.1. Lipom

Lipom; köken itibariyle mezenkimal kaynaklı olan ve en sık görülen benign tümörlerdir. Fakat, meme lipomları daha nadir görülür ve literatürel olarak çok ilgi çekmez. Meme lipomunun en sık tanı konan yaş aralığı 40-60' dır. İyi huylu kitleler olmasına rağmen; klinik olarak tanıda belirsizliğe yol açar ve tedavi sürecini karmaşık hale getirebilir. Mamografi ve ultrason taramasında negatif sonuç alınması muhtemeldir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi de genellikle yetersiz sonuç vermesi sebebiyle, iyi huylu tümör sınıfında olmasına rağmen klinik olarak gereksiz eksizyonlara sebep olabilmektedir [14, 15].

2.2.2. Yağ Nekrozu

Yağ nekrozu, memenin yağ dokusundan köken alan benign ve inflamatuar bir lezyondur. Genellikle çarpma ve düşme gibi travma ile cerrahi operasyonlar sonrasında görülür. Semptom ve bulguları (ciltte çekinti, ekimoz, eritem veya yoğun kitle benzeri) itibariyle klinik olarak meme kanserini taklit edebilir. Görüntüleme yöntemleriyle büyük oranda tanısı konur. Histolojik olarak dev histiyositler ve köpüklü fagositlerle çevrili çekirdeksiz yağ hücreleri ile karakterizedir. Tüm bunlara rağmen karsinom dışlanamazsa lezyonun eksizyonu gerekir [16].



Şekil 6: Yağ Nekrozu ve Yağ Kistinin Mamografik Görüntüleri [17]

2.2.3. Hamartom

Meme hamartomu diğer adıyla fibroadenolipom; nadir görülen iyi huylu kitleler oluşturan bir meme tümörüdür. Tüm benign meme lezyonlar içinde yaklaşık %4,8'lik bir yer kaplar. Yapısal olarak fibröz, fibrokistik ve yağ dokusundan oluşur. Meme kanseri taramalarının sıklaşmasıyla hamartom tanısı daha sık karşımıza çıkmaktadır. Hamartomlar genellilkle; memede ağrısız, mobil, ele gelen kitle ile kendini gösterir. Tanısında mamografi, ultrason, MR ve biyopsi kullanılır. Hamartomlar genellikle benign lezyonlardır fakat bazı vaka serilerinde meme malignitesiyle birlikte bulunabilir. Şüphenin yüksek olduğu durumlarda eksize edilmesi önerilmektedir [18, 19].

2.2.4. İdiyopatik Granülomatöz Mastit

İdiyopatik granülomatöz mastit (IGM); klinik ve radyolojik olarak meme karsinomlarını taklit edebilen, kronik inflamatuar süreçler içeren, iyi huylu olduğu düşünülen meme lezyonlarıdır. Klinik olarak sıklıkla; meme başı çekintisinin eşlik ettiği, tek taraflı meme kitlesi ve meme cildine açılan sinüs ile kendini gösterir. Etiyolojisi ile ilgili ortaya birçok etken ortaya atılmasına rağmen hala belirsizliğini korumaktadır. Bunlardan bazıları; otoimmün süreç, mikrobiyolojik etmenler, sigara, a1-antitripsin eksikliği, hormonal bozukluklar şeklindedir. Tedavisinde kesin bir fikir

birliği olmamakla birlikte, cerrahi, steroid tedavisi, metotreksat tedavisi ve bunların kombinasyonu önerilmektedir [20, 21].

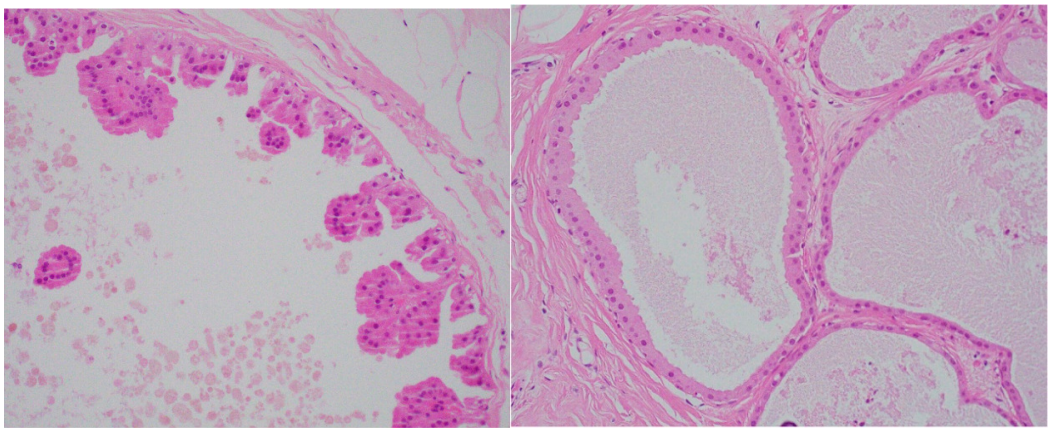
2.2.5. Proliferatif Olmayan Lezyonlar

Proliferatif olmayan epitelyal lezyonlar genellikle meme kanseri riskini arttırmaz. Bu grubun içindeki en yaygın lezyon meme kistidir. Diğer lezyonlar ise galaktosel, apokrin değişiklikler, hafif hiperplazi örnek gösterilebilir [22].

2.2.5.1. Basit Meme Kistleri: Meme kistleri, kadınlar açısından çok sık tanı konulan bir lezyondur. Genellikle memede kitlesel oluşumların ve memedeki semptomların en sık nedenidir. Meme kistleri, fibrokistik meme hastalığının bir parçası olarak kabul görür. Basit meme kistleri, meme gelişiminin olağan sürecindeki patoloji sonucu oluşur. Kistin etrafındaki meme parankimi içinde epitel kaplı sıvı oluşur. Boyut ve sayı itibariyle çok değişken olabilmektedir. Semptom skalasına baktığımızda ise; asemptomatik durumdan, memede akıntı, şişlik ve ağrı ile kendini gösterebilir. Basit meme kistleri; iyi huylu bir süreç olsa da, fibrokistik hastalığın atipi içerdiği lezyonlarda meme kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir [23].

2.2.5.2. Galaktosel: Galaktosel, diğer adlarıyla laktosel ve lakteal kist; memenin nadir görülen benign bir kist türüdür. İçeriğinde süt bulunur. Çoğunlukla emziren kadınlarda görülür. Genellikle ağrısız memede şişliklerle başvururlar. Etiyolojide; memenin yaptığı sekresyon, duktusun tıkalı olması ve prolaktin salgısı faktörler olarak sıralanır. Fizik muayene, anamnez ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konmaya çalışılır. Tedavisi genellikle konservatif olup, aspirasyondan medikal tedavi dahil cerrahiye kadar spektrumda hastaya göre tedavi seçilir [24].

2.2.5.3. Papiller Apokrin Değişiklikler: Apokrin değişim, memenin benign lezyonlarında tanımlandığı gibi atipik ve malign lezyonlarda da tanımlanır. Genelde 25 yaş üst kadınlarda görülen bir bulgu olan apokrin metaplazi genellikle basit tip veya papiller tipe sahip benign kistlerle kendini gösterir. Bu haliyle meme kanseri riskinde bir artış göstermese de literatürde atipi ile birlikte olması halinde meme kanseri riskinde artıştan suçlanmıştır [25, 26].



Şekil 7: Apokrin Değişikliğin mikroskop görüntüsü[25]

2.2.5.4. Hafif hiperplazi: Atipik duktal hiperplazinin kriterlerini taşımayan, hafif hiperplazi ve atipi tanımlayan grubu içerir. Bu lezyonlarda çekirdek iğne biyopsisi sonrası eksizyondan kaçılabilir [27].

2.2.6. Atipisiz Proliferatif Lezyonlar

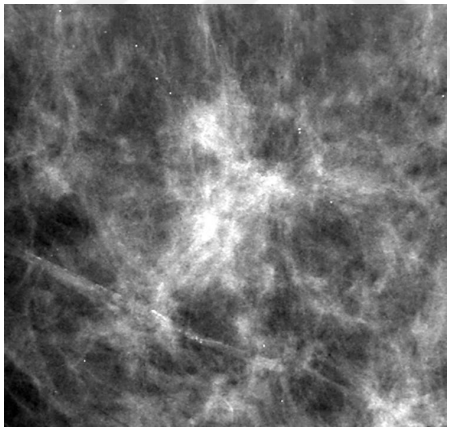
Görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve biyopsiler sonucunda bahsi geçen lezyonların tanı sıklığı artmaktadır. Atipisiz proliferatif lezyonlar olarak intraduktal papillom, sklerozan adenozis, radyal skar, fibroadenom, duktal hiperplazi örnek verilebilir. Genel sınıflandırma itibariyle bu lezyonlardan sonra meme kanseri gelişme riski normal popülasyona göre 1,5 kat artmaktadır [28].

2.2.6.1. İntraduktal Papillom: İntraduktal papillom (IDP), memedeki süt kanallarının epitel hücrelerinden kaynaklanan iyi huylu bir meme lezyonudur. Hem kanal içi epiteli, hem de miyoepitelyal hücreleri destekelyen fibrovasküler stromaya sahiptir. Bu epitel yapısının morfolojik değişiklikleri metaplaziden hiperplaziye, atipik duktus içi hiperplaziye veya in situ karsinoma kadar değişkenlik gösterebilir. Genellikle meme başı akıntısı veya ele gelen kitleyle ortaya çıkabilir. Tedavisi halen tartırşmalı olup, bazı merkezler iyi huylu patolojik verilere sahip olan lezyonlar dahil tamamen eksize edilmesini savunurken, bazı merkezler yalnızca atipik veya in situ karsinomun eşlik ettiği lezyonların eksizyonunu savunmaktadır [29].

2.2.6.2. Sklerozan Adenozis: Sklerozan adenozis, iyi huylu meme lezyonları arasında sık karşılaşılan proliferatif bir lezyondur. Yapısal olarak yapısı değişmiş ve boyutu artmış lobüllerden oluşan, sayıca artmış asinüsler içeren, stromal fibrozisin

eşlik ettiği kompleks bir lezyondur. Yapılan bir çalışmada iyi huylu biyopsilerin %28'ini sklerozan adenozis oluşturmakta ve meme kanseri görülme sıklığı normal popülasyona göre yaklaşık 2 kat daha fazlaydı. Mevcut durum itibariyle atipi yokluğunda herhangi bir tedavi planı yapılmamaktadır [30].

2.2.6.3. Radyal Skar: Radyal skar, sıkıştırılmış ve yapısal bozuklukları olan kanallara sahip ve merkezde fibroelastik bir çekirdeği olan, düzensiz bir epitel proliferasyonu ile karakterizedir. Kompleks sklerozan lezyon ile arasındaki fark boyuttur. Çapı 10 mm'den daha büyük olduğunda bu kompleks sklerozan lezyon terimi kullanılır. Radyal skar, başka amaçla yapılan biyopsi işlemi sonrası görülse de, mamografi kullanımının artmasıyla beraber görülme sıklığı daha da artmıştır. Mamografide spiküle lezyonlar içermesi nedeniyle meme karsinomdan ayırt etmek zor olabilir. (Şekil 8) Radyal skarın patogenezi net olmamakla birlikte, memede karsinom gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu durum göz önüne alındığında lezyonun eksizyonu haklı çıkmaktadır [31, 32].



Şekil 8: Radyal Skar'ın Tipik Mamografi Görüntüsü[32]

2.2.6.4. Fibroadenom: Fibroadenomlar, genellikle ağrısız, tek taraflı, solid kitle ile kendini gösteren iyi huylu meme tümörleridir. Çoğunlukla görüldüğü yaş aralığı 14 ile 35 yaş arası olmakla birlikte her yaş aralığında görülebilir. Genellikle menopoz sonrası dönemde boyut olarak küçülürler. Bu sebeple menapoz sonrasında daha az sıklıkta görülür. Yapısal olarak hem epitel hem de stromal doku içerir. Fizik muayenede genellikle mobil, sınırları düzgün, solid kitle olarak ele gelir. Görüldüğü

yaş aralığı itibariyle östrojene maruziyet sonucu hormonal etkiyle geliştiği ileri sürülmüştür. Memede en sık üst dış kadrana yerleşir. Tanıda fizik muayene, yaşa göre mamografi ve ultrason, biyopsi kullanılır. Eğer boyutu büyükse veya hızlı büyüyorsa cerrahi olarak eksizyonu önerilir. Ayrıca biyopsi ile fibroadenom kanıtı olan belirli hasta gruplarında kriyoablasyon yöntemi de kullanılmaktadır [33].

2.2.6.5. Adenom: Adenom, memenin pür epitelyal lezyonları olup; tübüler, laktasyonlu, apokrin, duktal ve pleomorfik adenom olarak alt gruplara ayrılır. En sık görülen alt tipler laktasyonlu ve tübüler tiptir ve genelllikle üreme çağında görülürler. Laktasyon adenomu, gebelik ve lohusalık döneminin en sık görülen meme kitlesidir. Fizik muayenede hareketli, ele gelen, tek veya multpil olarak solid lezyon olarak bulgu verir. Tümör, genellikle kendiliğinden gerileme eğilimindedir. Tübüler adenom diğer adıyla saf adenom olarak da bilinir, sınırlı iyi belirlenmiş, sert, genellikle tek şekilde kendini gösterir. Hem laktasyon adenomu hem de tübüler adenom, fibroadenomdan yetersiz stroma varlığı sebebiyle ayırt edilebilir. Görüntüleme ve sitoloji bulgularının spesifik olmaması nedeniyle histopatolojik tanıya ulaşmak için eksizyon önerilmektedir [16, 34].

2.2.6.6. Psödoanjiyomatöz Stromal Hiperplazi: Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi (PASH), meme stromasının iyi huylu miyofibroblastik proliferasyonudur. Klinik ve mamografik olarak tesadüfi veya kitle yaparak kendini gösterebilir. Etiyolojik olarak hormonal durum öne sürülmüş olsa da erkeklerde hormon tedavisi görmeyen kadınlarda da görülmesi bu durum için yeterli kanıt sunmamaktadır. Klinik olarak sınırlı düzgün, yoğunluğu fazla, kauçuk benzeri kitle olarak ortaya çıkar. Görüntüleme yöntemlerindeki bulguları tipik olmadığı için, biyopsi önerilmektedir. Histolojik olarak anjiyosarkom ile karışabilir. Bu sebeple immunohistokimyasal çalışmalar kullanılır. PASH'da vimentin ve CD34 pozitif, sitokeratin negatiftir. PASH'ın tedavisinde öneri cerrahi eksizyondur, ayrıca tekrarlama ihtimali yüksek olmasına rağmen prognozu iyidir [16].

2.2.7. Atipik Proliferatif Lezyonlar

Atipik proliferatif lezyonlar, meme kanseri görülme sıklığı olarak yüksek riskli gruptadır ve ortalama risk normal popülasyona göre 5,3 kat daha yüksektir. Bu grupta bahssi geçen lezyonlar Atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi, lobüler karsinoma in situ, flat epitelyal atipidir [35].

2.2.7.1. Atipik Duktal Hiperplazi: Atipik duktal hiperplazi(ADH), memenin epitelyal ve proliferatif bir lezyonudur. İyi huylu bir lezyondur fakat meme kanseri için yüksek risk faktörüdür. İlgili duktal kanalın belirli miktarını dolduran ancak tamamını kaplayamayan veya tamamını kaplayan ama 2 mm'den küçük ölçülen veya 2'den az kanalı içeren, monomorfik halkasal çekirğe sahip tek tip epitelyal hücrenin çoğalmasıyla karakterize bir lezyondur. ADH, sitoloji ve mimari yapısıyla DCİS'e benzer fakat sınırlı bir yayılm gösterir. Mamografide genellikle mikrokalsifikasyonlara eşlik eder. Biyopsi ile teşhis edildiğinde cerrahi eksizyon önerilir [36, 37].

2.2.7.2. Atipik Lobüler Hiperplazi: Atipik lobüler hiperplazi(ALH), histolojik yapısına bakıldığında memenin terminal duktal lobüler ünitesinin boyut olarak küçük ve düzenli hücrelerin yaptığı diskohezif bir grup tarafından gerilmesi ve ilgili yapının %50 'den daha az genişlemesi olarak bilinir. ALH, iyi huylu bir lezyon olmakla birlikte yüksek riskli bir lezyondur. Her iki memede de meme kanseri gelişme riskni artırır. Yapılan çalışmalarda ALH tanısı sonrası meme kanseri görülme sıklığı normal popülasyona göre 4-5 kat daha fazladır. Biyopsi sonucu ALH gelen hastalar için radyoloji patoloji uyumsuzluğu halinde eksizyon önerilir [38].

2.2.7.3. Lobüler Karsioma İn Situ: Lobüler karsinoma in situ(LCİS), ilk olarak 1941 yılında tanımlanmıştır. Lobüller ve terminal dallardan kaynaklanan bir meme lezyonudur. Genellikle tesadüfi tanı konur. Genelde biyopsi sonrası veya başka sebeplerle yapılan cerrahi eksizyon ile tanı konur. Premenopozal kadınlar hedef popülasyondur. Tesadüfi tanı olması sebebiyle insidansını belirlemek zordur. Bildirilen çalışmalar değerlendirildiğinde tüm meme biyopsilerinin %0,5 ile %3,8 'inde gözükmektedir. Klasik LCİS ile atipik lobüler hiperplazi (ALH) ayrımı sayısaldır. Terminal lobüler dallardaki asinüslerinden %50'sinden fazlası

etkilendiğinde LCİS, %50'sinden azı etkilendiğinde ise ALH tanısı konur. Klasik LCİS'in invaziv karsinoma evrilme riski normal popülasyona göre düşünüldüğünde 9-10 kat daha fazladır. Ayrıca LCİS'in biletalite oranı da yüksektir. Klasik LCİS dışında, florid ve pleomorfik LCİS tipleri de mevcuttur. Florid ve Pleomorfik LCİS tiplerine DCİS gibi yaklaşılmalıdır ve cerrahisinde negatif sınır elde edilmelidir. Klasik tipte böyle bir zorunluluk yoktur [39, 40].

2.2.7.4. Flat Epitelyal Atipi: Flat epitelyal atipi(FEA), düşük derecede atipi gösteren duktus hücrelerinin doğal lüminal epitelle yer değiştirmesiyle ortaya çıkan terminal duktal lobüler ünitenin bir lezyonudur. Atipi gösteren hücreler, mimari atipi kanıtı olmadan düz bir büyümü seyri gösterir. Yapılan çalışmalarda saf FEA'nın meme kanserinin görülme sıklığını direkt olarak arttırmadığı öne sürülmüş olup, genellikle eşlik eden atipik hiperplazi varlığında bu oranın arttığı görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada ise meme kanserinin risk faktörünü saf FEA'nın arttırdığı ileri sürülmüştür [41, 42].

2.3. MEME KANSERİ

Meme kanseri, bir yılda teşhis edilen 10 kanser tanısından oran olarak 1'den fazlasını oluşturur. Kadınlarda teşhis edilen en sık kanser tipidir. Kanser sebepli ölümlere bakıldığında dünyada kadınlardaki en sık ikinci sebeptir. Amerikan Kanser Derneği'nin 2010-2019 tarihleri arasında yaptığı nüfus temelli istatiksel çalışmada, lokalize evre ve hormon reseptörü pozitif meme kanseri görülme sıklığında bir yılda %0,5 seviyesinde artış raporlanmış. Ayrıca 2011-2020 tarihleri arasındaki süreçte ölüm oranının %1,3 azaldığı ifade edilmiştir [43].

Meme kanseri, genelde sinsi gelişmektedir. Tanı, genellikle rutin meme kanseri taramasında konur. Ayrıca, tesadüfen fark edilen memede yumru, şekil ve boyut değişikliği, memeden akıntı gelmesi ile de tanıya gidilebilir [44]. Meme kanseri; hematojen veya lenfojen yolla vücuda yayılma eğilimde olur. Bu durum uzak metastaza ve kötü prognoza sebep olur. Bu sebeple meme kanseri taraması oldukça önemlidir [45].

2.3.1. Etiyoloji

Meme kanserinin etiyolojisinde değiştirilebilen ve değiştirilemeyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında genel olarak genetik, çevresel, besinsel ve hormonal faktörler bulunur. Meme kanseri riskini artıran faktörlere baktığımız zaman; kişisel meme kanseri öyküsü, ailede meme kanseri öyküsü, vücut kitle indeksinin yüksek olması, uzun boy, sigara ve alkol tüketimi, menarşın erken olması ve geç menopoz, emzirme azlığı, sedanter yaşam, doğum yapmamış olmak ve hormon replasman tedavisi riski artıran faktörler arasındadır. Riski azaltan faktörlere baktığımızda ise; çok doğum yapmak, emzirme, hareketli yaşam ve fiziksel aktivite, düşük vücut kitle indeksi, yüksek riskli hastalarda proflaktik cerrahi ve diğer tıbbi müdaheleler yer almaktadır. Meme kanseri beyaz tenli kadınlarda ve menapoz sonrası dönemde daha sık görülmektedir. İleri yaşla beraber meme kanseri görülme sıklığı artar ve yaklaşık %80'i 50 yaş üstü hastalardan oluşur. Tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda; meme kanseri tarama ve tedavi süreçleri daha optimal planlanabilir[46-48]. Meme kanseri tanısı alan kadınların yakın akrabaları da risk altındadır. Bu risk normal popülasyona göre yaklaşık üç kat daha fazladır. Meme kanseri risk faktörleri değerlendirildiğinde genetik faktörler %5-10'luk kısmı oluşturur. Daha genç yaş gruplarında bu oran daha da artar. Meme kanseriyle ilişkilendirilen en önemli genler BRCA-1 ve BRCA-2'dir [49].

2.3.2. Epidemiyoloji

Meme kanseri; kadınlarda en sık görülen kanser türü olmasının yanında, dünya çapında kadınların kanserden ölümleri de incelendiğinde önde gelen nedenlerdendir. Meme kanseri insidansı, gelişmiş ülkelerde en yüksek olmasına rağmen; Asya ve Afrika gibi ülkelerde 2020 yılı içindeki ölümlerin %63'ünden sorumludur [50]. Dünya üzerinde yaşayan bir kadının yaşadığı bölge; onun bir kanser tanısı alıp almayacağını, alırsa da tedaviye erişim ve mortalite oranları hakkında belirleyici bir faktör olacağı unutulmamalıdır. Sosyoekonomik düzeyi kırılgan olan bölgelerde, meme kanserine bağlı ölüm oranları daha yüksek olmasıyla birlikte, bu durum yoksulluk döngüsüne de katkıda bulunmaktadır [51]. Meme kanseri görülme sıklığı ülkemizde yüz binde kırk'tır. Bir yıl içinde yaklaşık 15.000 kadına ülkemizde meme kanseri teşhisi konur [52]. Sonuç olarak meme kanseri,

yüksek görülme sıklığı ve ölüm oranlarıyla ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bu sebeple tarama ve sonucundaki erken tanı, sonrasındaki tedavi sürecini başlattığı ve hastalığın etkisini azalttığı için önemli bir yer edinmektedir [53, 54].

2.3.3. Genetik Faktörler

Meme kanserinin genetik faktörlerine baktığımızda; östrojen maruziyeti sonucu gelişen DNA hasarı ve mutasyonlardan oluşur. Bahsi geçen mutasyonlardan BRCA-1 ve BRCA-2 gibi genlerin sonraki nesillere aktarılarak meme ve yumurtalık kanseri gelişimi için risk oluşturur. Normal süreçte insan vücudu, mutasyona uğramış genleri ortadan kaldırmaya yönelik girişimde bulunur fakat bunun başarısız olması sonucunda kanserin gelişimi ortaya çıkar. BRCA-1 gen mutasyonu olan taşıyıcıların 80 yaşına kadarki takibinde meme kanseri gelişmesinin kümülatif riski %72'dir. Aynı durum BRCA-2 gen mutasyonu taşıyıcıları için ise %69'dur [55].

BRCA genetik mutasyonu olan taşıyıcılarda; bilateral profilaktik mastektomi meme kanseri riskini çok ciddi oranda azaltır. Meme kanseri genetik mutasyonlarının mutlak risk tahminlerinde baktığımızda diğer genler; PALB2, PTEN, ATM, CHEK2, ATM, TP53, RAD51, BARD1 mutasyonlarıdır ve bu genler de genellikle panellere eklenmektedir. FANCM, MSH6 ve NF1 genlerinin meme kanseri riski kanıt yetersizliği sebebiyle belirsizliğini korumaktadır (Tablo 1) [1, 56].

Tablo 1: Meme Kanseri Riskiyle İlişkili Bazı Genler[1]

Penetrasyon	Gen	Sendromlar/Hastalıklar İlişkisi	Majör Fonksiyon	Meme Kanser Riski
Yüksek	*BRCA1*	Meme kanseri Over kanseri Pankreas kanseri	DNA onarımı Hücre döngüsü kontrolü	%45-87
	BRCA2	Meme kanseri Over kanseri Pankreas kanseri Prostat kanseri Fallop tüpü kanseri Melanom Glioblastom Medullablastom Wilms tümörü	DNA onarımı Hücre döngüsü kontrolü	%50-85

	TP53	Meme kanseri Kolorektal kanser Hetatosellüler karsinom Pankreas kanseri Nazofarenks karsinomu Li-Fraumeni sendromu Osteosarkom Adrenokortikal karsinom	DNA onarımı Hücre döngüsü kontrolü Apoptoz indüksiyonu Yaşlanma indüksiyonu Hücresel metabolizmanın sürdürülmesi	%20-40
	CDH1	Meme kanseri Yumurtalık kanseri Endometrial karsinom Mide kanseri Prostat kanseri	Hücresel adezyonların düzenlenmesi Epitel hücrelerinin kontrolü (proliferasyon ve motilite)	%50-85
	PTEN	Meme kanseri Prostat kanseri Otizm sendromu Cowden sendromu 1 Lhermitte-Duclos sendromu	Hücre döngüsü kontrolü	%50-85
	STK11	Meme kanseri Pankreas kanseri Testis tümörü Melanom Peutz-Jeghers sendromu	Hücre döngüsü kontrolü Enerji homeostazının korunması	%32-54
Orta	*PALB2*	Meme kanseri Pankreas kanseri Fanconi anemisi	DNA onarımı	%33-58
	BRIP1	Meme kanseri Fanconi anemisi	BRCA1 aktivitesine katılım	-
	CHEK2	Meme kanseri Li-Fraumeni sendromu Prostat kanseri Osteosarkom	Hücre döngüsü kontrolü	%20-25
	ATM	Meme kanseri Lenfoma T-hücreli prolenfositik lösemi Ataksi teleanjiektazi	DNA onarımı Hücre döngüsü kontrolü	%20-60
Hafif	*XRCC2*	Fanconi anemisi Erken yumurtalık yetmezliği Spermatojenik başarısızlık	DNA onarımı	-

2.3.4. Meme Kanseri Histolojik Alt Tipleri

Meme histolojisi itibariyle iki ana dokudan oluşur. Bunlar glandüler ve stromal dokudur. Meme kanseri başlıca bu iki dokudan da gelişebilse de çoğunlukla glandüler yapının elemanları olan lobül ve kanal epitelinden gelişir. Stromal dokudan köken alan tümörlere anjiyosarkom, stromal sarkomlar, filloides tümörler örnek verilebilir. Epitelyal kanserler, karsinoma in situ (CİS) ve invaziv kanserler olarak ayırır. CİS, kanserli hücrenin stromal dokuya invaze olmadan kanal veya lobül içinde sınırlı kalmasıdır [57].

2.3.4.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DCİS): DCİS, diğer adıyla İntraduktal karsinom; malign epitel hücrelerinin anormal çoğalmasıyla karakterize olan, süt kanallarında oluşum gösteren, bazal membranda sınırlı olan ve invazyon göstermeyen bir meme kanseri türüdür. Ayrıca ilerleyen süreçlerde invaziv meme kanserine de dönüşebilmektedir. Mamografinin yaygınlaşması sonrası mikrokalsifikasyon tespitiyle beraber tanı konma sıklığı git gide artmaktadır [58]. Başta BRCA1 ve BRCA2 olmak üzere genetik temeli de bulunmaktadır [59]. Memedeki hastalıklı alan nonspesifik olup hastadan hastaya değişmektedir. Genellikle hormon reseptörü pozitif (HR) olup HER2 negatiftir. Tüm meme kanserleri düşünüldüğünde görülme sıklığı yaklaşık %20'dir [43]. DCİS'ın cerrahi sonrası prognozunu değerlendiren bir çalışmada; cerrahi tedavi sonrası nüksün görülmesi mortaliteyi arttırsa da, ameliyat sonrası tamoksifen ve radyoterapi kullanımı sonrası nüks azalmakta ve uzun dönem prognozuna katkı sağlamaktadır [60]. DCİS tanısında başta mamografi olmak üzere görüntüleme yöntemleri (USG ve MR) ve biyopsi ile tanı konulur. Tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve hormonoterapi yöntemleri genelikle kombine olarak kullanılır [61].

2.3.4.2. Meme Başı Paget Hastalığı (PDN): Paget hastalığı; tarihte 1874 yılında Sir Paget tarafından tanımlanmış olup, meme ucu (areola) bölgesinin derisinde erozyon ve kanamalı ülserlerle giden nadir bir meme kanseri türüdür. Genelde malign duktal epitel hücresinin meme başına yayılmasıyla oluşur. Mikroskobik olarak, solgun ve çok sayıda sitoplazmaya sahip büyük berrak hücreler olan Paget hücreleri ve belirgin hale gelmiş nükleollü hiperkromatik çekirdekler epidermal tabakada gözükür. Paget hastalığı genelde memenin primer in situ veya

invaziv karsinomlarıyla birliktelik içindedir. Meme tutulumu genelde tek taraflıdır. Hastalarda görülen semptomlar ise; memede renk değişikliği, meme ucu çökmesi, ülserleşme, kaşıntı, yanma, karıncalanma ve ağrıdır. Tedavi yöntemi olarak; cerrahi tedavinin yanında, radyoterapi veya sistemik tedavi planlanır [62, 63].

2.3.4.3. İnvaziv Duktal Karsinom (IDC): İnvaziv duktal karsinom (İDC), DCİS birlikteliği olsun ya da olmasın; duktal etkilenme oranlarına bakılmaksızın stromal invazyonun eşlik ettiği anormal malign duktus proliferasyonun gözlendiği meme kanseri türüdür. İDC, meme kanserlerinin tamamı değerlendiriğinde en sık görülen meme kanseridir. İDC belirli özelliklere bakılarak histolojik alt kategorilerle belirlenebilir. Bu ayrım özellikleri; hücre tipi (apokrin karsinom vb), salgı yapması ve yeri (müsinöz karsinom vb), yapısal özelliklerine göre (tübül, papil ve mikropapiller karsinom vb) ve immünohistokimyasal özellikler (nöroendokrin karsinom vb) gibi kriterlerdir. İDC tanımlanırken morfolojik özellikler itibariyle %75'i belirli özellikleri barındırmaz. Bu durumda NOS olarak isimlendirilir. Bazı merkezlerde ise uluslarası kabul görmüş tiplerden ayırt etmek için NST (özel tip değil) kullanılır [64, 65].

İDC tanısında görüntüleme yöntemleri (mamografi, ultrason, MR) ve sonrasında biyopsi etkin rol oynar. Biyopsi ile tümörün tipi, hormon reseptör durumu ve HER2 belirteci incelenir. Cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik ajanlarla tedavi algoritmaları kullanılır [65]. Prognozu belirlemede tümörün boyutu, lenf bezi tutulumu, hormon reseptör ve HER2 reseptör durumu, genomik belirteçler, tümörün derecesi gibi birçok etmene bakılır. Genel itibariyle İDC, diğer invaziv meme kanserlerine göre daha iyi prognoz gösterir [66].

2.3.4.4. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLC): İnvaziv Lobüler Karsinom (İLC), invazyon gösteren meme kanserleri içinde en sık tanı konan ikinci histolojik alt tiptir. Genel meme kanserlerinin %10-15'ini kapsar. Histolojik olarak; tek sıra şeklinde stromaya invaze olan küçük ve tek tek hücreler şeklinde olmasıyla karakterizedir. Bu histolojik tip %90 oranında E-kadherin protein eksikliğine bağlı hücreler arası adezyonun kaybolmasıyla oluşur. Bu durum arada kalmış vakalarda İDC-İLC ayrımı için önemlidir. Hücreler arası adezyon eksikliği sebebiyle fizik muayene bulgusu vererek tanı konması zordur [67, 68]. İLC, kategorize edilecek olursa, oluşum

gösteren hücrelerin histolojik durumlarına, moleküler durumlarına ve klinik durumlarına bağlı olarak farklı alt kategorilere sahip olabilirler. Bu alt tiplere örnek verecek olursa; klasik, alveolar, solid, tübülolobüler ve plemorfiktir [69].

Tanıda görüntüleme yöntemleri (mamografi, ultrason, MR), doku biyopsisi, hormon durumu ve HER2 reseptör durumu ve diğer biyobelirteçlerden faydalanılır. İLC'de genel olarak düşük histolojik grade ve düşük-orta mitoz indeksine sahiptir. Genellikle HR+/HER2- şeklinde kendini gösterir. Cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik ajanlarla tedavi algoritmaları kullanılır [67, 69]. Prognozu genel olarak İDC'ye benzerdir fakat geç dönem nüksü ve diğer memede meme kanseri görülme riski İDC'den daha yüksektir [70].

2.3.4.5. İnflamatuar Meme Kanseri (İBC): İnflamatuar meme kanseri (İBC); genellikle memede kitlesel oluşum yapmaksızın, meme kanseri tipik bulguları barındırmayan kendine özgü özellikler barındıran nadir görülen bir meme kanseri türüdür. Genellikle mastit ve selülit gibi enfeksiyonlarla karışabilen ve antibiyoterapi tedavisiyle süreci uzatan bir durum oluşur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki meme kanseri vakalarının %2-4'ünü oluşturur fakat meme kanseri kaynaklı ölümlerin %7'sine sebep olmaktadır. Etkilediği meme derisindeki kısa zamanda olan değişiklikler (eritem, ödem ve portakal kabuğu görüntüsü) ve invaziv karsinom patolojik tanısı İBC tanısı için gereklidir. Bahsi geçen deri semptomları 3-6 ay arasında ortaya çıkar ve bu süre İBC'yi inflamatuar olmayan lokal ileri meme kanserlerinden ayırmak için önemlidir [71].

İBC tanısı klinik ve patoloji birlikteliğiyle konur. Hem klinik semptomları karşılaması hem de patolojik olarak invaziv karsinomun ispatı gerekir. Cilt lezyonlarının genel sebebi; dermal lenfatikleri tıkayan ve semptomları oluşturan florid tümör embolileridir. Patolojik tanıya bakıldığında genellikle hormon reseptörü ve HER2 durumu negatiftir [72]. Tanıda fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Mamografi ve ultrason sonrasında meme içi patolojiyi tespit etmenin yanında cilt lezyonunu da değerlendirmek için tedavi öncesi MR kullanılması önerilir. Görüntüleme sonrasında biyopsi ve biyobelirteç çalışmaları gereklidir. Ayrıca cilt lezyonlarının değerlendirilmesinde deri biyopsisi de yapılabilir [73].

Tedavi planı yapılırken, tümörün evresi, alt tipiyle beraber hastanın genel sağlık durumuna ve hasta tercihlerine de bağlıdır. Genel kabul gören yaklaşım; operasyon öncesi tümör hacmini azaltmak için neoadjuvan kemoterapi, sonrasında aksiller diseksiyonla beraber mastektomi ve operasyon sonrası dönemde radyoterapidir. İBC' de prognoz genelde kötüdür ve 5 yıllık sağ kalımı %40 seviyesindedir [74].

2.3.4.6. Metastatik Meme Kanseri (MBC): Metastatik meme kanseri (MBC), primer meme tümörünün vücuttaki uzak organlara (akciğer, karaciğer, kemik,beyin) yayılmasıyla oluşan meme kanseri tipidir. MBC, primer meme kanserinin tanısından sonra herhangi bir zamanda teşhis edilebilir hatta primer hastalığın tanısı metastaz nedeniyle konabilir. MBC oluşmasında etkili olan faktörler; primer tümörün boyutu, derecesi, evresi, moleküler alt tipi, lenf bezi tutulumu, tedaviye cevap gibi durumlardır. Uzak organ metastazını savunan farklı mekanizmalar ortaya atılmıştır. Bunlardan doğrusal modelde; primer meme tümörünün bir takım genetik değişiklikten sonra metaztaz yaptığıdır. Paralellik modelinde ise metastazın primer tümörle aynı geliştiğini varsaymaktadır. MBC, genellikle tedavisi mümkün olmayan tip olarak kabul edilir. Ancak tedaviler ile (cerrahi, sistemik kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi) bir süre kontrol altına alınabilir ve sağkalım süresi uzatılabilir. MBC için medyan sağkalım yaklaşık 2-3 senedir. Fakat bazı hastalarda bu süre 10 seneye kadar uzayabilmektedir [75, 76].

2.3.5. Moleküler Alt Tipler

Moleküler alt tipler, histolojik sınıflamadan ayrı olarak, invaziv meme karsinomunun mesajcı ribonükleik asit (mRNA) gen ekspresyonu seviyesiyle alakalı moleküler alt gruplara ayrılmaktadır. Perou ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada 38 meme karsinomu örneğinin üzerinde mikroarray gen ekspresyonu verileriyle 4 moleküler alt tip ortaya koymuştur. Bunlar; Luminal, HER2 ile zenginleştirilmiş, bazal benzeri ve normal meme benzeridir [77].

Moleküler alt tiplendirme, meme kanseri gen ekspresyonu paternleri, protein ekspresyonu ve başka moleküler özellikler gibi malign hücrelerin moleküler özelliklerine göre farklı alt tiplere sınıflandırılmasıdır [78]. Bu tiplerin sınıflandırılması sayesinde alt tiplerin tedaviye yanıtı kategorize edileceğinden

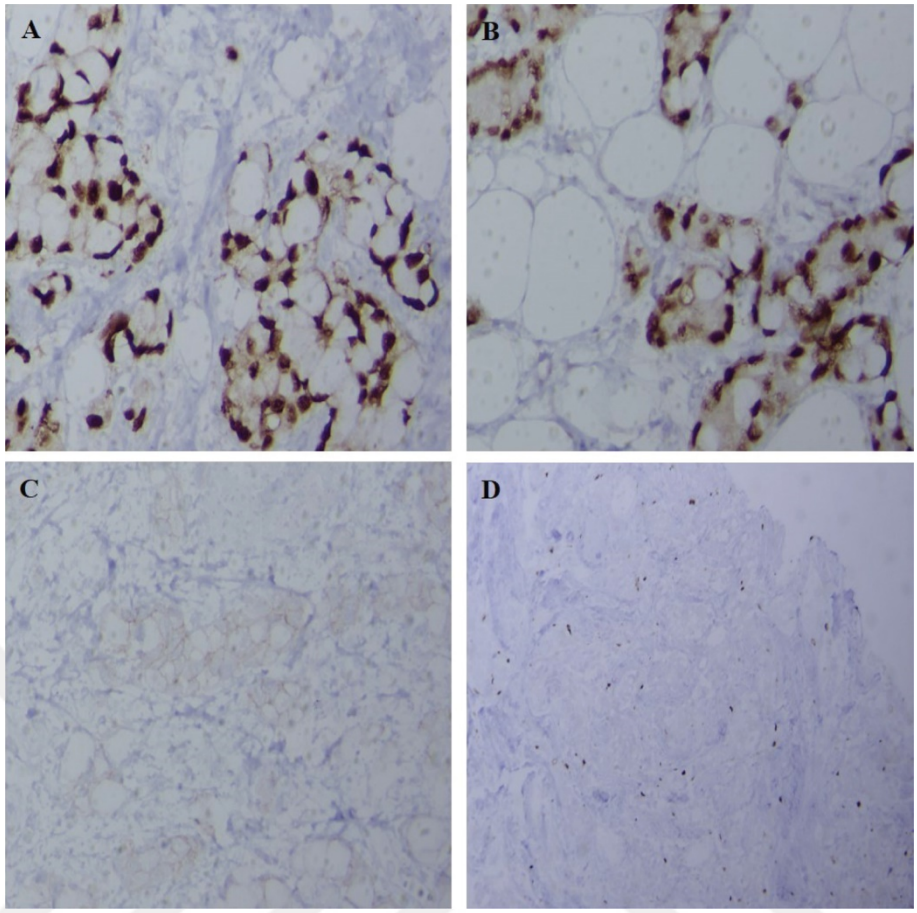
tedavilerin daha kişiselleştirilmesi gibi bir faydası bulunmaktadır. Meme kanserinin alt tiplerinin en yaygın kullanım şekli; Luminal A, Luminal B, HER2 ile zenginleştirilmiş ve üçlü negatif/bazal benzeri olarak sınıflanır (Tablo 2). Moleküler alt tip araştırmaları devam etmektedir. Bunun faydası spesifik moleküler özelliklerin keşfi sayesinde, o moleküle yönelik tedavi geliştirilmesi ve tedavide başarıyı artıracak olmasıdır [79, 80].

Tablo 2: Meme Kanseri Moleküler Alt Tiplerinin Özellikleri[81]

	Luminal A	Luminal B	HER2	TNBC
Frekans (%)	50	15	20	15
ER	Var	Var	Bazı vakalar	Yok
PR	Var	Bazı vakalar	Var	Yok
HER	Yok	Yok	Var	Yok
miRNA'lar	miR-10, miR-29a, miR-181a, miR-223 ve miR-652	miR155, miR-93, miR-18a, miR-135b, miR-718, miR-4516, miR-210, ve miR-125b-5p	miR-150 ve miR-142–3p	miR-153, miR-10b, miR-26a, ve miR146a
Ki-67	Bazı vakalar	Bazı vakalar	Yüksek	Yüksek
Mutasyon	Yok	BRCA2	p53	p53 ve BRCA1
Prognoz	İyi	Orta	Orta/Kötü	Kötü
Tedavi	Hormonal	Hormonal/Kemoterapi	Hormonal Kemoterapi Herceptin	Kemoterapi/ Deneysel

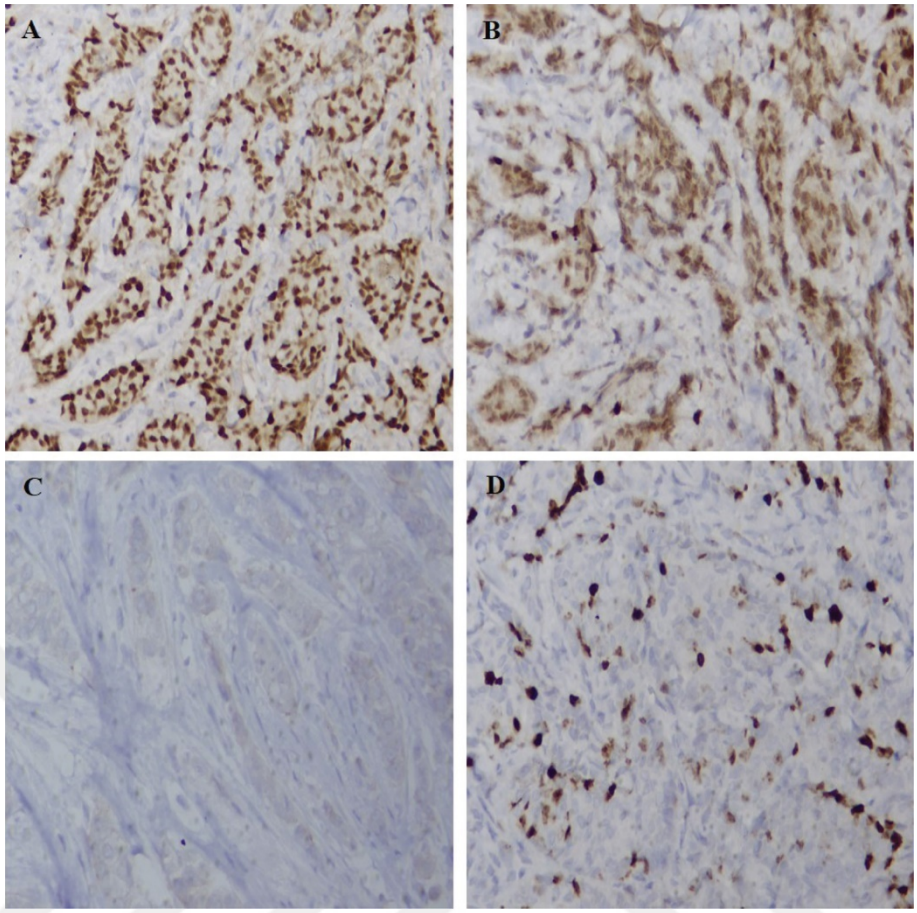
2.3.5.1. Luminal A: Luminal A alt tipi, ER (Şekil 9 A) ve PR (Şekil 9B) ekspresyonu, HER2 (Şekil 9C) yokluğu ve düşük Ki-67 (Şekil 9D) ekspresyonu ile karakterize olan moleküler alt tiptir. Düşük oranda nüks ve mortaliteye sahip olup, moleküler alt tipler içinde en iyi prognoza sahiptir. Luminal A moleküler tipinde geç nüksü etkileyen sebepler lenf nodu tutulumu ve tümör derecesinin ileri olmasıdır [82]. Bu moleküler alt tipe sahip hastalar hormonal tedaviye (tamoksifen ve aromataz inh.) güçlü yanıt gösterirken kemoterapiden daha kısıtlı fayda görürüler [81].

Luminal A moleküler alt tipinin tedavisinde esas olarak hormon etkisini bloken eden hormonoterapi kullanılır. Ek olarak kemoterapi veya CDK4/6 inhibitörleri ile kombine edilebilirler. Kemoterapinin faydası tartışmalı olup hasta bazlı değerlendirme önerilir. Nüks ihtimalini belirlemede Oncotype DX ve Prosigna gibi moleküler testler kullanılabilir. Bunlar ayrıca tedavi kararını için de yönlendirici olabilmektedir [83, 84].



Şekil 9: Luminal A Tipinin İmmünohistokimyasal Görüntüsü [81]

2.3.5.2. Luminal B: Luminal B alt tipi, tüm invaziv meme kanserlerinin %20'sinde alt tip olarak ortaya çıkar. ER pozitif (Şekil 10 A) olmakla birlikte PR genenllikle pozitif (Şekil 10 B) fakat bazen negatif olabilir. HER2 çoğunlukla negatiftir (Şekil 10 C) fakat bazı hastalarda pozitif olabilir. Ki67 (Şekil 10 D) oranı olarak gösterilen proliferasyon indeksi Luminal A'ya göre daha yüksektir. Luminal B genellikle IDC NST ve mikropapiller tipte görülür. Luminal hücreler tarafından sitokeratin ekspresyonu tipiktir. Endokrin tedavi ve kemoterapiye yanıtı değişkendir. Prognozu luminal A'ya göre daha kötüdür [1, 64].



Şekil 10: Luminal B Tipinin İmmunohistokimyasal Görüntüsü[81]

2.3.5.3. HER2 Aşırı Ekspresyonu: Kanser hücrelerinde HER2 reseptörünün artan sayısıyla ilişkili meme kanseri moleküler alt tipidir. HER2 fonksiyon olarak hücrelerin sayısının artmasını, yaşamının devam ettirmesini, diferansiye olmasını ve migrasyonunu düzenleyen etkileri vardır. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) grubunun bir üyesi olup diğer adları ERBB2 ve NEU'dır. ER pozitif, PR pozitif, HER2 güçlü pozitif, Ki67 pozitif olmaktadır. HER2 aşırı ekspresyonu tümörün agresif seyrine neden olur. Ayrıca hormonal tedaviye direnç de geliştirir. HER2 tespitinde immunohistokimya (IHC) floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi yöntemler kullanılır. HER2 pozitif hastaların sağ kalımına pozitif açıdan etki gösteren transtuzumab (Herceptin) spesifik tedavide yer alır [85, 86].

2.3.5.4. Bazal Benzeri/Üçlü Negatif Meme Kanseri (BLBC/TNBC): Bazal benzeri meme kanseri; östrojen, progesteron ve HER2 reseptörlerinin olmamasıyla karakterize bir moleküler alt tiptir.CK 5/6 ve/veya EGFR pozitif izlenir. Ki67 oranı yüksek olup, TP53 mutasyonu vardır. Moleküler alt tipler içinde yaklaşık %15'lik bir kısmı kaplar. Diğer tiplere göre daha agresif seyirli olup, nüks daha sık görülür. Diğer tiplere göre derecesi ve metastaz oranı daha yüksek olup, daha sıklıkla beyin ve akciğer metastazı yapma ihtimali vardır. BLBC, hormonoterapi ve HER2 üzerinden etkili tedavi yöntemlerine diğer tiplere göre daha dirençlidir [64, 87].

2.3.6. Patofizyoloji

Meme kanseri patofizyolojisi multifaktöriyeldir ve tam anlamıyla anlaşılamamıştır. En yaygın kabul gören risk faktörleri ileri yaş ve kadın cinsiyetidir. Genetik mutasyonlardan en sık görülen BRCA1 , BRCA2 vakaların yaklaşık %10'unda sebeptir [88].

Meme kanserinin patogenezinde iki ana hedef vardır. Bunlardan biri invaziv karsinomların yaklaşık %70'inde saptanan östrojen reseptör alfa (ERa) olup bir steroid hormon reseptörüdür. Bu yolak ayrıca PR ekspresyonunu da sinyal belirtecidir. İki hedeften diğer ise; HER2 olup invaziv karsinomların %20'sinde amplifiye edilir. HER2 ekspresyonuna karşı spesifik tedaviler mevcut olup, anti ERBB2 antikorları ve tirozin kinaz inhibitörleri örnek verilebilir. Tüm invaziv karsinomların yaklaşık %15'ini üçlü negatif meme kanseri oluşturur. Bu tipin spesifik moleküler düzeyde patofizyolojisi net anlaşılamamıştır (Tablo 3) [89, 90].

Tablo 3: Meme Kanseri 3 Alt Tipi İçin Prevelans, Prognoz ve Tedavi Seçenekleri[89]

	Hormon Reseptörü (HR) +/ERBB2-	ERBB2+ (HR+ veya HR-)	Üçlü-Negatif
Patolojik Tanım	Tümör hücrelerinin ≥%1'i östrojen reseptörü veya progesteron reseptörü proteinleri için pozitif boyanır	Tümör hücreleri ERBB2 proteini için güçlü bir şekilde (3+) boyanır veya ERBB2 geni tümör hücrelerinde amplifiye edilir. ERBB2+ tümörlerin yaklaşık yarısı aynı zamanda HR+'dır	Tümör, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü veya ERBB2 pozitifliği için herhangi bir patolojik kriteri karşılamıyor

Moleküler Patogenez	Östrojen reseptörü α onkojenik büyüme yolaklarını aktive eder	Epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinden ERBB2 reseptör tirozin kinazı kodlayan ERBB2 onkogeni aşırı aktiftir	Bilinmiyor (muhtemelen çeşitli)
Yüzde meme kanseri vakaları, %	70	15-20	15
Prognoz			
Evre I (5 yıllık meme kanserine özgü sağkalım), %	≥99	≥94	≥85
Metastatik (medyan genel hayatta kalma)	4-5 yıl	5 yıl	10-13 ay

2.3.7. Meme Kanseri Tanısı

Meme kanseri tanısı genellikle tarama sırasında veya muayene gerektiren semptom (örneğin; ağrı veya ele gelen kitle) sonrası teşhis edilir. Sağlıklı kadın taranma programları sayesinde; boyutu küçük, metastaz oranı düşük, daha düşük boyutlu operasyon ihtimali oluşan ve kemoterapi ihtiyacı azalan tümörlerin tespiti açısından önemlidir. Bu sayede morbidite ve mortalite azalma görülür [91].

2.3.7.1. Klinik Meme Muayenesi: Meme ve koltuk altı lenf nodlarının fiziki muayenesidir. Meme kanseri belirtilerinin saptanmasına yardımcı olmaktadır. Klinik meme muayenesi (KMM) 20-39 yaş arası kadınlar için 1-3 senede bir, 40 yaşından sonraki yaşlar için senede bir önerilmektedir [92].

2.3.7.2. Mamografi: Meme kanserine bağlı ölüm oranını azalttığı ispatlanmış tek tarama yöntemi mamografidir. Meme kanseri tanısı konmasının önünü açacak ele gelmeyen lezyonları ve mikrokalsifikasyonları tespit eden meme görüntüleme yöntemidir. 40-74 yaş aralığındaki kadınlarda risk faktörü ve hastanın tercihi de gözetilerek 1-2 senede bir önerilir. Taramada kullanılmasının yanında tanıda da kullanılır.[92]

2.3.7.3. Ultrason: Ses dalgalarını kullanarak meme görüntülemesi yapan bir yöntemdir. Kitlenin yapısını ayırt etmede ve biyopsiye kılavuzluk etmede önemli yeri

vardır. Taramada önerilmemektedir. Fakat memesi yoğun olan veya mamografinin yetersiz kaldığı hastalarda kullanılmaktadır [91].

2.3.7.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): Meme dokusunun değerlendirilmesinde yüksek kaliteli görüntü sunmak için manyetik alan ve radyo dalgaları kullanan bir yöntemdir. Bilinmeyen kontralateral meme lezyonlarının tespitinde ve memedeki lezyonların memenin diğer kısımlarında olup olmadığını değerlendirmede yardımcıdır. Rutin taramada önerilmez. Genellikle yüksek riskli gruplarda (örn; BRCA pozitif hastalar veya güçlü aile öyküsü olan hastalarda) ve meme kanseri nedeniyle operasyon planlanan hastalarda operasyon öncesi evreleme amacıyla kullanılabilir [91].

2.3.7.5. Biyopsi: Dokunun histopatolojik olarak incelenmesi için örnek alma işlemine verilen addır. Meme kanseri tanısını doğrulayabilir ve tümörün tipi, derecesi ve hormon reseptör durumu hakkında bilgi verir. Biyopsi türleri olarak ince iğne aspirasyon (İİA), çekirdek iğne biyopisisi (CNB), ele gelmeyen lezyonlarda stereotaktik eksizyon veya klasik cerrahi eksizyon gibi farklı teknikler kullanılabilir. Hangi tekniğin kullanılacağını belirlemede lezyonun boyutu, yeri ve özellikleri dikkate alınır [91, 93].

2.3.8. Skorlama ve Evreleme

Skorlama sistemi, biyopsiyle alınan dokunun histolojik değerlendirilmesine dayanır. Tümörün derecesi, anormal tümör hücresini mikroskobik olarak tanımlar. Kanser hücrelerinin histolojik durumlarına göre "Bloom-Richardson" ve "Nottingham" isimleriyle bilinen aynı dereceleme sistemidir. Bu sistemde bakılan parametreler tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik sayımdır. Bunların sonucunda histolojik grade elde edilir. Grade 1 ifadesi iyi diferansiye oluşunu gösterir ve daha az agresif seyrederken, Grade 2 orta derece diferansiyedir. Grade 3 az diferansiye olup genellikle agresif seyirle giderler.[94, 95]

Evreleme sisteminde Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından yapılan TNM evrelemesidir. TNM içerik olarak primer tümörün boyutu (T), lenf nodlarının tutulumu (N) ve uzak metastaz durumunu (M) gösterir. Meme kanseri

TNM evrelemsi, tedavi planlanması, sağkalım tahmini ve sonuçların karşılaştırılması açısından önem arz eder. AJCC TNM evrelemsi aşağıda açıklanmıştır.[96, 97]

Tis = duktal karsinoma in situ veya meme başının tümörsüz Paget hastalığı (tümörlü Paget hastalığı tümör boyutuna göre sınıflandırılır)

T1 = tümör ≤ 2 cm; T1mi = tümör ≤ 0,1 cm

T2 = 2 cm < tümör ≤ 5 cm

T3 = tümör > 5 cm

T4 = Meme duvarına ve/veya cilde uzanımı olan ve ülserasyon veya cilt nodülleri veya inflamatuar kanseri olan herhangi bir boyuttaki tümördür.

T1, T1mi'yi içermektedir.

Lokal lenf nodları (N) sınıflandırması, farklılık gösteren klinik (cN) ve patolojik (pN) olarak ikiye ayrılır. NX = Yakındaki nodlar değerlendirilemez (örneğin, daha önce çıkarıldığı için)

N0 = yakındaki nodlara yayılma yok veya sadece izole tümör hücreleri

N1 = 1-3 ipsilateral hareketli, düşük veya midaksiller nodlara yayılma ve/veya klinik olarak negatif iç meme lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen metastazlar (pN1); N1mi = mikrometastazlı N1 nodları (yaklaşık 200 hücre> 0,2 mm, ancak hiçbiri> 2 mm)(N1, N1mi'yi hariç tutar.)

N2 = aşağıdakilerden herhangi biri:

- Klinik muayene ile tespit edilen, sabit veya matlaşmış ipsilateral düşük veya midaksiller nodlara yayılım (cN2)
- Test ile tespit edilen 4-9 aksiller lenf noduna yayılım (pN2)
- Klinik muayene veya görüntüleme ile tespit edilen aksiller nodlara değil, iç meme nodlarına yayılım

N3 = aşağıdakilerden herhangi biri:

- Klinik muayene veya görüntüleme ile tespit edildiği üzere ipsilateral iç meme nodlarına artı aksiller nodlara yayılım
- İnfraklaviküler nodlara yayılım
- Supraklaviküler nodlara yayılım
- ≥ 10 aksiller lenf noduna yayılım

- Klinik olarak negatif iç meme nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile> 3 aksiller lenf noduna yayılım ve mikrometastazlar veya makrometastazlar (pN3)

M0 = uzak metastaz yok, M1 = uzak metastaz var.

Tablo 4: AJCC Meme Kanseri Anatomik Evrelemesi [97]

Evre	Tümör	Bölgesel Lenf Nodu/Uzak Metastaz†
0	Tis	N0/M0
IA	T1‡	N0/M0
IB	T0	N1mi/M0
	T1‡	N1mi/M0
IIA	T0	N1§M0
	T1‡	N1§/M0
	T2	N0/M0
IIB	T2	N1/M0
	T3	N0/M0
IIIA	T0	N2/M0
	TI‡	N2/M0
	T2	N2/M0
	T3	N1/M0
	T3	N2/M0
IIIB	T4	N0/M0
	T4	N1/M0
	T4	N2/M0
IIIC	Herhangi bir T	N3/M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N/M1

2.3.9. Tedavi ve Prognoz

Meme kanseri tedavi yöntemleri arasında cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormon tedavisi gibi farklı yaklaşımlar bulunur. Bu yöntemler kombine olarak kullanılabilir. Bir meme kanseri hastanın tedavisi planlanırken kanserin evresi, tümörün boyutu, yeri, hastanın genel durumu gibi faktörlere bağlıdır. Tedavinin ilk

aşaması genellikle cerrahidir. Kanser odağını çıkarmak için lumpektomi veya mastektomi yapılır. Ameliyat sonrası dönemde geride kalabilecek kanser hücrelerini ortadan kaldırmak için radyasyon tedavisi bir seçenektir. Vücudun farklı bölgelerine ulaşmış kanser hücrelerine etki etmesi için kemoterapi ve hormon tedavisi kullanılabilir. Bazı hastalarda ise hedefe yönelik tedavi ve immunoterapi gibi diğer yöntemler kullanılabilir [98].

2.3.9.1. Cerrahi Tedavi: Erken evre meme kanserinde öncelikli tedavi cerrahidir. Hastalıklı dokunun ve malignite açısından pozitif lenf nodlarının çıkarılmasını amaçlar. Başlıca cerrahi tipleri lumpektomi, parsiyel mastektomi veya mastektomidir [99]. Cerrahi, meme kanserinin tedavisinde önemli bir yeri vardır. Hastalığın lokal olarak kontrol altına alınmasında kullanılacak temel yoldur. Halsted tarafından önerilen radikal mastektomide her iki pektoral kasının çıkarılması ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılırken, morbidite oranının fazla olması ve sağ kalıma etkisi olmaması nedeniyle artık önerilmemektedir. Patey'in modifiye radikal mastektomisi önerilmektedir. Bu yöntemde deriyle beraber tüm meme dokusu ve aksiller lenf nodları çıkarılır. Pektoralis majör ve minör kasları korunur [92].

Memedeki hastalıktan etkilenen dokuyu eksize etmek için meme koruyucu cerrahi (MKC) ve mastektomi olarak iki prosedür vardır. Kısmi/segmental mastektomi, lumptektomi, geniş lokal eksizyon ya da kuadranektomi olarak da bilinen MKC, hastalıksız meme dokusunun korunmasıyla eş zamanı olarak hastalıklı dokunun eksize edilmesini sağlar. MKC tekniği hastalar açısından faydalı gözükse de tedavi sonrası genellikle hastalar için mastektomiye daha fazla ihtiyaç duyma yönelimi vardır. MKC'nin avantajları olarak kozmetik sonuçların iyi olması, hastanın psikolojik yükünün daha az olması ve ameliyat sonrası dönemde komplikasyonların daha az görülmesi sayılabilir [1]. MKC, hastalıklı dokuyla beraber en az 1 cm olacak şekilde sağlıklı meme dokusunun çıkarılmasını amaçlar (geniş lokal eksizyon). Kuadranektomi, hastalıklı dokuyu içeren meme segmentinin tamamen çıkarılmasını amaçlar. Genellikle farklı bir insizyonla da koltuk altı lenf nodlarının eksizyonu dahil edilir. Lumptektomi, sağlıklı meme dokusu eksize edilmeden memedeki benign kitlenin eksizyonudur [92].

Basit mastektomi, koltuk altında diseksiyon yapılmadan yalnız memenin alınması işlemidir. Bu ameliyat tipi, sentinel lenf nodları negatif olan küçük tümörlere uygulanabilir. Meme rekonstrüksiyonu ile kombine edilebilir [92]. Deri koruyucu mastektomi, eksizyon sonrası geride kalan kas ve insizyonu kapatacak kadar deriyi koruyarak memenin rekonstrüksiyonunu daha kolay hale getirir. Ayrıca koltuk altı lenf nodlarını korumaktadır. Meme başı koruyucu tür ise deri koruyucu mastektomi ile çok benzerdir, farklı olarak meme başı ve areola da korunur. Modifiye radikal mastektomi, pektoral kaslar korunur ve bazı koltuk altı lenf nodları eksize edilmektedir. Radikal mastektomi, koltuk altı lenf nodları ve pektoral kasların da eksizyonunu içerir. Kanserin pektoral kası invaze ettiği durumlar dışında kullanımı nadirdir. İnvaziv karsinomlu hastalar açısından bakıldığında, mastektomi ile sağ kalım ve nüks oranı; temiz cerrahi sınırlarla MKC yapıldığında ve sonrasında radyoterapi verildiğinde belirgin farklılık yoktur [100].

Lenf nodu değerlendirmesine baktığımızda; Aksilla prosedürleri için sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve kısmi veya aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) iki yöntem tanımlanır. ALND, mümkün olduğunca çok lenf nodu eksizyonu içeren geniş bir prosedürdür. Bu sebeple lenfödem riski yüksektir. Operasyon öncesi dönemde vücut kitle indeksi (BMI) 30'dan yüksek olan hastalarda veya kanser tedavisi sırasında veya sonrasında kilo alımı fazla olan hastalarda lenfödem riski daha da artmaktadır. Klinik olarak tutulum ispatlanmamış lenf nodlarının eksizyonunda öncelikle SLNB yapılır. SLNB 'de lenfödem riski ALND'ye göre daha azdır. SLNB'nin aksiller lenf nodu değerlendirmesi için duyarlılığı %95'in üzerindedir [101].

2.3.9.2.Radyoterapi: Radyoterapi, lokal hastalık kontrolünde etkin bir rol oynar. Radyoterapi, MKC'yi takip ettiği zaman, nüks oranları 10 yılda yaklaşık %50 azalır. Ayrıca meme kanserine bağlı mortalite riski de 15 yılda yaklaşık %20 azalır. Eğer hastalar 70 yaş üstü ise ve erken evre ER+ meme kanseri tanısı varsa, MKC ve tamoksifen tedavisine radyoterapi eklemek gerekli olmayabilir. Çünkü lokal nüks için mastektomi oranının ve uzak metastazı önemli ölçüde azaltmamaktadır [92, 102]. Eğer memedeki tümör 5 cm'den büyük ise, aksiller lenf nodu tutulumu mevcutsa ve rezeksiyon yapılan meme dokusunda kanser açısından cerrahi sınır pozitif ise operasyon sonrası dönemde eklenecek radyoterapi göğüs duvarı ve lokal

lenf nodlarındaki nüks insidansını azaltır. Bu sayede genel sağkalım iyileşmektedir. Radyoterapi tedavisi gören hastalarda ciltte yıpranma ve koyulaşma, yorgunluk ve lenfödem gibi sık yan etkiler görülebilir. Genel itibariyle radyoterapi, sağkalım oranlarının iyileşmesi ve nüksün azalmasında önemli bir rolü vardır [1].

2.3.9.3. Medikal Onkolojik Tedaviler: Medikal onkolojik tedaviler içinde; kemoterapi, hormon tedavisi ve hedefe yönelik tedavi gibi sistemik tedavilerdir. Kemoterapi, meme kanserinde kullanılan sistemik bir tedavidir. Neoadjuvan veya adjuvan olabilir. Hasta bazlı tedavi planlamasıyla tedavi bireyselleştirilmektedir. Neoadjuvan tedavinin kullanıldığı yerler; lokal ileri meme kanseri, inflamatuar meme kanseri, MKC yapabilmek için boyutu büyük tümörlerde boyutu küçültmek için, kötü prognoza sahip moleküler alt tiplere (HER2 veya TNBC) sahip küçük tümörlerdir. Prognozu ve yanıtın öngörücü faktörlerini tespitinde önemlidir. Uygulama şekli olarak intravenöz veya oral kullanılabilir [1, 92].

Adjuvan kemoterapi de meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Ameliyattan sonra geride kalabilecek kanser hücrelerini etkisizleştirmek ve nüks riskini azaltmak amacıyla diseksiyon için ameliyat sonrası dönemde kemoterapi ilaçlarının kullanılmasını içerir. Kemoterapinin olağan kullanıldığı durumlar; ER/PR negatif, HER2 pozitif alt tipinde, premenopozal bir hastada ER/PR pozitif ve aksiller lenf nodları pozitif olduğu durumda, ER/PR pozitif ve HER2- olup Oncotype Dx skoru yüksek olan hastalardır [103].

Hormon reseptörü ER+ olup düşük riskli tümöre sahip hastalarda endokrin tedavisi olarak verilmektedir. Kemoterapiyle kombine mi olacağı yoksa primer tedavi mi olacağının anlaşılması için bazı testler yapılmaktadır. Bu testlere; 21 gen rekürrens testi, Amsterdam 70 gen profili ve 50 genlik nüks risk skoru örnek verilebilir. Endokrin tedaviler östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonuna bağlanır [104].

HER2'ye yönelik tedavide ise; tümör aşırı HER2 ekspresyonu yapıyorsa, anti-HER2 monoklonal antikorlar (transtuzumab, pertuzumab) kullanılabilir. Bu tedavilerin kemoterapiyle kombine kullanılması hastaya önemli fayda sağlar. Genellikle tedavi 1 sene olarak planlanır fakat optimal bir süre netleşmemiştir. Aksiller lenf nodu pozitif ise transtuzumab ve pertuzumab'ın tedaviye eklenmesi

hastalıksız sağ kalımı artırır. Fakat bu ilaçların potansiyel yan etkisi kalbin ejeksiyon fraksiyonunu azaltmasıdır [105, 106].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 07.11.2023 tarih ve 4160 karar numaralı onay alınmasının ardından hastane kayıt sisteminden taranarak kohort çalışması yapıldı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2019 ve 2023 yılları arasında 18-99 yaş aralığında meme malignite tanısı olmayan ve STX eksizyon yapılan hastalar çalışmamıza dahil edildi. STX eksizyon öncesi malignite tanısı olanlar, gebe hastalar ve tarama sırasında dosyaları eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Hastane arşiv kayıt sisteminden mevcut dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan 18-99 yaş aralığında STX meme eksizyonu yapılan 205 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, kişisel malignite öyküsü, ailede meme malignite öyküsü, mamografi, meme USG ve meme MR rapor sonuçları, cerrahi öncesi lezyon boyutu ve biyopsi sonucu risk sınıfı, cerrahi sonrası lezyon boyutu ve histopatoloji sonucu gibi özellikler tarandı.

3.3. STEREOTAKTİK İŞARETLEMENİN YAPILMASI

Bütün radyolojik işlemler meme görüntülemesi ve girişimsel işlemlerde deneyimli iki radyolog tarafından yapılmıştır. Ameliyat öncesi lezyon alanına 18 MHz lineer prob ile USG (Mindray, China; Siemens Healthcare, Erlangen Germany) eşliğinde metalik tel (Geotek, Türkiye®) ile lokalizasyon yapılmıştır.

3.4. CERRAHİ PROSEDÜR

Ameliyat esnasında tel ile lokalize edilmiş lezyon izdüşümüne yapılan insizyon ile stereotaktik olarak çıkarılmıştır. Metilen mavisi ile boyanmış lenf nodları SLN olarak kabul edilmiştir. Çıkarılan dokunun mamografik görüntüsü alındıktan

sonra patolojik incelemeye gönderilmiştir. Radyolojik konfirmasyon sonrası cerrahi alan usulüne uygun kapatılmıştır.

3.5. PATOLOJİK İNCELEME

Cerrahi olarak çıkarılan ve mamografi altında inceleme yapılan materyal ileri inceleme amacıyla patoloji bölümünce değerlendirilir. Piyes üzerindeki yön belirten cerrahi işaretlemeler ile oryante olunur. Makroskopik incelemeye materyalin tarifi ile başlanır. Boyutu santimetre (cm) cinsinden ölçülür. Palpasyon ile kıvamı değerlendirilir. Stereotaktik işaret telinin uç kısmının lokalizasyonu belirlenir. Anterior, posterior, süperior, inferior, lateral ve medial yüzeylerinden 6 farklı renk ile boyama yapılarak cerrahi sınır incelemesine hazır hale getirilmiş olur. Sonrasında işaretleme teli de baz alınarak lateralden mediale doğru 0,5-1 cm aralıklarla dilimleme yapılır ve telin uç kısmı açığa çıkarılır. Bu lezyon alanındaki lezyonun boyutları ölçülüp rengi, kıvamı, çevre ile ilişkisi değerlendirilmiş ve tüm cerrahi sınır yönlerine mesafeleri kaydedilir. Doku takibi ve gömme işlemi sonrası formol ile fikse edilmiş parafine gömülü doku blokları hazırlanmış olur. Takiben alınan kesitler hematoksilen&eozin boyama uygulanarak elde edilen lamlar ışık mikroskobunda (Nikon Eclipse Ni-u) histopatolojik olarak incelenir.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmada SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2019-2023 yılları arasında, 18-99 yaş aralığında olan ve meme malignite tanısı olmayıp STX eksizyon yapılan 229 hastanın sonuçları araştırıldı. 24 hastanın sonuçlarına erişilemediği için çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 205 hastanın sonuçları değerlendirildi. Tüm hastaların %99'u (n=203) kadın %1'i (n=2) erkek cinsiyetti. Tüm hastaların yaş ortalamasına baktığımızda ortalama 47.6 ± 9.8 yıl ve medyan yaşı 48.0 (min:23 - maks:74) yıl olarak bulundu. Hastaların kişisel malignite öyküsüne baktığımızda %5.4'ü (n=11) pozitif iken, %94.6'sı (n=194) negatif olarak bulunmuştur. Ailede meme kanseri öyküsüne baktığımızda ise %15.6'sı (n=32) pozitif iken, %84.4'ü (n=173) negatif olarak bulunmuştur (Tablo 5).

Mamografi BIRADS skorlarına baktığımızda %13.2'sine (n=27) mamografi çekilmemiştir. Skoru 0 olanlar %42 (n=86) iken, BIRADS 1 hasta görülmemiştir. BIRADS 2 olan %3.4 (n=7), BIRADS 3 olan %4.9 (n=10) BIRADS 4 olan %34.1 (n=70), BIRADS 5 olan %2.4 (n=5) hasta mevcuttur. Meme USG BIRADS skorlarına baktığımızda ise; BIRADS 0 olan %9.3 (n=19), BIRADS 2 olan %6.8 (n=14), BIRADS 3 olan %28.3 (n=58) , BIRADS 4 olan %54.1 (n=111), BIRADS 5 olan %1.5 (n=3) hasta mevcuttur. Meme MR BIRADS skoru baktığımızda %43.4'üne (n=89) meme MR'ı çekilmemiştir. Meme MR BIRADS'larına baktığımızda BIRADS 0 olan %1 (n=2), BIRADS 2 olan %2 (n=4), BIRADS 3 olan %21.5 (n=44), BIRADS. 4 olan %29.3 (n=60), BIRADS 5 olan %2.9 (n=6) hasta mevcuttur (Tablo 5).

Meme yoğunluğunun değerlendirildiği mamografik meme dansitesi skorunda dansitesi A olan %1.5 (n=3), B olan %11.7 (n=24), C olan %54.6 (n=112), D olan %19 (n=39) hasta mevcuttur. Mamografi çekimi planlanmadığı için değerlendirilmeyen %13.2 (n=27) hasta mevcuttur. Mamografi çekimi sonrası raporlanan mikrokalsifikasyon durumuna bakıldığında %46.3'ünde (n=95) pozitif, %40.5'inde (n=83) negatif şekilde sonuçlanmıştır. Mamografi çekimi planlanmadığı için değerlendirilmeyen %13.2 (n=27) hasta mevcuttur (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya uygun hastaların sonuçları

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Yaş		23.0 - 74.0	48.0	47.6 ± 9.8	
Cinsiyet	Kadın			203	99.0%
	Erkek			2	1.0%
Kişisel Malignite Öyküsü	(-)			194	94.6%
	(+)			11	5.4%
Aile Meme CA Öyküsü	(-)			173	84.4%
	(+)			32	15.6%
Mamografi Birads Skoru	0			86	42.0%
	II			7	3.4%
	III			10	4.9%
	IV			70	34.1%
	V			5	2.4%
	Bilgi Yok			27	13.2%
Meme USG Birads Skoru	0			19	9.3%
	II			14	6.8%
	III			58	28.3%
	IV			111	54.1%
	V			3	1.5%
Meme MR Birads Skoru	0			2	1.0%
	II			4	2.0%
	III			44	21.5%
	IV			60	29.3%
	V			6	2.9%
	Bilgi Yok			89	43.4%
Mamografik Dens Meme Skoru	A			3	1.5%
	B			24	11.7%
	C			112	54.6%
	D			39	19.0%
	Bilgi Yok			27	13.2%
Mamografik Mikrokalsifikasyon	(-)			83	40.5%
	(+)			95	46.3%
	Değerlendirilmemiş			27	13.2%

Mamografide saptanan mikrokalsifikasyonları risk durumuna göre sınıflandırdık. Pleomorfik mikrokalsifikasyonlar yüksek risk, amorf veya belirsiz tipte olanlar orta risk, punktat mikrokalsifikasyonlar ise düşük risk grubunda sınıflandırıldı. Hastaların %53,6'sında (n=110) mikrokalsifikasyon yok veya

değerlendirilmemiş olup, yüksek risk %11.8 (n=24), orta risk %16.6 (n=34), düşük risk %18 (n=37) şeklinde belirlenmiştir (Tablo 6).

Eksizyon öncesi trucut biyopsilere bakıldığında %15,6 (n=32) hastada biyopsi planlanmamıştır. Memenin benign lezyonları içinde değerlendirilen proliferatif olmayan lezyonlar düşük risk, atipi içermeyen proliferatif lezyonlar orta risk, atipik lezyonlar ve lobüler karsinoma in situ yüksek risk grubunda kategorize edilmiştir. Preop biyopsi risk durumuna göre düşük risk grubu %18 (n=37), orta risk grubu %51.7 (n=106), yüksek risk grubu %14.6 (n=30) şeklinde sonuçlanmıştır (Tablo 6).

Preop lezyon boyutları değerlendirildiğinde ortalama 20.8 ± 13.8 (mm) ve medyan boyutu 18.0 (min:5.0 – maks:90.0) (mm) şeklindedir. Operasyon sonrası piyes lezyon boyutları değerlendirildiğinde ise ortalama 25.7 ± 18.3 (mm) ve medyan boyutu 22 (min:2.0 – maks:100.0) (mm) şeklinde sonuçlanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Mikrokalsifikasyon ve Preop biyopsinin sınıflandırması ve Lezyon Boyutu

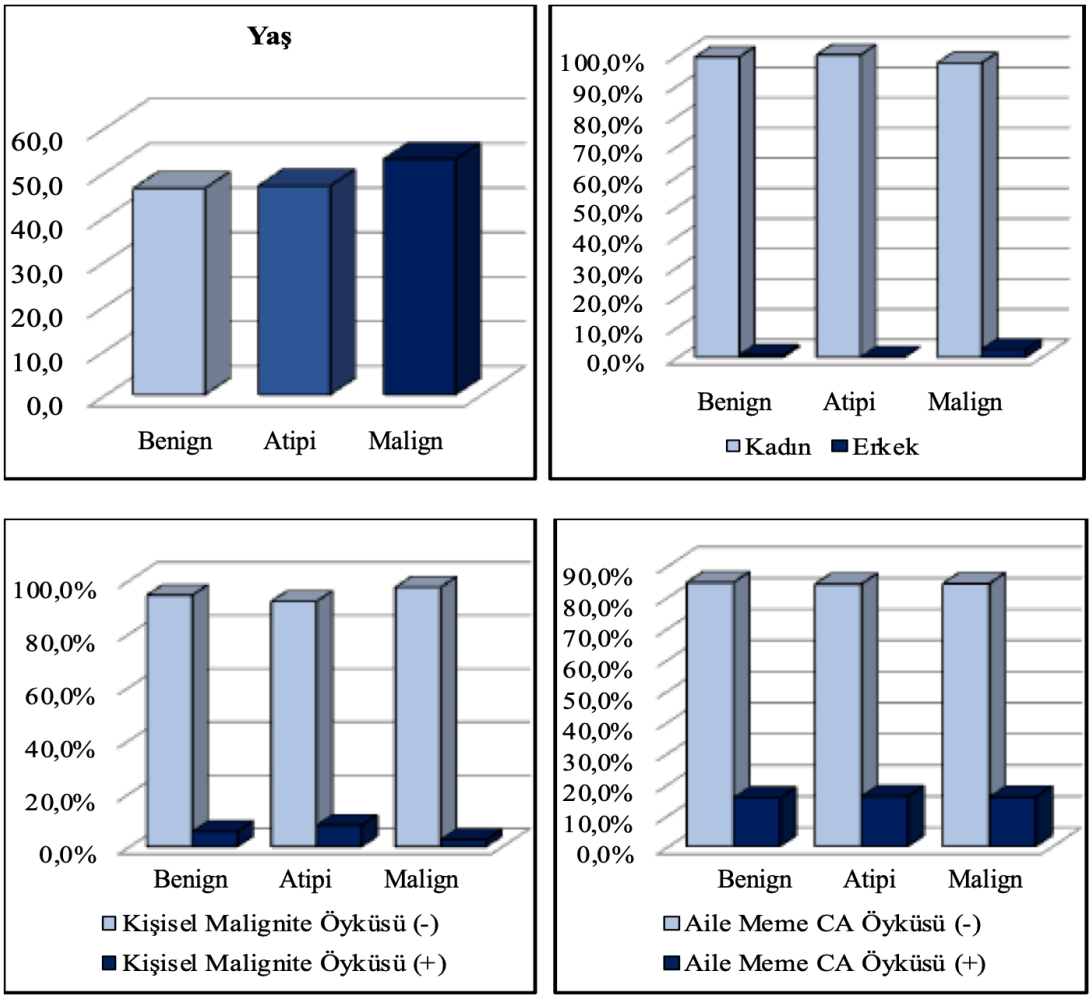
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Mikrokalsifikasyon Risk	Yüksek Risk			24 11.8%
	Orta Risk			34 16.6%
	Düşük Risk			37 18.0%
	Bilgi Yok			110 53.6%
Preop Biyopsi	(-)			32 15.6%
	Düşük Risk			37 18.0%
	Orta Risk			106 51.7%
	Yüksek Risk			30 14.6%
Preop Lezyon Boyutu (mm)		5.0 - 90.0	18.0	20.8 ± 13.8
Piyes Lezyon Boyutu (mm)		2.0 - 100.0	22.0	25.7 ± 18.3

Hastaların STX eksizyon sonucu alınan piyes patolojileri değerlendirildiğinde 3 gruba ayrıldı. Malign grup invaziv karsinom ve duktal karsinoma in situ ile oluştu. Atipi grubunu ise atipik proliferatif lezyonlar ve lobüler karsinoma in situ tarafından oluştu. Bunların dışında kalan eksizyon materyali ise benign olarak kabul edildi. Malign grubunda hastaların yaşı benign ve atipi gruplarından anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksekti (Tablo 7) (Şekil 11).

Benign ve atipi grupları arasında hastaların yaşı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Benign, atipi ve malign grupları arasında cinsiyet dağılımı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Benign, atipi ve malign grupları arasında kişisel malignite öyküsü anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Benign, atipi ve malign grupları arasında aile meme kanseri öyküsü anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 7) (Şekil 11).

Tablo7: Piyes Sonuçlarının Yaş, Cinsiyet, Malignite Öyküsü ve Aile Öyküsü ile İlişkisi

			[1]Benign (n=142)		[2]Atipi (n=25)		[3]Malign (n=38)		p	
Yaş	Ort.±ss		46.3 ± 9.5		46.9 ± 8.9		52.9 ± 10.0		***0.001***	A
	Medyan		46.0[3]		48.0[3]		51.5			
Cinsiyet	Kadın	n-%	141	99.3%	25	100.0%	37	97.4%	p>0.05	X^2
	Erkek	n-%	1	0.7%	0	0.0%	1	2.6%		
Malignite Öyküsü	(-)	n-%	134	94.4%	23	92.0%	37	97.4%	p>0.05	X^2
	(+)	n-%	8	5.6%	2	8.0%	1	2.6%		
Aile Meme CA Öyküsü	(-)	n-%	120	84.5%	21	84.0%	32	84.2%	0.997	X^2
	(+)	n-%	22	15.5%	4	16.0%	6	15.8%		



Şekil 11: Piyes Sonuçlarının Yaş, Cinsiyet, Malignite Öyküsü ve Aile Öyküsü ile İlişkisi

Malign grubunda mamografi BIRADS skoru benign grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Atipi grubu ile benign, malign grupları arasında mamografi BIRADS skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

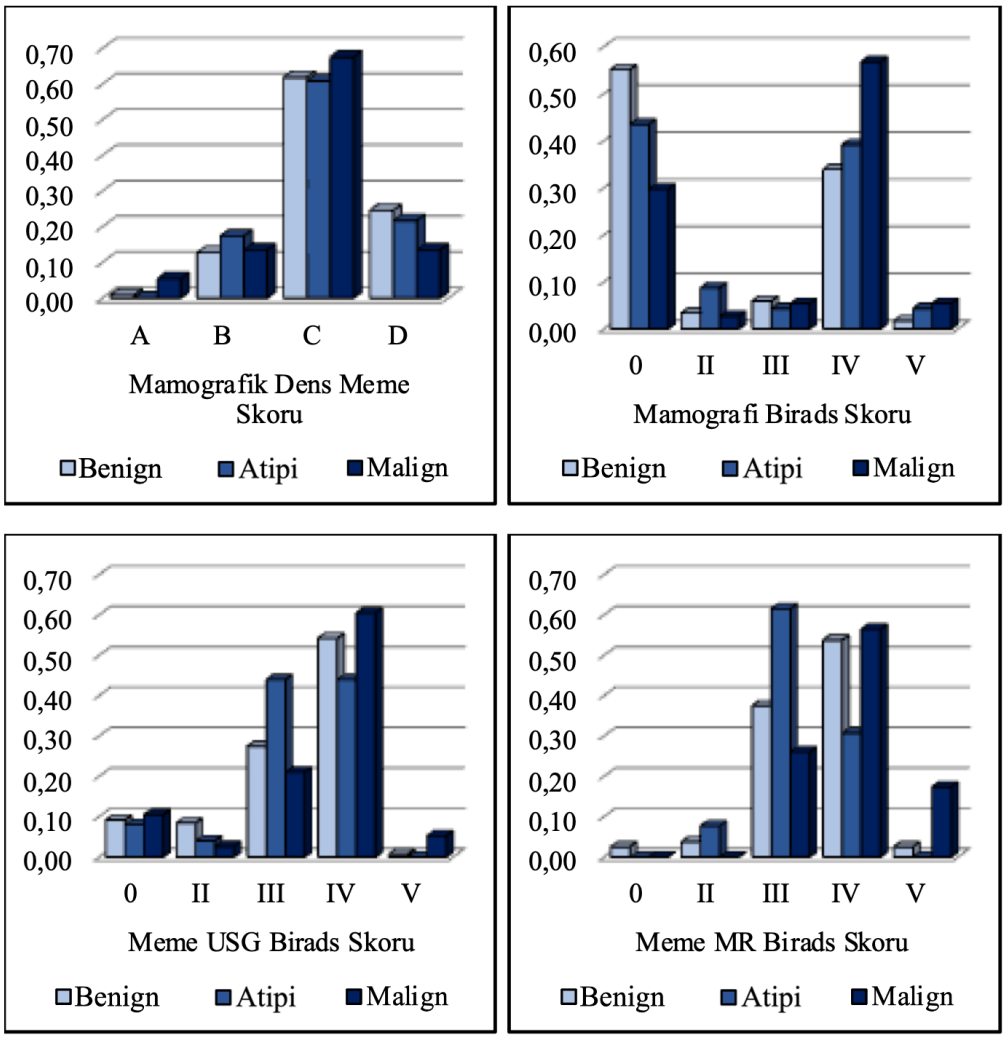
Benign, atipi ve malign grupları arasında meme USG BIRADS skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

Benign, atipi ve malign grupları arasında meme MR BIRADS skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

Benign, atipi ve malign grupları arasında mamografik dens meme skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo8).

Tablo8: Piyes Patoloji Sonuçlarının Görüntüleme Yöntemleri ile İlişkisi

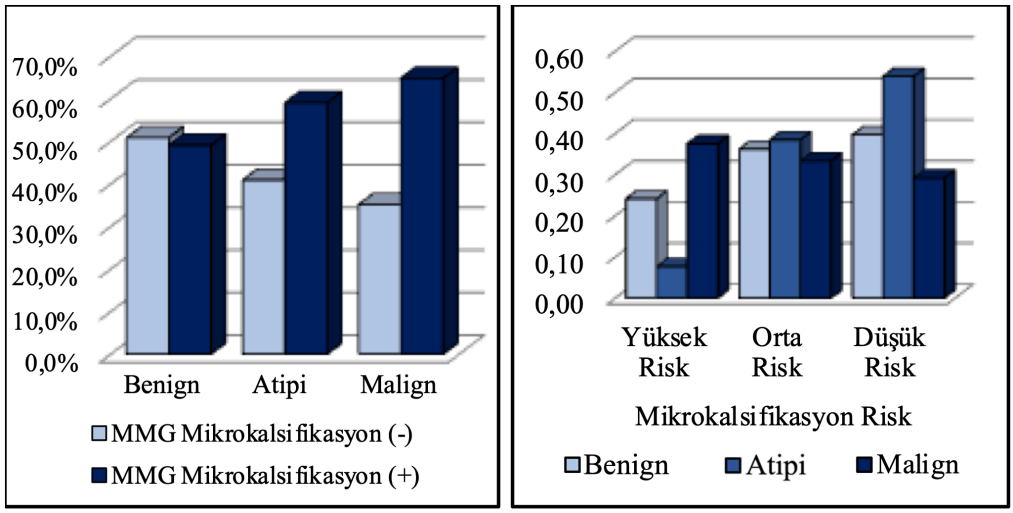
			[1]Benign (n=142)		[2]Atipi (n=25)		[3]Malign (n=38)		p	
Mamografi Birads Skoru	0	n-%	65[3]	55.1%	10	43.5%	11	29.7%	***0.024***	X^2
	II	n-%	4	3.4%	2	8.7%	1	2.7%		
	III	n-%	7	5.9%	1	4.3%	2	5.4%		
	IV	n-%	40	33.9%	9	39.1%	21	56.8%		
	V	n-%	2	1.7%	1	4.3%	2	5.4%		
Meme USG Birads Skoru	0	n-%	13	9.2%	2	8.0%	4	10.5%	0.941	X^2
	II	n-%	12	8.5%	1	4.0%	1	2.6%		
	III	n-%	39	27.5%	11	44.0%	8	21.1%		
	IV	n-%	77	54.2%	11	44.0%	23	60.5%		
	V	n-%	1	0.7%	0	0.0%	2	5.3%		
Meme MR Birads Skoru	0	n-%	2	2.5%	0	0.0%	0	0.0%	p>0.05	X^2
	II	n-%	3	3.8%	1	7.7%	0	0.0%		
	III	n-%	30	37.5%	8	61.5%	6	26.1%		
	IV	n-%	43	53.8%	4	30.8%	13	56.5%		
	V	n-%	2	2.5%	0	0.0%	4	17.4%		
Mamografik Dens Meme Skoru	A	n-%	1	0.8%	0	0.0%	2	5.4%	0.694	X^2
	B	n-%	15	12.7%	4	17.4%	5	13.5%		
	C	n-%	73	61.9%	14	60.9%	25	67.6%		
	D	n-%	29	24.6%	5	21.7%	5	13.5%		



Şekil 12: Piyes Patoloji Sonuçlarının Görüntüleme Yöntemleri ile İlişkisi

Piyes patoloji sonucu benign, atipi, malign gruplar arasında mamografik mikrokalsifilasyon oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Benign, atipi ve malign grupları arasında mikrokalsifikasyon risk oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9) (Şekil 13).

Atipi ve malign gruplarında preop biyopside yüksek risk olanların oranı benign grubundan anlamlı olarak ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Atipi ve malign grupları arasında preop biyopside risk dağılımı anlamlı olarak ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9) (Şekil 14).

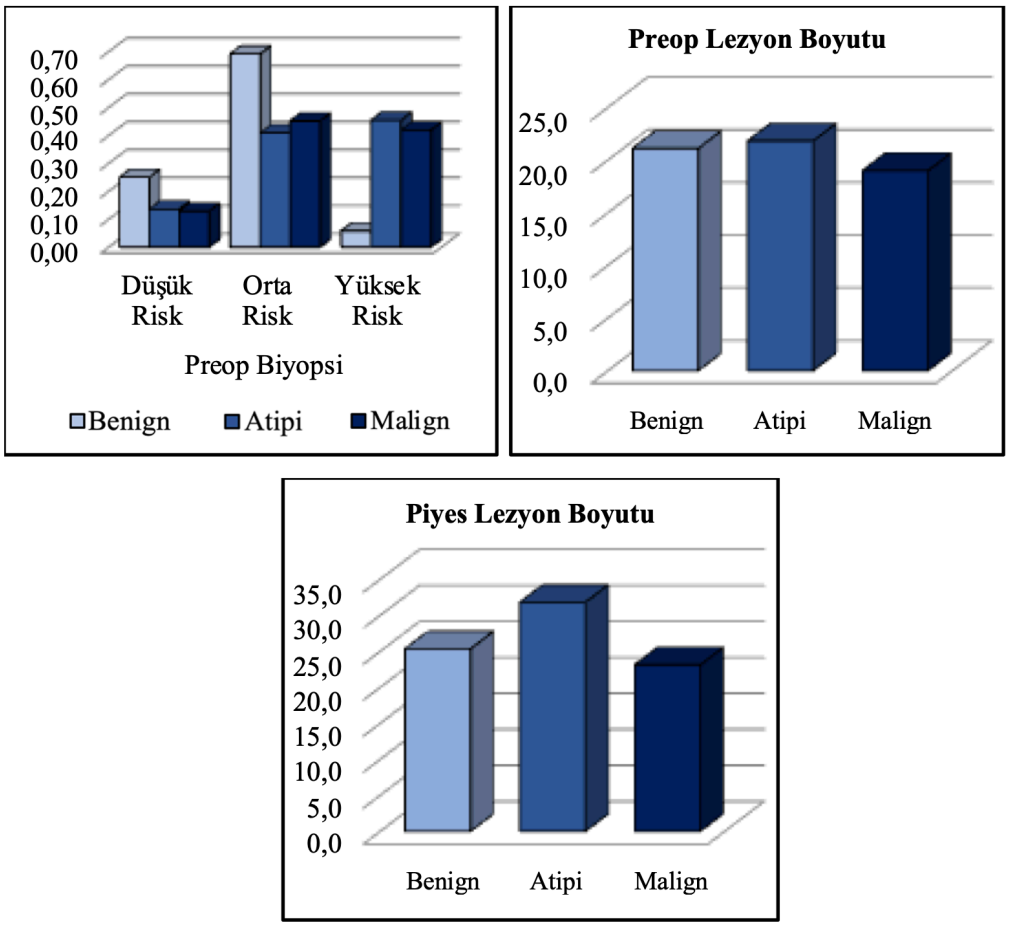


Şekil 13: Piyes Sonucuyla Mikrokalsifikasyon Durumu ve Riskinin Karşılaştırması

Benign, atipi ve malign grupları arasında preop lezyon boyutu anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Atipi grubunda piyes lezyon boyutu, benign ve malign gruplarından anlamlı olarak ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Benign ve malign grupları arasında piyes lezyon boyutu anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9) (Şekil 14).

Tablo 9: Piyes Sonucuyla Mikrokalsifikasyon, Preop Biyopsi Riski ve Lezyon Boyutlarının Karşılaştırılması

			[1]Benign (n=142)		[2]Atipi (n=25)		[3]Malign (n=38)		p	
Mamografik Mikrokalsifikasyon	(-)	n-%	60	50.8%	9	40.9%	13	35.1%	0.213	X^2
	(+)	n-%	58	49.2%	13	59.1%	24	64.9%		
Mikrokalsifikasyon Risk										
Yüksek Risk		n-%	14	24.1%	1	7.7%	9	37.5%		
Orta Risk		n-%	21	36.2%	5	38.5%	8	33.3%	0.349	X^2
Düşük Risk		n-%	23	39.7%	7	53.8%	7	29.2%		
Preop Biyopsi										
Düşük Risk		n-%	30	25.0%	3	13.6%	4	12.9%		
Orta Risk		n-%	83	69.2%	9	40.9%	14	45.2%	***0.000***	X^2
Yüksek Risk		n-%	7[23]	5.8%	10	45.5%	13	41.9%		
Preop Lezyon Boyutu (mm)		Ort.±ss	21.1 ± 14.3		21.8 ± 11.5		19.0 ± 13.5		0.362	K
		Medyan	18.0		18.0		15.0			
Piyes Lezyon Boyutu (mm)		Ort.±ss	25.3 ± 17.9		31.8 ± 15.9		23.1 ± 20.7		***0.039***	K
		Medyan	24.5[2]		30.0		15.0[2]			



Şekil 14: Piyes Sonucuyla Preop Biyopsi Riski, Preop ve Piyes Lezyon Boyutunun Karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Meme kanseri taramasında dünyada kabul görmüş yöntemlerin başında gelen mamografi kullanımının sıklığının artmasıyla birlikte muayenede ele gelmeyen meme lezyonlarının tespiti sık gözükmeye başlamıştır. Bu sebeple bu lezyonların net değerlendirilmesi ve tespiti için çeşitli biyopsi yöntemleri kullanılmaktadır. Ele gelmeyen meme lezyonlarının tanısında altın standart yöntem stereotaktik telle işaretleme ile cerrahi eksizyondur. Bu yöntemin maliyeti yüksek olup hasta için travmatik bir deneyim oluşturma ihtimali yüksektir. Bazen de gereksiz eksizyonla birlikte kötü kozmetik sonuçlara yol açabilmektedir [107]. Ele gelmeyen lezyonların eksizyon sonuçlarının içeren vaka serilerinde malignite görülme oranı %10 ile %36 arasında değişmektedir [108, 109]. Bizim çalışmamızda da muayenede ele gelmeyen lezyonların stereotaktik tel işaretlenmesi sonucu eksizyonel biyopside malignite görülme oranı %18,5 şeklinde sonuçlanmış olup literatür ile benzer düzlemdedir.

Rissanen ve ark. yaptığı bir çalışmada farklı sebeplerle tel ile işaretleme sonrası eksizyon yapılan 425 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde patoloji sonucunun benign gelme oranı yaklaşık %73'idi [110]. Bizim çalışmamızda da patoloji sonucu benign gelen hastaların oranı %69 olarak bulunmuştur.

Meme kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Yaş; meme kanserinin bir risk faktörüdür [111]. Bizim çalışmamızda da eksizyon sonucu malign gelen hasta grubunun yaşı; eksizyon sonucu atipi ve benign olan gruba göre anlamlı ($p<0.05$) anlamlı daha yüksekti. Bu da meme kanseri risk faktörü olan ileri yaşı desteklemektedir. Ayrıca atipi ve benign grup arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Meme kanseri ile ailede meme kanseri olması arasında risk açısından ilişki vardır. Birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü olan kadınların meme kanserine yakalanma riski normal popülasyona göre iki kat daha fazladır. Fakat aile öyküsünü değerlendirirken aile vakalarının daha spesifik detaylandırılması risk değerlendirmesini daha doğru yapmaya imkan sağlayabilir. Ailedeki meme kanserine yakalanan kişi sayısı, teşhis anındaki yaş ve akrabanın yakınlık derecesi gibi parametrelerinden oluşan skorlama sistemleri tanımlanmıştır[112]. Bizim çalışmamızda eksizyon sonucu malign, atipi ve benign grupları arasında aile meme

kanseri öyküsü açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Hasta grubumuzu oluşturan 205 vakada %15.6 (n=32) hastada aile hikayesi pozitiftir. Bu hastaların gruplara bölündüğünde aile hikayesi olanların oranı benzerdir (%15-16) ve malignite gözlenmesi açısından anlamlı bulunmamıştır. Vaka sayısını genişletilmesi ve yukarıda bahsi geçen aile hikayesi modellemeleri ile çalışmanın kapsamı genişletilerek daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Meme kanseri için cinsiyet önemli bir risk faktörüdür. Meme kanseri tanılarının sadece %0,8'ini erkek cinsiyet oluşturmaktadır[113]. Ele gelmeyen meme lezyonlarının eksizyonun içeren 205 vakanın olduğu çalışmamızda vakaların %99'u kadın cinsiyet, %1'i erkek cinsiyet tarafından oluşmuştur. Eksizyon sonucuna göre oluşturduğumuz benign, atipi, malign grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Malign grubu kendi içinde incelediğimizde vakaların %97.4'ü (n=37) kadın cinsiyet, %2.6'sı (n=1) erkek cinsiyet şeklindedir. Literatüre göre yüzdesel anlamda çalışmamızda farklılık olmasının nedeni ele gelmeyen meme lezyonlarının eksizyonu karşılaştırmamız, yani genel meme kanserini değerlendirmemek olabilir.

Meme görüntüleme sistemlerinin ortak dili olarak tanı ve malignite riskini belirlemede BIRADS sistemi globalde kabul görmüş bir sistemdir. İlk olarak 1993 yılında yayınlanan ve güncellemelerle devam eden sistem meme görüntülemelerinde 6 sınıflama tanımlar [114]. Çalışmamızda vakalar mamografi BIRADS sistemine göre kategorize edildi. Literatürde benzer düzlemde eksizyon sonucu malign olan grupta mamografi BIRADS skoru benign gruptan anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksekti. Atipi grubunda ise; benign ve malign grupla kıyaslandığında mamografi BIRADS skorunda anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmamıştır. Aslında mamografi BIRADS skorlama sistemi bize malignite görülme risklerini tanımlar. Örneğin klinik pratikte mamografi raporlarında karşılaştığımız muhtemel iyi bulguları ifade eden fakat %2 malignite riski barındıran BIRADS 3 hastalara kısa dönem takip önerilebilir. Bizim çalışmamızda da mamografisi BIRADS 3 olarak raporlanan hastaların oranı %4.9 (n=10) ve bu hastalar içinde stereotaktik tel işaretleme ile eksize edilen vakalardan 2 tanesi malign sonuçlanmıştır. Literatürde uyumsuz çıkan bu verinin sebebi vaka sayısının kısıtlı olmasına bağlı olabilir.

Meme yoğunluğu meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Kendi başına risk yaratması dışında; memedeki lezyonların tespitini zorlaştırması da riske katkı sağlar. Mamografi değerlendirmesi sonucu meme yoğunluğu 4 gruba ayrılır. A grubu en az yoğun olup, D grubu en yoğun gruptur. Bu sıralamada yağ dokusu ve glandüler doku oranına bakılır. Yapılan bir çalışmada B grubuna kıyasla C grubunda meme malignite riski C grubunda 1.2 ile 1.5 kat, D grubunda ise 2.1 ile 2.3 kat artmaktadır. Genel popülasyon taramalarında B grubu ve C grubu benzer oranda sık gözükmektedir ve her biri %40 olarak kayıtlara geçmektedir [115]. Bizim çalışmamızda eksizyon sonuçlarına göre kıyasladığımızda benign, atipi ve malign grupta mamografik meme dansitesi skorunda anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %54'ü (n=112) C grubu dansiteye sahipken, %11 (n =24) B grubu dansiteye sahiptir. D grubu dansite ise %19 (n=39) şeklinde dağılmıştır. Yine malign grubu içeren hastaların meme dansite gruplarını incelediğimizde %67 (n=25) hasta C grubu dansiteye sahiptir. Çalışmamız özelinde istatistiksel olarak meme dansitesi ile meme kanseri arasında anlamlı bağlantı olmamasının nedenini grup dağılımlarının orantısız olduğu kanaatindeyiz. Benzer hasta sayısı içeren gruplandırmayla çalışma tekrar şekillenebilir.

Memedeki mikrokalsifikasyonlar tarama mamografisinde karşılaşılan bir bulgu olup, palpe edilmeyen malignitelerinin yaklaşık %55'inde bulunur. Çoğunlukla DCIS'a eşlik ettiği gibi invaziv kanserlerle de bulunabilir. DCIS vakalarının tanı aşamasında %85-95 tespit edilir. Bu sebeple, tarama mamografilerinde mikrokalsifikasyon saptanması dikkate alınması geren bir bulgudur. Hem meme kanserinin tanısı aşamasında rol oynar hem de meme kanserinin risk faktörleri ile ilişki içindedir [116]. Bizim çalışmamız özelinde mamografi verileri değerlendirilerek 205 hastanın %46'sında (n=95) mikrokalsifikasyon saptanmış olup, %13'ünde (n=27) mamografi tetkiki planlanmadığı için mikrokalsifikasyon değerlendirilmemiştir. %40'ında (n=83) ise mikrokalsifikasyon izlenmemiştir. Eksizyon sonuçları karışılaştırıldığında benign, atipi ve malign gruplar arasında mamografik mikrokalsifikasyon varlığı açısından anlamlı ($p>0.05$) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine de eksizyon sonucu malign sonuçlanan hastaların %65'inde (n=24) mikrokalsifikasyon eşlik etmektedir. Daha geniş vaka serilerinde gruplar arası mikrokalsifikasyon arası anlamlı sonuçlanabilir.

Çalışmamızda yer alan 205 hastanın ortak özelliği ele gelmeyen lezyonun olması ve ilk etapta malignite tanılarının olmamasıydı. Bu hastaların %15'i (n=32) preop dönemde çekirdek iğne biyopsisi planlanmadan görüntüleme yöntemleriyle stereotaktik tel işaretleme kılavuzluğunda eksizyon kararı alınmış. Geride kalan hastalara ise çekirdek iğne biyopsisi yapıldı ve patoloji sonuçlarına göre risk gruplarına ayrıldı. Meme kanseri rölatif riski proliferatif olmayan lezyonlarda 1 kabul edildiğinde, atipi içermeyen proliferatif lezyonlar için rölatif risk 1.6-1.9 ve atipik proliferatif lezyonlarda 3.7-5.3 kat şeklindedir [28]. Bizim çalışmamızda da risk gruplarına ayırımda proliferatif olmayan lezyonlar düşük risk, atipi içermeyen proliferatif lezyonlar orta risk, atipi içeren proliferatif lezyonlar yüksek risk grubu olacak şekilde gruplara ayrıldı. Eksizyon sonucuna göre malign ve atipi gruplarında preop çekirdek iğne biyopsi soncuna göre yüksek risk olanların grubu, eksizyon sonucu benign olan gruptan anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksekti. Bu da sonuçların literatürle benzer eksende olduğunu gösterdi. Fakat malign ile atipi grupları arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 205 hastanın preop görüntüleme yöntemleriyle elde edilen boyutu ve eksizyon materyalindeki boyutu milimetre(mm) cinsinden belgelenmiştir.Eksizyon sonucu benign, atipi ve malign gruplarında preop lezyon boyutu açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık bulunmamıştır. Eksizyon sonrası patoloji raporunda belirtilen piyes lezyon boyutlarında ise, atipi grubunda; malign ve benign gruba göre piyes lezyon boyutu anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksekti. Benign ile malign grupta ise piyes lezyon boyutu açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmadı. Atipi grubunda piyes lezyon boyutu ortalaması 31.8 ± 15.9 mm olarak geldi. Benign grupta ortalama 25.3 ±17.9 mm, malign grupta ise 23.1 ± 20.7 mm olarak geldi. Bu konuyla alakalı yapılan literatür taramasında net bir sonuca varılmamış olup, bu konuda daha fazla çalışma planlanırsa bu veriler desteklenebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmadaki amacımız, kliniğimizde fizik muayenede ele gelmeyen şüpheli meme lezyonlarının tanısal sonuçlarını gözden geçirmek ve eksizyon sonuçlarında malignite gelen hastaların prediktif özelliklerini ortaya koymaktır. Tarama programları ile nonpalpabl olarak saptanan lezyonların yönetimi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu lezyonlara yapılacak olan biyopsi işlemlerinde maliyet ve özellikle tru cut biyopsilerinin tanısal doğruluk durumu önemli bir konu olup stereotaktik eksizyon biyopsisi ise maliyet dezavantajına rağmen sensitivite ve spesifitesi yüksek bir işlem olarak ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızda malignite saptama oranı %18,5 bulunmuş olup özellikle ileri yaş, mamografi sonucu ve tru cut biyopsi sonucu yüksek risk içeren parametrelere sahip olan hastaların stereotaktik eksizyon için daha uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları gruplar arası hasta sayısının farklılığıdır.

Sonuç olarak tarama programlarının yoğun olarak kullanıldığı günümüzde tesadüfen saptanan nonpalpabl meme lezyonlarının büyük bir kısmında kullanılan stereotaktik işaretleme eksizyonu işlemi tanısal özelliği yanında tedavi edici de olabilmektedir. Özellikle malign lezyonların erken tanısının sağlayacağı tedavi ve sağkalım avantajları bu lezyonların tanısının önemini ortaya koymaktadır. Stereotaktik eksizyon işleminin ameliyathanede yapılmasının yarattığı maliyet ve işgücü kaybı gibi dezavantajlarının yanında bu lezyonların birçoğunun malign çıkmaması da endikasyon doğruluğunda bizleri zorlayan özelliklerdir. Bundan dolayı risk faktörlerini belirlemek ve buna göre endikasyonları belirlemek önemli bir konudur. Daha yüksek vaka serileri ve daha geniş parametreler kullanılarak saptanma oranları giderek artan bu lezyonların endikasyonundaki doğruluğun artacağı kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. Cancers (Basel). 2021;13(17):4287. doi:10.3390/cancers13174287

2. Uematsu T. Rethinking screening mammography in Japan: next-generation breast cancer screening through breast awareness and supplemental ultrasonography. Breast Cancer. 2024;31(1):24-30. doi:10.1007/s12282-023-01506-w

3. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humprey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009;151(10):727-37. doi:10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00009

4. Gutwein LG, Ang DN, Liu H, Marshall JK, Hochwald SN, Copeland EM, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. Am J Surg. 2011;202(2):127-32. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.09.005

5. Chae BJ, Lee A, Song BJ, Jung SS. Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed atypical ductal hyperplasia at core needle biopsy. World J Surg Oncol. 2009;7:77. Published 2009 Oct 23. doi:10.1186/1477-7819-7-77

6. Bazira PJ, Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. Surgery (Oxford), 2022. 40(2): 79-83. doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.11.015

7. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(1):91-5. doi:10.1097/GRF.0b013e318207ffe9

8. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. Tech Vasc Interv Radiol. 2014;17(1):3-9. doi:10.1053/j.tvir.2013.12.002

9. Onishi N, Kataoka M, Kanao S, Sagawa H, Lima M, Nickel MD, et al. Ultrafast dynamic contrast-enhanced mri of the breast using compressed sensing: breast cancer diagnosis based on separate visualization of breast arteries and veins. J Magn Reson Imaging. 2018;47(1):97-104. doi:10.1002/jmri.25747

10. Mercer C, Hogg P, Kelly J. (Eds.). Digital mammography: A holistic approach. Springer Nature; 2022. pp.21-9 doi.org/10.1007/978-3-031-10898-3

11. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. Adv Exp Med Biol. 2020;1252:3-7. doi:10.1007/978-3-030-41596-9_1

12. Engmann NJ, Scott C, Jensen MR, Winham SJ, Ma L, Brandt KR, et al. Longitudinal Changes in Volumetric Breast Density in Healthy Women across the Menopausal Transition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(8):1324-30. doi:10.1158/1055-9965.EPI-18-1375

13. Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2012;104(7):517-27. doi:10.1093/jnci/djs014

14. Lanng C, Eriksen BØ, Hoffmann J. Lipoma of the breast: a diagnostic dilemma. Breast. 2004;13(5):408-11. doi:10.1016/j.breast.2004.04.011

15. Li YF, Lv MH, Chen LF, Wu YF. Giant lipoma of the breast: a case report and review of the literature. Clin Breast Cancer. 2011;11(6):420-22. doi:10.1016/j.clbc.2011.04.005

16. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. Oncologist. 2006;11(5):435-49. doi:10.1634/theoncologist.11-5-435

17. Taboada JL, Stephens TW, Krishnamurthy S, Brandt KR, Whitman GJ. The many faces of fat necrosis in the breast. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(3):815-25. doi:10.2214/AJR.08.1250

18. Tazeoğlu D, Dağ A, Arslan B, Berkeşoğlu M. Breast Hamartoma: Clinical, Radiological, and Histopathological Evaluation. Eur J Breast Health. 2021;17(4):328-32. doi:10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-3-6

19. Sevim Y, Kocaay AF, Eker T, Celasin H, Karabork A, Erden E, et al. Breast hamartoma: a clinicopathologic analysis of 27 cases and a literature review. Clinics (Sao Paulo). 2014;69(8):515-23. doi:10.6061/clinics/2014(08)03

20. Sheybani F, Sarvghad M, Naderi H, Gharib M. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis. Obstet Gynecol. 2015;125(4):801-07. doi:10.1097/AOG.0000000000000734

21. Altintoprak F, Kivilcim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. World J Clin Cases 2014;2(12):852-8. doi:10.12998/wjcc.v2.i12.852

22. Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. Am J Surg Pathol. 2003;27(6):836-41. doi:10.1097/00000478-200306000-00017

23. Kowalski A, Okoye E. Breast Cyst. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562196/ PMID:32965867

24. Gada PB, Vadakekut ES, Bakhshi G. Galactocele. [Updated 2024 Nov 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK578180/ PMID:35201708

25. Quinn CM, D'Arcy C, Wells C. Apocrine lesions of the breast. Virchows Arch. 2022;480(1):177-89. doi:10.1007/s00428-021-03185-4

26. Page DL, Dupont WD, Jensen RA. Papillary apocrine change of the breast: associations with atypical hyperplasia and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996;5(1):29-32. PMID:8770463

27. O'hea BJ, Tornos C. Mild ductal atypia after large-core needle biopsy of the breast: is surgical excision always necessary?. Surgery. 2000;128(4):738-43. doi:10.1067/msy.2000.108222

28. Connolly JL, Schnitt SJ. Clinical and histologic aspects of proliferative and non-proliferative benign breast disease. J Cell Biochem Suppl. 1993;17G:45-8. doi:10.1002/jcb.240531108

29. Li X, Wang H, Sun Z, Fan C, Jin F, Mao X. A retrospective observational study of intraductal breast papilloma and its coexisting lesions: A real-world experience. Cancer Med. 2020;9(20):7751-62. doi:10.1002/cam4.3308

30. Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, Frost MH, Vierkant RA, Frank RD, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014;144(1):205-12. doi:10.1007/s10549-014-2862-5

31. Ferreira AI, Borges S, Sousa A, Ribeiro C, Mesquita A, Martins PC, et al. Radial scar of the breast: Is it possible to avoid surgery?. Eur J Surg Oncol. 2017;43(7):1265-72. doi:10.1016/j.ejso.2017.01.238

32. Kennedy M, Masterson AV, Kerin M, Flanagan F. Pathology and clinical relevance of radial scars: a review. J Clin Pathol. 2003;56(10):721-24. doi:10.1136/jcp.56.10.721

33. Ajmal M, Khan M, Van Fossen K. Breast Fibroadenoma. [Updated 2022 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK535345/ PMID:30570966

34. Sengupta S, Pal S, Biswas BK, Phukan JP, Sinha A, Sinha R. Preoperative Diagnosis of Tubular Adenoma of Breast - 10 years of experience. N Am J Med Sci. 2014;6(5):219-23. doi:10.4103/1947-2714.132940

35. Cen C, Chun J, Schnabel F. Management of women at increased risk for breast cancer secondary to high-risk proliferative lesions and family history of the disease. Breast J. 2020;26(8):1543-8. doi:10.1111/tbj.13964

36. Racz JM, Degnim AC. When Does Atypical Ductal Hyperplasia Require Surgical Excision?. Surg Oncol Clin N Am. 2018;27(1):23-32. doi:10.1016/j.soc.2017.07.011

37. Brem RF. Management of Breast Atypical Ductal Hyperplasia: Now and the Future. Radiology. 2020;294(1):87-8. doi:10.1148/radiol.2019192192

38. Muller KE, Roberts E, Zhao L, Jorns JM. Isolated Atypical Lobular Hyperplasia Diagnosed on Breast Biopsy: Low Upgrade Rate on Subsequent Excision With Long-Term Follow-up. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(3):391-5. doi:10.5858/arpa.2017-0155-OA

39. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. Surg Pathol Clin. 2018;11(1):123-45. doi:10.1016/j.path.2017.09.009

40. Shaaban AM. Why is LCIS Important—Pathological Review. Curr Breast Cancer Rep 2021;13: 132–40. https://doi.org/10.1007/s12609-021-00415-1

41. Lerwill MF. Flat epithelial atypia of the breast. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(4):615-21. doi:10.5858/2008-132-615-FEAOTB

42. Said SM, Visscher DW, Nassar A, Frank RD, Vierkant RA, Frost MH, et al. Flat epithelial atypia and risk of breast cancer: A Mayo cohort study. Cancer. 2015;121(10):1548-55. doi:10.1002/cncr.29243

43. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(6):524-41. doi:10.3322/caac.21754

44. Narod SA. Personalised medicine and population health: breast and ovarian cancer. Hum Genet. 2018;137(10):769-78. doi:10.1007/s00439-018-1944-6

45. Cain EH, Saha A, Harowicz MR, Marks JR, Marcom PK, Mazurowski MA. Multivariate machine learning models for prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer using MRI features: a study using an independent validation set. Breast Cancer Res Treat. 2019;173(2):455-63. doi:10.1007/s10549-018-4990-9

46. Admoun C, Mayrovitz HN. The Etiology of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, ed. Breast Cancer. Brisbane (AU): Exon Publications; August 6, 2022. doi: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-etiology

47. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer. 2016;52:138-54. doi:10.1016/j.ejca.2015.10.063

48. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, Barricarte A, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative

reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Lancet Oncol. 2013;14(10):1009-19. doi:10.1016/S1470-2045(13)70301-2

49. Doren A, Vecchiola A, Aguirre B, Villaseca P. Gynecological-endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations. Climacteric. 2018;21(6):529-35. doi:10.1080/13697137.2018.1514006

50. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I Parkin DM, Pineros M, Znaor A et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. Published online April 5, 2021. doi:10.1002/ijc.33588

51. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. Lancet. 2017;389(10071):847-60. doi:10.1016/S0140-6736(16)31392-7

52. Köksal NG. Meme kanserinde tarama ve erken tanı. Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi, 2022; 1(2):50-6.

53. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. Cell Biochem Biophys. 2015;72(2):333-8. doi:10.1007/s12013-014-0459-6

54. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol. 2016;59(4):651-72. doi:10.1097/GRF.0000000000000239

55. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Philips K, Mooij TM, Ross-Blom M et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017;317(23):2402-16. doi:10.1001/jama.2017.7112

56. Dorling L, Carvalho S, Allen J, Gonzalez-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med. 2021;384(5):428-39. doi:10.1056/NEJMoa1913948

57. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various types and management of breast cancer: an overview. J Adv Pharm Technol Res. 2010;1(2):109-26. PMID:22247839

58. Tomlinson-Hansen SE, Khan M, Cassaro S. Breast Ductal Carcinoma in Situ. [Updated 2023 Feb 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567766/ PMID:33620843

59. Petridis C, Brook MN, Shah V, Kohut K, Gorman P, Caneppele M, et al. Genetic predisposition to ductal carcinoma in situ of the breast. Breast Cancer Res. 2016;18(1):22. doi:10.1186/s13058-016-0675-7

60. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst. 2011;103(6):478-88. doi:10.1093/jnci/djr027

61. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(3):310-20. doi:10.6004/jnccn.2018.0012

62. Dubar S, Boukrid M, Bouquet de Joliniere J, Guillou L, Vo QD, Major A, et al. Paget's Breast Disease: A Case Report and Review of the Literature. Front Surg. 2017;4:51. doi:10.3389/fsurg.2017.00051

63. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. Cancer. 2002;95(1):1-7. doi:10.1002/cncr.10638

64. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. Clin Med Insights Pathol. 2015;8:23-31. doi:10.4137/CPath.S31563

65. Voon W, Hum YC, Tee YK, Yap WS, Salim MIM, Tan TS, et al. Performance analysis of seven Convolutional Neural Networks (CNNs) with transfer learning for Invasive Ductal Carcinoma (IDC) grading in breast histopathological images. Sci Rep. 2022;12(1):19200. doi:10.1038/s41598-022-21848-3

66. Zhou X, Zheng Z, Li Y, Zhao W, Lin Y, Zhang J, et al. The clinical features and prognosis of patients with mucinous breast carcinoma compared with those with

infiltrating ductal carcinoma: a population-based study. BMC Cancer. 2021;21(1):536. doi:10.1186/s12885-021-08262-0

67. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, et al. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. Cell. 2015;163(2):506-19. doi:10.1016/j.cell.2015.09.033

68. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. Breast Cancer Res. 2021;23(1):6. doi:10.1186/s13058-020-01384-6

69. Mukhtar RA, Chien AJ. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Ongoing Trials, Challenges, and Future Directions. Curr Breast Cancer Rep.2021;13: 164–70. https://doi.org/10.1007/s12609-021-00412-4

70. Wilson N, Ironside A, Diana A, Oikonomidou O. Lobular Breast Cancer: A Review. Front Oncol. 2021;10:591399. doi:10.3389/fonc.2020.591399

71. Menta A, Fouad TM, Lucci A,Le-Petross H, Stauder MC, Woodward WA, et al. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. Surg Clin North Am. 2018;98(4):787-800. doi:10.1016/j.suc.2018.03.009

72. Rosenbluth JM, Overmoyer BA. Inflammatory Breast Cancer: a Separate Entity. Curr Oncol Rep. 2019;21(10):86. doi:10.1007/s11912-019-0842-y

73. Baker JL, Hegde J, Thompson CK, Lee MK, DiNome ML. Locoregional Management of Inflammatory Breast Cancer. Curr Breast Cancer Rep 2020;12: 326–35. https://doi.org/10.1007/s12609-020-00389-6

74. Adesoye T, Lucci A. Current Surgical Management of Inflammatory Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2021;28(10):5461-7. doi:10.1245/s10434-021-10522-z

75. Ullah I, Karthik GM, Alkodsi A, Kjallquist U, Stalhammar G, Lövrot J, et al. Evolutionary history of metastatic breast cancer reveals minimal seeding from axillary lymph nodes. J Clin Invest. 2018;128(4):1355-70. doi:10.1172/JCI96149

76. Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, Curley S, Sawaya R, Weber KL, et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. Oncologist. 2003;8(3):241-51. doi:10.1634/theoncologist.8-3-241

77. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-52. doi:10.1038/35021093

78. Sandhu R, Parker JS, Jones WD, Livasy CA, Coleman WB, Microarray-Based Gene Expression Profiling for Molecular Classification of Breast Cancer and Identification of New Targets for Therapy, Laboratory Medicine, 2010;41(6): 364–72. doi.org/10.1309/LMLIK0VIE3CJK0WD

79. Eliyatkın N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. J Breast Health. 2015;11(2):59-66. doi:10.5152/tjbh.2015.1669

80. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. Ann Med Surg (Lond). 2019;49:44-8. doi:10.1016/j.amsu.2019.11.021

81. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gomez-Valles FO, Ramirez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. Breast Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022;3 doi: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes

82. Li Y, Ma L. Efficacy of chemotherapy for lymph node-positive luminal A subtype breast cancer patients: an updated meta-analysis. World J Surg Oncol. 2020;18(1):316. doi:10.1186/s12957-020-02089-y

83. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. J Breast Imaging. 2021;3(1):12-24. doi:10.1093/jbi/wbaa110

84. García-Cortés D, Hernández-Lemus E, Espinal-Enríquez J. Luminal A Breast Cancer Co-expression Network: Structural and Functional Alterations. Front Genet. 2021;12:629475. doi:10.3389/fgene.2021.629475

85. Yarden Y. Biology of HER2 and its importance in breast cancer. Oncology. 2001;61(2):1-13. doi:10.1159/000055396

86. Lavaud P, Andre F. Strategies to overcome trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancers: focus on new data from clinical trials. BMC Med. 2014;12:132. doi:10.1186/s12916-014-0132-3

87. Ensenyat-Mendez M, Llinàs-Arias P, Orozco JIJ, İniguez-Munoz S, Salomon MP, Sese B, et al. Current Triple-Negative Breast Cancer Subtypes: Dissecting the Most Aggressive Form of Breast Cancer. Front Oncol. 2021;11:681476. doi:10.3389/fonc.2021.681476

88. Paulsson AK, Sherertz T, Park CC. Breast Cancer. In: Hansen, E., Roach III, M. (eds) Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. Springer, Cham; 2018. pp.343-99 doi.org/10.1007/978-3-319-62642-0_17

89. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323

90. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McSahne LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31(31):3997-4013. doi:10.1200/JCO.2013.50.9984

91. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. J Nucl Med. 2016;57(1):9S-16S. doi:10.2967/jnumed.115.157834

92. Menon G, Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 25, 2024. PMID: 29493913

93. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(12):CD009206. doi:10.1002/14651858.CD009206.pub2

94. Bloom HJ, Rıchardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer. 1957;11(3):359-77. doi:10.1038/bjc.1957.43

95. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;19(5):403-10. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x

96. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. Virchows Arch. 2018;472(5):697-703. doi:10.1007/s00428-018-2301-9

97. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. 2017;67(4):290-303. doi:10.3322/caac.21393

98. Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H. Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. Breast Cancer (Auckl). 2015;9(2):17-34. doi:10.4137/BCBCR.S29420

99. Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. Am Fam Physician. 2021;104(2):171-8. PMID:34383430

100. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002;347(16):1233-41. doi:10.1056/NEJMoa022152

101. Jammallo LS, Miller CL, Singer M, Horick NK, Skolny MN, Specht MC, et al. Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;142(1):59-67. doi:10.1007/s10549-013-2715-7

102. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70

years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol. 2013;31(19):2382-7. doi:10.1200/JCO.2012.45.2615

103. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, Weathers E, DePalo A. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. Ann Surg. 1981;193(1):15-25. doi:10.1097/00000658-198101000-00003

104. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wickerham DL, Fisher ER, Dimitrov NV, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol. 2001;19(4):931-42. doi:10.1200/JCO.2001.19.4.931

105. Ahmed S, Sami A, Xiang J. HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer. Breast Cancer. 2015;22(2):101-6. doi:10.1007/s12282-015-0587-x

106. Marti JLG, Hyder T, Nasrazadani A, Brufsky AM. The Evolving Landscape of HER2-Directed Breast Cancer Therapy. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(10):82. doi:10.1007/s11864-020-00780-6

107. Pijnappel RM, van Dalen A, Borel Rinkes IH, van den Tweel JG, Mali WP. The diagnostic accuracy of core biopsy in palpable and non-palpable breast lesions. Eur J Radiol. 1997;24(2):120-3. doi:10.1016/s0720-048x(96)01140-0

108. Hastrich DJ, Dunn JM, Armstrong JS, Davies JD, Davies ZD, Webb AJ, et al. Diagnostic and therapeutic aspects of fine-wire localization biopsy for impalpable breast cancer. Br J Surg. 1992;79(10):1038-41. doi:10.1002/bjs.1800791017

109. Allen MJ, Thompson WD, Stuart RC, Gill PT, Karczenski K, Hoffman J, et al. Management of non-palpable breast lesions detected mammographically. Br J Surg. 1994;81(4):543-5. doi:10.1002/bjs.1800810418

110. Rissanen TJ, Mäkäräinen HP, Mattila SI, Karttunen AI, Kiviniemi HO, Kallioinen MJ, et al. Wire localized biopsy of breast lesions: a review of 425

cases found in screening or clinical mammography. Clin Radiol. 1993;47(1):14-22. doi:10.1016/s0009-9260(05)81207-3

111. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Int J Biol Sci. 2017;13(11):1387-97. doi:10.7150/ijbs.21635

112. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res Treat. 2017;165(1):193-200. doi:10.1007/s10549-017-4325-2

113. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann Intern Med. 2002;137(8):678-87. doi:10.7326/0003-4819-137-8-200210150-00013

114. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 28, 2023. PMID:29083600

115. Wang AT, Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K. Breast density and breast cancer risk: a practical review. Mayo Clin Proc. 2014;89(4):548-57. doi:10.1016/j.mayocp.2013.12.014

116. Alsheh Ali M, Czene K, Hall P, Humphreys K. Association of Microcalcification Clusters with Short-term Invasive Breast Cancer Risk and Breast Cancer Risk Factors. Sci Rep. 2019;9(1):14604. doi:10.1038/s41598-019-51186-w