SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK VE UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

MEME KANSERİ TANILI, NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE; FİZİK MUAYENEDE VE RADYOLOJİK OLARAK TAM YANIT VERMİŞ HASTALARDA PREOPERATİF ALINAN BİYOPSİ İLE POSTOPERATİF NİHAİ PATOLOJİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Nurhan Ali Saraç

İSTANBUL/2024

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

MEME KANSERİ TANILI, NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE; FİZİK MUAYENEDE VE RADYOLOJİK OLARAK TAM YANIT VERMİŞ HASTALARDA PREOPERATİF ALINAN BİYOPSİ İLE POSTOPERATİF NİHAİ PATOLOJİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Nurhan Ali Saraç

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Fazilet Erözgen

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne başka bir hastaneden gelmeme rağmen beni kabul eden, bilgisini, hoşgörüsünü gösteren ve deneyimiyle cerrahi disiplinime, ahlakıma ve eğitimime katkıda bulunan, klinik şefim ve değerli hocam Doç. Dr. Muzaffer Akıncı'ya;

Uzmanlık eğitimime, tez çalışmama ve yazım süresince desteğini, bilgisini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan tez danışmanım Prof.Dr. Fazilet Erözgen'e;

Cerrahinin tüm inceliklerini öğrenmemi sağlayan, "usta-çırak" ilişkisi ile bir cerrah olarak yetişmemi sağlayan Haseki Genel Cerrahi Kliniği'nde beraber çalıştığım bütün öğretim görevlisi, başasistan, uzman ağabey ve ablalarıma;

Beş yıllık bu yorucu ve meşakkatli süreçte sevgi, saygı ve arkadaşlık ilişkisi yürüttüğüm tüm asistan arkadaşlarıma;

Ekip olarak çalışmaktan keyif aldığım servis, ameliyathane, endoskopi ünitesi ve poliklinik hemşire, sekreter ve personellerine;

Hayatım boyunca her türlü destekleriyle maddi ve manevi her zaman yanımda olan biricik annem, babam ve kocaman aileme;

Son olarak asistanlık sürecim boyunca her yaşadığım mutlulukta ve üzüntüde her zaman yanımda olan, benim için her türlü fedakarlıkta bulunmaktan çekinmeyen, her zaman kendisini yanımda hissettiğim sevgili biricik eşim Dr. Duygu Akıncıoğlu Saraç'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 MEME 3
2.1.1 Tarihçe 3
2.1.2 Memenin Embriyolojisi 5
2.1.3 Memenin Histolojisi 6
2.1.4 Memenin Anatomisi 9
2.1.4.1 Memenin arterleri : 12
2.1.4.2 Memenin venleri: 13
2.1.4.3 Memenin sinirleri : 14
2.1.4.4 Memenin Lenfatik Drenajı : 15
2.1.4.5 Aksilla anatomisi: 20
2.1.4.6 Aksiller fasya: 21
2.1.5 Memenin Fizyolojisi 22
2.2 MEME MALİGN NEOPLASTİK HASTALIKLAR 24
2.2.1 Meme Kanserinde Tanı 24
2.2.1.1 Fizik muayene 24
2.2.1.2 Meme kanserinde görüntüleme teknikleri: 25
2.2.1.2.1 Mamografi: 25
2.2.1.2.2 Ultrasonografi (USG): 27
2.2.1.2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 29
2.2.1.2.4 Pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi (PET- BT) 31
2.2.1.2 Memede biyopsi teknikleri 31
2.2.2 Meme Kanseri Risk Faktörleri 32
2.2.3 Meme Kanseri Türleri 33
2.2.3.1 Lobüler karsinoma in situ 33
2.2.3.2 Duktal karsinoma in situ 34
2.2.3.3 İnvaziv duktal ve lobüler karsinom 35
2.2.4 Moleküler Subtipler 37
2.2.5 TNM Evreleme Sistemi ve Meme Kanseri Evreleri 38
2.2.5 Meme Kanserinde Tedavi 43
2.2.5.2 Meme kanseri nedenli aksillanın cerrahi değerlendirilmesi : 48
2.2.5.3 Meme kanserinin sistemik tedavisi: 50
2.2.5.3.1 Kemoterapi : 51

2.2.5.3.2 Anti-östrojen tedavi 54
2.2.5.3.2 Aromataz inhibitörleri 54
2.2.5.3.2 Anti HER-2 tedavi 55
2.2.5.3.4 Radyoterapi 56
3. GEREÇ VE YÖNTEM 57
3.1 ÇALIŞMANIN DİZAYNI 57
3.2 ETİK KURUL 59
3.3 İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME 59
4. BULGULAR 60
5. TARTIŞMA 72
6.SONUÇ 75
7. KAYNAKLAR 76
8. EKLER 82
EK. 1: ÖZGEÇMİŞ 82
EK. 2: ETİK KURUL KARARI 82
EK. 3: TEZ ONAY FORMU 82

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Commitee on Cancer

ALND: Aksiller lenf nodu disseksiyonu

BIRADS: Breast İmaging Reporting and Data System

DCIS: Duktal carsinoma in situ

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ER: Östrojen Reseptörü

HER-2: İnsan Epitelyal Büyüme Reseptörü – 2

KT: Kemoterapi

LAP: Lenfadenopati

LCIS: Lobuler carsinoma in situ

LİMK: Lokal ileri meme kanseri

MKC: Meme koruyucu cerrahi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRM: Modifiye radikal mastektomi

NAKT: Neoadjuvan kemoterapi

pCR: Patolojik tam yanıt

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi

PR: Progesteron Reseptörü

rCR: Radyolojik tam yanıt

RT: Radyoterapi

SLN: Sentinel lenf nodu

SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsi

TNM: Tümör, nod, metastaz

USG: Ultrasonografik görüntüleme

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Meme mamografisi BIRADS (5. versiyon) sınıflandırılması

Tablo 2: Meme USG için BIRADS (5. versiyon) sınıflandırılması

Tablo 3: Meme MRG için BIRADS (5. versiyon) sınıflandırılması

Tablo 4: American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. versiyon TNM evrelemesi

Tablo 5: American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. versiyon ameliyat sonrası lenf nodu evrelemesi

Tablo 6: American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. versiyon klinik ve anatomik evreleme

Tablo 7: American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8.versiyon ameliyat öncesi prognostik evreleme

Tablo 8: NCCN kılavuzlarına göre adjuvan kemoterapi tedavi rejimi

Tablo 9: Miller Payne Skoru

Tablo 10: Demografik veriler

Tablo 11: NAKT Öncesi Mamografi Sonuçları

Tablo 12: NAKT öncesi USG Sonuçları

Tablo 13: NAKT öncesi Meme MRG Sonuçları

Tablo 14: NAKT Öncesi ve Ameliyat Sonrası Nihai Patoloji Sonuçları

Tablo 15: NAKT sonrası tam yanıt olan grup ile tam yanıt olmayan grubun kıyaslanması

Tablo 16: NAKT öncesi,sonrası ve nihai cerrahi patolojiye göre hastaların TNM sınıflamasında tümör boyutları

Tablo 17: NAKT öncesi,sonrası ve nihai cerrahi patolojiye göre hastaların TNM sınıflamasında lenf nodu metastaz durumları

Tablo 18: NAKT öncesi,sonrası ve nihai cerrahi patolojiye göre hastaların evreleri

Tablo 19: NAKT öncesi,sonrası ve nihai cerrahi patoloji raporuna göre hastaların evrelerinin dönemlere göre değişimi

Tablo 20: NAKT sonrası preoperatif dönemde alınan kor biyopsi ile cerrahi sonrası nihai patoloji raporunun uyumlu olan hasta grubu ile uyumlu olmayan hasta grubunun evrelerine göre karşılaştırılması

Tablo 21: NAKT sonrası preoperatif dönemde alınan kor biyopsi ile cerrahi sonrası nihai patoloji raporunun uyumlu olan hasta grubu ile uyumlu olmayan hasta grubunun tümör özelliklerinin karşılaştırılması.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Süt çizgileri

Şekil 2: Memenin reproduktif sistem histolojisi

Şekil 3: Memenin histolojik yapısı

Şekil 4: Memenin basit anatomisi

Şekil 5: Memenin sagital kesitte anatomisi

Şekil 6: Memenin arterleri

Şekil 7 : Üst ekstremite lenfatik akım

Şekil 8: Memenin lenfatik drenajı

Şekil 9: Memenin fizyolojisi , gebelik ve laktasyon

ÖZET

AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olarak bilinmektedir. Bu yüzden ki tüm dünyada meme kanseri tedavisi gelişmekte ve böylece hastaların yaşam süresi uzamaktadır. Yaşam süresi uzamasıyla meme kanserinin cerrahi tedavisinin oluşturduğu morbidite, psikolojik sonuçlar ve kozmetik sonuçlar önem arz etmeye başlamıştır. Meme kanserli bazı hastalarda neoadjuvan kemoterapi tedavisi, tümörü tamamen ortadan kaybetmiş böylece ameliyat sonrası patolojide tümör gözlemlenmemiştir. Bu sonuçlar ile meme kanseri tedavisinde, cerrahi tedavi tartışılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda amaçladığımız ; neoadjuvan kemoterapi tedavisi alan hastalarda radyolojik tam yanıt gözlendiği taktirde alınacak preoperatif dönemdeki kor biyopsi ile ameliyat sonrasındaki patoloji sonucunu kıyaslayıp kor biyopsinin güvenilirliğini değerlendirmektir.

GEREÇ-YÖNTEM

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 11.05.2023-01.06.2024 tarihleri arasındaki neoadjuvan kemoterapi tedavisi alıp cerrahi planlanan hastaların bazı demografik özellikleri, neoadjuvan kemoterapi öncesindeki görüntüleme sonuçları ve patoloji sonuçları kaydedildi. Neoadjuvan tedavi sonrası fizik muayenesi, görüntüleme tetkikleri yapılıp radyolojik tam yanıt olmayan hastalar çalışmadan dışlandı. Radyojik tam yanıt olan hastalardan, preoperatif dönemde tümör yatağından kor biyopsi alındı ve ardından opere edildi. Operasyon öncesi kor biyopsi sonuçları ile ameliyat sonrası nihai patoloji sonuçları kayıt edildi ve karşılaştırıldı.

BULGULAR

Belirtilen tarihlerde 71 hasta neoadjuvan tedavi sonrası ameliyat olmak için kliniğe başvurdu. Toplamda 36 hasta çalışmamıza uygun görüldü. 36 hastadan preoperatif dönemde kor biyopsi alındı, ardından opere edildi. Kor biyopsi sonuçlarına göre 36 hastanın 35'inde (%97,2) tümör görülmez iken, 1 tanesinde

(%2,8) tümör görüldü. Nihai patoloji sonucu ise 22 hastada (%61,1) kor biyopsi ile uyumlu olarak patolojik tam yanıt, 14 hastada (%38,9) ise halen tümör varlığını gösterdi. Kor biyopsinin duyarlılığı %100, seçiciliği %62,9, doğruluğu %63,9 ve yanlış negatiflik oranı %37,1 olarak ölçülmüştür

SONUÇ

Kor biyopsinin yanlış negatiflik oranı %37,1 olması nedeniyle güvenilirliği tartışmalıdır. Kor biyopsi ile ameliyatsız takip edilebilecek hastalar bu öalışma sonucu ile pek mümkün gözükmemekle beraber örneklem büyüklüğünün küçük olması ve bu tür çalışmaların azlığı nedenli,daha fazla çalışma gerekmektedir. Fakat yakın gelecekte cerrahi henüz bırakılamayacak bir tedavi modelitesidir.

Anahtar kelimeler: Neoadjuvan kemoterapi, Radyolojik tam yanıt, Kor biyopsi, Patolojik tam yanıt

ABSTRACT

OBJECTIVE

Breast cancer is the most common type of cancer in women. Consequently, advancements in breast cancer treatment are continually evolving, thus extending patients' life expectancy. With the increase in life expectancy, morbidity, psychological impacts, and cosmetic outcomes associated with the surgical treatment of breast cancer have become increasingly significant. In some breast cancer patients, neoadjuvant chemotherapy (NACT) completely eradicated the tumor, resulting in no detectable tumor in the postoperative pathology results. As a result of these findings, the necessity of surgery in breast cancer treatment has come into question. In our study, we aim to demonstrate that for patients who receive NACT and achieve a radiological complete response (rCR) comparing the preoperative core biopsy with the postoperative pathology results can provide evidence for managing breast cancer through surveillance rather than surgery.

MATERIAL-METHOD

Imaging and pathology results before NACT and demographic characteristics of patients who received NACT and were operated between from January 1, 2023, to June 1, 2024 at the Haseki Training and Research Hospital Department of General Surgery, were documented. After NACT, patients who did not achieve a complete radiological response were excluded from the study by conducting physical examinations and radiological imaging. In patients who achieved a radiological complete response, a core biopsy was performed on the tumor bed prior to surgery, after which the patients underwent the surgical procedure. Preoperative core biopsy results and final postoperative pathology results were recorded and compared.

RESULTS

On the specified dates, 71 patients were admitted to the clinic for surgery after receiving NACT. A total of 36 patients were selected for our study. A biopsy was performed on the patients before their surgery. According to the core biopsy results, no tumor was seen in 35 of 36 patients (97.2%), while tumor was detected in 1 (2.8%) of the patients. The final pathology results, consistent with core biopsy findings, showed a pathological complete response in 22 patients (61.1%) However, 14 patients (38.9%) still had evidence of tumor in their final pathology results. The sensitivity of core biopsy was measured as 100%, selectivity as 62.9%, accuracy as 63.9% and false negative rate as 37.1%.

CONCLUSİON

The reliability of core biopsy is questionable due to the false negative rate of 37.1%. Although it seems unlikely that patients can be followed up without surgery with core biopsy, more studies are needed due to the small sample size and the scarcity of such studies. However, surgery is a treatment modality that cannot be abandoned in the near future.

Keywords: Neoadjuvant chemotherapy, Radiological complete response, Core biopsy, Pathological complete response

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre 2022 yılı verilerinde 185 ülkenin 157'sinde meme kanseri kadınlarda en sık kanser türü olarak açıklanmıştır. 2020 yılı verilerine göre kadınlarda yılda 2,3 milyon yeni vaka tespit edilmektedir. Türkiye verileri ile kıyaslandığında da meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olarak görülmektedir. Türkiye'de her 4 kadından biri meme kanseri olmaktadır. (1, 2) Bu yüzdendir ki meme kanseri tanı ve tedavisi gelişmektedir.

Meme kanseri tanı ve tedavi gelişmeleri ile hastaların yaşam süreleri artmaktadır. Gelişmeler; meme kanserinde erken tanıya olanak sağlamış, kanser, patolojik ve moleküler anlamda daha fazla tanınır olmuş, lokal ileri ve metastatik hastalarda bile kür şansının artmasına sebep olmuştur. Sağ kalımın artması ile tedavi sırasındaki komplikasyonları, morbidite ve mortalite sebepleri tartışılmaya başlanmışıtr.

Günümüzde meme kanseri cerrahisi yaygın olarak yapılmakta olup morbiditesi ve komplikasyonları sebebi ile minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar artmaktadır. Bir yandan da meme kanserinin patolojik ve moleküler subtiplerinin bilinmesi ile neoadjuvan kemoterapi tedavisi (NAKT) hasta bazlı kişiselleşmiş ve kürabilite olasılığını arttırmıştır.

NAKT, erken evre meme kanserli hastalarda tümör boyutu küçültmek, lokal ileri evre hastalarda operabiliteyi arttırmak için kullanılmaktadır.NAKT'ın kansere spesifik olması ile beraber tümörün bazı durumlarda yok olduğu gözlemlenmiştir. Bu gelişme ile beraber meme kanseri tedavisinde, cerrahi tedavinin yeri sorgulanmaya başlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı da NAKT alan meme kanserli hastalarda fizik muayane ve görüntüleme teknikleri ile radyolojik tam yanıt sağlanması durumunda, tedavi sonrası preoperatif dönemde alınacak kor biyopsi ile postoperatif dönemde ortaya çıkan nihai patoloji ile kıyaslayarak, kor biyopsinin güvenilirliği test etmektir. Çalışmamız, kor biyopsi ile yeterli güvenilirliği yakaladığımız taktirde meme

kanserli hastaları NAKT sonrası kor biyopsi ile takip edildiği durumda cerrahisiz izlem olabileceğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MEME

2.1.1 Tarihçe

Meme vücutta görülebilen lokalizasyonda olması ve fonksiyonelliği nedeniyle, ilk çağlardan beri insanların ilgisini çekmiş ve meme patolojileri ile ilgili gözlemlerin yapılmasını sağlamıştır.

Meme kanseri ise asırlardır cerrahların ilgisini çekmektedir. Mevcut tarihi bilgide ilk meme kanserinden bahseden dokümanlar M.Ö. 3000-2500 yılları arasında Smith'in Cerrahi Papirusu 'dur. Bu papirusta hasta erkek olmak ile birlikte tanım olarak meme kanserine uymaktadır ve tedavisi olmadığından bahsedilmiştir. (3)

Birinci yüzyıl içerisinde meme kanseri hakkında birkaç belgeye daha ulaşılmıştır. Örneğin Celsus "De Medicina" adlı eserinde erken evre meme kanserinden bahsetmiş ve erken evre hastalığın cerrahi olarak çıkarılabileceğinden bahsetmiştir. (4)

Rönesans dönemine kadar meme hastalıkları ile ilgili cerrahi sonuçlar nafile bir çaba olarak adlandırılsa da 16. ve 17. yüzyılda yaşanan savaşlar sayesinde cerrahi anatomi bilgisi gelişmiş ve Morgagni ile başlayarak meme ve aksiller bölge cerrahisi için ilk adımlar atılmıştır. (4)

16. yüzyılda Ambrose Pare meme kanserinin aksiller lenf nodlarını büyüttüğünü ve bu lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması gerektiğini söylemiştir. Bunun üzerine 17. ve 18. yüzyılda tıp daha fazla ilerlemiş ve meme anatomisi ile aksiller anatominin birbiriyle ilişkisi yavaş yavaş anlaşılır olmuştur.(5)

19. yüzyılda Moore meme kanseri nedenli yaptığı meme ameliyatlarında memenin palpabl aksiller lenf nodlarının tamamının alınması gerektiğini savunmuştur. Halsted ve Meyer 19. yüzyıllın sonlarına doğru kendi

deneyimlerini paylaşmışlar ve radikal mastektomi ile level I,II ve III aksiller disseksiyonu içeren radikal bir ameliyatın lokal ve bölgesel kontrolü sağlayacağını bildirmişlerdir.(6, 7)

1948 ‘de Patey ve Dyson ileri evre fakat operabl meme kanseri hastalarında modifiye radikal mastektomi yöntemini sunmuşlardır.(8, 9) 1970’lerde Amerikalı cerrahlar başta olmak üzere Halsted’in radikal mastektomisini terkedip, modifiye radikal mastektominin yapıldığı bir geçiş süreci izlemişlerdir. Bu geçiş ile beraber evre I ve II meme kanserinin lokal bölge kontrolünde pektoralis majör kasının çıkarılması zorunlu değildir ancak evre III hastalarda her iki ameliyat yönteminde de lokal bölge kontrolü sağlanamamıştır. (4)

20. yüzyılda radyoterapinin meme kanseri tedavisine eklenmesi ile beraber “The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project”(NSABP) meme kanserli hastalarda lokal ve bölgesel tedavilerin sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirmesi için NSABP B-04 çalışması başlatılmış ; modifiye radikal mastektomi (MRM) ile beraber uygulanan radyoterapinin (RT) diğer ameliyat yöntemleri ile karşılaştırıldığında sağkalım üzerinde anlamlı fark görülmemiştir. (10, 11)

Geoffrey Keynes 1937’de sunduğu meme koruyucu cerrrahi (MKC) yaklaşımı ile NSABP B-06 başlatılmış ve MRM yapılan hastalar ile MKC’ye ek radyoterapi yapılan hastalar kıyaslanmıştır. Sonuçlar benzer olması ile daha organ koruyucu cerrahilerin önü açılmıştır. (12)

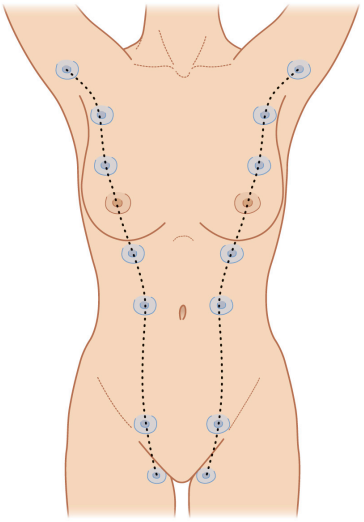
Tarama yöntemlerinin çoğalmasına bağlı olarak erken evre meme kanserli hasta tanısı artmış ve bazı hastalarda aksiller tutulum olmaması ile beraber aksiller diseksiyon (AD) yaklaşımı tartışılır hale gelmiştir. Bunun üzerine Morton ve arkadaşları 1992 yılında malign melanomlu hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) tekniğini anlatmış, sentinel lenf nodunun negatif gelmesi durumunda AD yapılmaması gerektiğini savunmuş ve bu fikir kabul görmeye başlamıştır. 1994 yılında ise Guiliano ve arkadaşları meme

kanseri olan hastalarda SLNB tekniğini denemiş ve bu teknik ile %90'nın üzerinde başarı %1-11 arasında da yanlış negatiflik olabileceğini bildirmiştir. Bu tarihten sonra diğer birçok cerrah SLNB tekniğini kendi hastalarında kullanmaya başlamıştır. (13) Bu gelişmeler ışığında SLNB negatif olan veya bazı durumlara göre 1-2 sentinel lenf nodu pozitifliği olan hastalarda tüm meme radyoterapisi ve sistemik tedavi alan hastalarda AD tercih edilmemektedir. (4)

Günümüzde teknoloji ve bilimin ışığında meme kanseri hastalarına daha multidisipliner yaklaşılıp hastaya uygulanacak cerrahi yöntemin hastayı hem tedavi edecek, hastanın iş gücü kaybını azaltacak hem de hastalıksız sağ kalımı arttıracak şekilde seçilmektedir.

2.1.2 Memenin Embriyolojisi

Fetal gelişim içerisinde erkek ve kadınlarda meme gelişimi aynı seyretmektedir. 5. veya 6. haftada embriyoda iki ektodermal çıkıntıdan iki ventral band gelişir. Buna süt çizgileri adı verilir. Büyük bir kısım gerilerken üst 1/3'lik kısmı daha fazla belirginleşip meme taslağını oluşturur. Meme taslağının içinde ektoderm içeriye doğru büyüyerek mezenkimde primer doku tomurcuğunu meydana getirir ve memeler buradan gelişir. Primer tomurcuk 15-20 adet sekonder tomurcuğa dönüşür. Sekonder tomurcuklardan çıkan epitelyal kordlar mezenkim içerisine büyür. Bu süreç içerisinde mamariyan çukur gelişir. Mamariyan çukura açılan majör duktuslar intrauterin hayatın son üç ayında gelişir. Bu duktal yapıda dallanmalar ile asini yapıları gelişir. 35.-40. haftalarda artık lobüler ve alveoler yapılar oluşmaya başlar. (4, 14)



Şekil 1: Süt çizgileri

(S. Standring, Gray's Anatomy, kırk birinci baskı. Elsevier, 2016)

Meme gelişiminde, intrauterin hayattan puberteye kadar duktuslarda dallanma ve asinüslerde genişlemeler meydana gelir. Puberte ile beraber over kaynaklı östrojen ve progesteron hormonlarının salınmasıyla bağ dokusu ve epitelyal elemanlar büyüyerek meme dokusu prolifere olur. Ama meme dokusu en büyük hacmine prolaktin hormonu ile beraber laktasyon döneminde gelir. Süt salgısı miyoepitelyal kasların oksitosin ile kasılması sonucu sağlanır. (15)

2.1.3 Memenin Histolojisi

Meme dokusu, modifiye ter bezi olup, meme ucundan içeri doğru uzanan 15-20 lobdan meydana gelmiş ; yağ ve kollajen bağ dokusuyla ayrılmış tübüloalveolar tipte bir bezdir.

Meme puberteye kadar her iki cinsiyette aynı yapıdadır. Puberte ile overlerden salınan progesteron ve östradiol hormonları ile hipofizden salınan prolaktin; lobullerin ve duktusların gelişimini başlatır. Bu olaylar sonucunda stroma içindeki bağ dokusu ve yağ dokusunun artması ile meme dokusunda büyüme olur.

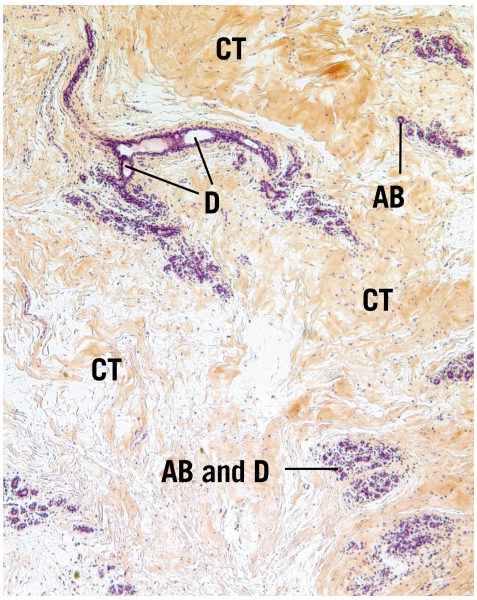
Tüm gelişim yaklaşık 20 yaşında tamamlanır, memede menstürel sikluslar ile küçük döngüsel değişiklikler gerçekleşir. 40 yaşlarında başlayan menapoz süreci ile ise memelerin salgılayıcı kısımları, kanalların ve bağ dokusu elemanlarının bir kısmı atrofiye uğrayarak menapoz boyunca bu atrofi devam eder.

Memedeki her lobun doğrudan meme ucuna giden laktifer duktusları mevcuttur. Bu laktifer duktusların her biri süt depolanan laktifer sinüslere boşalır. Meme ucuna giden duktuslar çok katlı yassı epitel ile döşeliyken, sinüse doğru uzanan duktus ile sinüs iç epitel tek katlı küboidal epitel ile döşelidir. Epitel ve bazal laminalar arasında asinüsleri saran yıldızsı miyoepitelyal hücreler bulunmaktadır. Gebelik anında işlev görürler.(16)

Memenin ortasındaki dairesel yoğun pigmentli tabaka areola olarak adlandırılmıştır. Kenarlarında ter bezleri ve meme bezlerine benzeyen areolar bezleri (Mongomery bezleri) içerir. Areolanın ortasında terminal açıklıkları içeren keratinize skuamöz epitel ile meme ucu kompleksi bulunmaktadır. Hamilelik ile birlikte areolada pigmentasyon artar ve areola koyulaşır.

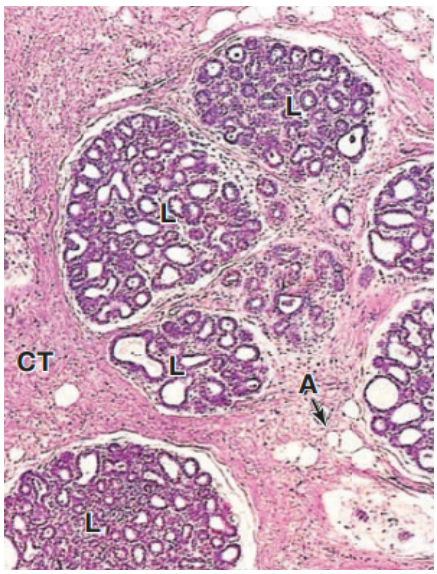
Meme ucu, çevredeki deriye bağlı veya bağ dokusu içinde iç içe geçmiş bol miktarda elastik lif ve zengin düz kas hücresi bileşenine sahip yoğun, düzensiz kollajen bağ dokusundan oluşur. Bu düz kas hücreleri meme ucu ereksiyonuna sebep olan yapılardır.(17)

Kısaca meme dokusu yaşla beraber farklılık gösteren hücresel yapılara sahip tübüloasiner bezdir.



Şekil 2: Kadın memesinin reprodüktif sistem histolojisi (Gartner, Leslie P., PhD, Textbook of Histology, 20, s 487-518)

CT: Bağ dokusu AB: Alveoller tomurcuk D: Duktus

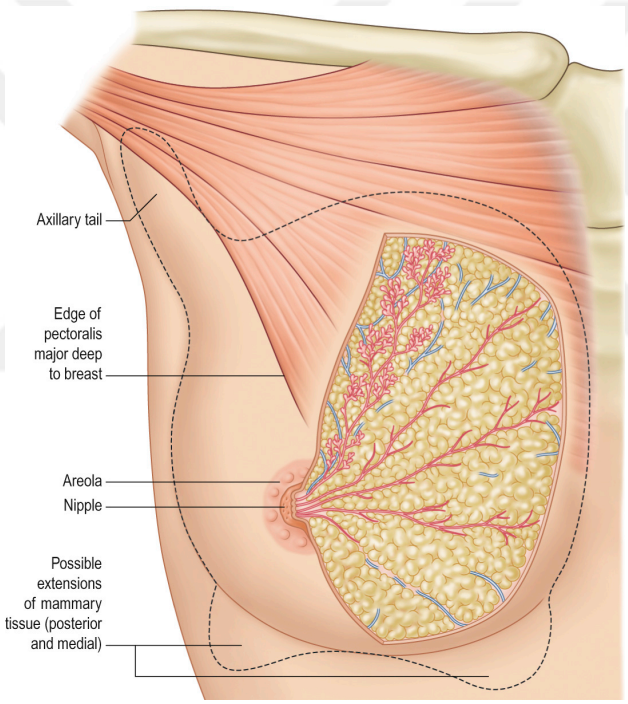


Şekil 3: Memenin Histolojik Yapısı (Junqueira's Basic Histology, 2013:486-487)

A: Adiposit, L:Lobül, CT: Destek Doku

2.1.4 Memenin Anatomisi

Meme , pektoral kasın üzerinde, 2. interkostal ile 6. interkostal aralık arasında medialde sternal kenar lateralde ise orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Memenin şekli ve boyutu genetik, ırk, diyet, hormon etkileri ve parite ile farklılık gösterebilir. Memenin 2/3'ü pektoralis majör derin fasyası, kalan 1/3'lük kesimse serratus anterior derin fasyası üzerinde bulunur. Memenin aksiller çıkıntısı (Spence'in aksiller çıkıntısı) ise pektoralis majör kasının inferolateral hattı boyunca superiolateral kadranın aksillaya doğru uzantısıdır ve aksiller apekse kadar uzanabilir. (18, 19)



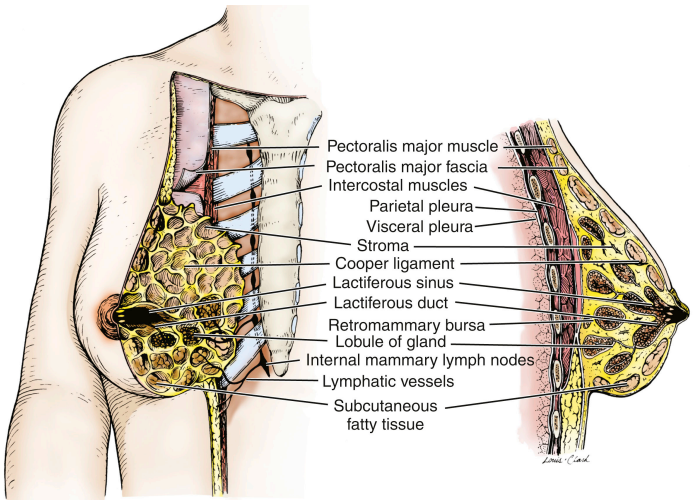
Şekil 4: Meme basit anatomi (Arthur, Laura M, Gray's Surgical Anatomy, Chapter 43, 306-314.e3)

Memenin ortalama dikey çapı 10-12 cm olup santral bölgedeki maksimum kalınlığı 5-7 cm civarındadır. Laktasyonda olmayan bir memenin ortalama ağırlığı 100-200 gram arasında iken , laktasyonda olan bir memenin ortalama ağırlığı 400-500 gram arasındadır. Memenin boyutu, ağırlığı ve sınırları kadından kadına değişebileceği gibi gebelik, laktasyon, emzirme, kilo değişimi gibi nedenler ile de farklılık gösterebilir. (20)

Meme tübüloalveolar tipte 15-20 glandüler lobtan oluşur. Longitudinal şekilde uzanan bağ dokusu stroması lobları destekler ve geri kalan boşluğu yağ dokusu doldurur. Deri altı dokudaki stromal bağ dokusu lob ve lobulleri çevreleyerek bu elemanlara destek sağlamaktadır. Fakat bu destek hiçbir zaman kapsül görevi görmemektedir.

Memenin yüzeyel fasyasının derin tabakası memenin posteriorunda , pektoralis majör kasının fasyasının derin fasyasının üzerinde bulunur. Bu iki yapı arasında retromamarian bursa diye adlandırılan boşluk bulunmaktadır. Avasküler olarak adlandırılan bu boşluk meme hareketliliğini sağlar ve cerrahi açıdan önem arz etmektedir. (20)

Bağ dokusunun kalınlaşması ile beraber lifler memenin parankimal dokusu içerisinde iç içe geçer. Bu bağ dokusu elemanları cildin dermis tabakasına tutunur ve memenin hareketi ve toraks duvarı üstündeki şeklinden sorumludur. Sir Astley Cooper tarafından tanımlanan bu yapıya Cooper ligamanı adı verilir. (Resim 2.5)



Şekil 5: Memenin Sagital Kesitte Anatomisi (Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites Bland, Kirby I., Bland and Copeland's The Breast, 4, 62-77)

Memenin derisi, gövdenin diğer bölgelerindeki deri gibi yağ bezleri, kıl folikülleri ve ekrin ter bezleri içermektedir. Deride Langer çizgileri adı verilen kollajen liflerinin yönelimini gösteren çizgiler bulunmaktadır. Özellikle memeye yapılacak insizyonlarda Langer çizgilerine paralel yapılacak insizyonlar oluşabilecek skar dokusunun minimal olmasını sağlayacaktır. (18)

Meme ucu ve areola pigmente ve kadınlar arasında farklılık gösteren bir yapıdır. Apokrin ter bezleri ve yağ bezleri açısından zengindir. Yağ bezleri ve Montogomery bezleri Morgagni'nin ad verdiği, hafifçe yükselmiş tüberküler yapılardan areolar deriye açılmaktadır. Bu Morgagni tüberkülleri özellikle emzirme sırasında meme ucunun yağlanması sebep olur. Meme ucu üzerinde düzensiz açıkların görüldüğü kaldırım taşı görünümlü yüzeye sahiptir. Bu açıklıklar meme ucu altındaki duktusların açıldığı yerler olup emzirme sırasında sütün geldiği noktalardır. Meme ucunudaki duktusları saran dairesel düz kas tabakası memeden sütün atılmasını kolaylaştırmaktadır.

Memenin dermisinin altında değişken kalınlıkta deri altı yağ doku tabakası vardır ve bu dokunun da altında memenin kendisi bulunur. Deri altı yağ dokusu ve meme dokusu arasındaki düzlem içerisinde bir fasyal plan olduğu iddia edilse de yapılan çalışmalarda varlığı kanıtlanamamıştır. Deri altı yağ dokusu, özellikle mastektomi yapılacak olan hastalarda flep hazırlamak için önem arz etmektedir.

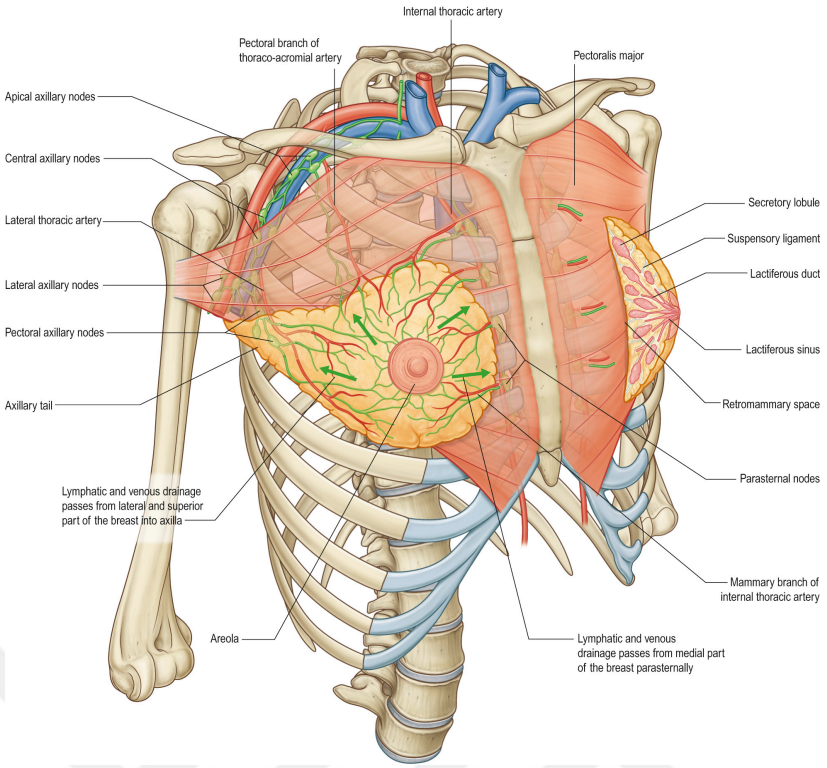
Memenin glandüler parankim dokusu, meme ucundaki ana kanallardan çok sayıda alveole kadar uzanan ağsı bir dokudur. Meme ucuna yaklaşık 5-9 adet ana toplayıcı kanal boşalır. Bunun altında yaklaşık 20 adet duktus sinüs ağızlarına doğru birleşir ve genişler ; ana meme ucu kanallarına boşalır. Her laktifer duktus bir lobu boşaltır. Ve meme ortalama 20 kadar lobdan meydana gelir. Her lob da 20-40 arasında değişen sayıda lobülden oluşur. Her lobülde 10-100 adet asinüsten meydana gelir. İlişkili olduğu terminal duktus ve intralobuler stroma ile terminal duktus lobuler ünitesi olarak bilinir ve meme kanseri bu yapılardan açığa çıkar(15, 18, 20).

2.1.4.1 Memenin arterleri :

Memeye gelen arteriyal kan üç ana kaynaktan gelir. (Resim 2.6) Bunlar aşağıdaki gibidir:

- İnternal torasik (mamarian) arter: Çoğu kadında baskın arterdir. Subklavian arterin birinci kısmının alt yüzünden, klavikula seviyesinin yaklaşık 2 cm yukarısından bir dal olarak çıkar. Buradan aşağıya doğru ilerler ve sternoklavikuler eklemin arkasından geçerek sternum sınırının 1-2 cm lateralinde , kostaların ve interkostal kasların hemen arkasındaki bir düzlemde devam eder. Her interkostal boşlukta çok sayıda perforan dal ortaya çıkar ve memenin anteromedialini, merkezini ve derisini besler.(18)
- Posterior interkostal arterin lateral dalları : Bu arterler ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıklarda mammarian dallarını verirler ve memenin lateral, alt kısımlarını beslerler.
- Aksiller arterin dalları: Torakoakromial arter, lateral torasik arter, supremetorasik arter memeye giden dallarıdır. Lateral torasik arter, aksiller arterden çıkar ve memenin lateraline doğru ilerler. Pektoralis majör kasının dış sınırını çevreleyerek memeye ulaşır. Torakoakromial arter ise pektoralis minör üst hizasından aksiller arterden çıkar ve pektoral dalları memenin kanlanmasına yardımcı olur. Supremetorasik arter ise aksiller arterin genelde en üst dalı olup, göğüs duvarını beslemektedir. Memeye giden bazı dalları da mevcuttur.

Aksiller arterin en büyük dalı olan subskapuler arter ise lateral göğüs duvarından aşağı doğru inerken torakodorsal arter adını alır ve memeyi beslemez. Serrratus anterior kası ile lattismus dorsi kasını besleyen bu arter aksiller disseksiyon sırasında cerrahın karşısına çıkabilir ve korunması gerekir. Merkezi ve skapular lenf nodları bu damarla yakından ilişkilidir. (14, 18)



Şekil 6: Memenin arterleri (Breast Arthur, Laura M, Gray's Surgical Anatomy, Chapter 43, 306-314.e3)

2.1.4.2 Memenin venleri:

Memenin venleri arterler ile birlikte seyreder. Memenin yüzeyel ve derin olmak üzere iki ana venöz sistemi mevcuttur. Memenin venöz drenajı bilgisi önemlidir. Çünkü bilinmelidir ki venler yardımıyla memede var olan kanser; diğer vasküler yollara veya akciğere, beyne, karaciğere metastaz yapabilir. Memenin derin venöz sistemini üç ana grupta toplayabiliriz.

- Memenin arka yüzeyinden ilerleyip ikinci ve altıncı interkostal aralıklardan geçerek dallanan, vertebral venlere ve azigos venine dökülerek superior vena kavada sonlanan interkostal venler.
- Göğüs duvarı, pektoral kaslar ve memenin belirli bir segmentinin drenajını sağlayan değişken dalları olabilen aksiller ven

- Memenin en büyük venöz pleksusu olan ve drenajını sağlayan internal mamarian perforetör venler. Bu venöz pleksus yapısı brakiosefalik venlere dökülür bu yüzden meme kanserinde kanser nedenli pulmoner emboli oluşmasına neden olabilir.

Memenin yüzeyel ven pleksusları ise deriden rahatlıkla görülebilir. Meme ucu-areola kompleksinin etrafında vena comitantes bir anastomotik çember oluşturur buna sirkulus venosus denir. Sirkulus venosus ise meme yüzeyini drene ettikten sonra internal torasik , aksiller ve internal juguler veni birleştiren damara iletir.(14, 20)

2.1.4.3 Memenin sinirleri :

Memenin duysal innervasyonu esas olarak ikinci ile altıncı interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları tarafından sağlanır. İkinci ve üçüncü interkostal sinirler memenin üst kısmına kutanöz dallar verebilmektedir fakat esas duysal innervasyonu dördüncü, beşinci ve altıncı interkostal sinirlerden kaynaklanır. Memenin üst kısmı da servikal pleksustan dallanarak gelen supraklavikuler sinirin anterior ve medial dallarından innerve olur.

İnterkostal sinirlerin lateral dalları interkostal boşluktan çıkarak serratus anterior kasını deler geçer. Sinirler kas lifleri arasından geçerken ön ve arka dallara ayrılır. Ön dallar yüzeyel fasyadan geçerek anterolateral torasik duvarı inerve ederken, lateral meme dalları olarak bilinen üçüncü ve altıncı dallar memeyi innerve eder. İkinci interkostal sinirin lateral dalı özel bir öneme sahiptir. Aksiller disseksiyon sırasında görülebilen bu sinir kolun medial kutanöz sinirine katılır. Yani bu sinirin olası hasarında kolun üst medial kısmında ve aksilla tabanında duyu kaybı olur.

İnterkostal sinirin ön dalları ise meme sternum arasından yine interkostal boşluklardan çıkar. Göğüs duvarı üzerinde medial ve lateral olarak ikiye ayrılır, lateral sinir memenin medial kesiminin innervasyonunu sağlar. (19, 20)

2.1.4.4 Memenin Lenfatik Drenajı :

Meme kanserinin metastatik yayılımı deri ve mezenkimal lenfatik ağlar aracılığı ile meydana gelir. Lenf damarları kapaksızdır, akış lobüller arasındaki lenfatik ağdan bölgesel lenf düğümlerine doğru olur. Bu tek yönlü akış, periduktal ve perilobuler ağları birbirine bağlayan lenfatik vasküler boşlukların vasküler kan akışı nedenli nabızlıdır. Lenfatik akışın inflamasyon veya neoplastik süreç içerisinde engellenmesi nedeniyle, akış tersine dönebilir ve endolenfatik metastazlar görülebilir. Yani bu şekilde akışın engellenmesi bölgesel metastazlara sebebiyet verebilir.

Lenfatik kılcallar kör başlayan yapılar olup, anastomoz yapa yapa daha büyük lenfatik kanallara dönüşürler. En sonunda vücudun sol yarısındaki lenfatik drenaj sol torasik kanala oradan da sol subklavian ve sol internal juguler vene drene olurken , vücudun sağ yarısındaki lenfatik kanal sağ internal juguler venle birleşme noktasına yakın bir yerde sağ subklaviyan vene boşalır.

Günümüzde meme lenfatik drenajının aksillanın apeksindeki lenf düğümlerine boşalabilmesi için iki yöntem tariflenmiştir. Bunlardan ilki transpektoral yoldur. Transpektoral yolun lenfatikleri pektoralis majör ile minör kasları arasında yerleşen Rotter nodları olarak bilinir. Retromamarian pleksustan başlar, pektoralis majör kasını delerek pektoral fasya ile meme arasından geçer ve torakoakromial arterin seyrini takip ederek subklavikuler nod grubunda sonlanır. (14, 20)

İkinci lenf drenaj grubu olan retropektoral yol, memenin üst iç kısmını drene eder. Memenin bu bölgedeki lenf damarları pektoralis majör ve minör kaslarının arka iç yüzünden lenf damarlarına katılır ve subklavikuler (level III) grupta sonlanır. Bu drenaj yolu bireylerin yaklaşık üçte birinde bulunur ve lenf akışının daha doğrudan bir mekanizmasıdır. Bu aksesuar yol aynı zamanda dış meme ve merkez aksiller nodal gruplar yoluyla da ana lenf drenajıdır.

Yapılan kapsamlı araştırmalar memenin santral ve medial lenfatiklerinin medial olarak ilerlediğini ve majör kan damarlarına paralel olarak pektoralis majör kasını delerek internal mamarian lenf düğümünde sonlandığını doğrulamıştır. İnternal mammarian lenf düğümleri sternal marjın yaklaşık 2 cm içinde kosta kıkırdaklarının arasında retrosternal aralıktadır. Endotorasik fasya ile sarılan bu grup subklavikuler nod grubunda sonlanır.

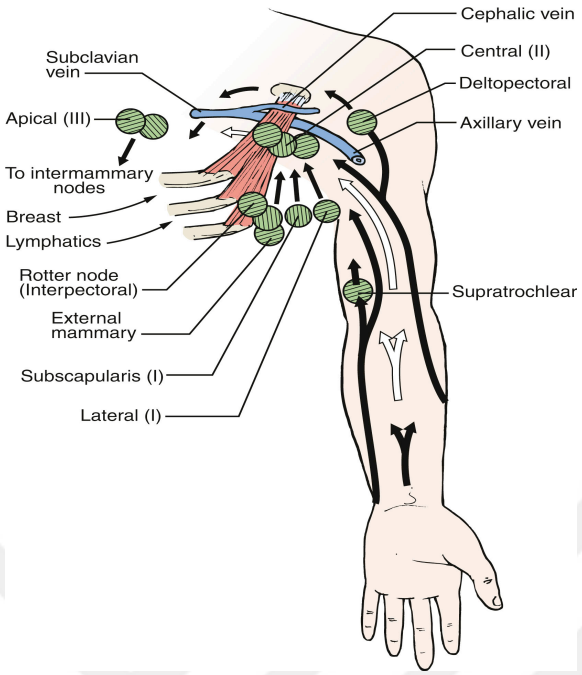
Memenin lenfatik drenajı üç gruptan oluşur. Birinci yapı lenf damarlarının interlobüler boşluklarında ve laktifer duktuslarda başlar. İkinci yapı memenin merkez kısmını,glandüler dokusunu ve üstteki derisini boşaltan lenf damarlarıdır. Areola altında bulunan subareolar pleksus adı verilen birbiriyle bağlantılı bir lenf damar ağına geçer. Üçüncü yapı ise memenin derin yüzeyindeki pleksustur. Memenin posteriorundaki küçük lenf damarları ile anastomoz yapar. Memenin lenf ağı en son medial sınır boyunca parasternal düğümlerdeki lenf damarları ile anastomoz yapar.

Meme üzerindeki deri ise subkutan olarak dallanan ve aksiller lenf düğümlerinde birleşen yüzeysel lenf damarlarına sahiptir.

Fakat memenin lenfatik drenajı sadece bu yollar ile sınırlı değildir. Lenf akışının yaklaşık %75'i aksillaya doğru iken geri kalan kısım çeşitli yollar ile akışı sağlayabilir. İnterkostal lenf düğümleri, rektus kılıfındaki subperitoneal pleksus, doğrudan subklavikuler veya apikal düğümlere geçiş gibi.

Memenin lenfatik drenajı aksiller lenf nodları sayesinde olmaktadır. Hala aksiller lenf nodu gruplandırılmasında anatomistler ile cerrahlar arasında farklılıklar mevcuttur. Ama her iki grup da lenfatik grupları anatomik sınır ve bitişik nörovasküler yapılara göre tanımlarlar. (20)

Aksiller ven grubu lenf düğümleri , anatomistler tarafından lateral grup olarak bilinir. Seviye I, aksiller venin medial ve posteriorundaki dört ila altı lenf düğümünden oluşur. Üst ekstremitenin lenf drenajını sağlar. İstisna olarak infraklavikuler (deltopektoral) lenf düğümlerinin drene olduğu gruptur. Bu lenf düğümü aksiller lenf düğümünün bir parçası olarak kabul edilmemektedir.



Şekil 7: Üst ekstremitede lefatik akışı gösteren çizim (Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites Bland, Kirby I., Bland and Copeland's The Breast, 4, 62-77)

Eksternal mamarian grup, anatomistler tarafından anterior veya pektoral grup olarak adlandırılmaktadır. Pektoralis minör kasının alt sınırı boyunca uzanan ve lateral torasik damarlar ile ilişkili dört veya beş lenf düğümünü kapsar. Bu lenf düğümleri memenin lenf drenajını büyük kısmını almaktadır.

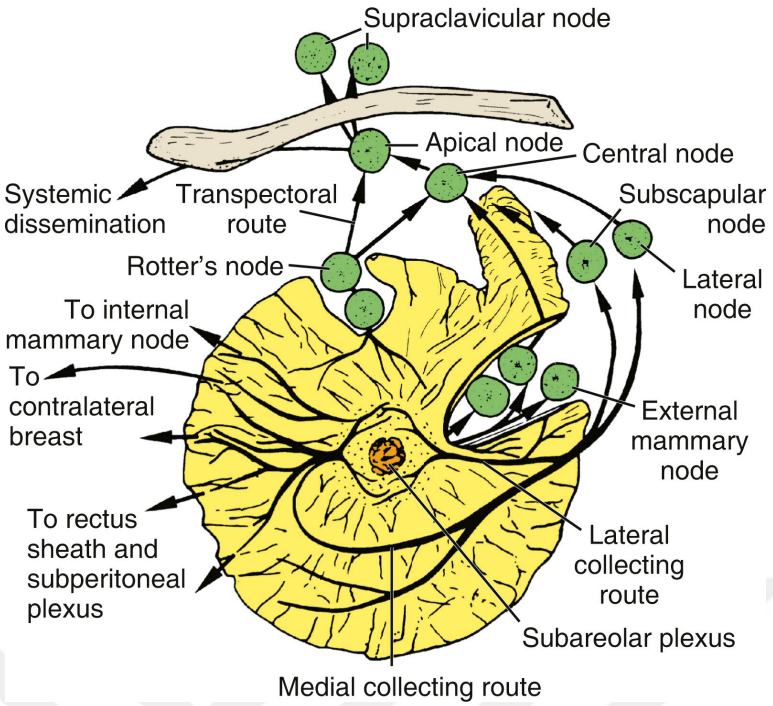
Skapular ve subskapular grup level I de bulunmakla beraber anatomistler tarafından posterior veya subskapular grup olarak tanımlanır. Skapulanın lateral sınırında, aksillanın posterior duvarı boyunca subskapular damarlar ile uzanan altı veya yedi adet lenf düğümünden oluşur. Boynun ve gövdenin posterior bölgesinden iliak çıkıntıya kadar olan kısmın lenf sıvısını bu lenf düğümleri toplar.

Merkezi grup lenf düğümleri ise anatomistler tarafından da aynı terminoloji ile kullanılmaktadır. Pektoralis minörün üst sınırının posterosuperiorunda yer alan 6 ila 12 lenf düğümünden oluşur. Bu lenf

düğümleri aksiller venin apeksine kadar uzanmaktadır. Bu lenf düğüm grubu seviye II grup lenf nodu grubu olup memenin afferent lenf sıvısını alabilmektedir. Bu grup genelde yüzeysel olarak midaksilla derisinin ve fasyasının altına yerleşir böylece bu lenf grubuna metastaz olduğu taktirde palpasyon ile palpe edilebilir.

Subklavikuler grup, seviye III olarak bilinik ve anatomistler bu gruba apikal grup adını verir. Pektoralis minör kasının üst sınırının posterosuperiorunda yer alan 6 ila 12 lenf düğümünden oluşur. Bu düğümler aksiller venin medial tarafından aksilla apeksine kadar uzanmaktadır. Subklavikuler lenf düğümlerinin efferent lenf damarları ile birleşerek subklaviyan trunkusu oluştururlar. (19)

İnterpektoral veya diğer bir değişle Rotter lenf düğümleri sadece cerrahlar tarafından tanımlanmaktadır. Anatomik olarak level I olarak kabul edilirler. Bu grup torakoakromial damarların pektoral kaslar arasından geçtiği noktada 4 küçük lenf düğümünden oluşur. Bu düğümlerden gelen lenf sıvısı subklavikuler veya direkt santral düğümlere dökülür.



Şekil 8: Memenin lenfatik drenaj yönü (Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites Bland, Kirby I., Bland and Copeland's The Breast, 4, 62-77)

Cerrahlar aynı zamanda ortak terminoloji olarak pektoralis minör kasını temel alarak aksiller lenf düğümlerini seviyelendirmişlerdir. Pektoralis minör kasının lateralinde ya da altında olan lenf düğümleri seviye I olarak adlandırılır. Seviye I lenf düğümleri; aksiller ven , eksternal mammarian ve santral lenf düğümlerini içermektedir. Pektoralis minör kasının derininde veya arkasında kalan lenf düğümlerine seviye II lenf düğümleri denir. Santral ve subklavikuler lenf düğümlerinin bir kısmı bu gruba girer. Pektoralis minör kasının medial ve superiorunda yer alan lenf düğümlerine ise seviye III lenf düğümleri adı verilir. Subklavikular ve apikal lenf düğümlerini içerir. (18)

2.1.4.5 Aksilla anatomisi:

Aksilla üst ekstremite ile torasik duvar arasında bulunan dört duvarı bir apeksi bir tabanı bulunan yapıdır. Kavisli taban aksiller fasya ve deriden oluşur. Apeksi servikoaksiller kanaldan boynun arka üçgenine giden bir açıklıktır. Servikoaksiller kanal, önde klavikula, arkada skapula ve medialde birinci kosta ile sınırlıdır. Aksillanın anterior duvarı, pektoralis majör ve minör kaslar ve bunların eşlik ettiği fasyalardan oluşur. Posterior duvar ise skapulanın ön yüzündeki subscapularis kası, teres majör kası ve latissimus dorsi kasından oluşmaktadır. Aksillanın lateral duvarını humerus oluştururken, medial duvarını serratus anterior kası oluşturur.

Aksilla üst ekstremitenin büyük damar ve sinirlerini içerir. Damarlar ve sinirler aksiller kılıf adı verilen bir fasya tabakası ile çevrilidir. Bu fasya tabakası boyundan gelir; sinirler ve damarlar dallandıkça kaybolur.

Aksiller arter üç bölüme ayrılır. İlk kısım pektoralis minör kasının medialinde torasik duvarı besleyen supremetorasik arter adını alan bir dal verir. İkinci kısım pektoralis minör kasının arkasında bulunur ve burada iki dal verir. Birinci dal torakoakromiyal arter olup klavikuler, deltoid ve pektoral dallara ayrılır. İkinci dal lateral torasik arter olup pektoralis minör kasının lateralinde seyreder. Her iki arterin pektoral dalları pektoral kasları besler ve aksiller cerrahide tespit edilmelidir. Özellikle lateral torasik arter lateral meme dallarını beslediği için özellikle bilinmelidir. Aksiller arterin üçüncü dalı ise pektoralis minör kasının lateralinden üç dal verir. Bunlar anterior ve posterior sirkumfleks humeral arter ile subskapuler arterlerdir. Subskapüler dal aksiller arterin en büyük dalı olup aksilla cerrahisinde dikkat edilmesi gerekn bir daldır. (14, 20)

Aksiller venin dalları, aksiller arter dalları ile seyrederler. Sefalik ven, deltoid ve pektoralis majör kasları arasındaki oluktan geçer ve daha sonra klavipektoral fasyayı delerek aksiller vene ulaşır.

Aksiller arter seyri boyunca brakial pleksus ile ilişkilidir. Brakial pleksus aksiller arter seyri boyunca çeşitli dallar vererek ilerlerler. Lateral dal

dört dal vererek ilerler. Bunlar pektoralis majörü innerve eden lateral pektoral sinir, medial pektoral sinir, muskulokutanöz sinir ile median sinirin lateral köküdür. Medial ve lateral pektoral sinir hasarlanırsa kas kütlesi kaybı, yağ nekrozu atrofisi gözlenebilir.

Medial dal ise beş dal verir, medial pektoral sinir, medial brakiyal kutanöz sinir, medial antebrakial kutanöz sinir, median sinirin medial kökü ve ulnar sinirdir. Posterior dal, beş dal verir. Bunlar; üst subskapuler,torakodorsal, alt subskapuler ve iki terminal dala dönen aksiller sinir ile radyal sinirdir.

Cerrahlar için iki sinirin daha önemi vardır. Bunlar brakiyal pleksustan köken alan uzun torasik sinir ve interkostobrakial sinirdir. Uzun torasik sinir serratus anterior kasını innerve eder ve hasarında kanat skapula görülür. İnterkostobrakial sinirin yaralanması ile aksilla tabanı ile medial kol derisi duyusu alınmaz.

2.1.4.6 Aksiller fasya:

Aksillanın ön duvarı pektoralis majör ve minör kaslar ve bunları örten fasyadan oluşur. Fasya iki katmanlıdır. Pektoralis majör kısmını saran yüzeysel katman ve klavikuladan aksiller fasyaya kadar uzanan aksillanın tabanındaki derin katmandır. Bu katman klavipektoral fasya olarak da adlandırılır. Klavipektoral fasya subklavius kasını ve pektoralis minör kasını çevreler. Bu fasyanın üst kısmı kostokorakoid membran olarak bilinir. Bu membran sefalik ven, lateral pektoral sinir ve torakoakromial arterin dalları tarafından delinir. Pektoralis minör kasının altında bulunan klavipektoral fasya bazen aksillanın askı bağı olarak adlandırılır. Bu bağa Halsted bağı adı verilir ve klavikulanın medial ucundan birinci kaburgaya bağlanır. Bu bağ subklavyen arter ve veni örter.(20)

2.1.5 Memenin Fizyolojisi

İntrauterin hayatta meme yapısı oluşurken meme dokusu yapısal anlamda doğumla beraber gelişmeye devam etmektedir. Ama esas meme gelişimi puberte döneminde hızlanmaktadır.

Meme menstürel siklus ile beraber hormonların etkisine girer. Östrojen hormonu ile beraber meme prolifere olur ve yağ dokusu yönünden zenginleşir. Menstürel siklus bir gebelik ile sonuçlanır ise gebe kadında östrojen miktarı daha da artar fakat bu sefer meme dokusu süt üretimi için gelişmektedir. Plasentadan salgılanan yüksek miktardaki östrojen meme duktus yapısının dallanmasına sebebiyet verirken, stromanın da yağ dokusu tarafından zenginleşip memenin büyümesini sağlamaktadır (16, 21)

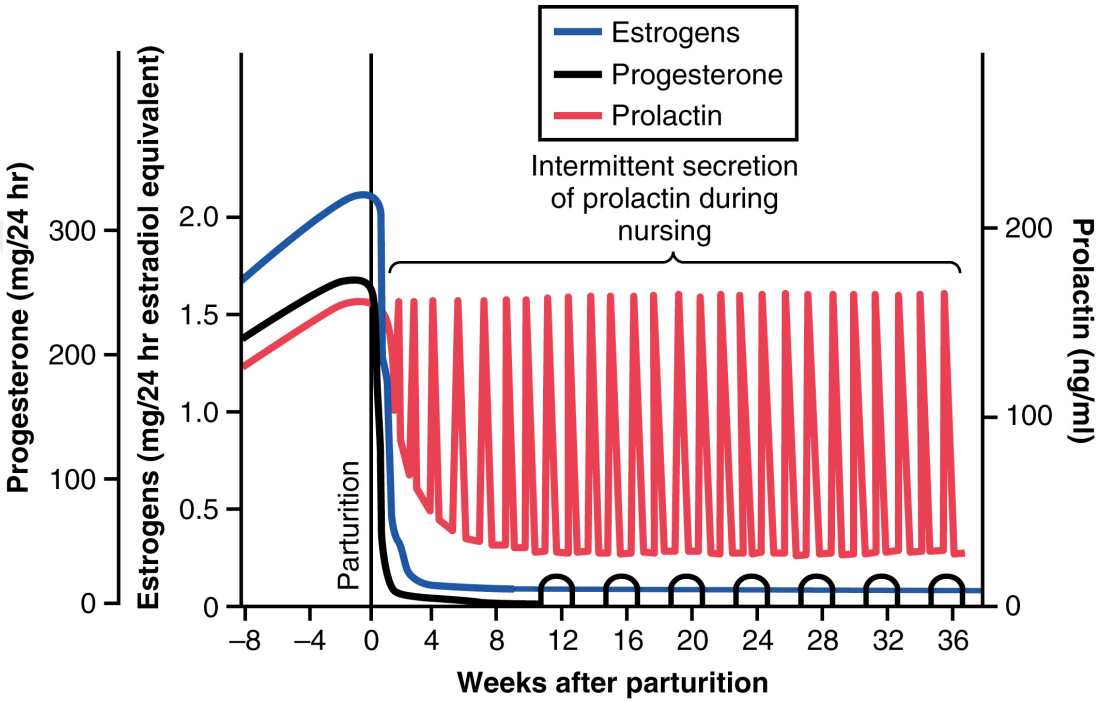
Memenin kanal gelişimi sadece östrojen hormonu ile sağlanmamaktadır. Aynı zamanda büyüme hormonu, glukokortikoidler, insülin ve prolaktin de duktus gelişimini etkilemektedir.

Memenin süt salgılayan organa dönüşmesi için progesteron da gerekir. Progesteron, östrojen ve diğer hormonlarla girdiği sinerjistik etki ile alveollerin tomurcuklanmasını ve alveol hücrelerinin salgı özelliklerinin artması ile birlikte meme lobullerinin büyümesini sağlar.

Meme dokusu östrojen ve progesteron ile büyüyüp gelişirken, bu iki hormon yüzünden süt salgılanması engellenmektedir. Hipofizden salgılanan prolaktin ile beraber meme dokusundan süt salgılanmaya başlar. Prolaktin doğum ile beraber pik yapar ve doğumdan sonra kolostrum denen protein ve laktoz oranı zengin fakat hiç yağ bulunmayan sütün salgılanmasını sağlar. Doğum ile beraber kaybolan östrojen ve progesteron etkisi ile prolaktin hormonu seviyesi artarak devam eder ve normal anne sütü salınımı başlar. Prolaktin doğumdan birkaç hafta sonra gebelikten önceki normal seviyelerine yaklaşırken her emzirme ile beraber tekrar pik yaparak süt salgılanmasını sağlar. Oksitosin ise prolaktin salınımından kısa bir süre sonra aktifleşir ve

miyoepitelyal hücreleri kasılmasına sebebiyet vererek sütün atılmasına yardımcı olur. (21)

Bu fizyolojik süreç her menstürel döngüde veya her gebelik sürecinde tekrarlayarak memenin işlevselliğini sağlamaya devam etmektedir.



Şekil 9: Memenin Fizyolojisi Gebelik ve Laktasyon (Hall, John E., PhD, Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Bölüm 83, 1045-1059)

2.2 MEME MALİGN NEOPLASTİK HASTALIKLAR

Meme kanseri, cilt kanserleri hariç tutulduğunda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınlarda en sık görülen kanserdir. Her yıl tüm kadın kanserlerinin %30'unu oluşturur. Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre 2022 yılında 670 bin kişi meme kanserinden ölmüştür. Ve yine 2022 yılı verilerine göre meme kanseri 185 ülkenin 157'sinde kadınlarda en sık görülen kanser türü olmuştur. Erkeklerde görülme sıklığı %0,5-1 'dir.(22, 23)

2.2.1 Meme Kanserinde Tanı

Hastalar meme kanseri tanısı almadan önce %30 ihtimalle memede palpe ettikleri kitlesel lezyonla doktora başvururlar. Fakat meme kanserinin belirtileri memede asimetri, meme başında değişiklik, retraksiyon veya akıntı, meme derisinde eritem veya ülserasyon, aksiller palpabl kitle gibi şikayetler de olabilir.

Meme kanserinden şüphelenilen bir kadının anamnezinde yaşı, gebelik öyküsü, ilk gebelik yaşı, menstrüel durumu sorgulanmalıdır. Aynı zamanda daha önce yapılmış meme biyopsisi öyküsü , geçirdiği ameliyatlar, geçirdiği maligniteler, ailede meme kanseri veya over kanseri öyküsü , hormon replasman tedavisi alıp almadığına dikkat edilmelidir. Beraberinde genetik rahatsızlıklar mutlaka sorgulanmalıdır. (4, 24)

2.2.1.1 Fizik muayene

Fizik muayene inspeksiyon ile başlar. İnspeksiyonda cerrah hastanın kolları yandayken , havadayken ve belindeyken inspeksiyonu yapar. Amaç pektoral kasın kasılıp gevşemesi ile belirgin bir asimetri, kitle, çekinti gibi bulguları görmektir. Meme cildi eritem, ülserasyon açısından ; meme ucu ise çekintiler yönünden kontrol edilir. Ardından palpasyona geçilir. Palpasyonda şikayeti olan meme kontrol edilirken karşı meme de ihmal edilmemelidir. Memenin dört kadranı, ekstansiyona getirilen kolla birlikte aksilla, infraklavikuler alan değerlendirilir. Muayene bulguları mutlaka not edilmelidir. (4, 24)

2.2.1.2 Meme kanserinde görüntüleme teknikleri:

2.2.1.2.1 Mamografi:

Mamografi, Kuzey Amerika'da 1960'dan beri kullanılan ; çekim teknikleri, teknolojisi her gün geliştirilmeye çalışılan bir görüntüleme yöntemidir. Konvansiyonel mamografide kullanılan radyasyon dozu 0,1 cGy kadardır. Akciğer grafisinin radyasyon dozu bu dozun %25'i kadardır. Tarama mamografisi ile meme kanseri riski artmamaktadır. (4,24)

Tarama mamografisi ülkemizdeki kadınlarda 40 yaşından sonra başlar. Kraniokaudal ve mediolateral olmak üzere çekim iki yönlü yapılır. Mamografinin en önemli özelliği superpoze olan yumuşak dokuların birbirinden ayrılmasını sağlamasıdır. Bu yüzden meme kanseri tanısında ve taramasında ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Fakat ailede meme kanseri öyküsü olan veya histolojik risk faktörü olup yaşam boyu %25 ihtimalle meme kanserine yakalanma ihtimali olan hastaya meme MRG önerilmektedir. (4, 24)

Mamografide yıldızsı yapısı olsun olmasın solid kitle , meme dokusu asimetrisi, küme yapan mikrokalsifikasyonlar meme kanseri düşündürmektedir. Mamografide saptanan mikrokalsifikasyon kümelerinin boyutsal farklılıkları, dokunun malign veya benign olduğuna dair fikir verir. (25)

DSÖ'nün yaptığı bir metaanalizde mamografinin meme kanserinin sebep olduğu ölümlerin azaltılmasında oldukça etkili bir tarama yöntemi olduğu belirtilmiştir. (26) Tüm dünyada mamografik bulguların evrensel olarak raporlanabilmesi için "Breast Imaging Reporting and Data System " (BIRADS) geliştirilmiştir. (Tablo 2.1)

Tablo 1: Meme mamografi BIRADS (5.versiyon) sınıflaması

KATEGORİ	TANIM	AÇIKLAMALAR
0	Ek inceleme gereklidir.	Mevcut bulgular tanı için yetersiz. Ek görüntüleme yöntemleri gerekir.
1	Negatif	Normal meme hiçbir lezyon bulunmamaktadır. Memeler simetrik kitle, distorsiyon veya şüpheli kasifikasyon yoktur. Yıllık takip önerilir.
2	Benign bulgular	Kalsifiye fibroadenom, multipl sekretuvar kalsifikasyonlar, yuvarlak kalsifikasyonlar, lipom yağ kisti gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel gibi mikst içerikli hamartomlar gibi benign bulgular mevcuttur. Hastanın yaşına göre takip planlanır. Yıllık takip uygundur.
3	Olası benign	Kesin tanısal olmamakla birlikte benign özellikler gösteren non kalsifiye yuvarlak solid kitleler, fokal asimetri ve punktat mikrokalsifikasyon kümeleri benzeri mikrokalsifikasyonlardır. Bu gruptaki lezyonların 6 ay sonra tekrar mamografi çekilir. %2 den az da olsa malignite ihitmali vardır. Değişiklik yok ise yıllık mamografi takibi yapılır. Takipteki amaç, benign morfolojiye sahip malign kitleleri erken tanımak ve gereksiz biyopsi yapılmasını engellemektir.
4	Şüpheli	Kategori 3'e göre artmış smalignite ihtimali vardır. Palpe edilmeyen fakat biyopsi yapılan bir çok kitle bu gruptadır. Malignite ihtimali %2-95'tir
5	Yüksek ihtimalle malign	Düzensiz ışınsal sınırlı kitle, pleomorfik kalsifikasyon kümeleri örenk olarak verilebilir. Kitleler, malign görünümdedir. Malignite ihtimali %95 ve üzeridir. Kesin biyopsi yapılmalıdır.
6	Malign	Biyopsi ile doğrulanmış malign kitledir.

2.2.1.2.2 Ultrasonografi (USG):

Mamografiden sonra en sık kullanılan tetkikdir. Özellikle şüpheli bulguların, kistik kitlelerin aydınlatılmasında, spesifik kitlelerin anormal ekojenitelerinin tanımlanmasında yararlıdır. Bir diğer özelliği dens meme yaspısına sahip kadınlarda , hormon replasman tedavisi , radyoterapi (RT) alan hastalarda mamografik görüntülemeyi tamamlayan kolay, ulaşılabilir ve radyasyon maruziyetinin bulunmadığı bir görüntüleme yöntemidir. Yetersiz kaldığı yerler de vardır. Örneğin çok küçük boyutlu lezyonlarda , mikrokalsifikasyonlarda, in-situ duktal karsinomları göstermede yetersiz kalmaktadır. Aynı zamanda uygulayıcıya bağlı olan bir tetkik olduğu için standardizasyonu yoktur. Yapılan çalışmalarda mamografi ile beraber değerlendirildiği taktirde malignite yakalama ihtimali artmaktadır. (4)

Ultrasonografi endikasyonları ;

- Kistik – solid kitle ayrımı yapılması
- ,Fizik muayenede palpe edilip mamografide görülmeyen kitlelerin değerlendirilmesi
- Yerleşimi nedenli mamografide değerlendirilemeyen kitlelerin değerlendirilmesi
- Gebe veya laktasyonda olan hastaların palpe edilen kitlelerinin değerlendirilmesi
- Aksiller lenfadenopatilerin değerlendirilmesi
- Biyopsi yapılırken kitlenin lokalizasyonu için rehberlik amaçlı
- 35 yaş altı kadınlarda tarama amaçlı

Ultrasonografide saptanan kitlede ; spiküle kontür, belirsiz sınır, belirgin hipoekojenite, posterior malign akustik gölgelenme, mikrolobülasyon ve trabeküler yapıda bozulma gibi özelliklerden biri veya bir kaçı olması durumunda akla mutlaka malignite gelmelidir ve biyopsi istenmelidir. USG raporlarının standardizasyonu için BIRADS kategorizasyonu bu görüntülemede de yapılmıştır. (Tablo 2.2) (24, 27)

Tüm tümoral yapılar büyüyebilmek adına neovaskülarizasyon yapmak zorundadırlar. Neovaskülarizasyon, doppler USG ile değerlendirilebilir. Doppler USG , artmış vaskülarizasyonu, lüminal düzensizliği, tortiyoziteyi, vasküler şantları tespit edebilmektedir.

Elastosonografi ise bir ultrasonografi yöntemi olmakla beraber bir lezyonun kalitatif ve kantitatif incelemesini sağlayan USG yöntemidir. Yeni bir yöntemdir bu yüzden henüz standardizasyon oluşturulmamıştır, daha çok çalışma gerekmektedir.

Tablo 2: USG için BIRADS (5.versiyon) sınıflandırılması

KATEGORİ	TANIM	AÇIKLAMALAR
0	Ek inceleme gereklidir.	Mevcut bulgular tanı için yetersiz. Ek görüntüleme yöntemleri gerekir.
1	Negatif	Normal meme hiçbir lezyon bulunmamaktadır. Kitle,ciltte kalınlaşma distorsiyon vb. bulgular yok
2	Benign bulgular	USG takibi ile boyutu değişmeyen fibroadenomlar, basit kistler, meme protezleri ameliyat sonrası değişiklikler bu gruptadır.
3	Olası benign	Oval şekilli ya da yumuşak solid kitleler, palpe edilemeyen komplike kistler, kümelenmiş kistler bu gruptandır. Bu gruptaki bulgulara sahip ise 6 ay sonra USG takibi önerilir. Çünkü %2 den az olsada malignite ihtimali vardır. Sonraki kontrolde stabil ise yıllık kontrole geçilir.
4	Şüpheli	Malignite ihtimali %2-95 arasında olup biopsi yapılmalıdır.
5	Yüksek ihtimalle malign	Düzensiz sınırlı kitle, lenf nodu metastazı örnek olarak verilebilir. Malignite ihitmali %95 den fazladır.
6	Malign	Biyopsi ile doğrulanmış malign kitlerlerdir.

2.2.1.2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Elektromanyetik radyo dalgalarını vücuda gönderip cihazın yarattığı manyetik ortamda gönderdiği sinyalleri geri alıp, geri dönen sinyalleri görüntüye çeviren bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak dokuları çok iyi gösterir ve hastaya radyasyon vermemektedir. (28)

Mamografideki anormallikleri değerlendirmede kullanılan bu görüntüleme yönteminin, tek başına meme kanseri tanısı koyma ihtimali oldukça düşüktür.

Manyetik rezonans görüntüleme endikasyonları;(4, 28)

- Lumpektomi planlanan hastaların multisentrite ve multifokalite açısından değerlendirilmesi
- Aksiller lenf nodu metastazı değerlendirilmesi veya diğer yollar ile memede kitle tespit edilemeyen hastanın değerlendirilmesi
- Meme protezi olan hastaların protezini ve memedeki lezyonlarının değerlendirilmesi
- Kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi
- Negetif ya da belirsiz sonuçların değerlendirilmesi
- Yüksek risk taşıyan hastaların değerlendirilmesi BRCA gen mutasyonlu hastaların değerlendirilmesi
- Yüksek multisentirite görülebilme riski sebebiyle lobuler kanserli hastaların değerlendirilmesi

MRG' de 3 tip kontrast eğrisi bulunmaktadır. Tip 1 kontrast eğrisinde kitledeki kontrastlanma artar. Kitlenin benign olduğunu gösterir. Tip 2 kontrast eğrisinde sinyal intensitesinde sabit bir şekilde artış mevcuttur. %75 özgüllük, %40 duyarlılık ile malign lezyonlarda görülür. Tip 3 kontrast eğrisi ise kitlenin hızlı bir şekilde kontrastlandığı ardından kontrastı bıraktığı gösterir. Bu kontrastlanma paterni malign lezyonlarda görülür ve duyarlılığı yüksektir.(29)

Lezyonun şekli ve sınırları T1A imajlardan izlenir. Çok hızlı kontrastlanma ve gecikmiş periferal sinyal artışı malignite lehine yorumlanan bulgulardır. T2A

imajlarda hiperintens görünüm var ise yüksek olasılıkla lezyon benigndir. Malign lezyonlar T2A imajlarda normal meme parankimine göre izo veya hipointens görünür. İstisnai olarak medüller karsinom hiperintens gözükür. MRG'de de kontür özellikleri, kontrast tutma paterni ve lezyon morfolojisi gibi özelliklerin raporda standartizasyonu için BIRADS kategorizasyonu oluşturulmuştur.

Tablo 3: MRG için BIRADS (5.versiyon) sınıflandırılması

KATEGORİ	TANIM	AÇIKLAMALAR
0	Ek inceleme gereklidir.	Mevcut bulgular tanı için yetersiz.USG kontrol gerekmektedir.
1	Negatif	Kontrast tutulumu yok
2	Benign bulgular	Kistler veya bilateral simetrik ve yaygın kontrastlanma
3	Olası benign	Yavaş kontrast tutan ve düzgün konturlu kitleler veya bölgesel kontrast tutumu
4	Şüpheli	Orta derecede kuşkulu bulgular
5	Yüksek ihtimalle malign	Washout kontrastlanma, spiküle kontur, halkasal kontrastlanma malignite olasılığı yüksek bulgular
6	Malign	Biyopsi ile doğrulanmış malign kitlerlerdir.

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulanan hastalarda tedavi yanıtının en kısa süredeki etkisi en iyi MRG ile görülmektedir. Neoadjuvan tedaviden fayda görülmediği takdirde adjuvan tedaviden de fayda görülme olasılığı düşüktür. NAKT sonrası meme MRG'nin amacı erken dönemde tümör metabolizmasındaki gerilemeyi

ve tümör boyutundaki azalmayı değerlendirmektir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda konvansiyonel diğer görüntüleme yöntemlerine göre MRG; rezidü tümör dokularını daha yüksek doğruluk payı ile göstermektedir. (28, 30)

2.2.1.2.4 Pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi (PET- BT)

Pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi (PET- BT), pozitron yayan radyoizotoplardan faydalanarak geliştirilen bir tetkiktir. Patolojik veya normal dokuların metabolik durumlarını ve fonksiyonlarını değerlendirme amaçlı oksijen, karbon, azot veya flor izotopları kullanılmaktadır. PET-BT diğer görüntülemelerden farklı morfolojik olarak değerlendirmeye ek olarak lezyonların metabolik aktivasyonunu değerlendirebildiği için malign ve benign ayrımı açısından avantaj sağlamaktadır.

PET-BT görüntüleme yönteminin meme kanseri evrelemesinde, neoadjuvan tedavi sonrası tedavi yanıtı veya metastatik hastalığın değerlendirilmesinde faydalı olduğu görülse de, yoğun meme dokularındaki hata payı, bazı metastaz türleri için duyarlılığının az olması veya daha küçük tümöral dokulara duyarlılığının az olması nedeniyle bu tetkiği hastaya göre kullanmak gereklidir.(31, 32)

2.2.1.2 Memede biyopsi teknikleri

Fizik muayene ve yapılan görüntüleme tetkikleri sonrası meme içindeki şüpheli lezyonlara biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi metodu da dokunun özelliği ve patolojik olarak vereceği sonucu değerlendirerek tercih edilmelidir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB); meme dokusundan histoloji değil sitolojik örnekler elde edilen biyopsi tekniğidir. Artık kor biyopsi veya vakum yardımlı biyopsi teknikleri kullanıldığı için meme için kullanımı azalmıştır. Maliyetinin az olması , ortaya çıkabilecek komplikasyonların azlığı ve daha hızlı sonuç elde edilmesinin yanı sıra doku örneği olmadığı için evreleme, uygulanacak hem cerrahi hem de uygun neoadjuvan tedavinin yönlendirilebilmesi için yeterli bir biyopsi tekniği değildir. Aksilladaki lenf nodu değerlendirmesi için kullanılabilir.

İİAB'nin aksilladaki lenf nodu değerlendirmesinde spesifite %100, sensitivitesi %90 dır.(20)

Kor iğne biyopsisi, şu anda tarama ve tanısal çalışmalarda şüpheli lezyonlara patolojik tanı koymanın birincil yoludur. Daha kısa sürede işlem yapılması, daha iyi kozmetik sonuç elde edilmesi, iş gücü kaybının az olması nedeniyle cerrahi biyopsiye göre daha fazla tercih edilir. Kor iğne biyopsisi görüntü kılavuzluğunda yapılır. Mamografi, USG veya MRG eşliğinde kor biyopsi yapılabilir. Bu biyopsi tekniği ile malign kitlenin, histolojik alt tipi , grade ve reseptör durumu daha net biçimde tespit edilebilir. (20)

Cerrahi biyopsi; aslında daha kesin sonuç elde edilebilirliği açısından faydalı olarak görünse de, oluşabilecek komplikasyonlar, hasta geri dönüşü, reoperasyon gerekliliği gibi sebepler yüzünden kor iğne biyopsi fayda etmediği takdirde kullanılan yöntemdir. İnvaziv veya in situ karsinomu dışlamak için papiller lezyonlar, radyal skar, atipik duktal hiperplazi, filloid tümör ve lobüler neoplazi gibi yüksek riskli lezyonlara genelde cerrahi eksizyon ile biyopsi uygulanır.(20)

2.2.2 Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde cilt kanserleri dışında kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Ve her yıl kadınlarda yeni tanı almış kanser vakalarının %30'unu oluşturmaktadır. Bu yüzden meme kanseri tanısı alan hastalarda nelere dikkat edilmesi gerektiği hekimler tarafından iyi bilinmesi gerekir.

Meme kanserinin risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere ayrılabilir. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında; kadın cinsiyet, ileri yaş, erken menarş, geç menapoz, ailede meme kanseri öyküsü, ailedeki bazı genetik rahatsızlıklar, başka bir nedene bağlı toraksa alınan radyasyon, yoğun meme dokusu , bazı iyi huylu meme rahatsızlıkları sayılabilir. Değiştirilebilir risk faktörleri; fiziksel aktivite miktarı, östrojen hormonuna maruziyet, alkol ve sigara kullanımı, obezite, hormon replasman tedavisi ve bazı çevresel faktörlerdir. (33, 34)

Yüksek risk grubuna giren hastalara genetik danışmanlık ve koruyucu mastektomi hakkında bilgi vermek gerekmektedir.

2.2.3 Meme Kanseri Türleri

Memede malign tümörlerin büyük bir kısmı duktus kaynaklı iken, kalan kısım lobül epiteli ile ilişkilidir. Kanser hücreleri bazal membranı aşmamışsa noninvaziv kanser, aşmışsa invaziv kanser adı verilir. Ayrıca meme kanserleri multisentrik ve multifokal halde de görülebilir. Multisentrik meme kanseri, primer malign meme tümörünün bulunduğu kadrandan farklı kadranda, yaklaşık 4-5 cm uzaklıkta yerleşen sekonder malign tümörlerin olmasına denir. Multifokal meme kanseri ise primer malign meme tümörü ile aynı kadranda yerleşen, aralarında 4-5 cm kadar uzaklık olmayan, sekonder malign tümörlerin varlığına denir.

Memenin invaziv olmayan kanser türleri , lobüler karsinoma in situ (LCIS) ve duktal karsinoma in situ (DCIS) olarak ayrılabilir.

2.2.3.1 Lobüler karsinoma in situ

LCIS, invaziv karsinom gelişimi için iyi huylu bir ön lezyon olarak sınıflandırılabilir. LCIS; her iki memede birden yerleşebilen ve duktal ya da lobüler histolojide olabilen bir meme kanseri risk faktörüdür. Her ne kadar LCIS'ın genetik köken olarak invaziv lobüler karsinom oluşturacağı düşünülse de her zaman bu şekilde görülmeyebilecek bir kanser öncüsü olarak değerlendirilebilir.LCIS'a , daha çok memede tespit edilen kitleler için yapılan biyopsilerde tesadüfi olarak rastlanır. Multifokal olarak ortaya çıkabilir ve bilateral memede görülebilir. Menapozdan önce daha sık görülür. Bir hastanın invaziv meme kanseri olma ihtimalini , LCIS varlığı 8-10 kat arttırmaktadır. Özellikle bir alt grubu ve daha agresif seyirli olan pleomorfik LCIS daha fazla arttırmaktadır. LCIS tanısı alan hasta yakın takip edilebilir. Kemoprevensiyon önerilebilir. Cerrahi önerilmemektedir. Lakin pleomorfik LCIS ve florid LCIS için 2 mm'den fazla marjla cerrahi eksizyon önerilmektedir. (20, 33)

2.2.3.2 Duktal karsinoma in situ

DCIS ise memede, çeşitli malign potansiyele ve çeşitli tedavi seçeneklerine sahip heterojen bir lezyon grubudur. Genelde hastalar kanlı meme başı akıntısı, ele gelen kitle veya Paget hastalığı gibi semptomlar ile gelebilirken artık tarama mamografisinin artmasıyla asemptomatik olsalar da tarama sırasında fark edilmektedir. Tedavi yöntemleri çeşitlilik göstermektedir. Bunun sebebi DCIS'ın tümör yayılımı, nükleer derece, yaş, komedo nekrozu varlığı gibi ölçülebilir prognostik faktörlere sahip olması yüzündendir. Yaklaşık 30 yıl önce mastektomi planlanan bu hasta grubuna günümüzde meme koruyucu yöntemler, aynı seansta rekonstürksiyonlar, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemleri içeren tedavi seçenekleri planlanabilir.

DCIS'lerin hepsi invaziv meme karsinomuna dönüşmez. Ancak DCIS varlığı ipsilateral memede invaziv karsinom riskini arttırmaktadır. Genellikle mamografide mikrokalsifikasyon görülerek şüphelenilir. USG'de de saptanabilir fakat duyarlılığı azdır. MRG ise %73 – 100 duyarlılığa sahiptir. Tanı için ilk olarak kor biyopsi önerilmektedir. Fakat yalancı negatiflikler sunabileceği bilindiğinden en güzel sonucu stereotaktik vakumlu biyopsiler verecektir.

Patolojik olarak, nükleer grade ve komedo tipi nekroz varlığı değerlendirilmelidir. Komedo nekroz varlığı ve yüksek nükleer grade DCIS'ın daha agresif gideceğini gösterir. Tedaviye multidisipliner olarak karar verilmelidir. Günümüzde tedavisinde daha meme korucu yaklaşımlar mevcuttur ve DCIS 2 mm'den fazla salim marj ile çıkarılmalıdır. 2021 yılında National Comprehesive Cancer Network (NCCN) , hastaya göre karar verilmesi gereken bir tedavi algoritması yayınlamıştır ve her şeyden önce cerrahi önerilmiştir. Radyoterapi, kemoterapi ve aksiller disseksiyon gibi tedavi yöntemlerine hastaya göre karar verilmelidir.(20, 35)

2.2.3.3 İnvaziv duktal ve lobüler karsinom

İnvaziv meme kanseri başlangıçta duktal veya lobüler diye sınıflandırılmıştır. Günümüzde ise histolojik özelliklerine göre bu iki türden farklı meme kanseri tiplerine de tanı konulabilmektedir. (tüm vakaların %10'u)

Özel tip kanser türü olarak adlandırılan meme kanseri türlerinin tanı alması için, tarif edilen histolojik özelliğin kanser hücrelerinin %90'ında mevcut olması gereklidir. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %80'i özel tip olmayan invaziv duktal karsinoma şeklinde görülür. İnvaziv meme kanserleri, şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. İnvaziv duktal karsinom (skiröz, simpleks, özel tip olmayan) %80
2. İnvaziv lobüler karsinom %10
3. Medüller karsinom %4
4. Müsinöz (kolloid) karsinom %2
5. Papiller karsinom %2
6. Tübüler karsinom %2
7. Memenin Paget hastalığı
8. Diğer nadir kanserler (Adenoid kistik , skuamöz hücreli)

Duktal karsinom, terminal duktolobüler segmentte bazal laminayı geçtiğinde invaziv duktal kanser olarak adlandırılır. Stromal ve epitelyal bileşenleri vardır. Prodüktif fibrozis ile seyretmektedir. Meme kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Asemptomatik veya semptomatik olarak açığa çıkabilir. Genelde perimenopozal veya postmenopozal kadınlarda soliter sert kitle olarak ortaya çıkar. Semptomatik olanların %60'ında asemptomatik olanların ise %25'inde aksiller lenf nodu metastazı gözlenebilir. Prognozu en kötü olan meme kanseri tipidir. Tümör invazyonu ve boyutları arttıkça metastaz olasılığı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda invaziv duktal karsinomun %75'inde östrojen reseptörü pozitiftir.

İnvaziv lobüler karsinom, invaziv meme kanserlerinin %10'unu oluşturur. Histopatolojik olarak tümör hücreleri duktuslar etrafında hedef şeklinde konsantrik bir görünüm oluşturur. Hücrelerde nükleusun yer değiştirmesine sebep olabilen

intrasitoplazmik müsin varlığı taşlı yüzük hücreli karsinoma işarettir. Taşlı yüzük hücreli karsinomun prognozu daha kötüdür. İnvaziv lobüler karsinom genellikle multifokal, multisentrik ve bilateraldir. Tanı koymak zordur. Görüntüleme yöntemleri yanıltıcı olabilir. Patolojik tanılarında genelde östrojen reseptörleri pozitif olarak görülürken HER-2 amplifikasyonundan yoksundur. (20, 36)

Medüller karsinom, özel tip meme kanserlerinden bir tanesidir. Tüm meme kanserlerinin ortalama %4'ünü oluşturmaktadır. BRCA1 herediter meme kanserinin sık tiplerindendir. Fizik muayenede meme dokusunun derininde yerleşmiş, düzgün sınırlı, yumuşak, fikse olmayan kitle şeklinde muayene bulgusu verebilir. Meme kanserleri içinde en hızlı büyüyen kanserlerdir. Vakaların %20'sinde bilateral memede görülmektedir. Mikroskobik olarak yoğun lenfosit yanıtı vermesi sebebiyle görüntülemelerde aksillar metastaz şüphesi yaratabilir. Prognoz invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinoma göre daha iyidir. (4)

Müsinöz tip meme karsinomu, tüm meme kanserlerinin %2'sini oluşturmaktadır. İnvaziv duktal karsinomun ekstrasellüler müsin göllenmeleri içeren halidir. Meme MRG'ında müsinöz içeriğe bağlı olarak hiperintensite görülmesi çok tipiktir. %90'dan fazlasında östrojen reseptörü pozitiftir. Lenf nodu metastazı %33 olup bu kanser türünün 5 yıllık sağ kalımı %73 tür. (4, 37)

Papiller karsinom diğer bir özel tip meme kanseri olup tüm meme kanserleri içerisinde %2 oranda gözükmektedir. Histolojik olarak villus şeklinde papiller çıkıntıları olduğu için papiller karsinom adını almıştır. Nadir bir invaziv duktal karsinom varyantıdır. Genelde 7. dekatta olan kadın hastalarda gözükmektedir. Genellikle papiller karsinomlar küçük boyutludur. Yapılan görüntülemelerde intrakistik görülebilirler. 5 ve 10 yıllık sağ kalımları tübüler ve müsinöz karsinomlara benzerdir. (4, 38)

Tübüler karsinom diğer bir özel tip meme karsinomu olup tüm kanserler içerisinde %2 oranında görülmektedir. Perimenopazal ve premenopozal kadınlarda daha sık rastlanır. Östrojen reseptörü bu kanser türünün %94'ünde pozitiftir. Nodal

metastaz nadir olup kribriform karsinom adlı özel tipinde % 10 oranla saptanabilir. Uzun dönem sağ kalım %100 dür.

2.2.4 Moleküler Subtipler

Kanser hücrelerinin sahip olduğu çok sayıda moleküler yapının meme kanseri tedavisini ve sonuçlarını etkilediği bilinmektedir. Çoğu meme kanseri hastası erken dönemde tanı alıp tedavi olabilmektedir. Fakat bazı hastalar ileri evre hastalık, rekürrens riski yüksek hastalık ile karşı karşıya kalabilmektedir. Tümöral yapının moleküler alt yapısının önceden tanınması dahi sağ kalımı arttırmaktadır.

Moleküler belirteçler sayesinde hastaların tedavileri artık daha fazla kişiselleşmiş ve hasta bazlı tedaviler uygulanmaya başlanmıştır. Çalışmalarda özellikle östrojen reseptörü (ER) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER-2) üzerinde durulmuştur.(39, 40) Yapılan bir çalışmada 5 farklı moleküler alt tip tanımlanmıştır. Bu beş farklı moleküler alt tip ise şöyledir; luminal A, luminal B, basal-benzeri, normal-benzeri , HER-2 zengin.

Luminal A moleküler alt tip, meme kanserinin en yaygın görülen subtipidir. Tüm meme kanserlerinin %40-60'ını oluşturur. Bu tümörlerde biyobelirteç olarak östrojen reseptör durumu (ER) pozitif, progesteron reseptör durumu (PR) pozitif, HER-2 negatiftir. Düşük histolojik grade ve ki-67 proliferasyon genlerinin az seviyede ekspresyonu mevcuttur. Bu da luminal A ve B subtiplerinin diğer subtiplere oranla düşük oranda hastalık nüksü ve daha uzun sağkalımla ilişkili olduğunu açıklamaktadır. (39, 40)

Luminal B subtipi meme kanserlerinin %15 kadarını oluşturmaktadır. Luminal A ile ortak özelliği ER pozitifliği ve luminal sitokeratin ekspresyonudur. Daha agresif ve prognozu kötü bir subtiptir. Ki-67 proliferasyonu geni ekspresyon seviyesi daha yüksektir. PR durumu ve HER-2 durumu değişkenlik gösterebilir.

Sonuç olarak luminal B subtipinin kemoterapiye yanıtı çok iyi iken , anti östrojenik tedavi cevabı luminal A'ya göre azdır. Luminal A'da ise kemoterapiye yanıt az olup, anti-östrojenik tedaviye yanıt daha fazladır.

HER-2 zengin grup, meme kanseri subtiplerinin %10'unu oluşturmaktadır. Proliferatif genlerin ekspresyonu ve genomik instabilite bu subtipte hakimdir. HER-2 pozitifliği ne kadar kemosensitifliği arttırsa da prognoz açısından kötü prognoz ile ilişkilidir. HER-2 pozitifliği fazla olan subtiplerin %70'inde HER-2 protein aşırı ekspresyonu mevcut olup, geri kalan %30'luk kesim histolojik olarak pozitif gibi görünen fakat klinik olarak negatif grubu göstermektedir. Bu grupta anti-HER-2 tedavisinin etkinliği net değildir.

Bazal benzeri grup tüm meme kanserlerinin %15-25'ini kapsayan bir subtiptir. Bu subtipte de proliferasyon fazla olup p53 mutasyon oranları yüksektir. ER, PR ve HER-2 ekspresyonu negatif olan bu subtip, "üçlü negatif" olarak da adlandırılmaktadır. BRCA-1 pozitif meme kanserleri bu grupta yer almaktadır. Bu subtipler kemoterapiye duyarlı olsalar da kötü prognozludur.(39)

Claudin-fakir grup , meme kanseri hastalarının %7-14'ünde claudin ve e-cadherin gibi bağlantı proteinleri düşük oranda eksprese edilir. Bu tümörler genelde üçlü negatif olup metaplastik farklılaşma gösterirler. Kötü prognozludurlar ve kemoterapiye yanıtları bazal benzeri subtip gibidir.(40)

Normal-benzeri subtip ise meme kanseri vakalarının %3-10'unu oluşturur. ER pozitif kanser tipi olup proliferatif gen ekspresyonu yüksek değildir. Luminal A tipi dışındaki tüm subtiplerden daha iyi sağkalım oranları mevcuttur.

2.2.5 TNM Evreleme Sistemi ve Meme Kanseri Evreleri

Meme kanserinde evreleme klinik evrelemeyle başlar. Fizik muayenede meme palpasyonu ve aksilla muayenesi ile evreleme yapılır. Lakin bazen muayene ile aksillada veya memedeki tümöral dokunun büyüklüğünde yanılma olabileceğinden dolayı görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilinir. Meme kanserinde muayene ile aksiller metastazı yakalama oranı %33'tür. USG, aksiller lenf nodu değerlendirmesinde muayeneye göre daha faydalı olacak olup şüphede kalınan durumda ise biyopsi daha doğru bir evreleme verecektir. (4)

Patolojik evreleme ise cerrahi eksizyon sonrası patolojik olarak hem tümör dokusu hem de aksilladaki lenf nodlarının patolojik incelenmesi ile olur. Yapılan çalışmalar, doğru bir evreleme için eğer aksiller diseksiyon yapılacak ise en az 10 adet lenf nodunun çıkarılması gerektiğini göstermiştir.

TNM (tümör, nod, metastaz) sık kullanılan ve standardizasyon sağlayan bir evreleme sistemidir. TNM; tümör boyutu (T), aksiller metastatik lenf nodu sayısı (N), uzak organ metastazını (M) ifade etmektedir. Tümör evresi sağkalım hakkında bilgi veren önemli bir faktördür. Standardizasyon amaçlı American Joint Comitee on Cancer, 2018 yılında TNM evreleme sisteminin 8. Versiyonunu yayınlamıştır. Bu güncellemeyle anatomik evreleme üzerinde değişiklikler olduğu gibi tümörün hangi meme kanseri subtipine uyduğu da evreyi değiştirecektir. Hastanın histolojik biyomarker skoru da evrelemeye dahil edilmiştir.(41)

Tablo 4: American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. Versiyon TNM evrelemesi

TÜMÖR EVRESİ (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör yok
Tis	DCIS ya da DCIS ile ilgili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm **T1a:** Tümörün en büyük çapı > 1mm ve ≤ 5 mm **T1b:** Tümörün en büyük çapı > 5mm fakat ≤ 10 mm **T1c:** Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün çapı >20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt ülserasyonu ya da cilt nodülleri tutulumu **T4a:** Göğüs duvarı tutulumu **T4b:** Ciltte ülserasyon , uydu nodüller veya ödem mevcut (Peaud orange mevcut) **T4c:** T4a + T4b **T4d:** İnflamatuar meme karsinomu
LENF NODU EVRESİ (N)	
Nx	Lenf nodları değerlendiriliemiyor
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Lenf nodu metastazı var. **cNmi:** Mikro metastaz var (>0.2 mm < 2mm)
N2	Konglomere aksiller lenf nodu metastazı ya da ipsilateral internal mammarian lenf nodların metastaz var **N2a:** Konglomere fikse veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı **N2b:** Klinik olarak sadece ipsilateral internal mamarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikuler lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile ipsilateral internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz ya da aksiller veya supraklavikuler nodlarda metastaz **N3a:** İpsilateral infraklavikuler lenf nodlarında metastaz **N3b:** İpsilateral internal mamarian ve aksiller lenf nodu metastazı **N3c:** İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
UZAK METASTAZ (M)	
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0(i+)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskobik tümör hücreleri var.
M1	Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz var.

Tablo 5: American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. Versiyon Ameliyat Sonrası Lenf Nodu Evrelemesi

pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte
pN0	Histolojik olarak lenf nodu metastazı bulunamaması
pN0(i-)	Histolojik olarak lenf nodu metastazı bulunamaması(immünohistokimya negatif)
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodlarında immünohistokimya ile saptanan 0.2 mm'den küçük malign hücreler
pN0(mol-)	Histolojik olarak lenf nodu metastazı bulunmaması(RT-PCR ile negatif moleküler bulgular)
pN0(mol+)	Klinik ve histolojik olarak lenf nodu metastazı saptanamayıp RT-PCR ile pozitif moleküler bulguların olması
pN1mi	0.2 mm'den büyük ve 2 mm'den küçük ya da 200 hücreden fazla (mikrometastaz) varlığı
pN1a	1-3 lenf nodunda en az birinde 2 mm'den büyük metastaz varlığı
pN1b	Klinik olarak saptanamamış ancak sentinel lenf nodu biopsisinde internal mammarian lenf nodlarında metastaz
pN1c	Klinik olarak saptanamamış ancak sentinel lenf nodları biopsisinde 1-3 lenf nodunda ve internal mammarian lenf nodlarında mikro ya da makrometastaz varlığı
pN2a	4-9 lenf nodunda metastaz varlığı(2 mm'den büyük en az bir tümör depoziti varlığı)
pN2b	Klinik olarak da saptanmış internal mammarian lenf nodlarında metastaz varlığı
pN3a	10 ya da daha fazla lenf nodunda metastaz varlığı ya da level 3 lenf nodlarına metastaz
pN3b	Bir ya da daha fazla metastatik lenf noduna eş olarak klinik olarak da saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz; ya da klinik olarak saptanamamış ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile saptanan 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodları metastazı birlikteliği
pN3c	İpsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

Tablo 6: American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. Versiyon Klinik ve Anatomik Evreleme

EVRE	TNM
Evre 0	TisN0M0
Evre 1A	T1N0M0
Evre 1B	T0NmicM0 T1NmicM0
Evre 2A	T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0
Evre 2B	T2N1M0 T3N0M0
Evre 3A	T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0
Evre 3B	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0
Evre 3C	T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
Evre 4	T1-4 N0-3M1

Meme kanseri subtipleri de son AJCC evreleme sistemine eklenmiştir. Prognoz ve sağ kalımı etkileyen moleküler subtiplere göre ameliyat öncesi prognostik evreleme yapılabilir. (41) (Tablo 7)

Tablo 7: American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 8. Versiyon Ameliyat Öncesi Prognostik Evreleme

		ER+/PR+ HER2+	ER+/PR+ HER2-	ER+/PR- HER2+	ER- /PR+ HER2+	ER- /PR- HER2+	ER+/PR- HER2-	ER- /PR+ HER2-	ER- /PR- HER2-
TisN0M0 G1-3		0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
	G2	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
	G3	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B	E1B
T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0	G1	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A
	G2	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B
	G3	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B
T2N1M0 T3N0M0	G1	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E2B
	G2	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E3B
	G3	E1B	E2B	E2B	E2B	E2B	E3A	E3A	E3B
T0N2M0	G1	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T1N2M0	G2	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0	G3	E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
T4N0M0	G1	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N1M0	G2	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N2M0 T1-4N3M0	G3	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
T1-4N-13M1		E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4

2.2.5 Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanseri tedavisi multidisipliner bir tedavi yöntemi olup cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içermektedir. Hastanın yapılacak tedavi hakkında bilgilendirilmiş olması gerekir ve hekim ile hasta ortak görüşte olmalıdır. Uygulanacak tedaviye kanserin evresine göre karar verilir. Evrelerine göre meme kanseri tedavisi aşağıdaki gibidir;

İn situ meme kanseri (Evre 0); DCIS ve LCIS'nin atipik hiperplaziden veya erken evre meme kanserinden ayrımı zor olabilir. İkinci bir kanseri ortadan kaldırmak için mutlaka bilateral mamografi ile kontrol edilmelidir.

LCIS'ta önerilen tedavi seçenekleri izlem, kemoprevensiyon ve bilateral mastektomidir. Lakin yapılan son çalışmalarda bilateral mastektominin tedavi yöntemi olarak hastaya ek fayda sağlamayacağı düşünülmektedir. Bu yüzden güncel yaklaşımda önerilen, risk azaltıcı strateji olarak hastanın tamoksifen kullanması veya izlemdir.(42)

Eskiden DCIS tanıları 4 cm'den büyük lezyon halinde iken koyulduğu için tedavi mastektomi olarak görülmekteydi. Şimdi ise artan tarama yöntemleri sayesinde daha erken tanı konulabilmektedir. Bu yüzden tedavi seçeneklerine meme koruyucu cerrahi (MKC) ve adjuvan radyoterapi de eklenmiştir. NSABP-17 çalışması ile ortaya atılan lumpektomi sonrası radyoterapi tedavisi ve sadece lumpektomi tedavisi kıyaslanmış lokal rekürrens oranın radyoterapi alan grupta daha az olduğu görülmüştür. (43) 2016 yılında ise ortaya çıkan bir konsensus ile DCIS için lumpektomi ve radyoterapi yapılacak hasta grubunda en yakın cerrahi sınır genişliğinin 2 mm olmasının yeterli olduğu kabul edildi. (44)

DCIS hastalarında tedavi şekli; tümör boyutu, grad, mamografik görünüm ve hasta tercihine göre değişmektedir. DCIS tedavisinde lokal rekürrens oranı ve mortalitenin düşük olması sebebiyle altın standart halen mastektomidedir. Mastektomi yapılan hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılması da önerilir. Ama ortalıkta invaziv kanser olmadığı için lumpektomi planlanan hastada SLNB gerekli görülmemektedir.

Erken evre invaziv meme kanseri (Evre 1, 2A) tedavisinde cerrahi tedavi tümörün çıkartılması ve aksiller lenf nodlarının evreleme açısından değerlendirilmesine yöneliktir. Cerrahi yöntem olarak lumpektomi veya mastektomi tercih edilebilir. Lumpektomi sonrası hastaya radyoterapi alabileceği bilgisi verilmelidir. Çünkü yapılan çalışmalar lumpektomi sonrasında yapılan radyoterapinin lokal rekürrensi azalttığı ve sağ kalımı arttırdığı yönündedir. (45) Sadece 70 yaş üzeri , ER pozitif ve T1N0M0 meme kanserli hastalarda , 5 yıl süreyle tamoksifen kullanıldığı taktirde radyoterapi verilmeyebilir. Bu hastalara mutlaka adjuvan tamoksifen önerilmiştir. (46) Lumpektomi düşünülen hastalarda multifokalite ve multisentrite açısından MRG ile cerrahi planlama gerekmektedir.

Cerrahi girişimde tümörsüz,temiz cerrahi sınır elde etmek için kabaca tümör etrafındaki 1 cm mesafe dahil edilecek şekilde rezeksiyon yapılmalıdır. Spesmen boyanıp kesit yapıldığında tümör üzerinde mürekkep olmaması cerrahi sınır mesafesinin yeterli olduğunun göstergesidir. (no ink on tumor) Cerrahi sınırda DCIS varlığında cerrahi sınır negatifliği etkilenmemektedir. Radyolojik olarak aksiller metastaz görülmediği takdirde ameliyata SLNB de eklenmelidir. Fakat radyolojik olarak aksillada metastaz varlığında hasta neoadjuvan kemoterapi tedavisine yönlendirilmelidir. Kemoterapi sonrası yapılacak cerrahi işlemde yine SLNB önerilmektedir. Kemoterapi sonrası yanlış negatiflik olabileceğinden dolayı dual yöntemle SLNB yapılmalıdır ve mutlaka 3 adet lenf nodu çıkartılması gerekmektedir. (47)

Lokal ileri meme kanseri (Evre 2B, Evre 3); tedavisinde cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi (NAKT) tercih edilebilir. Bu hastalarda NAKT ile sağ kalım artmamaktadır fakat tümör boyutu küçülebilmektedir. Böylece MKC planlanamayan hastalara, NAKT sonrası MKC planlanabilmektedir. Tabii bu her hasta için geçerli olmamaktadır. Hasta kararına, tümör subtipine ve boyutuna, nodal metastaz durumuna göre ameliyat şekli değişebilmektedir. Hasta için kişiselleştirilmiş kemoterapi bu yüzden önemlidir. Üçlü negatif meme kanserlerinde %40, HER-2 pozitif meme kanserlerinde %60'a yakın tam yanıt alınabilmektedir. (48) Lokal ileri meme kanseri hastalarında tedavi planlanırken multidisipliner yaklaşım unutulmamalıdır. NAKT öncesinde tümör mutlaka işaretlenmeli , aksillada metastaz var ise aksilla işaretlemesi de yapılmalıdır. NAKT ile beraber aksillaya yaklaşım da değişmektedir. NAKT verilen hastanın aksillasında metastatik lenf nodu yok ise hastaya ameliyat öncesi aksilla için görüntüleme yapılması önerilmez. Ameliyat sırasında SLNB yapılması önerilir. Aksillada NAKT öncesinde metastaz var ise NAKT sonrası görüntüleme önerilir ve ameliyatta mutlaka SLNB yapılmalıdır. Bazı hastalarda neoadjuvan kemoterapi tedavisi faydalı olmayabilir. Böyle bir durumda yapılabiliniyor ise cerrahi planlanmalı ve ardından farklı bir rejimde adjuvan tedavi planlanmalıdır.

Metastatik meme kanserinde tedavi (Evre 4), küratif amaçlı değil, sağkalımı arttırmak için yapılmaktadır. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım %30'un

altındadır. Unutulmamalıdır ki erken evre meme kanserli hastalarda bile düşük bir olasılıkla uzak organ metastazı görülebilir. Metastatik meme kanserli hastalarda cerrahi tartışmalıdır. Bu konu ile ilgili Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun MF07-01 çalışmasında; evre 4 meme kanserli hastalar, cerrahi ve sistemik tedavi ile sistemik tedavi kollarına ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda sadece kemik metastazı veya soliter organ metastazı olan hastalarda cerrahinin sağ kalımı arttırdığı ortaya çıkmıştır. Lakin bu konu hakkında daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. (49, 50)

2.2.5.1 Meme Kanseri Cerrahisi

Tarihsel süreç içerisinde meme kanseri ile ilgili çok fazla gelişme olmuştur. Meme kanseri hastalarına dokunulmazken meme cerrahisi ile beraber memenin tümüyle alınması en son olarak memeyi olabildiğince şekil ve görünüş olarak korumaya yönelik bir gelişim meydana gelmiştir. Meme cerrahisi çeşitleri bu yüzden olabildiğince artmış; hastaya ve hastalığına göre cerrahi yöntemler tartışılır olmuştur.

İlk meme kanseri için küratif olarak kabul edilecek ameliyat Halsted'in radikal mastektomisidir. Halsted pektoralis majör ve minör kaslarının da dahil edildiği ve aksilladaki tüm lenf nodlarının çıkarıldığı radikal mastektomi ameliyatını 1844 yılında tarif etmiştir. Günümüzde ise basit mastektomi , deri koruyucu mastektomi ve subkutanöz mastektomi gibi mastektomi çeşitleri mevcuttur.(6)

Modifiye radikal mastektomi; Patey ve Dyson tarifiyle ortaya çıkan, ardından geliştirilen bir ameliyat türüdür. Radikal mastektomiden farkı pektoralis majör ve minör kasları korunarak mastektomi ve aksiller disseksiyon yapılmasıdır.

Basit mastektomi, pektoralis majör kasının, cildin ve areolanın dahil edilerek tüm meme dokusunun çıkarıldığı ameliyattır. Hastalarda basit mastektomi sonrasında gelişebilecek estetik kaygılar ve tekrar gerekecek rekonstrüksiyon ameliyatları nedeniyle tek seferde yapılabilecek deri koruyucu mastektomi geliştirilmiştir. Bu ameliyatta meme cildi korunur ve geri kalan tüm meme dokusu çıkartılır. Meme dokusu çıkartıldıktan sonra gerekli görülürse veya hasta isteği ile kolaylıkla rekonstrüksiyon yapılabilmiştir. Onkolojik olarak uygun olan bu ameliyat

yönteminde meme ucu ve areolada çıkarılmaktadır. Bu sebeple subkutanöz mastektomi geliştirilmiş ve meme ucu ile areola korunmaya başlanmıştır. Bu ameliyat türünün ise handikapı areolaya yakın meme kanser vakalarında ameliyat sonrası lokal rekkürens oluşturabileceğidir. Bu yüzden ameliyat sırasında mutlaka areola ve meme ucundan frozen çalışılmalıdır. (51, 52)

Meme koruyucu cerrahi (MKC) ise Geoffrey Keynes tarafından tarif edilmiş ve segmental mastektomi, lumpektomi, geniş lokal eksizyon, tilektomi gibi ameliyatları kapsamaktadır. Amaç meme görüntüsünü korumak, kanserli dokudan uzaklaşmak ve hastada olabildiğince az miktarda yara oluşturup hastanın konforunu arttırmaktır. MKC'deki önemli sorun lokal rekkürens oranları olup geniş kapsamlı 6 çalışma bu konuya değinmiştir. Fakat çoğu çalışmada cerrahi sınır ile alakalı bir standardizasyon olmadığı için lokal rekürrens oranları yüksek çıkmış, lokal rekürrens olmaması için adjuvan radyoterapi önerilmiştir. (20, 44)

MKC'de amaç, memedeki kitle ile birlikte kitlenin çevresinden en az 1 cm sağlıklı meme dokusu ile çıkartılarak patolojide "no tumor on ink" sağlayabilmektir. Kılavuzlarda DCIS için 2 mm, invaziv meme karsinomları için 1 mm'lik temiz cerrahi sınır yeterlidir. (53)

MKC mutlak kontrendikasyonları;(54, 55)

- Hastanın daha önce toraksa radyoterapi alması
- Memede multisentrik kanser varlığı
- Memede yaygın malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar
- Birinci trimester gebelik
- İnflamatuvar meme kanseri
- MKC sonrası nüks meme kanseri
- Cerrahi sınırda reeksizyona rağmen negatiflik sağlanamaması
- Ameliyat sonrası oluşacak kötü kozmetik görüntü

MKC rölatif kontrendikasyonları;

- Hastanın mastektomi tercihi
- Pitotik meme veya aşırı büyük meme varlığında
- Hastanın takiplerini gerçekleştirebileceği onkolojik merkeze uzaklığı
- Bazı kollajen doku hastalıkları (Skleroderma vb.)

Onkoplastik meme cerrahisi, uygulanan MKC sonrası kozmetik açıdan sonucu iyileştirmek amacıyla yapılan ameliyatlardır. Negatif cerrahi sınırı elde etmek için çıkarılan meme dokusu düşünülerek ameliyatın yapılması gerekmektedir. Rezeksiyon genişliği, tümör lokalizasyonu, meme büyüklüğü ve vücut şekline göre yapılacak ameliyat değişmektedir.

2.2.5.2 Meme kanseri nedenli aksillanın cerrahi değerlendirilmesi :

Meme kanseri cerrahisinde yöntemler, minimal invaziv yöntemlerle daha az organ kaybına sebep olma yönelimindedir. Aynı yaklaşım meme kanserinde evreleme veya metastaz nedenli yapılan aksiller cerrahiler için de geçerlidir.

Meme kanserinde birçok prognostik faktör vardır fakat en önemlisi aksilladaki metastaz içeren lenf nodu sayısıdır. Aksillada metastaz yok ise 10 yıllık hastalıksız sağ kalım %70-80 arasındayken, lenf nodlarında metastaz var ise sağkalım %30'lara kadar düşmektedir. Aynı zamanda metastatik lenf nodu sayısı da kanser nüksü görülme sıklığını arttırmaktadır. Bu yüzden meme kanserinde tedavi sağlarken aksiller lenf nodlarını değerlendirmek önemlidir. Geçmişte meme kanseri olan hastalara rutin olarak aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) yapılırken günümüzde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmaya başlanmıştır.

ALND cerrahi prosedür olarak ; pektoralis majör ve latissimus dorsi kasının arasındaki lenf nodlarını, aksiller bölgedeki meme dokusunun alt kenarından aksiller vene kadar çıkartılmasını içermektedir. Fakat sonradan anlaşılmıştır ki ALND erken evre meme kanseri için büyük morbidite sebebidir. Akut dönemde oluşan ağrı, parestezi, hastanede yatış süresini uzatması, omuz ekleminde hareket kısıtlılığı gibi sorunlara yol açmaktadır. Kronik dönemde ise ipsilateral kolda lenfödem, uyuşukluk,

kronik ağrı, seroma, yara yeri enfeksiyonları ve omuz ekleminde hareket kısıtlılığı gibi sorunlara sebebiyet vermektedir.

ALND mastektomi yapılan hastaya, genelde aynı insizyondan yapılabilir. Fakat MKC yapılan hasta için sekonder insizyon gerekmektedir. Amaç seviye I (pektoralis minör kasının dış yanındaki) ve seviye II (pektoralis minör kasının arkasındaki) lenf nodlarının çıkartılmasıdır. Minumum 10 lenf nodu çıkartılması yeterlidir. Genelde seviye I lenf nodlarında metastaz yok ise seviye II lenf nodlarında metastaz görülme ihitmali çok düşüktür.

ALND'nin ana hedefleri aksilladaki lokal hastalığı kontrol altına almak, prognozu belirlemek, adjuvan tedavi için gerekli bilgiyi sağlamaktır.

ALND sırasındaki oluşabilcek nörovasküler yaralanmalara dikkat edilmelidir. %1'den de az görülen bu komplikasyonlar, sinir kesilmesi, traksiyonu veya termal hasara bağlı gelişebilir. Ameliyat arasında fark edilip onarılması önerilir. Torakodorsal sinir yaralanması ile latismus dorsi kasında atrofi, medial pektoral sinirin yaralanması ile pektoral kas atrofisi, interkostobrakial sinir hasarı ile üst iç kolun keçelenmesi görülebilir. Diğer oluşabilecek komplikasyonlardan yukarıda bahsedilmiştir.

SLNB'deki amaç ise memedeki primer tümör alanının boşaltılması sonrası aksillada sentinel lenf nodu eksizyonu yapılarak aksillaya daha seçici bir yaklaşım sağlamaktır. SLNB aksiller cerrahi ile doğru evrelemeyi sağlarken morbiditeyi azaltmak için tasarlanmıştır. Primer lenf nodu bölgesinden aksillaya gelen lenf akımını ilk alan lenf noduna sentinel lenf nodu denir. Eğer tümör aksiller lenf noduna ulaşmışsa ilk olarak sentinel lenf noduna gideceği kabul edilir. Yani eğer sentinel lenf nodunda tutulum olmaz ise diğer lenf nodlarında da tutulum olmadığı kabul edilir.

Günümüzde klinik olarak aksiller metastazı olamayan meme kanserli hastalara standart olarak SLNB önerilmektedir. Klinik olarak aksiller metastazı olan hastalara da SLNB yapılması önerilmektedir, hatta SLNB'nin özellikle bu hastalarda dual yöntem ile yapılması önerilmektedir. Genelde mavi boya ve radyoaktif madde

ile yapılan SLNB'de bazı durumlarda kullanılan maddelere bağlı kontrendikasyonlar vardır. Mavi boya alerjik etki yaratabileceğinden gebelerde kontrendikedir. Gebelerde radyoaktif madde ise düşük dozlarda kullanılabilir. İnflamatuar meme kanserli hastalarda cilt ödemi nedeniyle ve lokal ileri evre meme kanserli hastalarda tümörün lenf nodlarına giden lenf kanallarını tıkaması sebebiyle SLNB yapılması rölatif bir kontrendikasyon yaratmaktadır.

Aksilladan 2-3 sentinel lenf nodu çıkarılması önerilir. Az çıkarılırsa tümöral yayılım atlanabilir. Çok çıkarıldığı takdirde de morbidite artmış olur. Hasta neoadjuvan kemoterapi almışsa minimum 3 lenf nodu çıkarılması önerilmektedir. Yapılan araştırmalarda 3 adet lenf nodunun SLNB için çıkartılması, yanlış negatiflik oranını azaltmaktadır. Üçten fazla lenf nodu çıkartılması ise yanlış negatiflik oranında bir değişiklik göstermemektedir. (56, 57)

SLNB yapılırken en çok mavi boya ve gama prop kullanılmaktadır. İndosiyanin yeşili, süpermanyetik demir oksit, mikro kabarcıklar kullanılarak yapılan Contrast Enhanced Ultrasound yöntemi de diğer yöntemlerdir. (57)

Neoadjuvan kemoterapi sonrası SLNB konusu hala tartışmalı bir konudur. Klinik evrelemede negatif olarak değerlendirilen aksillada, NAKT sonrası SLNB yapılabilir. Cerrahın tercihine bırakılmıştır. Eğer SLNB negatif ise ileri tetkik yapılmasına gerek yoktur. SLNB pozitif olması halinde eğer 1-2 tane lenf nodunda pozitiflik tespit edilirse, aksillayı içine alan radyoterapi veya ALND yapılması önerilmektedir.(56, 58, 59)

2.2.5.3 Meme kanserinin sistemik tedavisi:

Kemoterapi, biyolojik ve endokrin tedaviler meme kanseri hastaları için kullanılan sistemik tedavilerdir.

Meme kanseri hastalarının önemli bir kısmında 5 ila 10 yıl sonra metastatik hastalık gelişir. Sistemik tedavi, mikroskobik metastatik meme kanserinin tedavisini

sağlamak ve kanserin tekrarını önlemek amacıyla kullanılır. Evre IV meme kanseri hastalarında sistemik tedavi ile amaç semptomları hafifletmek ve sağkalımı arttırmaktır. Evre I'den evre III'e kadar olan invaziv meme kanser hastalarında ise amaç kür elde etmektir.

2.2.5.3.1 Kemoterapi :

Kemoterapi (KT), invaziv meme kanseri hastalarında kür elde etmek veya evre küçültmek için kullanılır. Tedaviye multidisipliner bir biçimde karar verilir ve hastaya göre tedavi düzenlenir. Evre I, IIa ve IIb hastalığa sahip 70 yaş altındaki kadınlarda verilen adjuvan tedavi ile rekürrens azalmakta, sağ kalım artmaktadır. 70 yaşının üstündeki hastalar için kesin çalışmalar olmadığı için net bir karar yoktur. Lenf nodu negatif, tümörün boyutu 0,5 cm'in altında ise adjuvan KT önerilmemektedir. Lenf nodu negatif fakat tümör boyutu 0,6 cm ile 1 cm olan hastalarda prognostik faktörlere bakarak adjuvan KT verilip verilmeyeceği planlanır. Bu prognostik faktörler hormon reseptör negatifliği, HER-2 ekspresyonu, yüksek histolojik grade, yüksek nükleer grade, tümörün vasküler veya lenfatik invazyonunu içerir.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) hastalar şu özellikleri taşıyorsa adjuvan kemoterapiyi uygun bulmaktadır; pozitif lenf nodu olan, HER-2 pozitifliği olan, grad 3 tümöre sahip olan, lenf nodu negatif fakat tümör boyutu 5 mm'den büyük olan, üçlü negatif subtipe sahip olan, lenfovasküler invazyon varlığı mevcut olan hastalar. (60, 61) NCCN kılavuzlarına göre uygulanabilir adjuvan tedavi rejimleri aşağıdaki gibidir.

Tablo 8: NCCN kılavuzlarına göre adjuvan kemoterapi tedavi rejimleri

HER- 2 Negatif	HER-2 Pozitif
Tercih edilen • Yoğun doz adriamycin +siklofosfomid ardından haftalık veya iki haftada bir paklitaksel • Docetaksel + siklofosfomid **Diğer rejimler** • Siklofosfomid + Metotreksat+5-fluorourasil • Adriamycin +siklofosfomid ardından üç haftada bir docetaksel veye haftalık paklitaksel • Docetaksel + adriamycin +siklofosfomid	**Tercih edilen** • Adriamycin +siklofosfomid ardından paklitaksel + transtuzumab (veya pertuzumab) • Docetaksel + Karboplatin+ Transtuzumab ya da pertuzumab **Diğer Rejimler** • Adriamycin +siklofosfomid ardından docetaksel + transtuzumab (veya pertuzumab) • Docetaksel + siklofosfamid+ transtuzumab • 5-flurourasil + epirubisin+ siklofosfomid ardından Docetaksel + Transtuzumab+ Pertuzumab • 5-flurourasil + epirubisin+ siklofosfomid ardından Paklitaksel + Transtuzumab+ Pertuzumab • Paclitaksel + Transtuzumab • Paclitaksel + Transtuzumab + pertuzumab sonrasında 5-flurourasil + epirubisin+ siklofosfomid • Docetaksel + Transtuzumab + pertuzumab sonrasında 5-flurourasil + epirubisin+ siklofosfomid

Östrojen reseptörleri pozitif olan meme kanseri türlerinde anti-östrojen tedavi önerilmelidir. Fakat ER pozitif, nod pozitif olup tümör boyutu 3 cm'den büyük ise anti-östrojen tedavi yanında kemoterapi uygulanması da önerilmektedir.

Neoadjuvan kemoterapi ile ilgili 1970'li yılların başında iki randomize prospektif çalışma öne atılmıştır. Çalışmalarda T3 ve T4 hastalarda kemoterapi kürleri arasında cerrahi planlanmış, çalışmaların sonucunda ise lokal rekürrenste azalma ve 5 yıllık hastalıksız sağ kalımda artış gözlenmiştir. NSABP-18 çalışmasıyla ise neoadjuvan KT sayesinde lumpektomi uygulanabilirliğinde artış ve lenf nodu pozitifliğinde azalma saptanmıştır. (62)

Böylece neoadjuvan tedavi ile beraber meme kanserli hastalarda bazı amaçlar güdülmüştür. Bunlar ;

- Olası ileri evre hastalığı tedavi etmek
- Tümörün kemoterapiye duyarlılığını ölçmek
- Tümöral yapıyı küçültmek
- Ameliyat edilemeyecek olan kanserini ameliyat edilebilir konuma getirmek
- Lumpektomiye olanak sağlamak ve kozmetik sürece destek vermek
- Tanı sırasında aksiller tutulumu olan tümörün regresyonunu sağlamak.

Neoadjuvan tedavi sonrası aksillaya yaklaşımla ilgili yeni çalışmaların sonuçları eklendikçe uygulamalar değişecektir. Yapılan çalışmalar bize göstermiştir ki NAKT alan hastaların aksillaya yaklaşımında, aksilladaki lenf nodlarının tümör invazyonuna bağlı olarak SLNB sonucunda yalancı negatifliğe rastlanabileceğidir. Bu yüzden aksillaya dual yöntemle SLNB yapılması önerilmektedir. Hatta çalışmalarda tedavi öncesi pozitif aksiller lenf noduna klip atılması önerilmektedir. 2 veya daha fazla lenf nodu çıkartılıp frozen sonucuna göre ALND önerilmektedir.

Neoadjuvan tedavi içerisinde neoadjuvan endokrin tedavi de mevcuttur. Özellikle hormonal reseptörlerin pozitifliği aranan neoadjuvan endokrin tedavide en önemli reseptör ER'dir. ER pozitifliği ile beraber her ne kadar neoadjuvan tedaviden alınacak yanıt zayıflasa da endokrin tedavi sayesinde tümörlerin küçüldüğü ve uzun süreli nüks oranlarını düşürdüğü bilinmektedir. (63)

İnvaziv lobüler karsinomların da her ne kadar kemoterapiye kötü yanıt verse de endokrin tedaviye daha iyi yanıt verebileceği kanıtlanmıştır. Ayrıca aromataz inhibitörlerinin neoadjuvan tedavide kullanılmasının tümör boyutunı azalttığı yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır.(64)

Sonuç olarak neoadjuvan tedavide amaç klinik ve patolojik olarak tümörün vereceği yanıt iken, adjuvan tedavide amaç sağkalımdır. Günümüzde ilerleyen tıp sayesinde daha fazla bireyselleşmiş tedaviler bizi beklemektedir.

2.2.5.3.2 Anti-östrojen tedavi

Meme kanseri hücrelerinde spesifik hormonal etkileri uygulamak için steroid parçalarını hücre çekirdeğine aktaran ve bağlayan spesifik proteinler bulunmaktadır. Bu protein miktarları hücrelerin hormonal reseptörlerini simgeler. Günümüzde en çok progesteron reseptörü (PR) ve östrojen reseptörü (ER) üzerinde çalışılmıştır. Kanserli dokudaki reseptör yoğunluğu, metastatik doku reseptör yoğunluğundan farklı olabilir. Tedavi için bu reseptör yoğunluklarına göre karar vermek en doğru olandır.

Tamoksifen östrojen reseptörlerine bağlanarak meme tümöründeki östrojen alımını yavaşlatmaktadır. Tamoksifen tedavisi ER pozitif hastalarda %60'dan fazla bir yanıt oluştururken, ER negatif hastalarda % 10'un altında bir yanıt oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda 5 yıl boyunca tamoksifen ile uygulanan adjuvan tedavinin ilk 15 yıllık takip boyunca mortaliteyi üçte bir oranında azalttığı gözlemlenmiştir. (65)

Ayrıca bu analizlerde tamoksifenin kontralateral meme kanseri ihtimalini de azalttığı gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda 5 ve 10 yıllık tamoksifen kullanımı değerlendirilmiş, her iki grupta da tamoksifenin faydalı olduğu gösterilmiştir. (66, 67)

Tamoksifen ER pozitif olduğu bilinen DCIS tanısı alan hastalarda da verilmektedir. Yapılacak olan lumpektomi sonrası verilen tamoksifen; ipsilateral nüks riskini, invaziv meme karsinomu gelişme riskini ve kontralateral meme kanseri riskini azaltmaktadır. Bilateral mastektomi yapılan DCIS hastalarında ise tamoksifen önerilmez. (68)

2.2.5.3.2 Aromataz inhibitörleri

Aromataz inhibitörleri, adjuvan tedavi rejimlerinde postmenopozal kadınlarda birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Kendi içlerinde geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz aromataz inhibitörleri olarak ikiye ayrılmıştır. Geri dönüşümlü

aromataz inhibitörleri anastrozol ve letrozol iken, geri dönüşümsüz aromataz inhibitörü eksemestandır.

Yapılan çalışmalarda aromataz inhibitörleri ile tamoksifenin ER pozitif erken evre meme kanserli hastalarda etkileri kıyaslanmış olup , aromataz inhibitörlerinin tamoksifene göre 5 yıllık nüks oranını %30 , 10 yıllık meme kanseri mortalitesini %15 daha fazla azalttığı gözlenmiştir. (69) Ayrıca yapılan çalışmalar göstermiştir ki aromataz inhibitörleri hastalıksız sağ kalımı ne kadar arttırsa da, genel sağ kalıma etkisi yoktur.(70)

Aromataz inhibitörleri osteoporoz riskini arttırmaktadır. Hastalarda yan etki olarak eklem ağrısı ve kemik ağrısı yaratabilir. Aynı zamanda tamoksifene göre daha fazla oranda endometrial kansere neden olmaktadırlar.

2.2.5.3.2 Anti HER-2 tedavi

Yeni teşhis edilen tüm meme kanseri hastalarında HER-2 gen ekspresyonuna bakılması önerilir. Lenf nodu metastazı olsun veya olmasın adjuvan tedavide yardımcı olmak için kullanılmaktadır. İlk anti HER-2 ilacı transtuzumab'tır.

Yapılan çalışmalarda transtuzumabın mortaliteyi azalttığı ve 3 yıllık sağ kalımı arttırdığına yönelik sonuçlar gösterilmiştir. Transtuzumab çoğunlukla antrasiklin grubu kemoteropötik ilaçlarla kombine edilmiştir. Siklin bazlı kemoteropötiklerle kullanımında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı arttırdığı ortaya çıksa da konjestif kalp yetmezliği ve lösemi gibi yan etkilerin de açığa çıkabileceği gözlenmiştir. Bu yüzden siklin grubu kematörepötikler ile transtuzumab artık kombine edilmemektedir. (71)

1 yıllık tedavi genelde standart tedavidir. Lakin çalışmalar 2 yıllık tedavinin daha etkin olduğunu kanıtlamıştır. (72, 73)

Neoadjuvan tedavide de transtuzumabın faydaları görülmüştür. Neoadjuvan tedavide 5-florourasil, siklofosfomid, epirubisin ilaçları ile kombine edilen

transtuzumabın, patolojik tam yanıt oranını %25'ten %66,7'ye kadar çıkardığı görülmüştür.(74)

Günümüzde HER-2 pozitif metastatik meme kanserli hastalarda, adjuvan tedavi için HER-2 hedefli ajan olarak tek onay alan ajan transtuzumabtır. Başka çıkan ajanlar için araştırmalar hala devam etmektedir.

2.2.5.3.4 Radyoterapi

Radyoterapi(RT), yapılan cerrahi türüne göre meme kanserinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Erken evre meme kanserli hastalarda lokal rekürrensi azaltmak için MKC sonrası radyoterapi önerilmektedir. Yine mastektomi sonrası cerrahi sınırda tümör görülmesi halinde göğüs duvarına ve supraklavikuler lenf nodu metastaz RT için adaydırlar. İleri evre meme kanserlerinde kadınlar cerrahi sonrası lokal rekkürens açısından yüksek risk altındadır. MKC sonrası lokal ileri hastalarda da rekürrens riskini azaltmak için RT uygulanmalıdır.

Neoadjuvan KT sonrası yapılan ameliyatta MKC ile beraber lenf nodu diseksiyonu yapılsın veya yapılmasın, meme ve supraklavikuler lenf nodlarına RT uygulanabilir. Yine neoadjuvan sonrası yapılan basit mastektomi ile beraber lenf nodu disseksiyonu yapılsın veya yapılmasın göğüs duvarı ve supraklavikuler lenf nodlarına RT uygulanabilir. Aksiller disseksiyon ile beraber MKC veya mastektomi yapıldığında yine göğüs duvarı ve supraklavikuler lenf nodlarına adjuvan RT uygulanabilir. Bir veya üç pozitif lenf nodlu mastektomi sonrası yine aynı şekilde adjuvan RT uygulanabilinir. Bahsedilen hasta durumlarının hepsinde adjuvan RT sayesinde lokal rekürrens oranı azalmakta ve sağ kalım artmaktadır.

Tüm alınacak olan tedavi kararların hasta hayarını minimal derece etkileyecek fakat hastalıksız sağ kalımı veya sağkalımı arttıracak şekilde olabilmesi birden fazla görüş gerekebilir. Bu yüzdendir ki meme kanseri olgularına multidisipliner yaklaşılması gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMANIN DİZAYNI

Bu çalışma Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 11.05.2023 – 01.06.2024 tarihleri arasında meme kanseri tanısı konulup, çeşitli endikasyonlar doğrultusunda neoadjuvan kemoterapi verilen 71 hastanın prospektif takipleri ile yapılmıştır. 71 hastanın NAKT sonrası kontrol meme MR görüntülemesi yapılmış olup, görüntüleme raporunda radyolojik tam yanıt varlığı aranmıştır. Toplamda 36 hastada radyolojik tam yanıt gözlemlenmiş olup radyolojik tam yanıt göstermeyen 35 hasta çalışmadan çıkartılmıştır. 36 hastaya çalışma hakkında bilgi verilmiş ve hastalardan yazılı onam formları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, menapoz durumu, ailede kanser öyküsü varlığı gibi demografik verileri, NAKT öncesi yapılan görüntülemelerde tümör boyutu ve varsa pozitif lenf nodları boyutları, meme ve eğer varsa aksiller metastatik lenf nodu biyopsisinin patoloji sonucu, tümörün histopatolojik özellikleri (ER,PR,C-erb2, Ki-67, Grade), NAKT öncesi ve sonrası klinik evreleri, cerrahi patolojik evresi ve nihai cerrahi patoloji sonucu kayıt edildi. NAKT sonrası hastalara meme muayenesi yapıldı ve meme MR görüntülemesi istendi. MR görüntüleri meme konseyi tarafından değerlendirildi ve fizik muayenesi ile uyumlu olarak radyolojik tam yanıt olan hastalar ameliyat için hastaneye yattıklarında preoperatif dönemde tümör yatağından kor biyopsi alınması planlandı. Kor biyopsi sonuçları ile cerrahi sonrası nihai patoloji sonuçları karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Meme kanseri tanısı olan kadın hastaların neoadjuvan kemoterapi tedavisi görmesi
- NAKT sonrası yapılan meme muayenesinde tümör dokusu palpe edilmemesi
- NAKT sonrası meme MR görüntülemesinde radyolojik tam yanıt varlığı
- Çalışma onam formunun imzalanması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ;

- Meme kanseri tanısı alıp neoadjuvan tedavi planlanmaması
- Neoadjuvan kemoterapi tedavisini alsa bile yapılan fizik muayenede veya görüntülemede tümör varlığının devam etmesi
- Hastaların çalışmaya dahil olmak istememesi

Hastaların Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniği uzman hekimleri veya dış merkez medikal onkoloji uzman hekimleri tarafınca NCCN kılavuzlarına uygun biçimde NAKT tedavileri düzenlenmiştir. (4 kür adriamisin ve siklofosfamid, haftada bir kez veya iki haftada bir kez olmak üzere 12 kür paklitaksel, HER-2 pozitifliğine göre transtuzumab tedavisi uygulandı.)

Hastaların genel cerrahi kliniğine yatışı yapıldıktan sonra preoperatif dönemde tümör yatağından kor biyopsi alınması planlandı. Tüm kor biyopsiler hata payını en aza indirmek için aynı girişimsel radyoloji uzman hekimi tarafından uygulandı. Kor biyopsi için meme tümörünün daha önce var olduğu kadran USG eşliğinde değerlendirildi. Tümör yatağı bulundu. Steril boyamayı takiben biyopsinin alınacağı alana intradermal lokal anestezi uygulandı. 11 nolu bistüri ile 2 milimetrelik bir insizyon yapıldı ardından 14 Gauge cor biyopsi iğnesi ile tümör yatağından biyopsi alındı. Bu işlem her hasta için aynı insizyondan 4 kez tekrarlandı.

Ameliyat yöntemi lumpektomi veya mastektomi olacak şekilde hasta ile ortak karar verilerek belirlendi. Hastaya aksiller yaklaşım açısından SLNB planlandığı ve SLNB sonrasında frozen sonucuna göre ALND yapılabileceği bilgisi verildi.

Hastaların NAKT sonrası yapılan kor biyopsileri ve cerrahi sonrası patoloji spesmenleri Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği tarafından değerlendirildi. Hastaların NAKT'ye verdiği yanıt Miller Payne skoruna göre değerlendirildi.

Tablo 9: Miller Payne Skoru

DERECE	AÇIKLAMA
1	Tümör hücrelerinde anlamlı bir değişiklik yok, malign hücrelerde anlamlı regresyon yok
2	Tümör hücrelerinde ≤ %30'dan az oranda regresyon
3	Tümör hücrelerinde regresyon %30 ile %90 arasında
4	Tümör hücrelerinde ≥ %90'dan fazla regresyon
5	Malign hücrelerin saptanmaması tedaviye tam cevap (in situ duktal karsinom olabilir.)

3.2 ETİK KURUL

Belirlenen tez konusu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 139 numaralı karar ile 07.04.2023 tarihinde onaylandı.

Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Uygulamalar Etik Kurulu tarafından 91-2023 numaralı karar ile 10.05.2023 tarihinde onay verildi.

3.3 İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmanın verilerinin istatiksel değerlendirilmesi IBM SPSS Statics 26 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Bağımsız grupların verilerini değerlendirmek için Bağımsız Örneklem T-testi, kategori değişkenlikleri karşılaştırmak için ise Pearson'un Ki-Kare testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki sayısal ölçümler bakımından farklılıkların incelenmesinde Mann Whitney U testinden, pataloji ve biyopsi sonuçları arasındaki uyum için kappa analizinden ve (Sensitivity, Specificity, Accuracy) değerlerinden yararlanılmıştır. İstatiksel anlamlılık seviyesi $p< 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Meme kanseri tanılı ve NAKT almış 71 hasta meme polikliniğine başvurdu. Preoperatif dönemde bu hastaların çalışma kriterlerine uygunluğu değerlendirildi. NAKT almış hastalarda kılavuzların önerdiği şekilde kontrol görüntülemesi planlandı. Hastalarda dahil edilme kriteri olarak NAKT sonrasında fizik muayenede tümörün palpasyonla ele gelmemesi ve radyolojik görüntülemede radyolojik tam yanıt varlığı arandı. 71 hastanın 36 tanesi çalışmaya uygun görüldü ve çalışma hakkında yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Hastaların median yaşı 52, yaş ortalaması ise 52 ± 10.8 (34-75 arasında) idi.

Tablo 10: Demografik veriler

		Hasta Sayısı	**Hasta Yüzdesi**
Meme Kanseri Olan Taraf	Sağ	16	%44,4
	Sol	20	%55,6
Menapoz durumu	Premenopozal	10	%27,8
	Perimenopozal	4	%11,1
	Postmenopozal	22	%61,1
Soygeçmiş	Kanser öyküsü var	4	%11,1
	Kanser öyküsü yok	32	%88,9

Çalışmaya dahil edilen 16 (%44,4) hasta sağ meme kanseri , 20 (%55,6) hasta ise sol meme kanseri idi. Tanı anında 10 (%27,8) hasta premenopozal, 4 (%11,1) hasta perimenopozal ve 22 (%61,1) hasta postmenopozal dönemdeydi. Hastaların soygeçmişlerine bakıldığında ise 4 (%11,1) hastada ailede kanser öyküsü var iken, 32 (%88,9) hastada kanser öyküsü yoktu. (Tablo 10)

Hastaların tanı anındaki görüntüleme tetkikleri değerlendirildi ve mamografide raporlanan BIRADS skorları, USG'deki ve meme MRG'deki tümör boyutları analiz edildi.

Tablo 11: NAKT Öncesi Mamografi Sonuçları

NAK öncesi Mamografi	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi	Kümülatif Yüzde
MMG yok	5	%13.9	%13.9
BIRADS 0	3	%8,3	%22,2
BIRADS 1	0	0	%22,2
BIRADS 2	2	%5.5	%27,7
BIRADS 3	0	0	%27,7
BIRADS 4	5	%13.9	%41,6
BIRADS 5	20	%55,6	%97.2
BIRADS 6	1	%2,8	%100

Tablo 12: NAKT öncesi USG Sonuçları

NAK Öncesi USG	Tümör Boyutu	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi	Kümülatif Yüzde
USG Yok		1	%2,8	%2,8
USG Var	≤ 20 mm	21	%58,3	%61,1
	>20 mm ≤50mm	12	%33,3	%94,4
	>50mm	2	%5,6	%100

Tablo 13: NAKT öncesi Meme MRG Sonuçları

NAK Öncesi MRG	Tümör Boyutu	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi	Kümülatif Yüzde
MRG Yok		6	%16,6	%16,6
MRG Var	≤ 20 mm	6	%16,7	%33,3
	>20 mm ≤50mm	23	%63,9	%97,2
	>50mm	1	%2,8	%100

NAKT öncesi mamografi çekilmiş 31(%86,1) hastanın görüntülemelerine göre BIRADS sınıflaması yapılmıştır. BIRADS skorlama sınıflandırmasına göre 3 (%8,3) hasta BIRADS 0, 2 (%5,5) hasta BIRADS 2, 5 (%13,9) hasta BIRADS 4, 20 (%55,6) hasta BIRADS 5 ve 1 (%2,8) hasta da BIRADS 6 olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 11)

NAKT öncesi meme USG sonuçlarında ise 21 (%58,3) hastanın tümör boyutu 20 mm'den küçük, 12 (%33,3) hastanın tümör boyutu 20 mm ile 50 mm arasında (50 mm dahil) ve 2 (%5,6) hastanında tümör boyutu 50 mm'den büyük olarak raporlanmıştır. (Tablo 12)

Aynı şekilde NAKT öncesi meme MR görüntülerinde, 6 (%16,7) hastanın tümör boyutu 20 mm'den küçük, 23 (%63,9) hastanın tümör boyutu 20 mm ile 50 mm arasında (50 mm dahil) ve 1 (%2,8) hastanında tümör boyutu 50 mm'den büyük olarak raporlanmıştır. (Tablo 13)

Hastaların meme kanseri tanısı aldıkları kor biyopsi sonuçlarına göre 36 (%100) hastada invaziv duktal karsinom saptanmıştır. İnvaziv duktal karsinom tanısı alan hastaların immünohistokimyasal sonuçlarına göre 23 (%63,9) hastada östrojen reseptörü pozitif , 13 (%36,1) hastada ise negatif olarak saptanmıştır. Progesteron reseptörünün ise 24 (%66,7) hastada pozitif, 12 (%33,3) hastada ise negatif olduğu saptanmıştır. C-erb-B2 reseptörü 23 (%63,9) hastada pozitif , 10 (%27,8) hastada negatif, 3 (%8,3) hastada ise şüpheli pozitif olarak bulunmuştur. Ki-67 değeri ise 35 (% 97,2) hastada %14'ten büyük iken sadece 1 (%2,8) hastada %14'ün altındadır. (Tablo 14)

Tablo 14: NAKT Öncesi ve Ameliyat Sonrası Nihai Patoloji Sonuçları

		BIYOPSI		PIYES*	
		Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
Histopatolojik tanı	**İDK**	36	% 100	14**	%100
Östrojen Reseptörü (ER)	**Pozitif**	23	% 63,9	8	%57.1
	Negatif	13	% 36,1	2	%14,3
Progesteron Reseptörü (PR)	**Pozitif**	24	% 66,7	7	%50
	Negatif	12	% 33,3	3	%21,4
C-erb-B2 Reseptörü	**Pozitif**	23	% 63,9	3	%21,4
	Negatif	10	% 27,8	5	%35,7
	Şüpheli pozitif	3	% 8,3	2	%14.3
Ki-67	**>%14**	35	% 97,2	5	%35,7
	≤%14	1	% 2,8	5	%35,7

Çalışmaya katılan tüm hastalarda NAKT'den sonra fizik muayenede uygulanan palpasyon ile tümör saptanmamış, yapılan kontrol görüntülemelerde ise radyolojik tam yanıt olduğu görülmüştür. Hastalardan; NAKT öncesi saptanan tümör

yatağından ameliyat öncesi kor biyopsi alınmıştır. Kor biyopsi patoloji sonuçlarına göre 35 (%97,2) hastada NAKT sonrası tümör varlığına rastlanmazken sadece 1 (%2,8) hastada rezidü tümör varlığı raporlanmıştır.

Hastalar ameliyat öncesi yapılan kor biyopsi sonrası, ameliyata alınmıştır. Cerrahi açıdan memeye yaklaşım 30 (%83,3) hastaya MKC, 6 (%16,7) hastaya mastektomi ameliyat türü ile olmuştur. Aksiller girişim olarak 17 (%47,2) hastaya SLNB, 19 (%52,8) hastaya ise ALND uygulanmıştır.

Hastalar ameliyat olduktan sonra nihai patoloji raporları sonuçlanmıştır. Nihai patoloji raporlarına göre 22 (%61,1) hastanın patoloji spesmeninde tümör görülmemiş yani patoloji raporları patolojik tam yanıt olarak sonuçlanmış iken, 14 (%38,9) hastanın ise patoloji spesmenlerinde tümör hücreleri veya rezidü tümör dokusuna rastlanmıştır. Tümörün varlığını sürdürdüğü patoloji sonuçlarına bakıldığında ise 4 (%28,6) hastada sadece çok az sayıda tümör hücre grupları gözlendiğinden bahsedilmiş olup, immünohistokimyasal boyama yapılamamıştır. Böylece 4 hastanın reseptör durumu saptanamamıştır.

Rezidü tümör dokusunun varlığını sürdürdüğü kalan 10 hastaya bakıldığında 8 (%57,1) hastada östrojen reseptörü pozitif, 2 (%14,3) hastada ise negatif olarak saptanmıştır. 7 (%50) hastada progesteron reseptörü pozitif, 3 (%21,4) hastada ise negatif saptanmıştır. 3 (%21,4) hastada C-erb-B2 reseptörü pozitif, 5 (%35,7) hastada negatif ve 2 (%14,3) hastada ise şüpheli pozitif olacak şekilde sonuçlanmıştır. Ki-67 değeri ise 5 (%35,7) hastada %14'ün altında iken, 5 (%35,7) hastada %14'ün üstünde olarak bulunmuştur. (Tablo 14)

NAKT sonrası nihai patoloji raporunda patolojik tam yanıt olan 22 hasta ile tedavi sonrası tümör varlığı devam eden 14 hasta; ER pozitifliği ve ekspresyon yoğunluğu açısından kıyaslandığında neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt alamadığımız hasta grubunda her iki parametre de anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,05$,) . Progesteron reseptörü pozitifliği kıyaslandığında ise her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. ($p>0,05$) C-erb-B2 reseptörlerinin pozitifliği ise NAKT'den patolojik tam yanıt aldığımız grupta daha yüksek bulundu ve iki grup

arasında anlamlı farklılık görüldü. (p<0,05) Ki-67 değerleri kıyaslandığında ise iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. (p>0,05) (Tablo 15)

Hastaların NAKT öncesi, sonrası klinik evrelemeleri ve cerrahi sonrası nihai patoloji raporları ile patolojik evrelemesi TNM sınıflaması kullanılarak yapıldı. TNM sınıflamasında tümör boyutu değerlendirildiğinde NAKT öncesi 11 hasta T1, 23 hasta T2 ve 2 hasta T3 olarak gruplandırılacak şekilde tümör boyutlarına sahipti. NAKT sonrası bütün hastalar radyolojik tam yanıt olduğu için T0 olarak değerlendirildi. Nihai patoloji raporuna göre ise 26 hasta T0, 9 hasta T1 ve 1 hasta T2 olarak değerlendirildi. (Tablo 16)

Aksiller lenf nodu metastaz durumu değerlendirildiğinde ise NAKT öncesi N0 yani aksiller lenf nodu tutulumu bulunmayan hasta sayısı 13 iken, 21 hastanın N1, 2 hastanın da N2 olduğu görüldü. NAKT sonrası ise bu değerler değişti. 33 hasta N0, 2 hasta N1, 1 hasta da N2 olarak sınıflandırıldı. Cerrahi sonrası nihai patoloji raporlarına bakıldığında ise 30 hasta N0, 5 hasta N1, 1 hasta N2 olarak değerlendirildi. (Tablo 17)

Tablo 15: NAKT sonrası tam yanıt olan grup ile tam yanıt olmayan grubun kıyaslanması

	N	NAKT'YE TAM YANIT (N=22)	NAKT'YE TAM YANIT OLMAYAN (N=14)	Test Statistic
YAŞ	36	51.77 (11.90)	52.36 (9.42)	$F_{1,34}$=0.00, P=0.88[1]
TANI : SOL MEME CA	36	10/22	10/14	X21=2.34, P=0.13[2]
MENOPOZAL DURUM	36			X22=0.58, P=0.75[2]
PERİMENOPOZAL		2/22	2/14	
POSTMENOPOZAL		13/22	9/14	
PREMENOPOZAL		7/22	3/14	
MR BOYUT : 2	29	13/17	10/12	X21=0.20, P=0.65[2]
AKSİLLA MET : YOK	36	6/22	2/14	X21=0.83, P=0.36[2]

	N	NAKT'YE TAM YANIT (N=22)	NAKT'YE TAM ıNIT OLMAYAN (N=14)	Test Statistic
AKSİLLA TANI : .İGN	24	11/15	5/9	X21=0.80, P=0.37[2]
ER-POZİTİF	36	11/22	12/14	**X21=4.73, P=0.03[2]**
ER-YÜZDE	36	0.30 (0.36)	0.60 (0.41)	**$F_{1,34}$=7.04, P=0.03[1]**
PR-POZİTİF	36	13/22	11/14	X21=1.46, P=0.23[2]
PR-YÜZDE	36	0.24 (0.31)	0.45 (0.36)	$F_{1,34}$=3.22, P=0.07[1]
CERB B2-POZİTİF	36	17/22	6/14	**X21=4.39, P=0.04[2]**
Kİ-67	36	0.48 (0.20)	0.40 (0.19)	$F_{1,34}$=1.14, P=0.27[1]
MİLLER PAYNE SKORU	36	4.95 (0.21)	3.64 (0.63)	**$F_{1,34}$=216.20, P<0.01[1]**

Tablo 16: NAKT öncesi,sonrası ve nihai cerrahi patolojiye göre hastaların TNM sınıflamasında tümör boyutları

		Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi	Kümülatif Yüzde
NAKT Öncesi	T1	11	%30,6	%30,6
	T2	23	%63,9	%94,4
	T3	2	%5,6	%100
NAKT Sonrası	T0	36	%100	%100
Nihai Cerrahi Patoloji	T0	26	%72,2	%72,2
	T1	9	%25	%97,2
	T2	1	%2,8	%100

Tablo 17: NAKT öncesi,sonrası ve nihai cerrahi patolojiye göre hastaların TNM sınıflamasında lenf nodu metastaz durumları

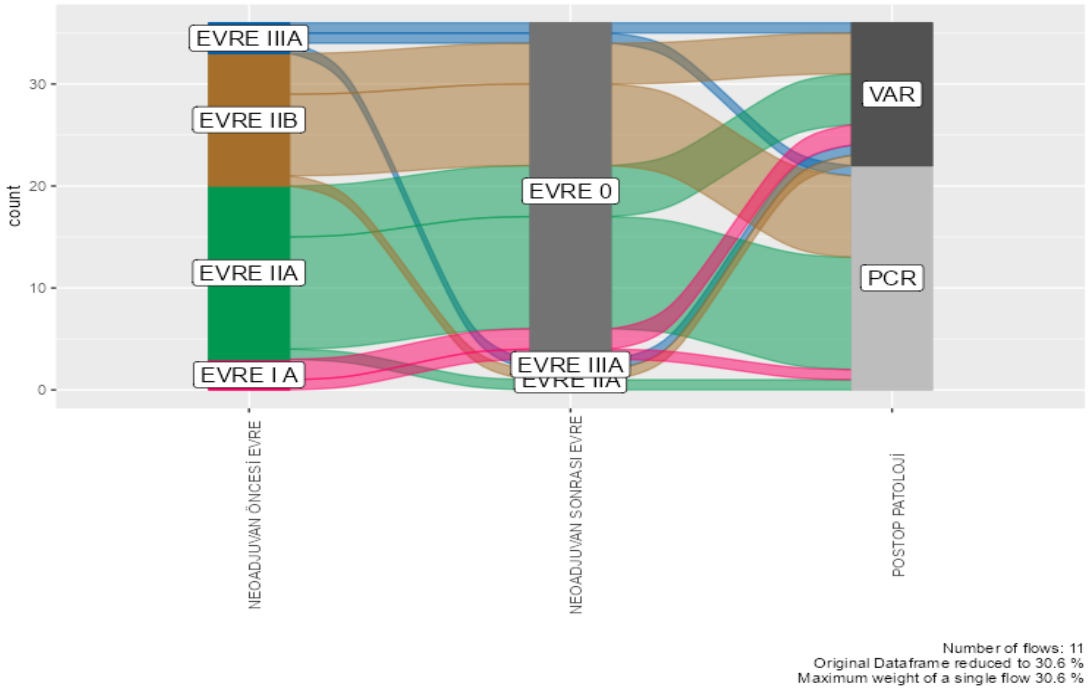
		Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi	Kümülatif Yüzde
NAKT Öncesi	N0	13	%36,1	%36,1
	N1	21	%58,3	%94,4
	N2	2	%5,6	%100
NAKT Sonrası	N0	33	%91,7	%91,7
	N1	2	%5,6	%97,2
	N2	1	%2,8	%100
Nihai Cerrahi Patoloji	N0	30	%83,3	%83,3
	N1	5	%13,9	%97,2
	N2	1	%2,8	%100

NAKT öncesi TNM sınıflamasına göre hastaların evreleri ise 3 hasta Evre IA, 17 hasta Evre IIA, 13 hasta Evre IIB ve 3 hasta Evre IIIA olacak şekilde saptandı. NAKT sonrası 33 hastanın Evre 0, 2 hastanın Evre IIA ve 1 hastanın ise Evre IIIA olduğu görüldü. Nihai cerrahi patoloji raporuna göre ise evrelemede 23 hasta Evre 0, 6 hasta Evre IA, 5 hasta Evre IIA, 1 hasta Evre IIB ve 1 hastanın da Evre IIIA olduğu görüldü. (Tablo 18) (Tablo 19)

Tablo 18: NAKT öncesi,sonrası ve nihai cerrahi patolojiye göre hastaların evreleri

		Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi	Kümülatif Yüzde
NAKT Öncesi	EVRE IA	3	%8,3	%8,3
	EVRE IIA	17	%47,2	%55,5
	EVRE IIB	13	%36,2	%91,7
	EVRE IIIA	3	%8,3	%100
NAKT Sonrası	EVRE 0	33	%91,7	%91,7
	EVRE IIA	2	%5,6	%97,2
	EVRE IIIA	1	%2,8	%100
Nihai Cerrahi Patoloji	EVRE 0	23	%63,9	%63,9
	EVRE IA	6	%16,7	%80,6
	EVRE IIA	5	%13,9	%94,4
	EVRE IIB	1	%2,8	%97,2
	EVRE IIIA	1	%2,8	%100

Tablo 19: NAKT öncesi,sonrası ve nihai cerrahi patoloji raporuna göre hastaların evrelerinin dönemlere göre değişimi



Çalışmamız amacı NAKT sonrası ve ameliyat önceki dönemde aldığımız kor biyopsi ile nihai cerrahi patolojileri kıyaslayarak, kor biyopsinin duyarlılığını, seçiciliğini ve doğrulupunu görmektir. Yapılan analizde NAKT sonrası preoperatif dönemde alınan kor biopsi sonuçlarında 35 hastada rezidü tümör dokusunun yokluğu yani patoloji tam yanıttan bahsederken, sadece 1 hasta rezidü tümör dokusundan bahsetmektedir. Cerrahi sonrası nihai patoloji raporunda ise 22 (%61,1)hastada rezidü tümör dokusu görülmemiş olup patolojik tam yanıttan bahsedilmiştir. Geri kalan 14 (%30,9) hastada ise rezidü tümör dokusu veya malign hücrelerden bahsetmektedir.

Bu sonuca göre NAKT sonrası preoperatif dönemde alınan kor biopsi ile cerrahi sonrası nihai patoloji raporları karşılaştırıldığında 23 (%63,9) hastada kor biyopsi ile nihai patoloji sonucunda uyum görülmekte iken, 13 (%36,1) hastada uyum görülmemiştir.

Tablo 19: NAKT sonrası preoperatif dönemde alınan kor biyopsi ile cerrahi sonrası nihai patoloji raporunun uyumluluğun incelenmesi

		Postop patoloji sonucu							
		Pcr		**Tümör Var**		**Kappa**	**Duyarlılık**	**Seçicilik**	**Doğruluk**
		n	**%**	**n**	**%**				
Preop biopsi sonucu	Pcr	22	100,0	13	92,9	0,086	1,000	0,629	0,639
	Tümör Var	0	0,0	1	7,1				

Yapılan incelemede çalışmamızda NAKT sonrası preoperatif dönemdeki alınan kor biyopsi ile cerrahi sonrası nihai patoloji sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir uyum tespit edilmemiştir. (kappa: 0,086, p: 0,206) Ayrıca yapılan kor biyopsi işleminin duyarlılığı %100, seçiciliği %62,9, doğruluğu %63,9 ve yanlış negatiflik oranı %37,1 olarak ölçülmüştür. (Tablo 19)

NAKT sonrası preoperatif dönemdeki alınan kor biyopsi ile cerrahi sonrası nihai patoloji sonucu 23 uyumlu hasta ile 13 uyumsuz hastayı evrelemeye göre kıyasladığımızda neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası evreler arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05) (Tablo 20)

Tablo 20: NAKT sonrası preoperatif dönemde alınan kor biyopsi ile cerrahi sonrası nihai patoloji raporunun uyumlu olan hasta grubu ile uyumlu olmayan hasta grubunun evrelerine göre karşılaştırılması

		Doğru		Yanlış		Ki kare	p
		n	%	n	%		
Neoadjuvan öncesi evre	Evre 1	2	8,7	1	7,7	0,745	0,689
	Evre 2	12	52,2	5	38,5		
	Evre 3	9	39,1	7	53,8		
Neoadjuvan sonrası evre	Evre 0	22	95,7	11	84,6	2,047	0,359
	Evre 2	1	4,3	1	7,7		
	Evre 3	0	0,0	1	7,7		

NAKT sonrası preoperatif dönemdeki alınan kor biyopsi ile cerrahi sonrası nihai patoloji sonucu 23 uyumlu hasta ile 13 uyumsuz hastayı meme kanseri reseptörleri açısından kıyasladığımızda ise; yapılan istatiksel analizde Cerb-B2, Progesteron reseptörü ve Ki-67 değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. (p>0,05) Ancak uyumsuz hasta grubunda ER yoğunluğu ile uyumlu hasta grubundaki ER yoğunluğu arasında, uyumsuz hastalarda daha fazla olmak üzere anlamlı farklılık mevcuttur.

Tablo 21: NAKT sonrası preoperatif dönemde alınan kor biyopsi ile cerrahi sonrası nihai patoloji raporunun uyumlu olan hasta grubu ile uyumlu olmayan hasta grubunun tümör özelliklerinin karşılaştırılması.

		Doğru		Yanlış		Ki kare	p
		n	%	n	%		
CERB B2	negatif	5	21,7	5	38,5	3,052	0,217
	pozitif	17	73,9	6	46,2		
	Şüpheli pozitif	1	4,3	2	15,4		

	ort±ss	Medyan (min-maks)	ort±ss	Medyan (min-maks)	MWU	p
ER	32,61±37,68	0 (0-100)	57,69±41,66	80 (0-95)	-2,075	**0,038***
PR	26,43±33,24	5 (0-90)	41,31±34,58	40 (0-80)	-1,194	0,233
Kİ-67	47,96±19,71	40 (15-95)	39,62±19,41	40 (10-80)	-1,212	0,239

Uyumlu hasta grubu ile uyumsuz hasta grubu demografik veriler ve tümör boyutları açısındanda karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir. (p>0,05)

5. TARTIŞMA

Meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi ile amaçlanan ; radyolojik ve patolojik olarak tümör dokusunu küçültmek, hastalığın evresini düşürmek ve cerrahi işlemin minimal invaziv şekilde yapılabilmesine olanak sağlamaktır. Son dönemde kanser özelliklerine spesifik verilen neoadjuvan kemoterapi tedavileri beklenen sonucun daha iyisini bize vermeye başlamıştır. NAKT sayesinde artık tümör dokusunun tamamen ortadan kalktığı radyolojik ve patolojik tam yanıt halini görebilmekteyiz.

Bu çalışmanın amacı da radyolojik olarak NAKT'ye tümörün tam yanıt vermesi durumunda bu bulgunun fizik muayene ile de desteklenmesi ve alınacak kor biyopsi ile nihai patolojinin kıyaslanıp kor biyopsinin yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olmasıyla gelecekte hastalara yalnızca kor biyopsi yapılarak ameliyatsız takibin mümkün olabileceği fikrini sunmaktır.

Çalışmamızda nihai cerrahi patoloji raporuna göre 22 hasta patolojik tam yanıt olarak raporlanmışken 14 hastada rezidü tümör dokusu mevcuttur. Meme kanserli hastaların tümör dokularının NAKT'ye verdiği yanıt Miller Payne skoru ile değerlendirilmiştir. Tam yanıt olarak değerlendirilen hastalar ile rezidü tümör dokusu olan hastaları 2 grup şeklinde ayırıp immünohistokimyasal değerleri açısından karşılaştırdığımızda patoloji piyesinde rezidü tümör dokusu olan hastaların ER pozitifliği diğer hastalara oranla daha fazlaydı ve aralarında istatiksel olarak anlamlı farklılık mevcut idi. C-erb-B2 pozitifliği ise patoloji piyesinde tam yanıt olarak değerlendirilen hastalarda daha fazla olduğu görüldü ve istatiksel olarak anlamlı farkın mevcut olduğu görüldü.

Literatürde Her-2 amplifikasyonu olan hastalarda NAKT'ye patolojik tam yanıt görülme olasılığının artmasından bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda da Cerb-B2 pozitifliği olan hastalarda daha fazla patolojik tam yanıt görülmüştür ve literatür ile uyumludur. (77, 78) Aynı şekilde ER reseptör pozitifliğinin, rezidü tümör dokusu veya malign hücrelere sahip olan hastalarda daha fazla olduğu

görüldü. Literatürde de NAKT alan meme kanserli hastarlarda zayıf hormon reseptör pozitifliği görüldüğü takdirde ve hormon negatifliğinin daha iyi neoadjuvan kemoterapi tedavisi sonucu vereceğinden bahsedilmiştir. ER reseptör üzerinden yapılan analizimiz literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda NAKT tedavisi sonrası preoperatif dönemde alınan kor biyopsi ile cerrahi sonrası nihai patoloji kıyaslandığında, kor biyopsinin duyarlılığı, seçiciliği, yanlış negatiflik değeri ve doğruluğu tarafımızca değerlendirilmiştir. Çalışmamıza göre kor biyopsinin duyarlılık oranı %100 gözüksede, seçicilik %62,9, doğruluk %63,9 ve yanlış negatiflik oranı %37,1 olarak hesaplanmıştır. Duyarlılık oranın bu kadar yüksekliği kor biyopsinin yakaladığı rezidü tümör dokusunda kaynaklansada, hasta sayımız net bir değer verme konusunda yetersiz olduğunu düşünmekteyiz.

Hariharan ve ark. benzer protokolle yaptıkları çalışmada, kor biyopsinin rezidüel tümörü olan 38 kadından 16'sında yanlış negatiflik verdiğini bildirdi ve böylece kor biyopsi materyali ile nihai patolojiyi kıyasladıklarında %42'lik yanlış negatiflik verebileceğinden bahsettiler. Yaptıkları çalışma ile kor biyopsinin güvenilirliği hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamışlardır. (79),

Loevezijn ve ark. yaptıkları MICRA çalışmasında, kor biyopsi %37 oranında yanlış negatiflik göstermiş olup özellikle yanlış negatifliğin hormon reseptörleri negatif olan ve daha küçük tümör boyutlarına sahip hastalarda oransal olarak daha fazla olduğundan bahsetmektedir. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı ise neoadjuvan tedaviye kısmi yanıt gösteren hastaların da çalışmaya dahil edilmesi olmuştur. Bizim çalışmamızda sadece radyolojik tam yanıt olan hastalar çalışma grubumuza dahil edilmiştir. MICRA çalışması ile kor biyopsi ile cerrahisiz hasta takibinin yeterli olmadığını, hala meme cerrahisinin ihmal edilemeyeceğini bildirmişlerdir. (80)

Bazı çalışmalar ise kor biyopsi yerine görüntü yardımlı vakum biyopsi yöntemini tüm meme kanseri sebebiyle neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda

preoperatif dönemde denemiştir. Çok merkezli yapılan bu çalışmada; meme kanseri tanılı , NAKT almış 166 hastadan görüntü yardımlı biyopsi alınarak biyopsinin yanlış negatiflik oranını %18,7 olarak bildirmiştir. Yine bu çalışmada sadece görüntü yardımlı vakum biyopsi yapılan hastalar için ayrı bir alt grup oluşturulmuştur. Bu alt gruba NAKT sonrası 2 cm'den büyük tümörü olan hastalar dahil edilmiş olup görüntü yardımlı vakum biyopsi 6 kezden fazla yapıldığı taktirde yanlış negatiflik oranını %3,2 olarak ölçmüşlerdir. Bu yöntemle yapılan takipte cerrahisiz izlem yapılabileceğinden bahsedilmiştir. (81)

Çalışmamız, Kor biyopsi ile yeterli güvenilirliği yakaladığımız taktirde meme kanserli hastaları NAKT sonrası kor biyopsi ile takip edildiği durumda cerrahisiz izlem olabileceğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışmamızdaki yanlış negatiflik oranının yüksekliği literatür ile benzerlik göstermektedir. Tarafımızca bu konu irdelendiğinde çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması, biyopsi yönteminin ve kullanılan materyalin özelliği, biyopsiyi alacak olan hekimin deneyimi, hastanın biyopsi alınırken işeleme karşı toleransı gibi bazı etmenlerin bu biyopsi güvenilirliğini değiştirebileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

Bu çalışmanın örneklem büyüklüğünü daha fazla arttırarak biyopsi güvenirliliğini etkileyecek etkenleri minimalize ederek daha farklı sonuçlar çıkabileceğini düşünüyoruz. Teknoloji geliştikçe, biyopsinin yapılmasını sağlayacak materyallerde gelişmeler yaşanacak olup, gelecekte NAKT tedavisi almış meme kanserli radyolojik tam yanıtlı hastarda biyopsi ile cerrahisiz izlemin yapılabileceğini öngörmekteyiz. Lakin meme kanseri tedavisinde cerrahinin önemli bir pay sahibi olduğunu ve kolaylık terk etmenin mümkün olmayacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249.
2. Deniz EB. Kanser Epidemiyolojisi. *Turkey Health Literacy Journal* 2022;3(2):102–111.
3. The Edwin Smith Surgical Papyrus, Volume 1: Hieroglyphic Transliteration, Translation, and Commentary | Institute for the Study of Ancient Cultures.
4. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, et al., eds. *Schwartz's principles of surgery*. Eleventh edition. New York: McGraw-Hill; 2019.
5. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS. 1 - History of the Therapy of Breast Cancer. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, eds. *The Breast (Fifth Edition)*. Elsevier; 2018:1-19.e3.
6. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20(5):497–555.
7. Moore CH. On the Influence of Inadequate Operations on the Theory of Cancer. *Med Chir Trans* 1867;50:245–280.
8. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2(1):7–13.
9. Patey DH. A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. *Br J Cancer* 1967;21(2):260–269.
10. Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber A, et al. Findings from NSABP Protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer* 1980;46(1):1–13.
11. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher ER. Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer* 1981;48(8):1863–1872.
12. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992;8(3):161–166.
13. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. *Cancer J* 2015;21(1):3–6.
14. Skandalakis JE. Embryology and Anatomy of the Breast. In: Shiffman MA, ed. *Breast Augmentation: Principles and Practice*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009:3–24.
15. Lopez ME, Olutoye OO. Breast Embryology, Anatomy, and Physiology. In: Ledbetter DJ, Johnson PRV, eds. *Endocrine Surgery in Children*.

Berlin, Heidelberg: Springer; 2018:365–376.

16. Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter's essential histology: with correlated histopathology*. Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.; 2021. [https://www.clinicalkey.com.au/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20180016448]. 9.7.2024 tarihinde erişilmiştir.

17. Gartner LP. *Textbook of histology*. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.

18. Brennan PA, Standring S, Wiseman S. *Gray's Surgical Anatomy: Gray's Surgical Anatomy*. Elsevier Health Sciences; 2019.

19. Standring S, ed. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. Forty-first edition. Philadelphia: Elsevier Limited; 2016. [https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20110053139]. 10.7.2024 tarihinde erişilmiştir.

20. *Bland and Copeland's The Breast*.; 2023. [https://shop.elsevier.com/books/bland-and-copelands-the-breast/bland/978-0-323-83365-3]. 10.7.2024 tarihinde erişilmiştir.

21. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 14th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.

22. Breast cancer. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer]. 11.7.2024 tarihinde erişilmiştir.

23. Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer? [https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html]. 11.7.2024 tarihinde erişilmiştir.

24. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 20th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2017.

25. Buchbinder SS, Leichter IS, Lederman RB, Novak B, Bamberger PN, Coopersmith H, et al. Can the Size of Microcalcifications Predict Malignancy of Clusters at Mammography? *Academic Radiology* 2002;9(1):18–25.

26. Robertson C, Arcot Ragupathy SK, Boachie C, Dixon JM, Fraser C, Hernández R, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of different surveillance mammography regimens after the treatment for primary breast cancer: systematic reviews registry database analyses and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(34):v–vi, 1–322.

27. Brem RF, Lenihan MJ, Lieberman J, Torrente J. Screening Breast Ultrasound: Past, Present, and Future. *American Journal of Roentgenology* 2015;204(2):234–240.

28. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001;220(1):13–30.

29. Koçak FÜ. Meme kitlelerinin Konvansiyonel MRG ve Difüzyon MRG ile değerlendirilmesi. 2010. [https://hdl.handle.net/20.500.12395/6658]. 13.7.2024 tarihinde erişilmiştir.

30. Morris EA. Review of breast MRI: Indications and limitations. *Seminars in Roentgenology* 2001;36(3):226–237.

31. Wahl RL. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. *Seminars in Roentgenology* 2001;36(3):250–260.

32. Liu Q, Wang C, Li P, Liu J, Huang G, Song S. The Role of (18)F-FDG PET/CT and MRI in Assessing Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review

and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2016;2016:3746232.

33. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(1):1–10.

34. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. VARIOUS TYPES AND MANAGEMENT OF BREAST CANCER: AN OVERVIEW. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* 2010;1(2):109.

35. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2019;17(5.5):552–555.

36. Lanitis S, Lainas S, Sekadakis D, Ntalaperas K, Samaras V, Kotteas E. Update in Invasive Lobular Carcinoma. Is it different than other breast cancer types? *European Journal of Surgical Oncology* 2024;50(2). doi:10.1016/j.ejso.2023.107521.

37. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *The Breast* 2020;49:87–92.

38. Tay TKY, Tan PH. Papillary neoplasms of the breast-reviewing the spectrum. *Mod Pathol* 2021;34(6):1044–1061.

39. 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):747–752.

40. Cadoo KA, Traina TA, King TA. Advances in molecular and clinical subtyping of breast cancer and their implications for therapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2013;22(4):823–840.

41. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(7):1783–1785.

42. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin* 2018;11(1):123–145.

43. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16(2):441–452.

44. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2016;23(12):3801–3810.

45. Kayali M, Jaoude JA, Ramia P, Assi H, Geara F, Poortmans P, et al. Post-lumpectomy radiation therapy boost in breast cancer patients: evidence revisited. *Ecancermedicalscience* 2021;15:1194.

46. 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):2382–2387.

47. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol* 2017;3(4):549–555.

48. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer.

Ann Surg Oncol 2021;28(4):2111–2119.

49. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3(3):CD011276.

50. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Primary Surgery with Systemic Therapy in Patients with de Novo Stage IV Breast Cancer: 10-year Follow-up; Protocol MF07-01 Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Surgeons* 2021;233(6):742-751.e5.

51. Giacalone PL, Rathat G, Daures JP, Benos P, Azria D, Rouleau C. New concept for immediate breast reconstruction for invasive cancers: feasibility, oncological safety and esthetic outcome of post-neoadjuvant therapy immediate breast reconstruction versus delayed breast reconstruction: a prospective pilot study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(2):439–451.

52. Zurrida S, Veronesi U. Milestones in breast cancer treatment. *Breast J* 2015;21(1):3–12.

53. Tang SS-K, Kaptanis S, Haddow JB, Mondani G, Elsberger B, Tasoulis MK, et al. Current margin practice and effect on re-excision rates following the publication of the SSO-ASTRO consensus and ABS consensus guidelines: a national prospective study of 2858 women undergoing breast-conserving therapy in the UK and Ireland. *Eur J Cancer* 2017;84:315–324.

54. Chinese Association of Breast Surgery. [A consensus statement on the breast-conserving surgery of early-stage breast cancer (2019)]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2019;57(2):81–84.

55. Nijenhuis MV, Rutgers EJT. Who should not undergo breast conservation? *Breast* 2013;22 Suppl 2:S110-114.

56. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569–575.

57. Qiu S-Q, Zhang G-J, Jansen L, de Vries J, Schröder CP, de Vries EGE, et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;123:83–94.

58. Simons JM, Maaskant-Braat AJG, Luiten EJT, Leidenius MHK, van Nijnatten TJA, Boelens PG, et al. Patterns of axillary staging and management in clinically node positive breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy: Results of a survey amongst breast cancer specialists. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(1):53–58.

59. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(3):426–432; discussion 432-433.

60. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(16):1816–1837.

61. Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, Elias A, Kalinsky K, McShane LM, et al. Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(27):3205–3221.

62. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30(32):3960–3966.

63. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer J-U, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108–5116.

64. Suman VJ, Ellis MJ, Ma CX. The ALTERNATE trial: assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2- invasive breast cancer. *Chin Clin Oncol* 2015;4(3):34.

65. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771–784.

66. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(7):527–537.

67. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805–816.

68. Lazzeroni M, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Serrano D, Boni L, Buttiron Webber T, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Recurrence in Breast Noninvasive Neoplasia: A 10-Year Follow-Up of TAM-01 Study. *J Clin Oncol* 2023;41(17):3116–3121.

69. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol* 2022;23(3):382–392.

70. Mamounas EP, Bandos H, Rastogi P, Zhang Y, Treuner K, Lucas PC, et al. Breast Cancer Index and Prediction of Extended Aromatase Inhibitor Therapy Benefit in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer from the NRG Oncology/NSABP B-42 Trial. *Clin Cancer Res* 2024;30(9):1984–1991.

71. Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *Cardiol Clin* 2019;37(4):407–418.

72. Chen L, Zhou W, Hu X, Yi M, Ye C, Yao G. Short-duration versus 1-year adjuvant trastuzumab in early HER2 positive breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2019;75:12–19.

73. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9897):1021–1028.

74. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75)

followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1317–1325.

75. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707–1716.

76. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383(9935):2127–2135.

77. Gonullu B, Angeli E, Pamoukdjian F, Bousquet G. HER2 Amplification Level Predicts Pathological Complete Response in the Neoadjuvant Setting of HER2-Overexpressing Breast Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24(4):3590.

78. Greenwell K, Hussain L, Lee D, Bramlage M, Bills G, Mehta A, et al. Complete pathologic response rate to neoadjuvant chemotherapy increases with increasing HER2/CEP17 ratio in HER2 overexpressing breast cancer: analysis of the National Cancer Database (NCDB). *Breast Cancer Res Treat* 2020;181(2):249–254.

79. Hariharan N, Rao TS, Rajappa S, Naidu C, Raju K, Koppula V, et al. Accuracy of Tumor Bed Biopsy for Predicting Pathologic Complete Response After Chemotherapy Among Women With Breast Cancer: Complete Responders in the Breast Study. *JCO Glob Oncol* 2023;(9):e2300014.

80. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, Loo CE, Winter-Warnars GAO, Wiersma T, et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2021;28(6):3243–3253.

81. Tasoulis MK, Lee H-B, Yang W, Pope R, Krishnamurthy S, Kim S-Y, et al. Accuracy of Post-Neoadjuvant Chemotherapy Image-Guided Breast Biopsy to Predict Residual Cancer. *JAMA Surg* 2020;155(12):e204103.

8. EKLER

EK. 1: ÖZGEÇMİŞ

EK. 2: ETİK KURUL KARARI

EK. 3: TEZ ONAY FORMU