



T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRÜ: Doç. Dr. Orhan ÜNAL

MEME KANSERLİ HASTALARDA

MEME KORUYUCU CERRAHİ VE MODİFİYE RADİKAL MASTEKTOMİ ;

YAŞAM KALİTESİNE YÖNELİK PROSPEKTİF BİR ANALİZ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ayla AŞIK

Tez Danışmanı:

Op. Dr. Metin KEMENT

İSTANBUL – 2008

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında çok değerli katkılarını esirgemeyen 1. Genel Cerrahi Klinik Şefi değerli hocam Doç. Dr. Mustafa ÖNCEL' e, uzmanlık eğitimim boyunca kliniklerinde çalışarak bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Doç. Dr. Orhan ÜNAL' a, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Doç. Dr. Cem Turan'a, pediatri rotasyonum esnasında hem Aile Hekimliği koordinatörümüz hem de 1. Çocuk Hastalıkları Klinik Şefi olan Prof. Dr. Ayça VİTRİNEL' e , 2. Çocuk Hastalıkları Klinik Şefi Doç. Dr. Gülnur TOKUÇ' a , 1. Dahiliye Klinik Şefi Uz.Dr. Ali YAYLA' ya, Haydarpaşa Numune Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi Uz.Dr. Mecit ÇALIŞKAN' a şükranlarımı sunarım.

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimimde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet SARGIN , Doç. Dr. Ekrem ORBAY , Uz.Dr. İsmet TAMER ve Uz.Dr. Reşat DABAK' a içtenlikle teşekkür ederim.

Askerde olmasına rağmen tezime sonsuz desteğini sürdüren tez danışmanım Op. Dr. Metin KEMENT'E en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığın zor şartlarında sıkıntılarımızı ve dostluğumuzu paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, servis hemşireleri ve diğer sağlık personellerine teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olup varlıklarıyla güç bulduğum aileme; annem, babam , ablam ve kız kardeşime, ayrıca Yusuf, Gizem ve Beril'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Ayla Aşık

İstanbul-2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
ÖZET.....	4
GENEL BİLGİLER.....	5
1.Tarihçe	5
2. Memenin Anatomisi	6
3. Memenin Fizyolojisi	17
4. Meme Kanserinin Evrelendirilmesi	22
5. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	28
MATERYAL ve METOD	38
BULGULAR	39
TARTIŞMA.....	44
SONUÇLAR.....	48
KAYNAKLAR.....	49

ÖZET

Bu çalışmada meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanan hastalar ile modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulanan hastaların postoperatif yaşam kalitelerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2005 ile Ocak 2008 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile opere edilen hastalar retrospektif olarak dahil edilmişlerdir. Birinci grupta modifiye radikal mastektomi ile tedavi edilen hastalara (Grup MRM), ikinci grupta ise meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastalara (Grup MKC) yer verilmiştir. Her iki gruptaki hastalara postoperatif yaşam kalitelerini değerlendirmek amacıyla MOS SF-36 formu telefon aracılığı ile uygulanmıştır.

Tüm MOS SF-36 skalalarında MKC Grubu'nun ortalama değerlerinin MRM Grubu'ndan daha iyi olduğu ve sekiz skaladan altısında (TV, F hariç) aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Bu değerlendirmeler ışığında çalışmamızda meme kanseri sebebiyle meme koruyucu cerrahi uygulanan hastaların yaşam kalitelerinin modifiye radikal mastektomi uygulanan hastalardan daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE:

Meme muayene ederken göz ve elle ulaşılması en kolay organlardan biri olduğundan bu organda ortaya çıkan patolojik değişiklikler ilk çağlardan beri insanların ve hekimlerin dikkatini çekmiş dolayısıyla da önemli gözlemlerin yapılmasını sağlamıştır.

Meme hastalıkları ile ilgili ilk yazılı kayıtlara eski Mısırda rastlanmıştır. Teb şehrinde 1862 yılında Edin Smith tarafından bulunup okunan bu papiruslar, M.Ö. 3000 yıllarına aittir. 48 vaka içeren bu papiruslarda abse, travma, infekte yaralar ve tümör hakkında bilgiler yer almaktadır. Vakalardan 8'i tümörü düşündürmektedir. Bu vakalar sert, dokunulduğunda soğuk, sıvı içermeyen bu nedenle abse ve inflamasyonlardan ayrılanlar olarak tarif edilmiş, tedavi olanağının da bulunmadığı belirtilmiştir.Yalnız bir hastada yanan bir odunla koterizasyon denenmiştir.Daha sonra M.Ö. 1500 yılına ait Eber papiruslarında ise meme kanserine ait herhangi bir kayıta rastlanmamıştır.Hamurabi ' nin; hastasının ölümüne sebep olan doktorun da öldürülmesini kabul eden kanunu; Hipokrat'ın ise diğer kanserler gibi meme kanserlerinin de cerrahiden yarar görmez tavsiyesi, hekimleri meme kanseri ile uğraşmaktan bir süre alıkoymuştur.

İlk kez İskenderiyeli Leonides M.S.100. yıllarda birbirini izleyen kesi ve koterizasyon yaparak sağlam meme dokusu ile tümörü çıkarmıştır. Ebu Kasım (10.yy), Mondeville (13.yy) ve Lanfranc, Leonides'in tekniğini geliştirmişlerdir (7).

16.ve 17. yy'da önce Fabry sıkıştırarak meme amputasyonu yapan bir alet geliştirmiş daha sonra Arceo ilk kez memenin cerrahi yolla çıkarıldığı mastektomi ameliyatını tarif etmiş; Cabrol buna büyük pektoral kasın çıkarılmasını eklemiştir. Kısa bir süre sonra ise Severinus koltuk altı diseksiyonunu eklemiştir (6).

1894 yılında hem Halsted hem de Mayer; günümüzde bile uygulanan radikal mastektomiye tarif etmişlerdir. Daha sonra, bir yandan çıkarılan kısımlar genişletilirken (geniş radikal mastektomi) diğer yanda modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi gibi sınırlı amputasyonlar yapılmaya başlanmıştır.

İlk uygulamaları 1940'lı yıllarda başlayan ve ameliyattan sonra memenin ışınlanmasını gerektiren meme koruyucu ameliyatlarda o zamanki ışınlama tekniğinin komplikasyonları sonucu yaygın kullanım alanı bulamadı.

Günümüzde Co 60 ve lineer akselatör gibi mega voltaj ünitelerinin kullanım alanına geçmesi ile meme koruyucu ameliyatlarda yaygın olarak uygulanmaya başlandı (6,7). Meme hastalıkları ile ilgili çalışmalar bu tarihsel sürecin bilimi getirdiği günümüz tıbbında da durmaksızın sürmekte; giderek memeyi koruma, sınırlı rezeksiyon ve aksiller küreaj, meme rekonstrüksiyonlarının aynı seansta uygulanması gibi modern görüşler yaygınlaşmaktadır.

MEMENİN ANATOMİSİ

Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (8). Memeler 2. ile 7. Kaburgalar arasında yer alırlar. İçte sternumun kenarından dışta ön ve yan orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar.

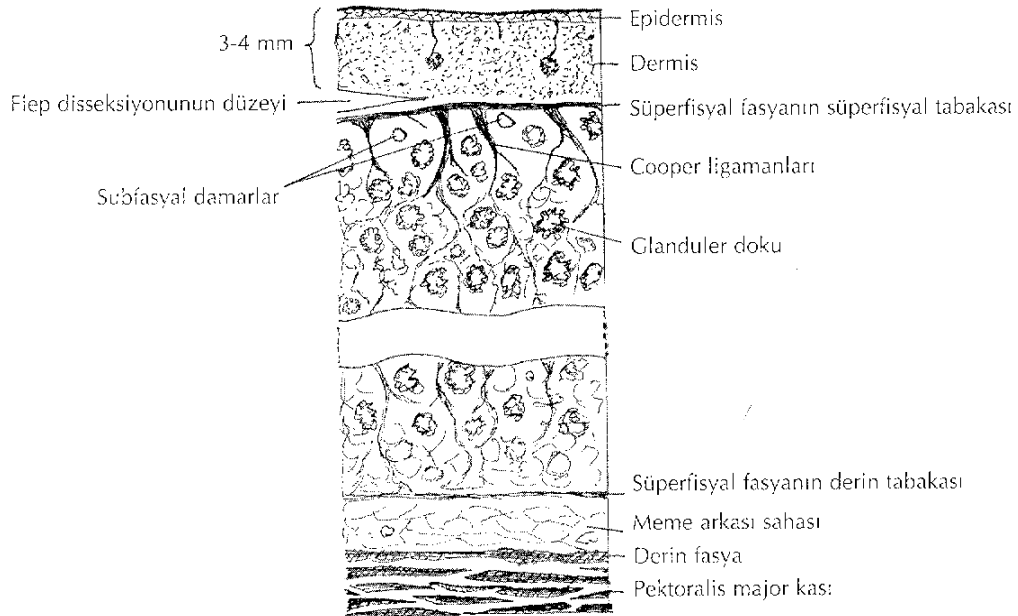
Memenin üst-dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler eleman içerdiği için bu kadranda selim ve habis meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru bir uzantısı vardır.Buna “Spence'nin aksiller kuyruğu” denilir.Bu yapı derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır.Memede oluşan tüm fizyolojik olaylar koltuk altı kuyruğunda da kendini gösterir.

Memenin yukarı aşağı çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı 5-7 cm.dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gram, laktasyonda ise 400-500 gram kadardır (8). Memenin çapları ve sınırları kadından kadına değişebileceği gibi aynı

kadında da gebelik, emzirme, şişmanlama, zayıflama ve yaşlılık nedeniyle farklılık gösterebilir.

Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdiğinden rengi koyudur. Rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (9).

Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri vardır. Kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri, ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur. Montgomery bezleri areolada küçük kabartılar halinde görülürler. Meme glandı, aksillaya doğru uzanan kısmı hariç yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur. (Şekil 1)

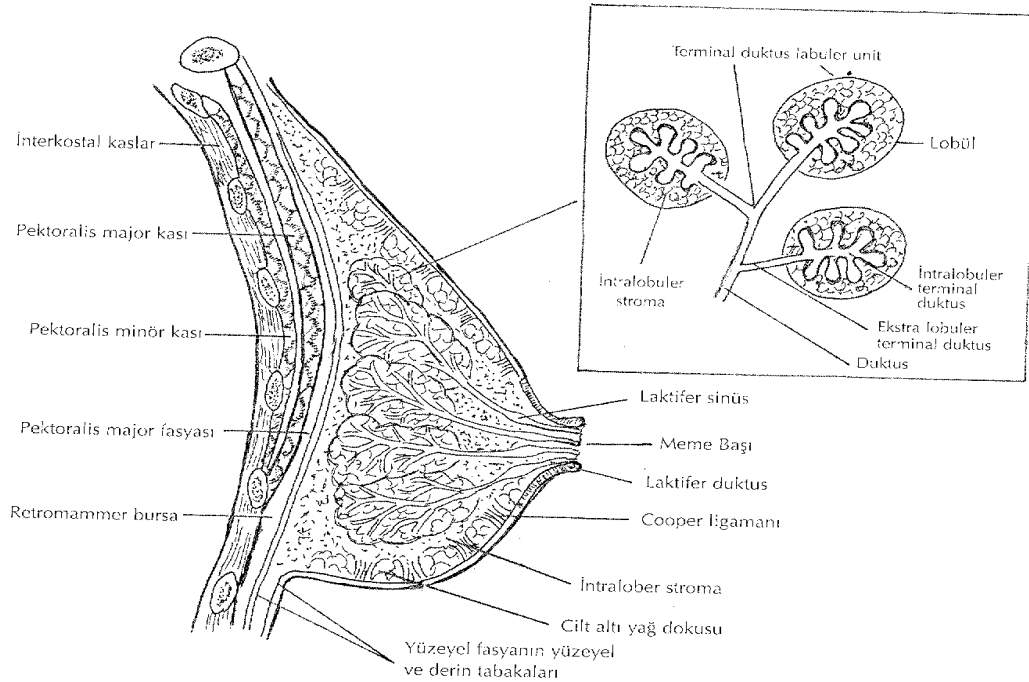


Şekil 1: Meme Dokusunun Tabakaları

Memede meme dokusundan çevreye doğru uzanan diş gibi fibröz çıkıntılar mevcuttur. İlk defa Sir Ast ley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasial septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmişlerdir (10). Bu ligamanlar yüzeyde; yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derinde de yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır (11).

Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısıalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir.

Gelişmiş meme; sinüsler, duktuslar, ve stromal elemanlardan oluşmuştur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. İçleri küboid veya silendirik epitel ile döşelidir. Dışı ise bağ dokusu, kan ve lenf damarları ile sarıdır. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüsler de lobları oluşturur. Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur (8,9,12,13). Her lob da 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme 8 lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Genç kadınlarda sayıları fazla ve büyük görünümündedirler. Menapozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca birkaç asini içeren küçük üniteler şekline dönüşürler. Memede süt kanalları sistemi asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar. (Şekil 2)



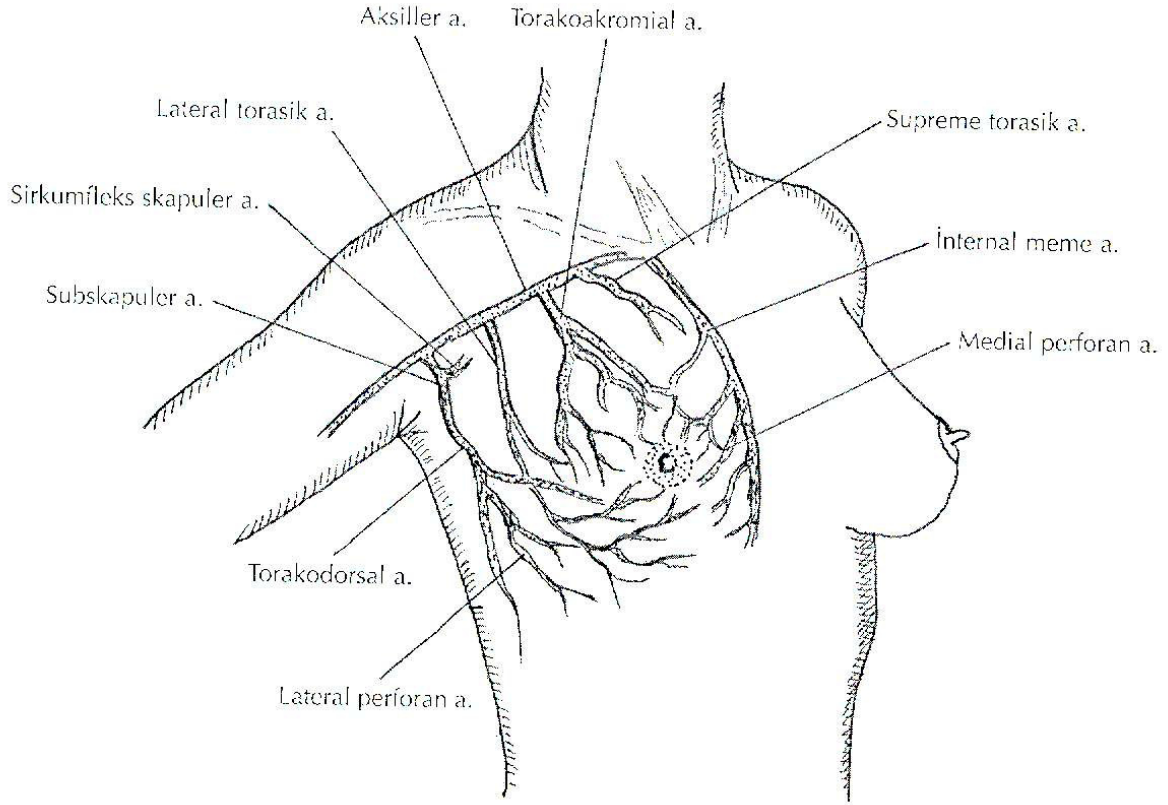
Şekil 2: Memede Süt Kanalları Sistemi

Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır (14). Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşılarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar. Aktif olmayan bir memede ampulla dökülmüş epitel hücrelerinin artıklarıyla doludur ve bunlar duktus ağızlarını bir tıkaç gibi kapatırlar. Her bir 9 lobu drene eden laktifer duktusların çapı 2-4 mm. ve subareolar bölgedeki laktifer sinüslerin çapı da 5-8 mm.dir (13).

Memenin Arterleri:

Meme kanlanması iyi olan ve bir çok kaynaktan beslenen bir organdır. Memenin arteriel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları şunlardır (8,11,15):

- 1.İnternal mamarian arterin ön perforan dalları
- 2.Lateral torasik arter (Eksternal meme arteri)
- 3.Torako akromial arterin pektoral dalı
- 4.En üst torasik arter (Supreme torasik arter)
- 5.Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
- 6.Subskapuler arter
- 7.Torakodorsal arter. (Şekil 3)



Şekil 3: Memenin Arteriel Dolaşımı

Memenin yaklaşık %60'ı (özellikle medial ve santral kısımları) internal mamarian arterin ön perforan dalları ile beslenir (12). Subklavian arterin bir yan dalı olan internal mamarian arterin 1.,2.,3., ve 4. ön perforan dalları sternumun kenarı yakınında bulundukları interkostal aralıkların düzeyinde göğüs duvarını delerler ve pektoralis major kasını geçerek meme glandının iç kenarına ulaşırlar.

Memenin yaklaşık % 30'u özellikle üst ve dış kadrantlar lateral torasik arterden kan alır (12). Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar ve memenin lateral kısmına ulaşır. Torakoakromial arterin pektoral dalları da memenin kanlanmasında rol oynar. Torakoakromial arter pektoralis minörün üst kenarı hizasında aksiller arterden çıkar. Aksiller arterin en üst torasik dalı (supreme torasik arter) genellikle göğüs duvarının kanını verir, ancak memeye giden dalları da mevcuttur. Posterior interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memeye kan verirler.

Subskapuler arter ; aksiller arterin en büyük dalıdır. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerlerken torakodorsal arter adını alır. Bu arter latissimus dorsi ve serratus kaslarını besler. Mastektomi esnasında bu arteriel dallarda ve onlara eşlik eden venlerde bir kanama olursa bunun kontrol edilmesi çok zor olacaktır. Bundan dolayı bu bölgeye “kanlı köşe” ismi verilmiştir. Torakodorsal arter memenin kanlanmasıda önemli bir rol oynamaz ; ancak sıklıkla metastaz içeren santral ve skapular lenf nodülleri ile çok yakın ilişkileri olduğundan aksiller diseksiyon sırasında bu artere dikkat edilmelidir.

Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin de yolculuğunu dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler (11,13).

Buna göre:

- 1.İnternal mamarian ven → İnnominate ven → V.C.S (Vena Cava Sup.) → Akciğer Kapiller Ağı
- 2.Aksiller ven → İnnominate ven → V.C.S. → Akciğer kapiller ağı
- 3.İnterkostal venler → Azygos venleri → V.C.S. → Akciğer Kapiller Ağı
- 4.İnterkostal venler → Vertebral venöz pleksuslar → Vertebra metastazları (16)

Batson teorisine göre kaydedilen bu son ilişki sonucunda; içinde kapakçık olmayan sistemde basıncın da düşük olması nedeniyle retrograd kan akımı kolayca oluşur. Böylece meme kanserindeki metastatik elemanlar vertebralarda retrograd olarak metastaza neden olabilirler.

Memenin Sinirleri:

Memenin duyuşal innervasyonu başlıca 2.,3.,4.,5.,ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır(13,17). Aksiller diseksiyon sırasında genelde skapuler ve santral lenf nodlarından geçerek yol aldığı için korunması pek mümkün olmayan torakodorsal sinirin esasen

kesilmesinin de pek fazla sakıncası yoktur. Özellikle dikkat edilecek sinir ise serratus anterior kasını innerve eden nervus torasikus longus'tur(Bell siniri). Aksiller diseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi serratus anterior'un felcine ve "skapula alata " durumunun ortaya çıkmasına neden olur (11).

Memenin Lenfatik Sistemi:

İki grup altında incelenebilir:

- 1.Yüzeyel lenfatikler (Deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)

Memenin Yüzeyel Lenfatikleri:

Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Meme embriyolojik olarak ektodermden köken alır. Bundan dolayı lenfatik yapısı diğer bölgelerdeki deri eklerinininkine uymaktadır. Bu bölgede başlıca iki adet lenf ağı bulunmaktadır:

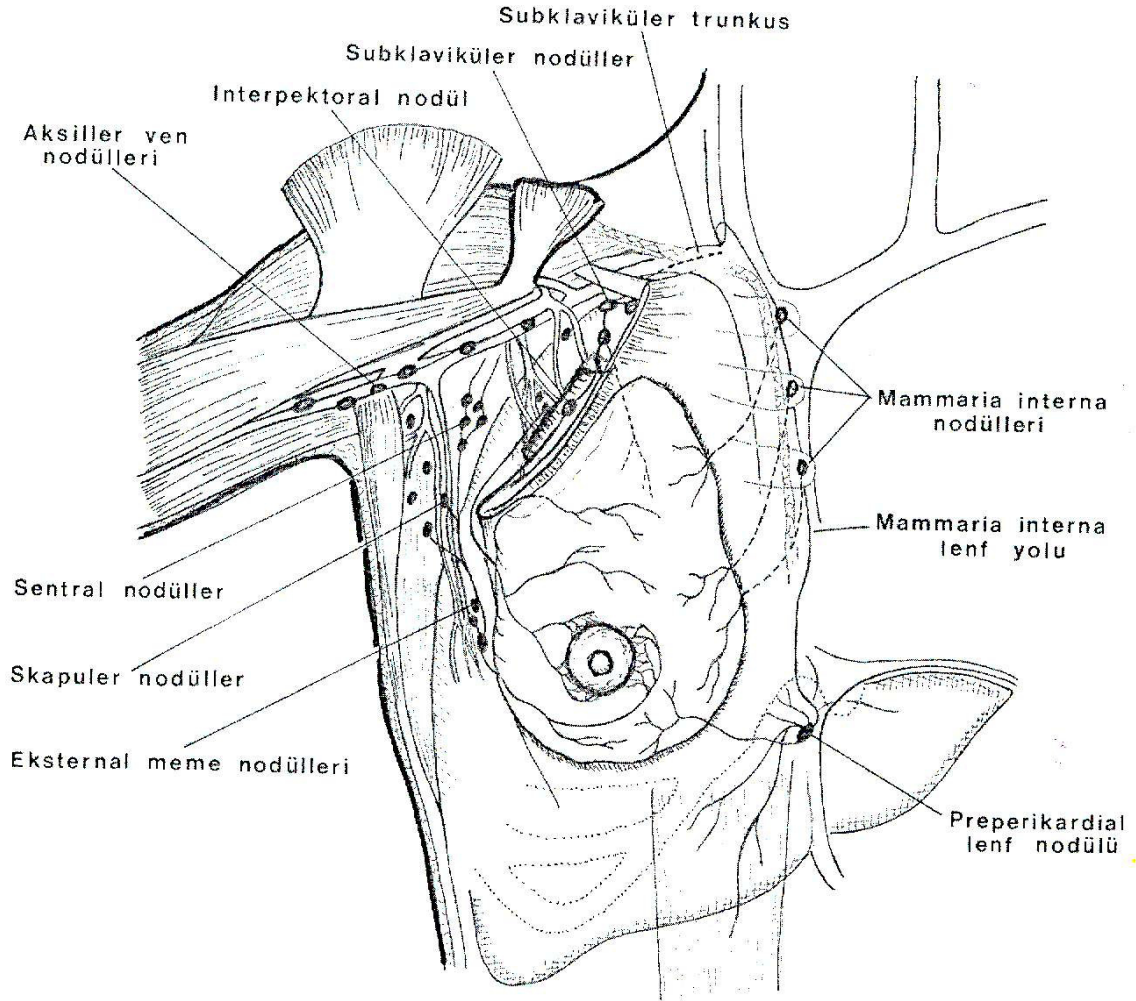
- a) Subepitelyal veya papiller pleksus
- b) Subdermal lenfatik pleksus

Subepitelyal pleksusda kapak yoktur ve lenf akımı herhangi bir yönde olabilir. Subdermal pleksusda kapak mevcuttur ve akım tek yönlüdür. Areolanın altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Memenin yüzeyel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

Memenin Derin Lenfatikleri:

Laktifer duktusların lenf damarları (periduktal lenfatikler) meme lobüllerinin civarında ince bir şebeke oluştururlar. Bu şebekeden çıkan bir çok toplayıcı lenfatik trunkus mevcuttur. Bu trunkusların yani memedeki lenfatik yayılımının esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür.En son Halsell lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin sentrifugal olarak areolar bölgeden aksillaya doğru seyrettiğini göstermiştir (18).

Bugün kabul edilen görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammarian lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve internal meme lenf nodüllerine doğru olduğudur. (Şekil 4)



Şekil 4: Memenin Derin Lenfatikleri

Hultbarn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au 198) injeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler, memedeki lenfin yaklaşık % 97'sinin aksiller nodüllere ve % 3'nün internal meme zincirine aktığı sonucuna varmışlardır (19).

Aksiller Lenf Nodülleri:

Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmaya karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir (20). Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ila 40 arasında değişir (8).

1.Eksternal meme nodülleri: Lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarının altında bulunur. Bu lenf nodüllerinden çıkan efferent lenfatikler büyük ölçüde santral lenf nodüllerine ve kısmen de subklavikuler lenf nodüllerine giderler.

2.Skapuler nodüller: Bu nodüller subskapular venin aksiller trunkustan çıktığı noktadan bu damarların latissimus dorsi kası ile birleştiği yere kadar ulaşır ve lateral göğüs duvarında bulunurlar. İnterkostobrakial sinir (2. interkostal sinir) ve latissimus dorsiyi innerve eden torakodorsal sinir skapuler nodüllerin içinden geçerek seyrederler. Aksiller diseksiyon esnasında; bu sinirleri kendilerine komşu olan ve metastaz içermesi olasılığı bulunan lenf nodüllerinden ayırarak korumaya çalışmak gereksizdir.Zira sinirlerin ameliyat esnasında kesilmesi önemli bir sakatlığa neden olmaz.

3.Santral nodüller: Aksillanın merkezindeki oldukça büyük lenf nodülleridir.Bundan dolayı en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Çok defa diğer grupların lenf drenajı santral nodüllere olduğu için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur.

4.İnterpektoral (Rotter) nodülleri : Bu nodül grubu 1-4 lenf nodülü içerir ve pektoralis major ve minör kasları arasında bulunur.

5.Aksiller ven nodülleri: Bu nodüller aksiller venin lateral kısmı boyunca ve bu venin iç tarafında veya arkasında bulunurlar.Aksiller diseksiyonda aksiller venin fasyal kılıfının çıkarılması uygulaması gereksizdir.

6.Subklavikuler nodüller: Bu lenf nodülü grubu aksillanın en tepesinde torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur. Haagensen'e göre subklavikuler lenf

nodüllerinde metastaz varsa olgu “inoperablrdır” ve radikal bir ameliyat yapmak mümkün değildir (11).

Subklavikuler lenf nodüllerinden çıkan lenfatik damarlar arasında bağlantılar mevcuttur ve bunlar plexus oluştururlar. Bu lenfatik plexuslardan da bir veya daha fazla sayıda büyük lenfatik trunkus (Subklavikuler lenfatik trunkuslar) doğar.

Mamaria Interna Lenf Yolu

Mamaria interna lenf yolu diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır (11). Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki yerlerden lenf sıvısı gelir:

- a) Ligamentum falciparum yoluyla karaciğerin ön-üst kısmından
- b) Diyafragmanın ön kısmından
- c) Rektus abdominis kasının üst kısmından
- d) Rektus kılıfından
- e) Meme glandının alt-iç kadranından

Preperikardial lenf nodüllerinden çıkan mamaria interna lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında seyrederek yukarı doğru giderler. Memeden mamaria interna lenf yollarına giden esas lenfatikler memenin derin yüzünden ve meme glandının iç kısmından doğarlar. Bunlar pektoral fasya üzerinde bulunurlar veya bu fasyayı delerek pektoralis major kasına girerler. Perforan damarların dalları ile birlikte iç tarafa doğru seyrederek. İnterkostal aralıkların iç uçlarındaki mamaria interna lenf nodüllerinde sonlanırlar.

AKSİLLA

Yüzleri birbirine eşit olmayan bir piramide benzetilebilir (13). Piramidin üç yüzü ve aksillayı kapatan cildin oluşturduğu bir de tabanı vardır. Piramidin tepesinde serviko aksiller kanal adı verilen bir açıklık bulunmaktadır. Boyun bölgesinden gelerek kola giden damar ve

sinirler bu kanaldan geçerler. Piramid şeklindeki aksillanın tabanını , hemen cildin altında bulunan aksiller fasya yapar.

Aksillanın ön duvarının cerrahi anatomi bakımından önemi büyüktür. Pectoralis major ve minör kasları ve bunların fasyaları bu duvarı oluşturur. Pectoralis minör kası kuvetli bir fasya tabakası ile çevrelenmiştir. Kostokorokoid fasya olarak isimlendirilen bu yapı; aksillanın tam bir diseksiyonu için mutlaka kesilmelidir.

Aksiller boşluğun iç duvarı; kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası tarafından oluşturulur. Aksillanın arka duvarı esas olarak subskapuler ve latissimus dorsi kasları tarafından oluşturulur. Latissimus dorsi kası yalnız aksiller boşluğun arka duvarının bir kısmını oluşturması bakımından değil, aynı zamanda ön kenarının mastektomide aksiller diseksiyonun sınırını göstermesi bakımından önemli bir yapıdır.

Aksillanın İçindeki Yapılar: Aksiller damar sinir demeti, aksillanın tepesinden geçtikten sonra üst tarafta ilerleyerek kola kadar gelir. Bu demetin içinde aksiller arter ve ven ile brakial pleksus bulunur. Brakial pleksusa ait elemanların meme ile fazla bir ilgileri yoktur. Buna karşın aksiller ven cerrahi açısından çok önemlidir. Aksiller diseksiyon esnasında aksiller veni çevreleyen fibröz kılıfın ve bu kılıf içinde bulunan lenf nodüllerinin birlikte çıkarılması gerekir. Aksiller ven aksiller arterden ve sinir demetlerinden oldukça uzakta bulunur. Aksillada brakial pleksustan iki önemli yan dal ayrılır. Bunlar serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir (n.torasikus longus, Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden torakodorsal sinirdir.Serratus anterior kasına giden Bell siniri, aksillanın apeksinde, damar sinir demetinin arka tarafından brakial pleksustan ayrılır. Bu sinir aksiller diseksiyon esnasında dikkatli bir şekilde korunmalıdır. Sinirin kesilmesi serratus anterior kasının felcine ve “scapula alata” durumunun ortaya çıkmasına neden olur.

MEMENİN FİZYOLOJİSİ

Meme glandı, parankimatöz doku, lobları birbirine bağlayan fibröz destek dokusu (stroma) ve aralarındaki yağ dokusundan oluşur. Fibröz doku ve yağ dokusu miktarı bireyin yapısal özelliklerine göre değişir.

Asinüslerin lümeni tek sıralı kübik ya da silindirik epitel ile döşelidir. Lümen epitelinin altında myoepitel hücreleri bulunur. Asinüsün en dışında ise bazal membran mevcuttur. İçteki silindirik hücreler süt salgısından sorumludur. Myoepitel hücreleri ise kasılarak sütü asinüslerden kanallara iterler.

Meme gelişmesi ve fonksiyonu bir çok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohüморal kontrolündedir (21,22,23,24,25).

Meme üzerine etkili bu hormonların etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Bazı hormonların insanda in vivo etkileri kesin değildir. Kesin olan östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını oluşturduğudur (22,23).

Östrojen' in meme üzerine etkisi sitoplazma ve çekirdekteki reseptörlere bağlandıktan sonra görülür. Sitoplazmadaki reseptörlerin yoğunluğu adet siklusunda değişiklik gösterir, hamileliğin son döneminde ve lohusalığın ilk döneminde artar. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen hem de progesteron uyarır.

Prolaktin olmadan östrojenin meme gelişimini başlatamayacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte hipofizi olmayan dişilerde östrojen replasmanı ile normal meme gelişimi sağlanmıştır. Laktasyon için ise mutlaka prolaktin gereklidir. Hamilelik sırasındaki yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri prolaktin salınımını baskılar. Plasenta çıktıktan sonra ani progesteron ve östrojen düşüşü laktasyonu başlatır. Östrojen memedeki prolaktin

reseptörlerinin yoğunluğunu da kontrol eder. Östrojen meme epiteli, özellikle de duktal epitelin gelişiminde etkilidir (23,24,25).

Progesteron' un tek başına memeye etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiyasyonunda , lobülüs ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini de östrojen kontrol eder.

Prolaktin hipofizde yapılır. Hamileliğin son döneminde doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. Meme hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Meme gelişiminin her safhasında önemlidir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını arttırır. Progesteronla birlikte lobülüs ve asinüs gelişmesini uyarır. Süt sekresyonunu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder.

Menstruasyonu hemen takip eden endometriyal proliferatif fazda meme stroması yoğun ve ödemlidir. Lobüller yalındır, mitozla rastlanmaz ve salgılama yoktur. Endometriyal salgılama fazında meme lobüllerinin hem büyüklüğü hem de sayısı artar. Epitelyal mitozlar ve ödem oluşur. Lümen içine salgılama başlar. Bu fazın geç devresinde aktif apokrin salgı olur. Menstruasyonun başlaması ile epitel dejenerasyonu ve döküntüsü ortaya çıkar. Mitozlar azalır veya durur stroma yoğunlaşır. Menarşla başlayan bu değişiklikler artarak ya da azalarak menapoza kadar devam eder. İlerleyen yaşla beraber meme, glanduler elemanlarını kaybetmeye başlar ve bunların yerini yağ dokusu alır. Menapozla beraber bu kayıp hızla artar ve atrofi, dejenerasyon ve de hiyalinizasyon sonucu meme bezlerinde büyük kayıplar meydana gelir. Bu kayıpların yerini yağ dokusu alır.

Gebelikte hem östrojen hem de progesteron kanda yükselir. Bu hormonlar asinüslerin ve duktusların epitelinde artışa yol açar ve meme büyümeğe başlar. Kanda ayrıca plasental laktojen de artmaya başladığından meme büyümesi daha da hızlanır.

MEME KANSERİNİN DOĞAL SEYRİ VE EVRELENDİRİLMESİ

Günümüzde klinik çalışmalarda tedavi edilmeyen hastalardan kontrol grubu oluşturmak etik değerlerle bağdaşmamaktadır. Bu nedenle, çalışmalarda farklı tedavi yöntemleri birbirleri ile karşılaştırılmakta , tedavinin meme kanserinin doğal seyrine etkisi ise belirgin olarak ortaya koyulamamaktadır. Lokal ve bölgesel tedavi şekillerinin gerçek etkilerinin belirlenebilmesi için öncelikle meme kanserinin tamamen sistemik bir hastalık olup olmadığına karar verilmelidir (26,27).

Son birkaç yüzyıldır meme kanserinin tedavi edilebilir bir hastalık olarak değerlendirilmesi, tedavi edilmemiş olgularla ilgili detaylı serilere sahip olmamızı engellemiştir. Bloom ve ark. 1805-1933 yılları arasında çoğu terminal dönemde bulunan 250 olguyu incelemiştir (28). Bu çalışmadaki hastaların %74'ü evre 4, % 23'ü evre 3 ve yalnızca % 2'si evre 2 de yer almaktaydı. Hiçbir hastaya cerrahi tedavi, radyoterapi veya hormon tedavisi uygulanmadı. Ortalama sağkalım 2,7 yıl kadardı. Olgulardan % 18 'inin 5 yıl, % 4'ünün ise 10 yıl yaşaması meme kanserinde herhangi bir tedavi uygulanmasa bile sağkalımın uzayabileceğine işaret etmektedir.

Uzun süreli takiplerde , istatistik anlamda küratif tedavi uygulandığı sanılan olguların dahi normal popülasyona göre daha yüksek bir mortalite riski taşıdıkları ortaya çıkmaktadır. Brinkley ve Haybittle; 1947-1950 yılları arasında meme kanseri tanısı konarak tedavi edilen 704 olguyu en azı 31 yıl olmak üzere takip etmişlerdir (29). Meme kanserli olguların sağkalım eğrisi normal popülasyonun sağkalım eğrisi ile hiçbir dönemde paralel seyir göstermemektedir. Tedaviden 25 yıl sonra dahi meme kanseri nedeniyle görülen mortalite normal popülasyonda beklenenin 15 kat üzerindedir.

Meme kanserinin palpe edilebilir bir büyüklüğe ulaşması için (yaklaşık 10 mm) ya da mammografik olarak saptanabilmesi için (yaklaşık 3-5 mm) geçen sürede tümör

eksponensiyel bölünmeye uğramaktadır. Tümör 1mm³'lük hacime ulaştığında tümör hücrelerinin hematojen yolla yayılmaya başladığı da bildirilmektedir (30).

Tarama yöntemleriyle yakalanan tümörlerin yavaş büyüyen tümörler olduğu, prognozlarının ise tanısal gecikmelerden çok da fazla etkilenmediği düşünülmektedir. Buna karşın çok hızlı büyüyen agresif tümörler iki tarama zamanı arasındaki sürede dahi oldukça ileri evrelere ulaşabilirler. Meme kanserinde tümör boyutunun iki kat artması için geçen süre (doubling time) 50 günden kısa veya 500 günden uzun olabilmektedir. Erken olarak saptandığı düşünülen tümörlerin bile ortalama 6-10 yıllık bir geçmişe sahip olduğu bilinmektedir (31).

Kanser hücrelerinin meme içinde yayılması:

- a) Meme parankimine doğrudan infiltrasyon yoluyla
- b) Meme duktusları boyunca
- c) Meme lenfatikleri aracılığıyla gerçekleşir.

Kanserin çevre dokuya direkt infiltrasyonu sıklıkla sivri uzantılar şeklindedir. Bu durum mammografik görüntülerde veya makroskopik kesitlerde karakteristik yıldızvari görünümünü kazanmasına neden olur. Farklı duktuslardaki yayılımın tek bir kanser odağından mı geliştiği yoksa yaygın olarak bulunan in situ duktal karsinom odaklarının invaziv kanserler şekline mi dönüştüğü henüz aydınlık kazanmamıştır. Kanserinin meme dokusundaki yerleşimi kadranlara göre tanımlanmaktadır.

Altıyüzdoksanaltı olguluk bir seride tümörlerin %48'inin üst dış kadranda , %15'inin üst iç kadranda, %11'inin alt dış kadranda, %6'sının alt iç kadranda ve %17'sinin de santral bölgede (areola ve çevresindeki 1 cm'lik alan) yerleştiği bildirilmiştir (32). Geriye kalan %3'lük grup ise multisentrik olmaları veya tümörün tüm memeyi kaplaması nedeniyle diffüz olarak tanımlanmıştır. Tümörün sıklıkla üst dış kadranda bulunmasının nedeni bu kadrandaki meme dokusu hacminin büyüklüğüne bağlanmaktadır. Primer tümörün lokalizasyonu ve

prognoz arasındaki ilişki çok daha büyük serilerde de araştırılmıştır (National Survey of American College of Surgeons 1978 ve National Surgical Adjuvant Breast Project) (33,34). Her iki çalışmadaki benzer sonuçlara göre aksilla metastazı bulunmayan olgularda dış kadrantlardaki tümörlerde prognoz, iç kadrantdaki aynı büyüklükteki tümörlere göre daha iyidir. Bu durum iç kadrantlardaki tümörlerin mamaria interna lenf bezi grubuna metastaz eğiliminde oldukları ile açıklanmaya çalışılmıştır. Aksilla metastazı bulunan olgularda ise prognozda farklılık görülmemiştir.

Meme kanserinin bölgesel olarak en sık yayıldığı alanlar aksiller lenf bezleri, mamaria interna lenf bezleri ve supraklavikular lenf bezi gruplarıdır. Bu bölgelerdeki tutulumların iyi bilinmesi ve belirlenmesi hem evreleme hem de tedavi yöntemlerinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Aksiller Lenf Bezleri

Memenin lenfatik drenajının büyük bölümü aksiller lenf bezleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Fizik muayenede palpe edilebilecek boyutlara ulaşmış meme tümörü bulunan olguların yaklaşık % 50'sinde aksiller lenf bezi tutulumunun da bulunduğu histolojik olarak belirlenmiştir. Aksilla metastazı olasılığı primer tümörün boyutu ile direkt olarak ilişkilidir. Primer tümör ne kadar büyükse, aksilla metastazı riski de o derece fazladır. Fisher ve ark. (34) dış kadrantlardaki tümörlerde aksilla metastazı oranını % 52 ,iç kadrantlardaki ise % 39 olarak bildirmişlerdir. Bu durum iç taraftaki tümörlerin bir kısmının mamaria interna lenf bezlerine metastaz yaptığı şeklinde yorumlanmaktadır.

Mamaria Interna Lenf Bezleri

Meme kanserinin metastaz yaptığı ikinci lenf bezi grubudur. Bu lenfatik zincir interkostal aralıkların ön uçlarında ve internal torasik arterin yanlarında yer almaktadır. Toraks içinde bulunmaları ve klinik belirti vermemeleri nedeniyle bu gruba olan metastazlar aksilladaki kadar kolay saptanamazlar.

Supraklavikuler Lenf Bezleri

Supraklavikuler lenf bezi metastazları, yaygın aksilla tutulumu ile birlikte seyretmektedir. Rutin supraklavikuler diseksiyon uygulanan bir hasta grubunda aksillası pozitif 125 olgunun 23'ünde (%18) supraklavikuler metastaz saptanmış, aksillası negatif 149 olgudan hiçbirinde supraklavikuler metastaz görülmemiştir (35).

Supraklavikuler metastazlar yaygın aksilla tutulumunu takiben ortaya çıkmakta ve prognozun kötü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle yeni evreleme sistemlerine göre supraklavikuler metastazlar (N3) olarak değerlendirilmektedir (36).

Uzak Metastazlar

Meme kanseri pek çok organa metastaz yapabilmektedir. Çeşitli otopsi serilerinde bazı farklılıklar görülmekle birlikte en sık tutulan organlar kemik, akciğer ve karaciğerdir(37,38,39). Klinik belirti veren metastazlar çok uzun bir zaman sonra dahi ortaya çıkabilmektedir. İlk tanıdan 10-15 yıl sonra görülmeleri nadir değildir.

Tüm metastazlı olgulara bakıldığında tedaviden metastaza kadar geçen süre ortalama olarak 42 ay civarındadır.Bu süreç tümörü 8,5 cm ve daha büyük olan hastalarda 4 ay kadar bulunmuştur.Tümör ne kadar küçükse, uzak metastaz o denli geç ortaya çıkmaktadır.

MEME KANSERİNİN EVRELEMESİ

Meme kanserinde evreleme yalnızca hastaya hangi tedavinin seçileceği ve prognozun nasıl olacağı konusunda bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda farklı tedavi tiplerinin kıyaslanmasına da imkan sağlar. Hastalığın anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene, çeşitli laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerine göre belirlenen klinik evreleme hastalarda prognoz hakkında her zaman en doğru bilgiyi vermemektedir. Zira klinik evreleme tümörün hormon reseptör durumu, grade'i ve büyüme hızı göstergeleri gibi önemli prognoz ölçütlerini içermemektedir. Oysa cerrahi olarak çıkartılan materyalin incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme gerçekte prognoz tayininde daha değerlidir.

Başlangıçta meme kanserinin evrelemesi çok daha basit bir yöntemle;

- Lokalize hastalık
- Bölgesel lenf düğümü tutulumu
- Uzak metastaz şeklinde yapılmaktaydı.

Günümüzde bile cerrahlar arasında bu tarzda bir ayırma gidilebilmektedir. Bugünkü kriterlerimize uygun ilk klinik evrelemeyi Steintal 1905'te tanımlamış ve meme kanserini bölgesel anatomik yayılımına göre üç gruba ayırmıştır. Fakat tamamen klinik değerlendirmeye dayalı bu sınıflama invaziv ve non invaziv tümörleri ayıramaması ve erken evre kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini gözardı ettiğı için eleştirilmiştir. Bu nedenle 1960'lardan itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir. 1977 ve 1992 'de bazı değişiklikler yapılarak bugün dünyada oldukça yaygın kullanılan TNM sisteminde T harfi primer tümör boyutunu, N bölgesel lenf düğümlerini, M ise uzak metastazı temsil etmektedir (40,41,42,43).

TNM SİSTEMİ

Tümör Boyutu (T)

Primer tümör değerlendirilmesi fizik muayene, mammografi ve ultrasonografi ile yapılabilir. Fizik muayenede aşıkâr tümör saptansa da, mammografi yapılmalı ve hem aynı hem de karşı memede gizli başka kanser varlığı araştırılmalıdır. Fizik muayenede saptanan tümör çapı ile patolojik incelemede belirlenen gerçek tümör çapının aynı olma oranı %54 iken görüntüleme yöntemleri kıyaslandığında bu oran %59 dur (44). Bölgesel lenf düğümü metastazı olasılığı, nüks ve ölüm oranlarının tümör çapı ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Özellikle lenf düğümü tutulumu negatif olan olgularda hayatta kalımda primer tümörün çapı çok önemli bir prognostik belirleyici haline gelmektedir. T1a tümörlerde aksiller lenf düğümü metastazı riski % 8 iken T1b tümörlerde bu risk %12'ye çıkmaktadır (44).

Tümör boyutunun lenf düğümü tutulumundan bağımsız olarak prognoz üzerinde etkili olduğu gözlenmektedir. Tümör çapı 1 cm'nin altında olan lenf düğümü tutulumu negatif hastalarda 10 yıllık sağkalım oranları %90 veya daha iyidir. Oysa çapı 2-4 cm arasındaki tümörlerde bu oran yaklaşık %55 tir (44).

Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Evrelendirme için bölgesel lenf düğümlerinin değerlendirilmesi yalnızca fizik muayene ile yapılır. İnvaziv kanserli hastalarda tutulan aksiller lenf düğümü sayısı hayatta kalımdaki en önemli prognostik belirleyicidir. 10 yıllık sağ kalım oranı aksiller lenf düğümü tutulumu negatif olgularda %65 iken 4 ya da daha fazla lenf düğümü tutulumu olan olgularda bu oran %15 tir. Ayrıca level 3 te çapı 2cm'den daha büyük metastatik lenf düğümünün olması prognozu daha kötü hale getirmektedir.

Eskiden komplet aksiller diseksiyon amacıyla level 1,2 ve 3 lenf düğümlerinin tamamı çıkarılmaya çalışılırken günümüzde artık bunun gereksiz olduğu ve tüm seviyelerden toplam on adet lenf düğümünün çıkarılmasının yeterli olduğu düşünülmektedir. Günümüzde aksiller mikrometastazların belirlenmesinde geleneksel hemotoksilen eozin boyama tekniklerinin yanısıra sitokeratin gibi immünohistokimyasal teknikler ve polimeraz zincir reaksiyonuna bakılması gibi yöntemlere de başvurulmaktadır (45).

Son yıllarda baştan komplet aksiller diseksiyon yapmak yerine vital mavi boya ya da gama kamera kullanılarak yapılan sentinel lenf düğümü haritalaması ve buna göre komplet aksiller diseksiyon yapıp yapmama kararının alınması bu girişimin yaratabileceği morbiditeden hastayı sakınmak açısından da giderek klinik kullanıma girmektedir.

Meme kanseri saptanan her olguda aksiller lenf düğümlerinin ve memenin iç kadranlarında yerleşen tümörlerde mamaria interna grubunun ultrasonografi ile değerlendirilme önerisi kabul görmemiştir. Zira tüm operabl meme kanserlerinde nasıl olsa

aksiller disseksiyon yapılmaktadır ve bu sayede de patolojik değerlendirme ile lenf düğümü tutulumu hiç yanılmadan saptanabilmektedir (45).

Klinik evrelemede dikkate alınacak bazı özel durumlar şunlardır:

- Makroskopik incelemede rezeksiyon sınırında tümör saptanırsa primer tümörün genişliği değerlendirilemediğinden bu durum Tx olarak kabul edilir.
- Mammografi ile saptanmış non palpabl tümörlerde mammogram üzerinde kitlenin en büyük çapı ölçülmeli ve biyopsi sonrasında uygun bir T kategorisi belirlenmelidir.
- Multipl, ipsilateral, invaziv simultane kanserler olduğu zaman T boyutu için en büyük çaplı tümör esas alınmalıdır.
- Simultane bilateral kanserler ayrı ayrı evrelendirilmelidir.
- Tümörün deriye doğrudan yayılımı dışında meme başı çekintisi ve derinin içe doğru çökmesi gibi faktörler T evrelemesini değiştirmez. T evresini değiştirerek T4b düzeyine getiren cilt değişiklikleri ise portakal kabuğu şeklindeki ödem, ülserasyon, derinin fiksasyonu ya da derideki satellit lezyonlardır.
- İnflamatuvar karsinomda altta palpabl kitle bulunsun ya da bulunmasın deride ortaya çıkan endurasyon ve eritamatöz değişiklikler T4d bulgusu olarak kabul edilmektedir.
- Kitle yada invaziv kanser olmadığında meme başının Paget hastalığı Tis olarak kabul edilir. Kitle olduğunda ise evreleme bu tümörün boyutuna göre yapılır.
- Göğüs duvarı tutulumu ile kast edilen pektoral kasların tutulumu değil, kostaların, interkostal kasların ve anterior serratus kaslarının tutulumudur.

METASTAZ (M)

Meme kanseri saptanan hastalarda klinik evrelemenin bir parçası olarak uzak metastaz aranmasının nasıl yapılacağına dair sorulara klinik pratikte farklı yanıtlar verilmektedir. Görüş birliği olan bir nokta invaziv olmayan tümörlerde uzak metastaz aranmasına gerek olmadığıdır. Meme kanserleri en sık kemik metastazı yapar. Ancak erken evre meme

kanserlerinde kemik metastazı oranı son derece düşüktür. Ayrıca sintigrafi kemik metastazlarının en erken saptanabileceği oldukça duyarlı ama özgün olmayan bir yöntemdir. Şayet sintigrafide aktivite farklılığı yaratan kemik lezyonları varsa o zaman direkt radyografi, tomografi ya da MR 'a başvurulabilir.

Meme kanserinin akciğer ve plevra metastazları sıklıkla asemptomatikken akciğer radyografisinde parankimal dansite artışı veya plevral effüzyon biçiminde saptanırlar Meme kanserinde karaciğer metastazı klinikte az görülen ama otopside sık rastlanılan bir bulgudur. Metastazların saptanmasında enzim düzeyi ölçümünün değeri yoktur.

Rutin klinik uygulamada invaziv meme kanserlerinde metastaz olasılığı çok yüksek olmasa da akciğer radyografisi, üst abdomen ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi yapılmaktadır. Bunun amacı yalnızca klinik evrelemeyi mutlak bir doğrulukla yapmak değil, aynı zamanda tedavi sonrası ortaya çıkabilecek patolojilerin karşılaştırılabilmesidir. Daha seyrek görülen olası metastaz alanları ise ancak klinik varsa taranmaktadır. Örneğin nörolojik belirtileri olan hastalarda nöroloji ve beyin cerrahisi incelemesi ve gerektiğinde ileri tetkiki uygundur.

Tablo 1 : TNM sistemine göre evreler

PRİMER TÜMÖR BOYUTU (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait bulgular yok

Tis: İnsitu karsinom, intraduktal karsinom, lobuler karsinoma in situ; ya da tümörsüz meme başının Paget hastalığı

T1: Tümör 0 ila 2 cm arasında

T1mic: Mikroinvazyon tümör 0,1 cm'den küçük

T1a : Tümör 0,1-0,5 cm arasında

T1b : Tümör 0,5-1 cm arasında

T1c : Tümör 1-2 cm arasında

T2: Tümör 2-5 cm arasında

T3: Tümör 5 cm'den fazla

T4: Herhangi bir boyuttaki tümör

T4a : Göğüs duvarına yayılım

T4b : Ödem (peau d' orange dahil), cilt ülserasyonu, ya da ipsilateral memede sınırlı satellit cilt nodülleri

T4c : 4a + 4b

T4d : İnflamatuar meme kanseri

BÖLGESEL LENF DÜĞÜMLERİ (N)

Nx : Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil)

N0 : Bölgesel nod metastazı yok

N1 : Mobil ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz ; meme içi, infraklavikuler ve "Rotter" nodları dahil

N2 : Bir diğerine ya da diğer yapılara fikse "konglomere" ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz

N3 : İpsilateral internal mamarian lenf nodlarına metastaz

LENF NODLARININ PATOLOJİK SINIFLAMASI (pN)

pNx : Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil)

pN0 : Bölgesel nod metastazı yok

pN1 : Mobil ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz

pN1a : Yalnızca mikrometastazlar 0,2 cm'den küçük

pN1b : Nodlara metastazlar 0,2 cm'den büyük

pN1bi :1-3 noda yayılım

pN1bii :4 veya daha fazla nodlara metastaz

pN1biii : 2 cm'den küçük nodlarda ekstrakapsüler invazyon

pN1biv : En büyük boyutuyla 2 cm'den fazla noda yayılım

pN2 : Bir diğerine ya da diğer yapılara fikse (konglomere) ipsilateral aksiller

lenf nodlarına metastaz

pN3 : İpsilateral internal mamarian lenf nodlarına metastaz

UZAK METASTAZ

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var (İpsilateral supraklaviküler, servikal ya da kontrateral internal mamarian lenf nodlarına yayılım)

MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Meme kanserinde tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken diğerleri sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır:

- Tümör çapı
- Aksiller lenf gangliyonu tutulumu
- Histolojik tümör tipi, histolojik grade
- Hormon reseptörleri (Östrojen ve Progesteron reseptörleri)
- Tümör proliferasyon hızı (mitoz sayısı, Timidin işaretleme indeksi, S-faz reaksiyonu, immün histokimyasal işaretleyiciler)
- Moleküler prognostik faktörler (enzimler, cerb- B2, onkosüpresör genler)

Bunlardan bazılarının (tümör çapı, koltuk altı tutulumu, tümörün histolojik özellikleri,

hormon reseptörleri) prognoz belirlemedeki rolü çok iyi bilinmesine rağmen; bazıları (c-erb B2, tümör baskılayıcı genler) ise henüz araştırılmaktadır.

Tümör çapı: Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (46). Tümör çapının klinik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (47).

Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısında da artış söz konusudur. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır (48).

Özellikle aksiller tutulum göstermeyen primer meme tümörlü hastalarda tümörün meme içindeki lokalizasyonu da prognostik önem taşımaktadır. Medial tümörlere göre lateral lokalizasyonlu tümörlerin aksiller metastaz yapma olasılığı daha fazladır. Tümör çapı, tümör dinamiği yanında tanıda gecikmeyi de ifade eder. Tümörlerin büyüdükçe agresif olma özelliği yanısıra daha agresif oldukları için de çabuk büyümeleri söz konusudur.

Aksiller lenf gangliyonu tutulumu: Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf gangliyonlarının metastaz içerip içermediği, eğer içeriyorsa tutulan lenf gangliyonlarının sayısıdır (49). Aksiller lenf gangliyonlarında metastaz yoksa 10 yıllık hastalıksız yaşam süresi %70-80 arasındadır. Bu oran aksillası pozitif olan hastalarda %30'lara kadar düşer (50,51).

Birçok klinik çalışmada aksiller tutulumu göre hastalar :

- a) Negatif nod
- b) 1-3 pozitif nod
- c) 4 veya daha fazla pozitif nod gibi gruplara ayrılmıştır.

Araştırmaların hemen tamamında hastalığın seyri ve tutulan nod sayısı arasında direkt bir ilişki saptanmıştır (52). İnvaziv tümörlerin aksine, in-situ (non-invaziv tümörlerde) aksiller tutulum oranı çok düşüktür. (%2-3 oranında). Hastaların yaşam süreleri ile tutulan nod sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır.Tutulan nod sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir.Hastalıksız yaşam süresinin de tutulan nod sayısı ile ilişkisi vardır. Aksilla negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken,4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda nüks %71’dir.13 veya daha fazla sayıda nod pozitifliği nüksü %87’e çıkarmaktadır. Bu bilgilere dayanarak denilebilir ki tutulan nod sayısı arttıkça tedavide başarısızlık oranı da artmaktadır (53).

Ayrıca lenf nodu tutulumu tümörün büyüklüğü ile de ilgilidir. Tümör çapı büyüdükçe tutulum riski artar. Nodal tutulumun, tümör reseptör durumu ve proliferasyon ölçümü gibi biyolojik işaretleyicilerden bağımsız olduğu, dolayısıyla tümörün kronolojik yaşı ile ilişkili olduğu düşünölmüştür (54). Aksillada yaygın tutulum olan olgularda hastalık nüks olasılığı yüksek olmakla kalmayıp, tutulum göstermeyenlere göre çok daha erken görölmektedir (55). Çok sayıda nodal tutulum gösteren olguların hastalıksız yaşam süresinin kısalmasının (erken nüks) daha süratli tümör büyümesi veya ameliyatta geride tümör bırakma olasılığındaki fazlalıktan ya da her iki nedenden birden olabileceği gösterilmiştir (55).

Aksiller diseksiyon materyali, mastektomi yapılan hastalarda meme ile birlikte; meme koruyucu cerrahi yapılanlarda ise aksilla üzerine uygulanan ayrı bir kesi ile çıkarılır. Pectoralis minör kasının dış yanındaki (Level 1) ve arkasındaki (Level 2) lenf ganglionlarının çıkarılması aksiller diseksiyon için yeterlidir.Bu işlemlle 10 tane lenf ganglionunun çıkarılması ve değerlendirilmesi aksilla tutulumu konusunda bize yeterli bilgileri sağlamaktadır.Aksillada Level 1 düzeyindeki lenf ganglionlarında metastaz yok ise; Level 2 ve Level 3 metastaz olması riski (skip metastaz) çok düşüktür (%1.3-5). Aksillanın tam diseksiyonu (Level 1,2,3) ile birlikte hastanın sağ kalımını çok fazla etkilememektedir. Bununla birlikte tam diseksiyon yapılan hastalarda birlikte radyoterapi de almış ise kol ödemi riski %36’a ulaşmaktadır.

Kesin bir evreleme için her ne kadar aksiller diseksiyon gerekli ise de, gerekmeyen hallerde yapılması morbiditeyi arttırmaktadır (49). Evreleme için gerekli diseksiyon genişliği nodal tutulumun olup olmadığını saptamak veya tutulan nod sayısını belirlemeye yöneliktir. Bunun için gerekli hallerde Level 1 ve Level 2 seviyelerinde yapılacak diseksiyonun, skip metastaz oranının %2-3 düşürdüğü ve yeterli prognostik bilgi verebileceği görüşü yaygındır (56).

Aksiller evrelemede güvenilirlik bakımından en az 10 nod diseke etmenin gerekliliği vurgulanmıştır. Ancak “sentinel nod” biyopsi tekniğinin cerrahi pratikte yerini bulmasıyla birlikte aksiller diseksiyon hakkındaki klasik görüşler de değişim eğilimine girmeye başlamıştır. Bu görüşe göre meme kanser hücreleri anatomik bir sırayla aksiller nodları tutmakta, yani genelde önceleri tümör yatağını drene eden 1-3 nod tutulmakta sonra diğerlerine geçmektedir. Bu nedenle sentinel nod pozitif olan olgularda diğerlerinin de pozitif olma olasılığı doğar. Sentinel nodların negatif olması halinde rutin aksiller diseksiyondan vazgeçilebilir (57).

Histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik gösterge tümörün büyüklüğüdür (46).

Histolojik tümör tipi ve prognoz:

Günümüzde meme karsinomlarının histopatolojik tipleri için dünyada tek bir sınıflama sistemi bulunmamakla birlikte genelde Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflaması farklı merkezlerde değiştirilerek kullanılmaktadır (58).

İnvaziv Duktal Karsinom: Herhangi bir özel tip morfoloji göstermeyen tüm invaziv karsinomlar bu gruba alınır. Bu nedenle duktal karsinoma tanısı genellikle diğerlerinin ekarte edilmesi ile konur. Memenin duktus epitelinden gelişen tümörlerdir. Tüm invaziv meme karsinomlarının %47-75'ini oluştururlar. En büyük oran Amerika Birleşik Devletlerinde görülürken, en düşük oran Japonya'da bildirilmektedir. Morfolojik olarak duktal karsinomalar

geniş bir grup içermekte olup bazıları yoğun bir stromal reaksiyon ile birlikte oldukları için sert kıvamlı ve çevreye infiltre görünümde kitleler oluştururlar. Histolojik olarak değişik derecelerdeki duktal elemanlar veya stromayı infiltre eden kordon yapılarından oluşmaktadırlar.

İnvaziv Lobuler Karsinom: İnvaziv lobuler karsinomların sıklığı %2-15 arasında değişmektedir (58,59). Bu tümörler duktal karsinomalar gibi düzensiz sınırlı olabileceği gibi palpasyonla iyi sınırlı kitleler de oluşturabilir. Oldukça yüksek oranda bilateral olma eğiliminde olup senkron (%3) ya da metakron (%20) gelişebilirler (60).

Klasik tipte lobuler karsinomalar ile invaziv duktal karsinomaların prognozu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (59,60).

Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:

Tubuler Karsinom: Tüm meme karsinomlarının %2'sini mammografi ile tespit edilenlerin %8-20 'sini oluşturur (61,62).

İnvaziv Kribriiform Karsinom: Küçük, düzenli epitelyal hücrelerin adacıklar oluşturması ile karakterli olup; aksiller lenf nodu metastazı ve nüks oranları invaziv duktal karsinomlara göre anlamlı şekilde daha azdır.

Müsinöz Karsinom: Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturmakta olup genelde daha ileri yaşta görülürler (62). Mikroskopide stromada geniş müsin göletleri içinde yüzen iyi diferansiye tümör hücre grupları bulunur.

Sekretuar Karsinom: İlk olarak çocuklarda tanımlanmış olmakla birlikte erişkinde de tüm yaşlarda bildirilmektedir (63). Çocuklarda iyi gidişli iyi diferansiye malignitelerdir.

Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:

Metaplastik Karsinom: Farklı derecede diferansiyasyon gösteren epitelyal ve sarkomatöz komponentlerin bir arada bulunması ile karakterize heterojen bir gruptur. Tüm meme karsinomlarının %0,5'inden azdır.

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom: Dünya Sağlık Örgütü tarafından ayrı bir grup olarak sınıflanmamıştır. Sıklıkla lobuler karsinoma eşlik edebilir. Pür formları oldukça agresif bir klinik gidiş göstermektedir. Peritoneal ve serozal yüzeylere metastaz sıktır (64-65).

İnflamatuvar Meme Karsinomu: Görülme oranı %1-3 arasındadır. En agresif meme karsinomu olduğu düşünülmektedir. Daha çok post menopozal dönemde görülür. Klinik olarak memede diffüz genişleme ve deride eritemle birlikte ağrı, hassasiyet ve lokal ısı artışı görülür.

Lipid-rich Karsinom: Agresif gidişli nadir bir tümördür (66). Genelde tanı konduğunda aksiller lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Meduller Karsinom : Tüm invaziv karsinomların %5-7 'sini oluşturan bu grubun önceleri çok iyi prognozlu olduğu düşünülmekteydi (67). Ancak son çalışmalar sağkalımın daha iyi olmadığını göstermektedir. Genelde az diferansiye invaziv duktal karsinoma göre daha iyi seyirli olduklarını belirten çalışmalar nedeniyle orta dereceli prognoz gösteren grupta yer alırlar (68,69).

Meme kanserinde hormonal reseptörler ve prognoz:

Reseptör, bir hormona özel noktalarda bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu; onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri; intrasellüler proteinler olup, konsantrasyon değişimine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan, hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik

hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler (70,71).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin hücre içinde nükleus ve sitozolode lokalize olduğu gösterilmiştir. Ultrasütrüktürel olarak ise,hormon reseptörlerinin nükleus içinde kromatin serpintileri arasında ya da nükleus membranının yakınında yer aldığı belirlenmiştir (72).

Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir.Kültür çalışmalarında da fonksiyonel östrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücresinde mutajenik etkisi kanıtlanmıştır (73).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığını belirlemek için immunhistokimyasal, histokimyasal, biyokimyasal, otoradyografi gibi yöntemler bulunmaktadır. Immünhistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerin reseptör durumunu saptamada benzer sonuçlar verdiği (74) ancak immünhistokimyasal yöntemin seçici ve topografik üstünlüğü bulunduğu, prognoz yönünden daha yol gösterici olduğu belirtilmiştir (74,75).

İmmunhistokimyasal yöntemlerde, rutin olarak antiöstrodiol antikoru kullanılır (75). Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) nükleer boyanma yapar.%30'dan fazla boyanma sınır değer olarak kabul edilir.Bazı ekoller pozitifliği %5,bazıları da %10'dan fazla boyanma olarak kabul etmektedir (75).

Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir.ER ve PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler (76).

Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER pozitifdir (75). Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45- 60'ı PR pozitifdir (75). ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha

fazladır.ER pozitif tümörlerde, hormon sağaltımına %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır.Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal sağaltıma yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (75).

ER ,evre 1 ve 2 meme kanserlerinde, sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili bulunmuş, PR'nün ise sağkalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (75). İnsitu duktal karsinomalarda da nükleer derece arttıkça ER ve PR pozitifliğinin azaldığı saptanmıştır (77).

ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür.ER ve PR pozitifliği hormonal sağaltıma yanıtı ve daha iyi prognozu gösterir.

Tümör profilerasyon hızı ve prognostik önemi:

Meme kanserinde benzer patolojik özelliklere sahip hastalarda farklı klinik davranışların anlaşılabilmesi için değişik biyolojik işaretleyicilerin prognostik önemi araştırılmıştır. Tümör proliferasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken (nod negatif) meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilir.

Tümör proliferasyon hızının prognostik değerlerini içeren bazı alt başlıkları bulunur.Bunlar; mitotik indeks, immünohistokimyasal proliferasyon işaretleyicileri (Cyclin A, Ki-67),S-faz reaksiyonu, Thymidine labeling indeks, Bromodeoxyuridine (BrDu) labeling indeks gibi prognostik faktörlerdir.Bu faktörlerin çoğu hakkında günümüzde halen kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir (78).

Moleküler prognostik faktörler:

Onkogenler protoonkogenlerden derivedirler. Protoonkogenlerin retroviral transfeksiyonla ya da in situ davranışlarını değiştiren ve böylece onları hücrel onkogenlere çeviren etkilerle onkojenik hale geldiği kabul edilmiştir.

Kanserin kontrolsüz bir biçimde daha önce var olan normal dokunun çoğalması ve çevreye yayılması olduğu temelinden hareketle, çoğalmayı ve diferansiyasyonu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezisde rol oynadığı kaçınılmazdır. Sellüler transformasyon,tümör büyümesi veya yayılımında yer alan onkogenlerin aşırı yapımı meme tümörlerinin önemli bir bölümünde gösterilmiştir. Bunlar içerisinde en yaygın olarak çalışılanı c-erb B2 olarak da bilinen neu onkogenidir.

c-erb B2 onkoproteini: Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren protein ürünü, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neu onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunun önemli bir mediyatörü olduğunu göstermiştir (79). Bu gen 17.kromozomda lokalizedir.c-erb B2 pozitifliği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır (79,80). Genel olarak sağkalımda bir azalma ile c-erb B2 pozitifliği arasında bir ilişki mevcuttur. Bu ilişkiyi daha spesifik hasta gruplarında çalışıp saptayamamış çalışmalar olmasına rağmen (81) c-erb B2 ‘nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü söylenebilmiştir. Bu arada konservatif tedaviden sonra gelişen lokal nüks ile c-erb B2 ilişkisi araştırılmış, lokal nüks oranının c-erb B2 pozitif tümörlerde negatiflere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (82). C-erb B2 değişikliklerini gösterebilmek için moleküler ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır, ancak bu metodlar tam olarak standardize edilememiş ve hangilerinin daha üstün olduğu konusunda henüz tam olarak fikir birliğine

varılamamıştır. Sonuç olarak; c-erb B2'nin prognostik (tedaviden bağımsız) ve prediktif (tedaviye bağımlı) sonuçlarının önemini ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanan hastalar ile modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulanan hastaların postoperatif yaşam kalitelerini prospektif olarak karşılaştırmaktı.

MATERYAL METOD

Bu çalışmaya Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2005 ile Ocak 2008 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile opere edilen hastalar dahil edilmişlerdir.

Çalışmamızda telefonla ulaşılabilen toplam 50 hasta uygulanan operasyon türüne göre gruplandırılmıştır. Birinci grupta modifiye radikal mastektomi ile tedavi edilen hastalara, ikinci grupta ise meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastalara yer verilmiştir. Birinci grup, **Grup MRM**, ikinci grup ise **Grup MKC** olarak isimlendirilmiştir.

Her iki gruptaki hastaların postoperatif yaşam kaliteleri telefon aracılığı ile uygulanan MOS SF-36 formu kullanılarak prospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri ise dosya tarama yöntemi ile retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

MOS SF-36 Formu

Günümüzde yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla bir çok çalışmada sıklıkla kullanılan bu form toplam 36 soru içermekte ve 8 temel skala ve bunları özetleyen 2 özet skor ile hastaların fiziksel ve mental durumlarını değerlendirmektedir. Bu değerlendirme sonucu elde edilmiş sonuçlar normal popülasyondan elde edilmiş ortalama sonuçlar ile karşılaştırılmakta ve hastaların yaşam kaliteleri objektif olarak ortaya konabilmektedir.

İstatistikler

Tüm istatistikler bilgisayarda SPSS 15.0 for Windows programı kullanılarak yapılmıştır.İstatistiksel değerlendirmeler sırasında Student's t test kullanılmış ve karşılaştırmalarda p değeri 0.05 den küçükse farklar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Demografik Bulgular

Çalışmamızda Grup MRM’de toplam 23 hasta, Grup MKC’de ise 27 hasta mevcuttu. Çalışmamızdaki hastaların tamamı kadındı ve yaş ortalamaları $50,2 \pm 9,2$ idi. Grup MRM’deki hastaların yaş ortalaması $52,1 \pm 9,6$ iken Grup MKC’deki hastaların yaş ortalamaları $48,6 \pm 8,9$ idi. Gruplardaki yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p > 0,05$).

SF-36 Skalaları

a) Fiziksel Fonksiyon (PF)

Çalışmamızda Grup MKC’de ortalama Fiziksel Fonksiyon Skoru $72,5 \pm 24,1$ iken Grup MRM’de $58,5 \pm 21,1$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$). (Tablo 2).

Tablo 2: Gruplar Arasında Ortalama Fiziksel Fonksiyon Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	SD	P
PF 84,5	MKC	27	72,5185	24,10134	0,035
	MRM	23	58,4783	21,07534	

b) Fiziksel Rol (RP)

Çalışmamızda Grup MKC’de ortalama Fiziksel Rol Skoru $80,6 \pm 36,9$ iken Grup MRM’de $45,7 \pm 46,9$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$). (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplar Arasında Ortalama Fiziksel Rol Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	SD	P
RP 80,7	MKC	27	80,5556	36,90772	0,005
	MRM	23	45,6522	46,86306	

c)Genel Sağlık(GH)

Çalışmamızda Grup MKC’de ortalama Genel Sağlık Skoru $66,3 \pm 17,5$ iken Grup MRM’de $53,3 \pm 21,1$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.($p < 0.05$). (Tablo 4).

Tablo 4:Gruplar Arasında Ortalama Genel Sağlık Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	SD	P
GH 71,9	MKC	27	80,5556	36,90772	0,021
	MRM	23	45,6522	46,86306	

d)Vücut Ağrısı(BP)

Çalışmamızda Grup MKC’de ortalama Vücut Ağrısı Skoru $70,3 \pm 18,5$ iken Grup MRM’de $58,2 \pm 23,1$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.($p < 0.05$). (Tablo 5).

Tablo 5:Gruplar Arasında Ortalama Vücut Ağrısı Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	SD	P
BP 75,2	MKC	27	70,3333	18,49116	0,045
	MRM	23	58,2174	23,06701	

e)Mental Canlılık(VT)

Çalışmamızda Grup MKC’de ortalama Mental Canlılık Skoru $69,4 \pm 13,4$ iken Grup MRM’de $62,2 \pm 19,2$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.($p > 0.05$). (Tablo 6).

Tablo 6:Gruplar Arasında Ortalama Mental Canlılık Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	SD	P
VT 60,9	MKC	27	69,4444	13,46886	0,124
	MRM	23	62,1739	19,23693	

f) Sosyal Fonksiyon (SF)

Çalışmamızda Grup MKC’de ortalama Sosyal Fonksiyon Skoru $73,6 \pm 20,6$ iken Grup MRM’de $68,8 \pm 19$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.05$). (Tablo 7).

Tablo 7:Gruplar Arasında Ortalama Sosyal Fonksiyon Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	SD	P
SF 83,3	MKC	27	73,6111	20,60775	0,403
	MRM	23	68,8478	19,02357	

g) Emosyonel Rol (RE)

Çalışmamızda Grup MKC’de ortalama Emosyonel Rol Skoru $85,2 \pm 33,8$ iken Grup MRM’de $59,1 \pm 44,9$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$). (Tablo 8).

Tablo 8:Gruplar Arasında Ortalama Emosyonel Rol Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	SD	P
RE 81,3	MKC	27	85,1852	33,75925	0,024
	MRM	23	59,1304	44,87263	

h) Mental Sağlık (MH)

Çalışmamızda Grup MKC’de ortalama Mental Sağlık Skoru $81 \pm 16,5$ iken Grup MRM’de $69,5 \pm 18,9$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$). (Tablo 9).

Tablo 9:Gruplar Arasında Ortalama Mental Sağlık Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	SD	P
MH 74,7	MKC	27	81,0370	16,51452	0,025
	MRM	23	69,4783	18,78314	

SF-36 Özet Skorları

a) Fiziksel Komponent Skoru (PCS)

Çalışmamızda Grup MKC’de ortalama Fiziksel Komponent Skoru $45,3 \pm 7,9$ iken Grup MRM’de $39,4 \pm 8,6$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$). (Tablo 10).

Tablo 10: Gruplar Arasında Ortalama Fiziksel Komponent Skorlarının Karşılaştırılması

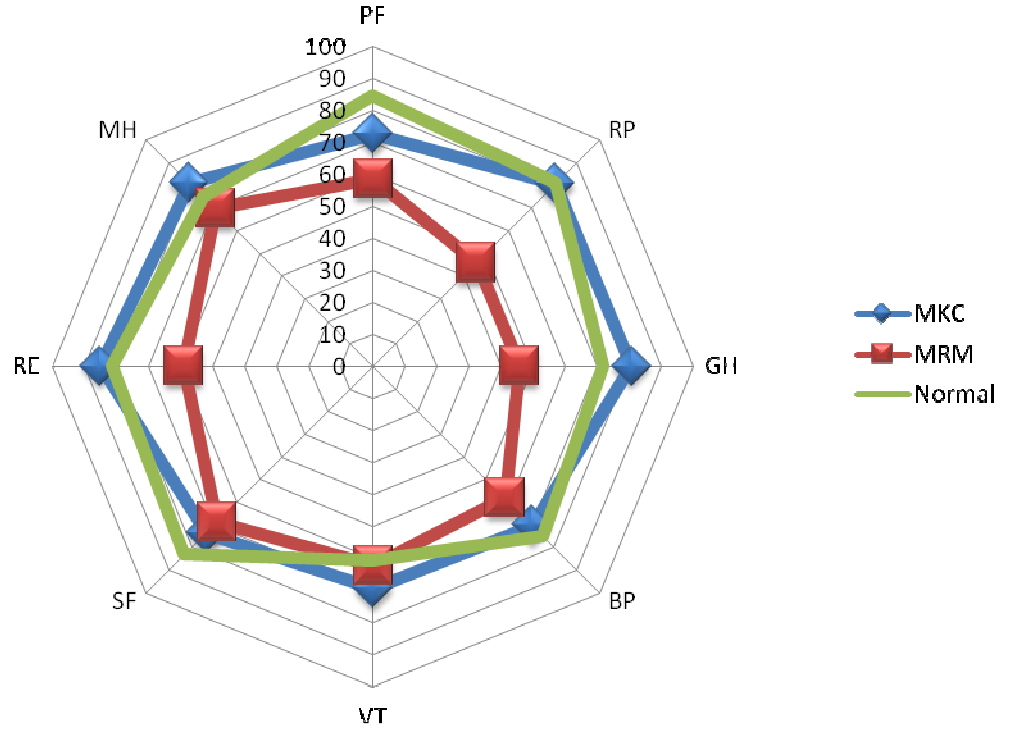
	Grup	N	Ort.	SD	P
PCS 50	MKC	27	45,3037	7,86861	0,015
	MRM	23	39,4174	8,59020	

a) Mental Komponent Skoru (MCS)

Çalışmamızda Grup MKC’de ortalama Mental Komponent Skoru $53,4 \pm 7,6$ iken Grup MRM’de $47,9 \pm 11,4$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$). (Tablo 11).

Tablo 11: Gruplar Arasında Ortalama Mental Komponent Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	SD	P
MCS 50	MKC	27	53,3852	7,62237	0,048
	MRM	23	47,8870	11,43676	



Şekil 5: Grupların SF-36 Skorlarının grafiksel özeti

TARTIŞMA

Meme koruyucu cerrahi uygulanan Evre I ve II olgularda 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım oranları modifiye radikal mastektomi uygulanan olgularla benzerlik göstermektedir(Tablo 12). Erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi ve modifiye radikal mastektomi sonuçlarının birbirine benzer olduğunun belirlenmesinden sonra çalışmalar kozmetik değerlendirme ve hastaların yaşam kaliteleri konularında yoğunlaşmıştır

Tablo 12: Meme Koruyucu Cerrahileri Mastektomi İle Karşılaştıran Randomize Çalışmalar ve Sonuçları (110)

Çalışma	Karşılaştırma*	Hasta Sayısı	Süre (yıl)	Toplam sağkalım(%)	Hastalıksız sağkalım(%)	Lokal Nüks (%)†
Fisher ve ark	Lumpektomi Lumpektomi+RT Total Mastektomi	634 628 589	20	53 50 51	64 62 63	39‡ 14 -
Veronesi ve ark	Kadranektomi+RT MRM	352 349	20	41 42	NR NR	8‡ 2
Van Dongen ve ark	MKC MRM	448 420	10	65 66	47 53	20‡ 12
Arriagada ve ark	Tümörektomi+RT MRM	88 91	22	60 49	NR NR	9 14
Poggi ve ark	Lumpektomi+RT MRM	121 116	18	54 58	63 67	NR NR
Blichert-Toft ve ark	MKC Total mastektomi	430 429	6	79 82	70 66	2 -
Gori ve ark	Tümörektomi Madden ameliyatı	58 63	5	95 93	NR NR	8 2
Hayward ve ark	Geniş eksizyon +RT Total mast+RT	122 130	6	NR	NR	30‡ 8
Atkins ve ark	Geniş eksizyon +RT Total mast+RT	184 192	10	NR	NR	40‡ 18
D'Aiuto ve ark	MKC Mastektomi	170 170	NR	88 85	NR	NR
CRC UK,1995§	MKC Mastektomi	71 74	NR	80 82	NR	NR
BMFT01 Almanya,1995§	MKC Mastektomi	41 31	NR	90 95	NR	NR

***Guy's Hastanesi'nin iki çalışmasında MKC kollar hariç aksiller diseksiyon bütün hastalara uygulanmıştır.**

†Lokal ve lokorejyonel nüksün nasıl tanımlandığı konusunda büyük farklılıklar vardır.

‡Anlamlı bir fark göstermektedir (p<0.05)

§Bu çalışmaların sonuçları sadece abstract şeklinde yayınlanmıştır.

Evre I ve II meme kanserlerinin tedavisinde güncel yaklaşım mastektomiye zorunlu kılan sebepler yoksa, mastektomi ile meme koruyucu cerrahi arasındaki tercihi hastanın yapması şeklindedir. Meme koruyucu cerrahi için rölatif kontrendikasyon oluşturan sebepler ise şu şekilde sıralanabilir:

- Meme büyüklüğü (tümör büyüklüğü orantısız olarak küçük meme)
- Hastanın tercihi (radyoterapi almak istememe, uyumsuz hasta)
- Risk faktörleri (yaş ve aile öyküsü, BRCA1 ve BRCA2 genleri taşıyan hasta)
- Erkek hasta
- Radyoterapi kontrendikasyonları (kollajen doku hastalıklar ve genetik bozukluklar)
- Gebelik (RT doğum sonrasına kadar ertelenmelidir)
- Büyük intraduktal komponentin varlığı
- Multifokal veya multisentrik tümörler
- Geniş lokal eksizyon sonrasında pozitif cerrahi sınırlar ve reeksizyonun mümkün veya uygun olmadığı durumlar
- Mammografide şüpheli rezidü mikrokalsifikasyonlar
- Önceki meme koruyucu cerrahi sonrasında gelişen nüks tümör
- Ulaşılabilir RT merkezi olmaması
- Önceden aynı bölgeye RT almış olmak (meme hastalığı veya başka bir nedenden dolayı örn: Hodgkin lenfoma)

Meme koruyucu cerrahinin, uygulanan prosedürün boyutları ve sağladığı kozmetik sonuçlar göz önüne alındığında hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkilemeyeceği düşünülebilir. Ancak MKC sonrası aksiller lenf diseksiyonunun sebep olduğu ve mastektomiyle benzer oranlarda görülen nörosensoriyel bozukluklar ve lenf ödem gibi komplikasyonları yanısıra MKC’yi takiben uygulanması zorunlu olan radyoterapinin olumsuz etkileri de hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde bozabilir. Nitekim bizim çalışmamızda MKC uygulanan hastaların yaşam kaliteleri sekiz SF-36 skalasının dördünde (PF, RP, BP ve SF) genel toplumdan, yedisinde (VT hariç) ise NSABP’nin 9000 gönüllü katılımcıyı kapsayan ve katılımcıların yaşam kalitesini de değerlendiren Meme Kanserinden Korunma Çalışması’ndaki (BCPT) ortalama değerlerden daha kötüydü (111) (Tablo 12). Ayrıca MKC uygulanan hastaların fiziksel komponent özet skoru (PCS) da genel toplumdan daha kötü olarak bulunmuştur. (45,3 karşın 50). Bunun yanında mental komponent özet skoru (MCS) ise MKC uygulanan hastalarda normal popülasyona benzer olarak bulunmuştur (53,4 karşın 50). Bu sonuçlar Wapnir ve ark ile Ganz ve ark’larının çalışmaları ile nispeten uyumludur (112-113).

Çalışmamızda modifiye radikal mastektomi uygulanan hastaların ise ortalama canlılık skorları (VT) hariç kalan yedi skalada ortalama skorları hem genel toplumdan hem de NSABP-BCPT ortalamalarından daha kötüdür (111). Bu sonuçlar Wapnir ve ark. ile Ganz ve ark.’larının çalışmaları ile nispeten uyumludur (112-113).

Çalışmamızda Modifiye Radikal Mastektomi uygulanan hastalar ile Meme Koruyucu Cerrahi uygulanan hastaların yaşam kaliteleri karşılaştırıldığında ise tüm skalalarda MKC Grubu’nun ortalama değerlerinin MRM Grubu’ndan daha iyi olduğu bulunmuştur. Sekiz skaladan altısında (VT, SF hariç) ise aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Wapnir ve ark. larının çalışmasında da MKC tüm skalalarda daha iyi sonuçlar

vermiş, ancak aradaki fark yalnızca üç skalada (PF, VT, MH) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (112).

Bu sonuçlar ışığında meme kanseri sebebiyle meme koruyucu cerrahi uygulanan hastaların yaşam kalitelerinin modifiye radikal mastektomi uygulanan hastalardan çok daha iyi olduğu söylenebilir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda meme koruyucu cerrahi uygulanan hastaların yaşam kaliteleri sekiz SF-36 skalasının dördünde (PF, RP, BP ve SF) genel toplumdaki, yedisinde (VT hariç) ise NSABP'nin 9000 gönüllü katılımcıyı kapsayan ve katılımcıların yaşam kalitesini de değerlendiren Meme Kanseri Korunma Çalışması'ndaki (BCPT) ortalama değerlerden daha kötü bulunmuştur.

Çalışmamızda modifiye radikal mastektomi uygulanan hastaların ortalama canlılık skorları (VT) hariç kalan yedi skalanın ortalama skorları hem genel toplumdaki hem de NSABP-BCPT ortalamalarından daha kötü bulunmuştur.

Çalışmamızda tüm skalalarda MKC Grubu'nun ortalama değerlerinin MRM Grubu'ndan daha iyi olduğu bulunmuştur. Sekiz skaladan altısında (VT, SF hariç) ise aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Bu sonuçlar ışığında meme kanseri sebebiyle meme koruyucu cerrahi uygulanan hastaların yaşam kalitelerinin modifiye radikal mastektomi uygulanan hastalardan çok daha iyi olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics, 2000. CA Cancer J. Clin. 50; 7-33: 2000.
2. Baring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics 1993. CA. Cancer J Clin. 43; 4-26: 1993.
3. Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York .Lippincott-Raven; 403-25: 1996.
4. Silvenberg E, Lubera J: Cancer Statistics 1987, CA Cancer J Clin. 37; 19:1987.
5. Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, et al Immunohistochemical detection of HER-2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. Cancer.75; 1320-6: 1995.
6. Sikorak K, et al. Genes, dreams and cancer. BMJ. 308; 1217-21: 1994.
7. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme hastalıkları ve tarihçe. Editör Kalaycı G. Genel Cerrahi Cilt 1. Nobel; 534-535: 2002.
8. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast. 4th edition. Philadelphia, London: W.B.Saunders 22-42: 1995.
9. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel Cerrahi cilt 1.Türkiye, İstanbul. Nobel: 537-542; 2002.
10. Cooper sir AP. The anatomy and disease of the breast. Philadelphia: Lee and Blanchard, 1845.
11. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. Disease of the breast. 3rd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders: 516-576; 1986.
12. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Helleman S, Henderson IC, Kinve DW, eds. Breast disease. 2nd edition. Philadelphia. J.B Lippicott: 1-13; 1991.

13. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease. 2nd edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders. 16-21; 1995.
14. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast. 4th edition. Philadelphia, London. W.B.Saunders. 16-21; 1995.
15. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. J Surg Oncol. 9: 71-85; 1977.
16. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic process of the breast cancer. Ann. Int Med; 16-38: 1942.
17. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. Anat Rec. 135: 153-167; 1959.
18. Halsell JT, et al. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. Ann Surg. 162: 221; 1965.
19. Hultborn KA, Lørsen KG, Raghunath I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. Acta Radiologica. 43; 52: 1955.
20. Rouviere H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris: Masson: 1932.
21. Kirby IB, Copeland EM. Breast. In: Seymour IS, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. Principles of surgery, vol 1. Ed.. 6th edition. New York, McGraw Hill. 531-593; 1994.
22. Kirby IB, Copeland EM. Breast. Physiologic considerations in normal, benign and neoplastic states. In: Thomas AM, Brian JR. Physiologic basis of modern surgical care. USA, Mosby. 1019-1056; 1988.
23. Rosenbloom AL. Breast physiology: Normal and abnormal development and function. The breast. Comprehensive management of benign and malignant disease. In: Vol 1. Ed: Kirby IB, Copeland EM. 2nd edition, W.B.Saunders. USA: 38-50; 1988.

24. Farrar WB, Walker MJ, Minton JP. Physiology of the breast. Cancer of the breast. Ed: Donegan WL, Spratt JS. 4th edition. W.B.Saunders USA: 43-51; 1995. 63
25. Haagensen CD. The normal physiology of the breast. In: Chapter 2. Disease of the breast. Ed: Haagensen CD. 3rd edition. W.B.Saunders Philadelphia : 47-55; 1986.
26. Fletcher GH, Mc Neese MD, Oswald MJ. Long-range results for breast cancer patients treated by radical mastectomy and post-operative radiation without adjuvant chemotherapy. An Update. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 17: 11-14; 1989.
27. Levitt SH. The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival. Cancer 74: 1804-1806; 1994.
28. Bloom H, Richardson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer. (1805-1933). BMJ 2: 213; 1962.
29. Brinkley D, Habittle J. Long-term survival of woman with breast cancer. Lancet .1: 1118; 1984.
30. Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow-up procedures for breast cancer. Cancer 66: 1351-1362; 1990.
31. Skrabonek P. False premises and false promises of breast cancer screening. Lancet: 316-320; 1985.
32. Spratt JS, Donegan W. Cancer of the breast. Philadelphia W.B.Saunders 133: 1971.
33. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, et al. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 National Survey of the American College of Surgeons. Cancer 51: 1333; 1983.
34. Fisher B, Slock N, Ausman R, et al. Location of breast carcinoma and prognosis. Surg Gynecol Obstet 129: 705; 1969.
35. Dahl Iversen E. Recherches sur les metastases microscopiques des cancers du sein dans les ganglions lymphatiques parasternaux et sus-claviculaires. Mem Acad Clin 78; 651: 1952.

36. Allred Cerb-B2, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 3628-3670; 2002.
37. Haagensen C. In: Diseases of the breast. 3rd edition Philadelphia, W.B.Saunders 686: 1986.
38. Warren S, Witham E. Studies on tumor metastases: The distribution of metastases in cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 57: 81; 1933.
39. Saphir O, Parker ML. Metastasis of primary carcinoma of the breast: with special reference to spleen, adrenal glands and ovaries. *Arch Surg*,42:1003–1018;1941.
40. Donegan WL. “Staging and primary treatment” Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the breast. 4th ed. W.B.Saunders : 375-442; 1995.
41. Ciatto S, Pacini P, Axini J, et al. Preoperative staging of primary breast carcinoma. *Cancer* 61: 1038-1064; 1988.
42. Fleming ID, CooperJS, Henson DE, et al. For the American Joint Commission on Cancer. AJCC Cancer staging manual. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
43. Yeatman TJ, Blond KI. Assessment and designation of breast cancer stage. In: Blond KI, Copeland EM editors. The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia ,WB Saunders; 1998.
44. Sener SF, Lee LH Staging of Breast CancerIn: Singletory SE, Robb GL: Advanced Therapy of Breast Disease, BC Decker Inc. 113-119 ,2000.
45. Clare SE, Sener SF, Wilkens W, et al. Prognostic significance of occult lymph node metastases in node negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 447-51; 1997.
46. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ: DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer* 66: 331-340, 1990.

47. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger Jr. RM, Brumberg DJ and Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. Arch Surg 127: 910-915, 1992.
48. Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter Rup. A rational approach to and result of Romen with breast carcinoma. J Breast 3:9,1997.
49. Fisher B, Slack H. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet 131: 79-88, 1970.
50. Bere W, Robbins F. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. Surg Gynecol Obstet 122: 1311, 1966.
51. Sez RE, Clark M, Compton WL. Prognostic factors in breast cancer. Semin Surg Oncol 5: 102, 1989.
52. Fisher B, Bozeman M, Wickerham L et al. Relation of Number of positive axillary nodes to overall prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. Cancer, 52: 1551, 1983.
53. Nemoto T, Vana J, Bedwani RNA, Bakar W, Mac Gregor H, Murphy P. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. Cancer, 45: 2917-2924, 1980.
54. Mittra I, Mac Rae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: Does axillary lymph node metastasis represent biology or chromolgy? Sur J Cancer 27: 1574, 1991.
55. Donegan WL. In Cancer of Breast. Donegan and Spratt (ed) WB Sanders Comp. 4.ED pp 387-389.
56. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond G, Gebherdt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. Surg. Gynecol Obstet. 152: 765-772, 1981.

57. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patient. JAMA 276: 1818-1822, 1996.
58. World Health Organization. Histological Typing of Breast Tumors, 2nd ed. International Histological Classifications of tumours. Geneva: World Health Organizations 1982;19.
59. Rosen PP. Invasive lobular carcinoma. In: Rosen PP (ed) Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 545-565,1997.
60. Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast. Br J Cancer 60: 605-609, 1989.
61. Cartens PHB, Greenberg RA, Francis D, et al. Tubular carcinoma of the breast: A long term follow-up. Histopathology. 9: 221-280,1985.
62. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, et al. Comparative pathology of breast cancer in randomised trial of screening. Br J Cancer 64: 108-113,1991..
63. Tavassol FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast. Cancer 1980; 45: 2404-2413.
64. Hull MT, Seo IS, Battersby JS, et al. Signet-ring cell carcinoma of the breast: A clinicopathologic study of 24 cases. Am J Clin. Pathol. 73: 31-35,1991.
65. Merino MJ, Livolsi JA. Signet-ring carcinoma of the female breast: A clinicopathologic analysis of 24 cases. Cancer 48: 1830-1837, 1981..
66. Ramos CV, Taylor HB. Lipid-rich carcinoma of the breast: A clinicopathologic analysis of thirteen examples. Cancer 33: 812-819,1974.
67. Rapin J, Contesso G, Mouriesse H et al. Medullary breast carcinoma: A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. Cancer 61: 2503-2510,1988.
68. Rigaud C, Theobald S, Noel P, et al: Medullary carcinoma of the breast: A multicenter study of its diagnostic consistency. Arch Pathol Lab Med 117: 1005-1008, 1993.
69. Fisher ER, Kenny JP, Sass R, et al. Meduller cancer of the breast revisited. Breast Cancer Res Treat 16: 215-229,1990.

70. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG (Ed) Nuclear hormone receptors. London. Academic Press 15-38,1990.
71. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive element derived from the 5' region. *Cell*. 46: 1053-1061, 1986.
72. Conongiv ML, Chambers JT, Joynick JM, Pirro M, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 94(3): 247-54, 1989
73. King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL. Comparison of immunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Research*, 45: 293-299, 1985.
74. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Cougnati A, Sperotto L, Recaldin E, Spagnolli P, Mafrin E, Bonetti A, Nortilli R, Tamezzoli A, Pollini GP, Modena S, Cetto GL. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*, 45(3): 241-9,1997.
75. Tavanssol F. Pathology of the breast. In: 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange. 52-53,1999.
76. Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. *Histopathology*. 574-584, 1989.
77. Jakesz R, Reiner A, Bieglmaier C, Reiner G, Krisch K, Kolb R, Spana J, Schemper M. Tumor histology and steroid receptors in breast carcinoma. *Oncologic* 1981; 4(2): 73-8.
78. Amadori D, Silverstrini R. Prognostic and predictive value of thymidine labeling index in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 51: 267-81, 1998.
79. Slamon DJ, Godolphin W, James CA et al: Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244: 707, 1989.

80. Paik S, Byyant J, Park C et al: Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Cancer Inst* 90: 1361-1370,1998.
81. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ et al: The prognostic value of p53 and c-erb B2 immnostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 88: 804- 13, 2000.
82. Hafty BG, Brown F, Carter D and Flynn S: Evaluation indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: A case control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 751-757,1996.
83. Fox M. On the diagnosis and treatment of breast cancer. *JAMA* 241: 489; 1979.
84. Haybittle J. The evidence for cure in female breast cancer. *Comment Res Breast Dis* 3: 181; 1983.
85. Rutquist L, Wallgren A. Long term survival of 458 young breast cancer patients. *Cancer* 55: 658; 1985.
86. Adanir F, Berg J, Jobert L. Long term follow-up breast cancer patients: The thirty year report. *Cancer* 33: 1145; 1974.
87. Way LW, Doherty GM, Giuliano AE. Breast. Prognosis in carcinoma of the female breast. Edited by: Way LW. *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. Lange Medical Books. 11th edition 319-344: 2003.
88. Fisher B, Slack N, Bross I, et al. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer*. 24: 1071; 1969.
89. Carter Cerb-B2, Allen Cerb-B2, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181; 1989.
90. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi V. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 41: 1170; 1978.

91. Haagensen C. The treatment of curable carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2:975; 1977.
92. Schottenfeld D, Nash A, Robbins G, et al. Ten year results of the treatment of primary operable breast carcinoma. *Cancer.* 35: 1001; 1976.
93. Fisher B, Slack N, Katcher D, et al. Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet.* 140: 528; 1975.
94. Payne W, Taylor W, Khonsori S, et al. Surgical treatment of breast cancer: Trends and factors affecting survival. *Arch Surg.* 101: 105; 1970.
95. Ferguson D, Meier P, Karrison T, et al. Staging of breast cancer and survival rates: an assessment based on 50 years of experience with radical mastectomy. *JAMA.* 248: 1337; 1982.
96. Knight WA, Livingstone RB, Gregory EJ, McGuire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer research.* 37: 4669-4671; 1977.
97. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin oncol.* 15: 20; 1988.
98. Thorpe SM, Christensen JJ, Rasmussen BB, et al. Short recurrence-free survival associated with high estrogen receptor levels in the natural history of postmenopausal, primary breast cancer. *Eur J Cancer.* 29A: 971; 1993.
99. Struse K, Audretsch W, Rezai M, Pott G, Bojer H. The estrogen receptor paradox in breast cancer: Association of high receptor concentrations with reduced overall survival. *Breast J.* 6(2): 115-125; 2000.
100. Canda T. Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Türkiye Ekopatoloji dergisi.* 1(1-2): 19-36; 1995.

101. Akpolat MT, Baltalı E , Sungur A, Gülyanar İ, Ruacan Ş, Fırat D, Tekuzman G, Kars A. Relations between estrogen receptor status, clinical and histological findings and their prognostic significance in breast carcinoma. Turkish Journal of Cancer. 22 (3) : 91-97; 1992
102. Koyuncuoğlu M, Aktaş S, Cingöz S, Canda T, Kuyucuoğlu F, Dikicioğlu E. The relation of estrogen receptor, p53, bcl-2, cerb-B2 oncoprotein with axillary lymph node involvement in breast cancer. Turkish Journal of Neoplasia 6(2): 86-91 ; 1998
103. Brenin DR, Manasseh DM, El-Tamer M, Troxel A, Schnabel F, Ditkoff BA, Kinne D. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. Ann Surg. Oncol. 8(5): 432- 437; 2001
104. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. Cancer Res 51 :944;1991
105. Ciocca DR, Fujimura FK, Tandon AK, et al. Correlation of HER-2/neu amplification with expression and with other prognostic factors in 1103 breast cancers. J Natl Cancer Inst. 84 :1279;1992
106. Seshadri R et al. J. Clin: Oncology 11: 1936-1942 ;1993
107. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. Cancer 73:2359; 1994
108. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N. Engl. J Med 333: 1456- 1461 ;1995
109. Veronesi U. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience . In: Bland KI, Copeland EM, eds. The Breast : Comprehensive management of benign and malignant diseases. Second edition. Philadelphia : W:B Saunders : 1191-1196 ; 1998

110. McCready D, Holloway C, Shelley W, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg*. 48:185-194; 2005.
111. Dunn BK, Ford LG. Breast cancer prevention: results of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) breast cancer prevention trial (NSABP P-1: BCPT). *Eur J Cancer*. 9;36 Suppl 4:S49-50, 2000.
112. Wapnir IL, Cody RP, Greco RS. Subtle differences in quality of life after breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 6:359-66, 1999.
113. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 3:376-87, 2004.