

MEME KANSERİ

A. Muttalıp Ünal*

A. Rıza Arat*

Ragıp Çam*

Hikmet Akgül*

Salim Demirci**

Erhan Erdem**

Hilmi Kocaoğlu**

I. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİOLOJİ

A. SIKLIĞI

Meme kanseri kadınlarda saptanan malignitelerin % 27 sini oluşturarak en önde gelmektedir. Yine kadınlarda kanser ölümlerinin % 18'i meme kanseri nedeniyle olmaktadır. Amerika Birleşik Devletler'inde her yıl yaklaşık olarak 135.000 yeni meme kanseri vakası saptanmakta ve bunlardan yaklaşık 42 000 i ölmektedir (19).

Sağlıklı bir kanser kayıt sistemimiz bulunmadığından meme kanserinin ülkemizdeki sıklığı için doğru bir rakam vermek olanaklı değildir. Ancak Devlet İstatistik Enstitüsünün 1960 ve 1981 ölüm kayıtlarından çıkartılan rakamlara göre il ve ilçelerde yaşayan kadın nüfusumuzda meme kanseri nedeniyle ölüm % 4.8 - 5.61 olarak belirlenmektedir.

Meme kanseri için Dünya kadın nüfusunda yıllık olarak 100 000 de 19 ölüm ve 100 000 de 27 sıklık oranı hesabedilmektedir. Meme kanseri sıklığı yaşla belirgin olarak artmaktadır (Tablo - 1). 25 yaşında 100 000 de 5 olan sıklık oranı, 50 yaşında 15 e ve 75 yaşında 200 e çıkmaktadır.

Meme kanseri Dünya ülkeleri arasında farklı dağılım göstermektedir. Ölüm oranı en yüksek olan ülkeler arasında Kuzey İrlanda, Danimarka, Hollanda ve Amerika Birleşik Devletleri yer alırken, Japonya, Meksika, Venezüella ve bu arada Türkiye en az olan ülkeler arasında yer almaktadır. Meme kanserinin çok görüldüğü ülkelerde her 11 - 14 kadından birinin hayatları boyunca bu hastalığa tutulabileceği hesabedilmektedir.

* A. Ü. Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

** A. Ü. Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

Tablo I — Yaşla Meme Kanseri Sıklığı, Meme Kanserinden Ölüm Oranları İlişkisi

Yaş (Yıl)	Meme Kanseri Gelişme Riski (%)	Meme Kanserinden Ölüm Riski (%)
20 — 30	0.04	0.00
20 — 40	0.49	0.09
35 — 45	0.88	0.14
35 — 55	2.53	0.54
50 — 60	1.95	0.33
50 — 70	4.67	1.04
65 — 75	3.17	0.43
65 — 85	5.48	1.01

(Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA : Cancer, Principles and Practice of Oncology, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1989, p : 1198).

B. ETİOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

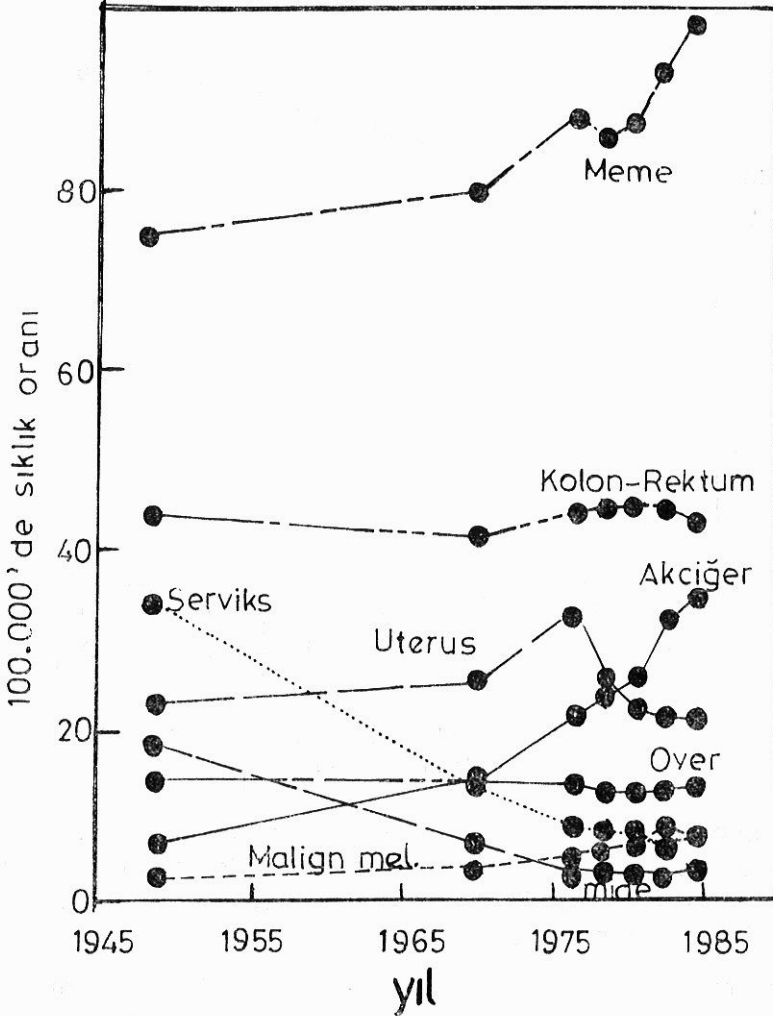
Meme kanserinin etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Nevan-ki epidemiolojik çalışmaların sonuçları meme kanseri etyolojisi için hipotezleri, endokrin faktörler, çevre faktörleri ve genetik faktörler alanında yoğunlaştırmaktadır.

1. Endokrin Faktörler

Meme kanserinin menarş, menopoz ve ilk hamilelik yaşı ile ilişkisi birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Total mènstrüel yaşamın meme kanseri ile bir ilişkisi olmasına karşın, en önemli dönemin menarş ve ilk hamilelik yaşı arasındaki dönem olduğu belirtilmektedir. Menarşı 12 yaşında olan kadınlarda, menarşı 13 yaşından sonralara göre meme kanseri riskinin 2 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Diğer yandan erken ya da geç menarş olanlarda, düzenli mènstrüel kanamaların başlamasındaki gecikme meme kanseri riskini 1/3, 1/2 oranında azaltmaktadır.

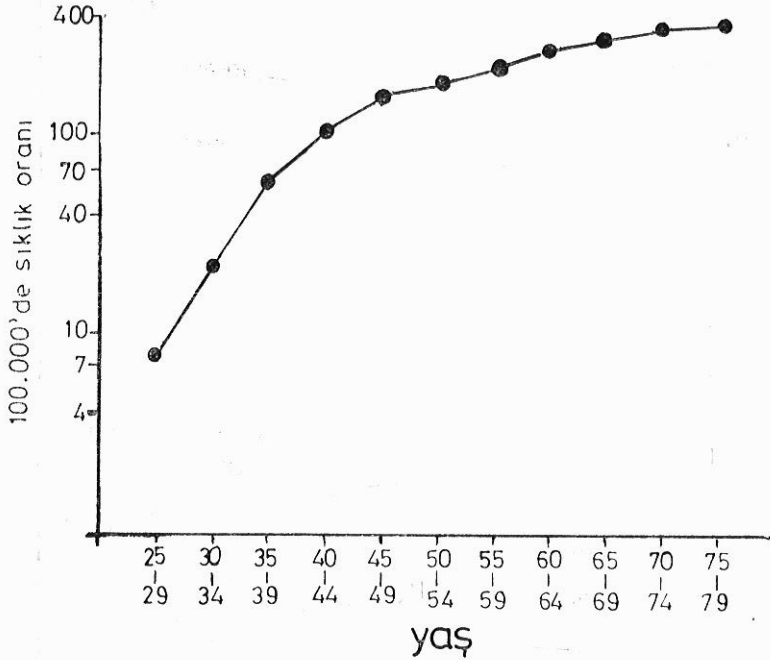
Yaşa bağımlı olarak meme kanseri sıklığının 40 - 45 yaşlarından önce diğer yaşlara göre çok daha hızlı arttığı ve grafiklerde 50 - 55 yaşlarında bir düzleşme olduğu görülmektedir (Şekil - 2). Bu sonuç-

Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Kanser Savaş Kurumu istatistiklerine göre bütün ülkelerde meme kanseri sıklığı yavaş ancak sürekli olarak artmaktadır (Şekil - 1).



Şekil 1 — Çeşitli Kanser Sıklıklarında Yıllara Göre Değişim
(Devita VT, Hellman SA : Cancer, Principles and Practice of Oncology,
JB Lippincott Company, Philadelphia, 1989, p : 205)

lar menstrüel dönemin ve menopozun getirdiği hormonal değişimlerin etkilerini göstermesi bakımından önemlidir (14). Meme kanserli hastaların kontrol gruplarına göre farklı bir menstrüel yaşamları ol-



Şekil 2 — Yaşa Bağımlı Olarak Meme Kanseri Sıklığı
(Surg. Clin. North Amer. 70 : 741, 1990)

duğu saptanmaktadır (39,40). Erken menarş, geç ilk doğum, gecikmiş menopozlar ve meme kanseri ilişkisine ait epidemiolojik karakteristikler ayrı nüfus grubunda farklı serilerde ve farklı çalışma biçimleri kullanılarak bulunmuştur (37,61,62).

Doğal menopoz yaşı 45 in altında olanlarda göreceli meme kanseri gelişme riski, doğal menopoz yaşı 45 - 55 yaşları arasında olanlara göre 0.73 olarak saptanmıştır (63) 55 yaşından sonra menopoza girenlerde ise göreceli risk 1.43 e çıkmaktadır. Diğer yandan yapay menopoz oluşturulanlarda meme kanseri sıklığı azalmaktadır. Bu işlemin 35 yaşları arasında yapıldığında ise 0.68 e inmektedir. Ooforektomi 50 yaşından sonra ya da daha önce menopoz olan kadınlarda yapılırsa meme kanseri sıklığı oranları etkilenmemektedir.

İlk doğum yaşı meme kanseri riski üzerinde belirleyici bir faktördür. İlk doğumlarını 30 yaşından sonra yapan kadınlarda, ilk doğumlarını 18 yaşından önce yapanlara göre meme kanseri riski 4 - 5 kat daha artmaktadır (9). Gözlemlere göre doğum yapmış kadınlarda prolaktin düzeyi, doğum yapmayanlara göre daha düşüktür. Menstrüel hikaye, gebelik hikayesi ve meme kanseri arasındaki ilişkiler, yüksek östrojen ve prolaktin düzeylerinin meme kanserini geliştirici bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (33). Yüksek prolaktin düzeyinin hayvan modellerinde meme kanseri oluşmasında etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak epidemiolojik çalışmalarda insanlarda prolaktin düzeyi meme kanseri arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Postmenopozal belirtileri gidermek için verilen ya da oral kontraseptivlerle alınan östrojenlerin meme kanseri riskini artırdığı bilinmekle birlikte, bu etkinin endometrium kanseri oluşması üzerindeki kadar belirgin olmadığı anlaşılmaktadır. Kısa sürede ve düşük dozda östrojen kullanan kadınlarda meme kanseri riski artmamaktadır. Riskin günlük yüksek dozlar ve kümülatif yüksek dozlarla arttığı belirtilmektedir. Bu etki özellikle ooforektomi yapılanlarda ve benign meme tümörü olanlarda belirgindir. Ooforektomi yapılanlarda 10 yılı aşkın bir süreyle yüksek doz östrojen verilmesi meme kanseri riskini 2 - 3 kat artırmaktadır (8).

Doğum kontrolü amacıyla kullanılan ilaçlarla meme kanseri arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. (46,60). Ancak bu konuda kesin yargılara varabilmek için, ilaçların kapsamalarına, günlük ve kümülatif dozlarına yönelik çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmektedir.

2. Çevresel Faktörler Ve Diet

Çevresel faktörlerin meme kanseri gelişmesinde önemli rolleri vardır. Bu faktörlerin etyoloji etkin olduğu Amerika'ya göç eden Japon kadınlarda meme kanseri sıklığının arttığı saptanmasıyla anlaşılmıştır. Batılı ülkelerde diet yüksek yağ ve şeker içermektedir. Diете yağ ve total kalorisinin yüksek olması meme kanseri sıklığını artırmaktadır. Kolesterol ile östrojen (steroid hormonlar) metabolizması arasındaki ilişki dietteki yağın bir etiolojik ajan olarak düşünülmesine neden olmuştur. Uluslararası çalışmalarda yaşlara göre kanser ölümleriyle kişi başına yağ tüketimi arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir (14). Batı ülkelerinde yaşamayan kadınlarda me-

me kanseri gelişme şansı, doğu ülkelerinde yaşayanlara göre 6 kat daha fazladır. Diyetteki yağın meme kanseri ile ilişkisi postmenopozal dönemdeki kadınlarda daha belirgindir. Yağ ile meme kanseri arasındaki ilişki deney hayvanlarında da gösterilmiştir. Meme kanseri sıklığı yağdan zengin bir diyetle beslenen ratlarda daha fazla bulunmuştur (48).

Kadınlarda prolaktin ve östrojen düzeyleri ile yağ tüketimi arasında ilişki vardır. Yüksek yağ ihtiva eden bir diyetle beslenenlerde hormon sekresyonu artmaktadır. Bundan öte şişmanlık, adipoz dokularda estrojene çevrilecek olan androstenedionun adrenal üretimini de arttırmaktadır. Bu üretim ve çevrilme işlemleri menopozdan sonra da devam etmektedir. Diğer yandan steroid hormonlar yağda erirler ve meme dokusunda birikebilirler.

Alkol kullanılması ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmıştır. Doza bağımlı olmak üzere meme kanseri sıklığının alkol kullananlarda % 40-60 oranında arttığı saptanmıştır (53,70).

3. Heredite - Meme Kanserinde Aile İlişkisi

Ailesinde meme kanseri hikayesi olan kadınlarda ve çok daha az oranda olmak üzere erkeklerde meme kanseri sıklığı artmaktadır. Göreceli meme kanseri riski 2. dereceden akrabalarında meme kanseri hikayesi olanlarda 1.5 iken, 1. dereceden akrabalarında kanser hikayesi olanlarda 1.7-2.5 bulunmuştur. Bazı epidemiolojik çalışmalarda riskin 2 kız kardeşinde ya da annesiyle bir kız kardeşinde meme kanseri olanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (1,3,52).

Familial meme kanserinde hastalık genç kadınlarda ortaya çıkmakta ve bilateral olma eğilimindedir. Diğer yandan yine familial meme kanseri gelişenlerde kolon, over, uterus tümörlerinin de sıklığı fazladır. Meme kanserinin otosomal dominant geçişli olduğu düşünülmektedir. Ailelerinde meme kanseri olan kadınlarda hayatları boyunca meme kanseri gelişmesi riski % 50 dolayındadır.

4. Radyasyon

Atom bombası atılan bölgelerde yaşayan kadınlarda meme kanseri sıklığının arttığı belirlenmiştir. Diğer yandan mastitis nedeniyle radyoterapi uygulananlarda, tüberküloz tedavisi sırasında çok sayıda floroskopik inceleme yapılanlarda ve hayvan modellerinde radyasyo-

nun etiolojik bir ajan olduğu saptanmıştır. Radyasyon uygulamasından 10-15 yıl sonra kanser riski artmaktadır. Ancak 40 yaşından sonra radyasyona maruz kalanlarda meme kanseri riski çok daha azdır (4).

5. Benign Meme Hastalıkları

Genel anlamda alındığında benign meme hastalıkları olanlarda meme kanseri sıklığında çok düşük bir artış söz konusudur. Fibrokistik hastalığı olanlarda meme kanseri riski 1.86 - 2.13 arasında değişmektedir. 3 cm den büyük gross kistlerin ve multiple intraduktal papillomatozisin prekanseröz lezyonlar olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte yapılan geniş araştırmalarda benign meme hastalığı ve meme kanseri ilişkisinin çok düşük bir hasta grubunda söz konusu olduğu ve bu hastalarda da atipik hiperplazisi ya da atipik hiperplazi ve aile hikayesinin bulunduğu anlaşılmıştır. Atipik hiperplazisi olanlarda meme kanseri 4 kat daha fazla görülmektedir. Atipik hiperplazisi olanlarda aile hikayesi de varsa risk 9 kata çıkmaktadır.

Meme kanserinde etiolojik faktörler hakkında kısa açıklamalar yaptıktan sonra, bu bölümde meme kanseri için risk faktörlerini topluca vermek istiyoruz (Tablo - II). Tabloda risk faktörleri, yüksek, orta derecede risk faktörleri olarak değerlendirilmiş ve ayrıca risk üzerinde etkin olmayan faktörlerle, risk azalttığı bilinen faktörler sıralanmıştır (13).

II. PATOLOJİ VE PATOGENEZİS

A. DOĞAL GELİŞİM

Meme kanserinin doğal gelişiminde iki önemli özellik vardır. İlk meme kanseri uzun bir süre içinde gelişmektedir. Sonra hastalarda ve hastalar arasında farklı (heterojen) gelişme göstermektedir. Genel olarak meme kanserinde prelinik dönem, klinik dönem, tedavi dönemi ve nihayet metastazların gelişmesi yıllar ve on yıllar almaktadır. Nevarki bazı hastalarda bu genel yavaş gelişim biçiminin aksine hastalık çok daha hızlı olarak gelişebilmektedir. Uzun klinik gelişim süresince klonal mutasyonlar heterojen gelişmeye neden olmaktadır. Hemen her meme kanserinde hastalarda multipl tümör klonları vardır. Her bir tümör klonunun kendine özgü büyüme gereksinimleri, büyüme oranları, metastaz yapma özellikleri ve ilaç tedavisine karşı farklı duyarlılıkları söz konusudur. 19. yy sonlarında ve 20. yy başlarında hiç tedavi görmeyen meme kanserlerinin gelişimi

Tablo II — Meme Kanseri için Risk Faktörleri

1. Yüksek Risk Faktörleri
(riski 3 kat ya da daha fazla atıran faktörler)
 - a. Yaş
 - b. Daha önce diğer memede kanser
 - c. Ailede meme kanseri hikayesi
 - d. Benign meme tümörleri
Gros kistik hastalık
Multipl intraduktal papillomatozis
Atipik hiperplazi ile birlikte proliferatif hastalık
 - e. Hiç hamile olmamak
 - f. İlk hamileliğin 30 yaşından sonra olması
 - g. Lobuler karsinoma in situ
2. Orta Derecede Risk Faktörleri
(riski 1.2 - 1.5 kat artıran faktörler)
 - a. Menstruel Hikaye
Erken menapoz
Geç menapoz
 - b. Oral östrojenler
 - c. Over, uterus, kolon kanseri hikayesi
 - d. Diabetes mellitus
 - e. Alkol alışkanlığı
3. Risk Üzerinde Etkin Olmayan Faktörler
 - a. Multiparite
 - b. Laktasyon
 - c. Süt verme
4. Riski Azaltan Faktörler
 - a. Asya ırkından olma
 - b. 18 yaşından önce ilk hamilelik
 - c. Erken menopoz
 - d. 35 yaşından önce cerrahi kastrasyon

(Casciato DA, Lowitz BB : Manual of Clinical Oncology, Little, Brown and Company, Boston, 1988, p : 151).

konusunda çalışmalar yapılmıştır. Bu hastalarda ortalama yaşama süresinin 2.7 yıl olduğu, bazı hastaların ise 20 - 30 yıl yaşayabildikleri saptanmıştır. Bu bulgular meme kanserinde heterojen gelişme özelliğini gösteren önemli örneklerdir.

Hastalığın heterojen olma özelliği «labeling Index» ölçüleriyle değerlendirilen büyüme hızlarının geniş ölçüde değişiklik göstermesiyle de belirlenmektedir. Labeling index tümör içinde bir nokta zamanda bölünen hücrelerin oranının ölçülmesidir. Yüksek labeling indexi olan hastalarda tümör hızla büyüyecektir. Yaklaşık hastaların % 60'ında labeling index % 4'den daha az bulunmaktadır. Kalan % 40 hastada ise % 4 - 41 arasında oranlar saptanmaktadır (26).

Meme kanserinin prelinik davranışı hakkındaki yorumlarımız klinik gözlemlere, geriye doğru yapılan tahminlere ve hayvan modellerinden elde ettiğimiz bilgilere dayanmaktadır. Ancak hem klinik hem de deneysel çalışmaların sınırlamaları vardır. Saptanabilecek ve ölçülebilecek boyuttaki tümörler, mikroskopik prelinik aşamadaki tümörlere göre daha yavaş büyürler. Hayvan modellerinde oluşan tümörler, insanlardakilerin aksine daha fazla büyüme hızına sahip tümörlerdir. Klinik ölçümlerde insan meme kanserinin diğer bir çok tümörlerden farklı olarak düşük labeling indexli, düşük büyüme fraksiyonu olan tümörler olduğu belirlenmiştir (41).

B. HİSTOLOJİ

Meme kanserinde histopatolojik değerlendirmeler öncelikle tanı koymak için gereklidir. Sonra prognoz tayini ve tümör biyolojik gelişimini anlaşılabilmesi için yararlı bilgiler vermektedir.

Meme kanseri için birçok histolojik sınıflandırma tanımlanmıştır. En çok kullanılanları Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) ve WHO tarafından yapılan sınıflandırmalardır (43,69,71). Meme kanserleri kaynak aldığı normal meme yapıları dikkate alınarak duktal ve lobüler olarak ayrılmaktadır (Tablo - III). Bununla birlikte birçok tümörlerin patolojik tiplerine bakılmaksızın terminal kanal kesitlerinden oluştuğuna ait bulgular da vardır (71).

1. Karsinoma İn Situ

Meme dokusu lumeni ya da lobülü içinde sınırlandırılmış, duktal epitelden kaynaklanmış tümörler genellikle karsinoma in situ olarak adlandırılırlar. Sitolojik özelliklerine ve büyüme örneklerine göre karsinoma in situ tümörler lobüler ve duktal karsinoma in situ olarak ayrıtılırlar. Duktal karsinoma in situ (DCIS) intraduktal karsinoma ya da noninvaziv duktal karsinoma olarak da bilinir. Lobüler karsinoma in situ (LCIS) ise meme kanalları ve lobüllerinde sınırlandırılmış malign epitelial hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Karsino-

Tablo III — Meme Kanseri Histolojik Tipleri

-
- A. Paget Hastalığı
 - B. Meme kanallarının karsinomu
 - 1. Noninfiltrate
 - 2. İnfiltrate
 - a. Papiller karsinoma
 - b. Komedokarsinoma
 - c. Yoğun fibrözisle birlikte karsinoma
 - d. Medüller karsinoma
 - e. Kolloid karsinoma
 - f. Tubüler karsinoma
 - C. Meme lobüllerinin karsinomu
 - 1. Noninfiltrate
 - 2. İnfiltrate
 - D. Nadir görülen karsinomalar
 - E. Meme sarkomu
-

(Schwartz SI : Principles of Surgery. McGraw-Hill Book Company, New York, 1989, p : 563).

ma in situ tümörlerin ışık mikroskopu ile incelenmesinde bazal membranda invazyon saptanmaz. DCIS ve LCIS arasındaki ayırım güç değildir.

2. İnfiltratif Karsinoma

Memenin invaziv (infiltratif) karsinomunun çeşitli histolojik tipleri tanımlanmıştır. Kesitlerde başka formları ihtiva etmeksizin infiltratif duktal karsinomalar en sık rastlanan duktal karsinomalardır. Meme kanserinin yaklaşık % 70 ini oluşturmaktadırlar. Bu tümörler palpasyonda taş gibi sert hissedilirler. Histolojik olarak çeşitli derecelerde fibrotik cevapla birlikte. Sıklıkla aksiller lenf nodüllerine metastaz yaparlar. Prognozları çeşitli duktal tiplere göre en kötüdür.

3. Medüller Karsinoma

İyi sınırlandırılmış, geniş hacimlere ulaşabilen ve çok düşük infiltratif özellikleri olan tümörlerdir. Meme kanserlerinin % 5-7 sini oluştururlar. Tedaviden sonra 5 yıllık yaşama süreleri infiltratif duktal karsinomaya göre daha iyidir.

4. Tubüler Karsinoma

Tübüler formasyonun hakim olduğu tümörlere tübüler karsinoma ya da iyi diferansiye karsinoma adı verilmektedir. Genellikle bu deyim tümörün % 75 inden fazlasının tübüler formasyonda olduğunda kullanılmaktadır. Aksiller metastazları sık değildir. Duktal karsinoma göre prognozu daha iyidir.

5. Müsinöz Karsinoma

Duktal tipin bir diğer şeklidir. Kolloid karsinoma diye de adlandırılır. Meme karsinomlarının % 3 ünü oluşturur. Mikroskopisinde karakteristik olarak epitelial hücre yuvaları müsinöz matriks içinde yer almaktadır. Özellikle yavaş büyüyen bu tümörler yumuşaktır. Prognozları infiltratif tipe göre daha iyidir.

Diğer nadir duktal karsinoma tipleri arasında : papiller, adenokistik, karsinokarsinoma ve metastatik duktal karsinoma yer almaktadır. Bu özel tiplerde duktal karsinoma çok küçük alanlarda yer almaktadır.

6. İnfiltratif Lobuler Karsinoma

Sık rastlanılmayan histolojik bir tiptir. Birçok serilerde meme kanserlerinin % 5 - 60 unu oluşturmaktadır. Klinik olarak klasik duktal karsinomanın aksine iyi sınırlanmış kitleler olarak palpe edilirler. Mikroskopik olarak küçük hücrelerin lineer düzende yerleşmeleri söz konusudur. Duktuslar ve lobüller etrafında gelişme eğilimindedirler. Duktal karsinomalar gibi aksiller metastazlar yaparlar ve prognozları da onlarınkine benzer. Uzak metastazlar yapma eğilim bakımından farklılıklar vardır. Duktal parankimatöz organlara metastaz yaptığı halde lobüler infiltratif karsinoma sıklıkla meningeal ve serozal yüzeylere metastaz yapmaktadır.

7. Paget Hastalığı

Tüm meme kanserlerinin % 1 ini oluşturur. Hastanın meme başıyla ilgili olarak kaşıntı, yanma, sızıntı şeklinde egzematöz değişiklikler benzeri hikayesi vardır. Meme başında benzeri şikayetleri olan hastaların 2/3 ünde palpe edilebilen bir tümör vardır. Tümör intraduktal ya da invaziv duktal tipte olabilir. Prognozu altta yatan tümörün histolojik tipine göre değişmektedir. Histopatolojik olarak meme başı epidermisi tümör hücreleri ihtiva etmektedir.

8. İnflamatuvar Meme Kanseri

İnflamatuvar meme kanseri klinik olarak deride ödem, kızarıklık, ısı artımı ve alttaki dokuda ödemle karakterizedir. Bu kriterler geçmişte tanı için yeterli sayılıyordu. Günümüzde histopatolojik tanının gerekli olduğu düşünülmektedir. İnvaziv deriden yapılan biopsilerde, dermal lenfatiklerde kanser hücrelerinin saptanması tipiktir. Oysa inflamatuvar hücrelere nadiren rastlanılmaktadır. İnflamatuvar meme kanserinin prognozu belirgin olarak lokalize olduğu durumlarda bile çok kötüdür.

C. MEME KANSERİNDE YAYILMA

1. Lokal Yayılma

Meme kanserinde tümörün yerleşim yeri meme kâdranlarına göre tanımlanmaktadır. 696 vakalık bir serinin bu açıdan değerlendirilmesinde : tümörlerin % 48 inin üst dış kadranda, % 15 inin üst iç kadranda, % 11 inin alt dış kadranda, % 6 sının alt iç kadranda ve % 17 sinin areola ve 1 cm çevresinin oluşturduğu santral bölgede yerleştiği saptanmıştır. Kalan % 3 vakada tümörlerin ya multi fokal olduğu ya da tüm memeyi kapsadığı görülmüştür (57). Tümörlerin büyük çoğunluğunun üst dış kadranda yer almasının nedeni belki de meme dokusunun çoğunun bu kadranda bulunmasına bağlıdır. Söz edilen seride tümörün lokalize olduğu kadrana prognoz arasında bir ilişki saptanmıştır. National Surgical Breast Project'in geniş serilerinde de primer tümör lokalizasyonuna bağlı olarak prognozun değişmediği saptanmamıştır (22).

Meme içinde kanserin yayılması parankimde meme kanalları boyunca ve meme lenfatikleri yoluyla olmaktadır (27). Tedavi edilmeyen hastalarda meme derisinin ve pektoral fasiyanın invazyonu sıklıkla oluşmaktadır. Kanallar boyunca yayılım sıklıkla oluşmakta ve memenin geniş segmentlerini içermektedir. Meme lenfatikleri boyunca yayılım primer tümörden aşağıya ve derin pektoral fasiaya doğru olmaktadır. Buna ek olarak subareolar bölgeye de yayılım olduğu belirtilmektedir.

2. Regional Yayılım

Regional lenf nodülleri arasında meme kanserinin en sık metastaz yaptığı nodüller aksiller, mamma interna grubu ve supraklaviküler lenf nodülleridir.

Aksiller lenf nodülü bölgesi meme kanserinin regional yayılım açısından esas alandır. % 40 - 50 hastada aksiller lenf nodülü metastazı saptanmaktadır. Aksiller lenf nodüllerine metastaz yapma olasılığı primer tümör büyüklüğü ile yakından ilgilidir.

Fizik muayenede aksiller nodüllerde metastaz olduğunun saptanmasında yüksek oranda hatalı pozitif ve negatif sonuçlar alınmaktadır. Aksiller nodülleri palpe edilen hastaların % 25 inde histopatolojik incelemede metastaz saptanmamaktadır. Tersine aksiller nodül palpe edilmeyen hastaların % 30 unda histolojik invazyon saptanabilmektedir. Aksiller invazyonla prognoz yakından ilişkilidir. Aksiller nodüllerde metastaz saptanmayan hastaların yaşama süreleri, metastaz saptananlara göre daha iyidir. Diğer yanda prognoz aksillada metastaz olan lenf düğümü sayısı ile da ilgilidir (49).

Aksiller nodüllerin invaze olduğu hastalarda da primer tümörün büyüklüğü prognoz bakımından önem kazanmaktadır. Örneğin bir seride aksiller invazyonu olan ve tümörü 2 cm den küçük olan hastaların 5 yıl içinde nüks oranı % 37 iken, aksillası pozitif ancak tümörü 5 cm den büyük olan hastalarda 5 yıl içinde nüks % 79 a çıkmaktadır (66). Bu ilişki aksillada invaze lenf düğümü sayısı da dikkate alınarak araştırılmıştır (23). Aksilladaki invaze lenf düğümü sayıları 1,3 ve 4 ve daha fazla olarak gruplandırıldığında, tüm gruplarda da primer tümör büyüklüğünün prognozu belirleyici faktör olduğu görülmüştür. Aksillası negatif ve primer tümörü 2 cm den küçük olanlarda prognoz mükemmeldir. 5 yıl süreyle bu hastalarda nüks oranı % 10 dur. Primer tümörü 2 cm den büyük olanlarda prognoz daha kötüdür. Diğer taraftan aksillası negatif hastalardan tümörü 5 cm den büyük olanlarda prognoz, tümörü 2 - 5 cm olan ve aksillası negatif olanlara göre farklı değildir.

Özet olarak aksiller nodüllerin bulunduğu alan meme kanseri için esas drenaj alanıdır ve aksilanın histopatolojik incelenmesi prognoz tayininde yararlı bir rehberdir.

3. Mammaria İnterna Grubu Lenf Nodüllerin İnvazyonu

Meme kanseri metastazları için ikinci ana alan mammaria interna grubu lenf düğümleridir. İnternal torasik arterin yanında interkostal aralıkların anterior sonunda yerleşirler. İntratorasik yerleşimleri nedeniyle klinik olarak aksiller nodüllerin aksine invazyonları erken dönemlerde saptanmaz. Handley, 1000 vakada mammaria in-

terna grubu lenf biopsisi yaptılar (29). Bu çalışma iki önemli noktayı ortaya çıkardı. 1. mammaria interna grubu lenfatiklerin invazyonu için kadranlarda ve santral bölgede yerleşen meme kanserlerinde sıklıktır. 2. Aksiller nodül invazyonları mammaria interna grubunun invazyonlarından daha sık olarak meydana gelmektedir. Diğer yandan aksiller nodüller invaze değilse mammaria interna grubunun invazyonu sadece % 8 oranında saptanmaktadır. Başka geniş serilerde bu sonucu desteklemektedir (10). Diğer yandan bu çalışmalarda tümörün büyüklüğü ile mammaria interna grubu nodüllerde invazyon sıklığı ilişkisi araştırıldı. Tümörü 5 cm den küçük olanlarda mammaria interna grubu lenfatiklerinin invazyonu % 19 hastada saptanırken, tümörü 5 cm den büyük olanlarda bu oran % 37 e çıkıyordu.

Mammaria interna grubunun invazyonunun önemi aksiller lenf grubunun invazyonunda olduğu gibidir. Veronosinin geniş serisinde aksilla ve mammaria interna invazyonunun olmadığı hastalarda 10 yıllık yaşama (hastalık nüksü olmaksızın) % 73 iken, sadece aksiller nodülü pozitif olanlarda % 47 ve sadece mammaria interna grubunun pozitif olduğu vakalarda ise % 52, iki alanda da lenf nodülleri invazyonu varsa % 25 olduğu saptanmıştır (68). Pratikte mammaria interna grubu lenf düğümlerinin biyopsinin morbiditesi aksiller biyopsiye göre daha fazladır ve bu nedenle nadiren yapılmaktadır.

4. Supraklaviküler Lenf Nodülü İnvazyonu

Supraklaviküler bölgeye invazyon aksiller nodüller aracılığıyla olmaktadır. Bir seride rutin supraklaviküler diseksiyon yapılan hastalardan aksillası negatif olanlarda hiç supraklaviküler invazyon saptanmazken, aksillası pozitif olanların % 18 inde supraklaviküler invazyon saptanmıştır (18). Supraklaviküler invazyon aksiller invazyonun geç dönemini oluşturur ve bu nedenle kötü prognozun işaretidir.

5. Uzak Metastazlar

Meme kanseri çeşitli organlara uzak metastaz yapabilir. Çeşitli organlara metastaz yapma şansı değişik serilerde araştırılmıştır (Tablo IV).

Tablo IV — Meme Kanserinde Uzak Metastaz Dağılımı (%)

	Seri 1 (160)	Seri 2 (43)	Seri 3 (100)
Akciğer	59	65	69
Karaciğer	58	56	65
Kemik	44	—	71
Plevra	37	23	51
Adrenal	31	41	49
Böbrek	—	14	17
Dalak	14	23	17
Pankreas	—	11	17
Over	9	16	20
Beyin	—	9	22
Tiroid	—	—	24
Kalp	—	—	11
Diafram	—	—	11
Perikard	5	21	19
Barsak	—	—	18
Periton	12	9	13
Uterus	—	—	15
Deri	34	7	30

(Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA : Cancer, Principles and Practice of Oncology, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1989, p : 1211).

III. MEME KANSERİNDE TANI

A. ANAMNEZ - SEMPTOMLAR

Meme kanserinde tanı için ilk ve önemli adım iyi bir anamnez olmaktır. Hastanın şikayetleri, kendisi ve ailesiyle ilgili hikayesi dikkatle değerlendirilmelidir. Şikayetlerinin neler olduğu ne zaman başladığı ve gelişmesi sorgulandıktan sonra hastanın öz geçmişine ait özellikleri saptanmalıdır (Şekil - 3). Bu amaçla daha öncesine ait bir meme hastalığı ya da ameliyatlarına ait hikaye mutlaka alınmalıdır. Diğer yandan menstrüel siklus düzeni, ilk gebelik yaşı, hamilelik sayısı, menapoz başlangıç yaşı, uygulanan hormonal tedaviler, ailede meme kanseri hikayesi, ailede diğer kanserler, örneğin kolon, endometriyum, over tümörlerine ait hikaye öğrenilmeli ve kaydedilmelidir.

A.Ü. TIP FAKÜLTESİ CERRAHİ ONKOLOJİ BİLİM DALI
MEME KANSERİ DEĞERLENDİRME FORMU(ICD-O-174)

Hastanın

Adı Soyadı: _____

Yaşı : _____

Adresi : _____

Cinsi : _____

Pro.No: _____

A)SEMPTOMLAR

- () 1.Memede kitle
() 2.Memede ağrı
() 3.Meme başından akıntı
() 4.Meme başı ve deri çekintisi
() 5.Koltuk altında kitle,ağrı

2. Meme derisi değişiklikleri

- () Eritem
() Ödem
() Çöküntü
() Satellit nodülü
() Ülser

B)HASTANIN HİKAYESİ

Semptomların süresi

- 1 () 2 () 3 ()
4 () 5 ()

Özgeçmişi

- () Meme biopsisi ya da hastalığı
İlk adet görme yaşı ()
Adet düzeni
() Düzenli
() Düzensiz

- Gebelik ve düşük sayısı ()
Çocuk sayısı ()
İlk miadında doğum yaşı ()
Menopoz başlangıç yaşı ()
() Hormonal tedavi
Bebegi emzirme süresi ()
Soygeçmişi

- () Ailide meme Ca yok
() Ailide meme Ca var
Yakınlık derecesi ()
Tanı ()
Ölüm yaşı ()

C)FİZİK MUAYENE

1. Memede kitle

Tümör boyutları _____ x _____ x _____ cm

- Yerleşim
() UDK
() Meme başı/areola
() ADK
() ÜİK
() AİK

Biçimi

- () Oval
() Düzensiz

Kıvamı

- () Sert
() Yumuşak
() Deriye yapışık
() Pektoral kasa yapışık
() Göğüs duvarına yapışık

3. Meme başı değişiklikleri

- () Çekilme
() Erozyon
() Kalınlaşma
() Renk değişimi(koyulaşma)
() Kızarıklık
() Pullanma

4. Koltuk altı lenf nodülü

- () Yok
() Var

Sayısı ()

Büyüklüğü ()

Yerleşim

- () Apikal
() Santral
() Subskapular
Çevreye ve birbirine yapışıklığı

() Yapışık

() Yapışık değil

5. Supraklaviküler lenf nodülü

- () Var
() Yok

6. İnfraklaviküler lenf nodülü

- () Var
() Yok

7. Kolda şişlik

- () Var
() Yok

8. Bel ve sırt ağrıları gibi metastazi düşündürülen belirtiler

- () Var
() Yok

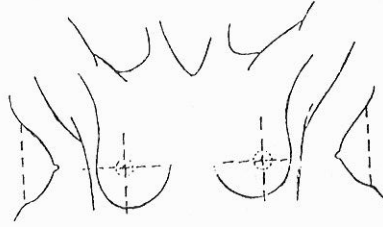
9. Öksürük, hemoptizi

- () Var
() Yok

10. Nörolojik bulgular

- () Var
() Yok

D)EVRELENDİRME	
PRİMER TÜMÖR(T)	
() T1X Primer tümörü ortaya çıkaracak minimum gereksinimler yerine getirilmemiş	LENF NODÜLLERİ(N) (Cerrahi ve cerrahi sonrası evrelemdir)
() T10 Primer tümör bulgusu yok	() N1X Uzak metastaz mevcudiyetini ortaya çıkaracak minimum gereksinimler yerine getirilmemiş
() T11a Meme başında Paget Hastalığı, belirgin kitle yok	() N10 Unilateral aksiller lenf nodüllerinde metastaz yok
11 Tümör en geniş çapta 2 cm'den küçük	() N11 Unilateral lenf nodüllerinde mobil metastazlar
() T11a Tümör alttaki pektoral fascia veya kasa fiksasyonlu	() N12a Lenf nodüllerinde < 2 cm mikrometastazlar
() T11b Tümör alttaki pektoral fascia veya kasa fiksasyonlu	() N12b Lenf nodüllerinde gros metastazlar
() 1 Tümör ≤ 0.5 cm	() 1 1-3 lenf nodülünde 0.2 cm'den büyük, 2.0 cm'den küçük metastazlar
() 11 Tümör $> 0.5 \leq 1.0$ cm	() 111 4 veya daha fazla lenf nodülünde 0.2 cm'den büyük, 2.0 cm'den küçük metastazlar
() 111 Tümör $> 1.0 \leq 2.0$ cm	() 1111 2.0 cm'den küçük lenf nodülünde kapsülün dışına taşın metastaz
12 Tümör en geniş çapta 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük	() 11v 2.0 cm veya daha büyük çapta lenf nodülünde metastaz
() T12a Tümör alttaki pektoral fascia veya kasa fiksasyonlu	() N2 Unilateral aksiller lenf nodüllerinde birbirine veya çevreye fiksasyonlu
() T12b Tümör alttaki pektoral fascia veya kasa fiksasyonlu	() N3 Unilateral supra veya infra klaviküler lenf nodüllerinde metastaz
13 Tümör en geniş çapta 5 cm'den büyük	
() T13a Tümör alttaki pektoral fascia veya kasa fiksasyonlu	
() T13b Tümör alttaki pektoral fascia veya kasa fiksasyonlu	
14 Göğüs duvarına veya deriye direkt yayılma gösteren her çapta tümör	DURUM(P)Primer Tümör ve Regional Nodüller (sınırlanacak)
() T14a Göğüs duvarına fiksasyonlu	
() T14b İden (partiyel kabuğu dahil), ülserasyon aynı mesafe ait sınırlı nodüller	
() T14c Yukarıdakilerin herhangi birine	
LENF NODÜLLERİ(N)(Klinik Evrelemlenme)	
() N1X Bölgesel nodülleri ortaya koyacak yeterli veri yok	
() N10 Unilateral lenf nodüllerinde bulgusu yok	
() N11 Unilateral lenf nodüllerinde bulgusu lenf nodülleri mobil	
() N12 Unilateral lenf nodüllerinde bulgusu lenf nodülleri birbirlerine ve çevreye fiksasyonlu	
() N13 Yaygın sınırlanmış unilateral supra ve infra-klaviküler nodüller ve kolda ödem (kolun ödem lenf sıkışıklığına bağlı nodüller ve bu nodülde lenf nodülleri de bulgusuzdur)	
UZAK METASTAZ(M)	GENEL DURUM(H)
() M1X Uzak metastaz ayrıntılandırılmamış	() H0 Yakınması yok
() M10 Sınırlı uzak metastaz yok	() H1 Yakınması var, yardama gereksinimi yok
() M11 Uzak metastazlar var	() H2 Zaman zaman yardama gereksinimi var
Belirtilenler	() H3 Çoğu kere yardama gereksinimi var
	() H4 Yatağa bağımlı



Şekil 3 — Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı Meme Kanseri Formu

Meme kanserinde hastanın şikayetleri, memede kitle, memede ağrı, meme başından akıntı, meme başında çekilme, memede şekil bozukluğu, meme derisinde renk değişikliği, meme derisinde içeri çekilme, memede asimetri, koltuk altında kitle, ağrı, kolda ödem olabilir.

Meme kanseri tanısı konulması için kuşkusuz sıraladığımız şikayetlerin tümünün bulunması gerekmektedir.

B. MUAYENE - FİZİK BULGULAR

Şikayetleri ve hikayesi dinlenen hastanın meme muayenesi hasta belden yukarısı tümüyle çıplak hale getirildikten sonra yapılmalıdır. Sadece şikayetlerinin olduğu meme değil, her iki meme ve her iki tarafta regional lenf düğümü alanları eksiksiz muayene edilmelidir. Aksi halde hastanın dikkatinden kaçan ya da farkedemediği patolojiler muayene sırasında gözden kaçabilecektir.

Muayeneye dik olarak oturan hastanın karşısında durarak ve inspeksiyonla başlanmalıdır. Bu muayene yöntemiyle; meme başında düzleşme, içe dönüklük, deri çekintisi ve çöküntüsü, meme derisinde ödem ve asimetri, meme derisinde ülserasyon gibi bulgular saptanabilecektir.

Meme başı ve areola içindeki ve altındaki çok sayıda duktuslarla yakın ilişkidir. Duktuslardan bir kaç tane tümör ya da çok nadir olarak fibrozis yapan benign bir olaya bağlı olarak kısalacak ve esnekliğini kaybedecek olursa meme başı düzleşecek ve içerilere doğru çekilecektir. Ancak bazı kadınlarda meme başı doğuştan içeri dönük olabilir. Bu durumda areola kenarına basıldığında meme başı dışarı çıkacaktır. Meme kanseri nedeniyle içeri çökük meme başlarının konumu değişmeyecektir.

Meme derisindeki çekinti meme fibröz iskeletin tümör nedeniyle gerilmesine, fibrozisine bağlı olarak gelişir. Kolayca görülebildiği gibi şüpheli vakalarda ortaya çıkartmak için, hastanın ellerini yukarıya yaptırılması gerekmektedir. Ayrıca bu muayene yöntemiyle tümörün pektoral fasiaya yapışık olup olmadığı da ortaya çıkacaktır. Ellerini yukarı kaldırmış hastanın öne eğilmesi istenirse, tümörün pektoral fasiaya yapışık olduğu tarafta meme diğerine göre daha yukarıda kalacaktır.

Meme muayenesinde palpasyon iki aşamada yapılmalıdır. İlk regional yayılımı ortaya çıkartmak amacıyla her iki tarafta koltuk altı ve supraklaviküler alanlar palpe edilmelidir. Bu alanlarda varsa ele gelen nodüllerin sayısı, büyüklüğü, hareketleri, birbirlerine ve deriye yapışık olup olmadıkları belirlenmelidir. Palpasyonun ikinci aşamasında meme derisi ve meme dokusu değerlendirilmelidir. Meme palpasyonu yapılırken hasta sırtüstü yatar pozisyonda olma-

lıdır. Muayene edilecek meme tarafında, meme hizasından hastanın sırtına bir yastık konarak memenin her kadranıyla düzgün olarak göğüs duvarı üzerinde durması sağlanmalıdır. Palpasyon meme dokusu parmaklar arasında sıkıştırılarak değil, birleştirilmiş parmakların iç yüzleriyle ve çok bastırılmadan yapılmalıdır. Tüm meme kadransları hiç eksik alan bırakılmadan taranmalıdır.

Memede kitle meme kanserli hastaların % 90 ında saptanan bir bulgudur. Tipik olarak meme kanserinde kitle : soliter, ünilateral, solid, sert, düzgün kenarlı olmayan, normal dokudan kesin sınırlarla ayrılmayan, hareket ettirilemeyen ve ağrısız bir oluşum olarak palpe edilmektedir.

Palpasyonla meme başından akıntının saptanmasında olanaklıdır. Areola derisine değişik kadranslarda bastırılarak, meme başından akıntı sıklıkla saptanan bir bulgudur. Diğer bir anlatımla bir belirtidir. Meme başından akıntı olan tüm hastalar değerlendirildiğinde % 90 ında olayın benign bir nedene bağlı olduğu anlaşılmaktadır. Diğer yandan meme kanserli hastaların % 3 ünde meme başından akıntı olmaktadır. Ancak 50 yaşından sonra meme başından akıntı olan hastalarda ilk akla gelen olay meme kanseri olmalıdır. Meme başından akıntının karakteristiği ön tanı için yardımcı olabilmektedir. Kuşkusuz kesin tanı için meme başındaki akıntıdan yapılacak smear'in histopatolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Tablo V) de meme başından akıntı türlerini, görülme sıklıklarını ve kansere bağlı olma şanslarını göstermektedir.

Tablo V — Meme Başından Akıntı Türleri

Akıntı Türü	Sıklığı (%)	Kanser Olma Sıklığı (%)
Süt gibi	1	0
Prülan	5	0
Renkli, yapışkan	10	0
Seröz	35	5
Serosangin	30	15
Kanlı	25	20
Su gibi	5	50

(Casciato DA, Lowitz BB : Mannuel of Clinical Oncology, Little, Brown and Company, Boston, 1988, p : 154).

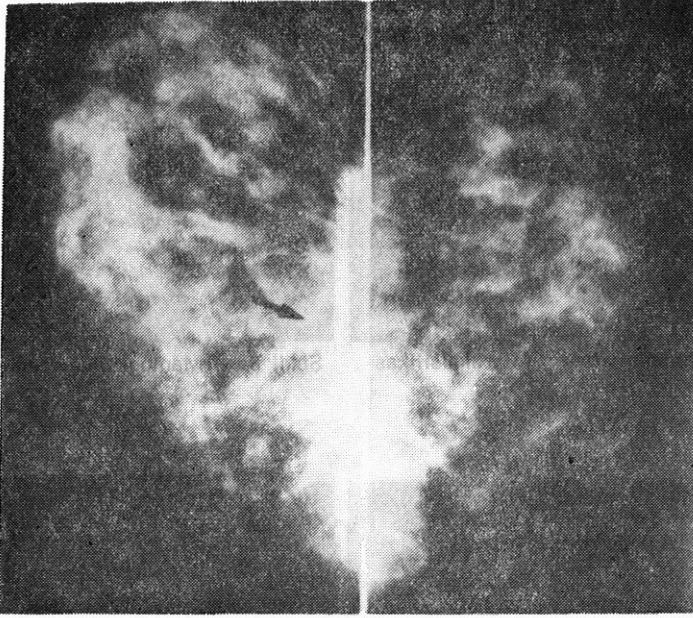
C. MEMEDE ŞÜPHEİ KİTLENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Biz hekimler memede saptadığımız kitlenin kanser olmadığını kanıtlamak zorundayız. Memede kitle yakınmasıyla gelen kadınların tek korkuları kanser olduklarıdır. Hiç beklenilmeden tüm tanı araçları kullanılarak kesin tanı konulmalıdır. Şüpheli bir kitlenin değerlendirilmesinde kesin olarak kanseri ortaya koyacak bir fizik bulgudan söz edemeyiz. Diğer yandan tanı için bazı görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Ancak kesin ve doğru tanı hemen söylemek gerekiyorsa ancak ve ancak biyopsi ile konabilmektedir. «Memede kitle eşittir biyopsi» kesin ve en doğru kuraldır.

Şüpheli bir kitlenin değerlendirilmesinde biyopsiye geçmeden önce tanı için yardımcı olan bazı görüntüleme yöntemlerinden söz etmek istiyoruz.

1. Mamografi

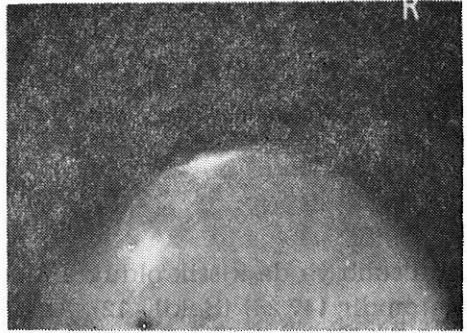
Meme kanserinde erken tanı için yararlı bir yöntemdir (5,42,58, 59). Genel olarak kabul edildiğine göre mamografi kitle palpe edilmiş hale gelmeden iki yıl önce tanıyı sağlayan bir yöntemdir. Mamografi incelemesinde günümüzde hastanın aldığı radyasyon çok önemsiz düzeylere düşürülmüştür. Örneğin iki yönlü bir incelemede hasta 0.04 - 0.08 rad almaktadır. Genç kadınlarda normal memeler yoğun fibroglan- düler dokudan oluştuğu için genellikle radyoopaktır (Şekil - 4). Bu radyoopasite şiddetli olduğu zaman kitleye ait mamografik bulgular görülmeyebilir (21). Yaşın artmasıyla glandüler dokunun yerini radyolüsent yağ dokusu alacağından meme dokusundaki anomaliler kolayca saptanabilmektedir. Meme kanserinde kitleler mamografide yüksek radyografik yoğunluğu olan kitleler şeklinde görülürler (Şekil - 5,6). Bu arada önemli bir görüntü de mikrokalsifikasyondur (Şekil - 7). Diğer yandan deri kalınlaşması ve çekintisinin saptanması sekonder değişiklikler olarak değerlendirilir. Karsinomların aksine benign kitleler mamografide iyi sınırlanmış radyopak alanlar şeklinde görülürler (Şekil - 8,9). Bazan benign olaylarda da kalsifikasyon saptanabilmektedir. Ancak bu durumda kalsifikasyonlar genellikle lineer ve halka biçiminde olmaktadır (Şekil - 10). Fibroadenomlarda kaba kalsifikasyon alanları saptanabilmektedir (Şekil - 11). Meme kanserlerinin yaklaşık olarak % 15'i mamografi ile görüntülenemez. Bu durumda negatif mamografik bulgular tanıyı ve tedaviyi geciktirebilmektedir (11,20).



Şekil 4 — Yoğun Fibroglandüler Dokusu Olan Meme Mamografisi
(Surg. Clin. North Amer. 70 : 778, 1990)



Şekil 5 — Mamografide Meme Kanseri



Şekil 6 — Mamografide Meme Kanseri

2. Ultrasonografi

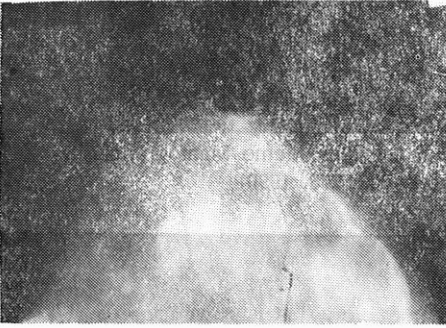
Memede kitlelerin değerlendirilebilmesi için ultrasonografi de kullanılmaktadır. Ancak mamografi kadar duyarlı bir yöntem değildir (38,55). Yağlı memelerde ultrasonografi ile iyi sonuçlar alınmaz. 1 cm. den küçük tümörler ve mikrokalsifikasyonlar görüntülenemez. Bu sınırlamaları nedeniyle ultrasonografi daha çok palpe edilen kit-



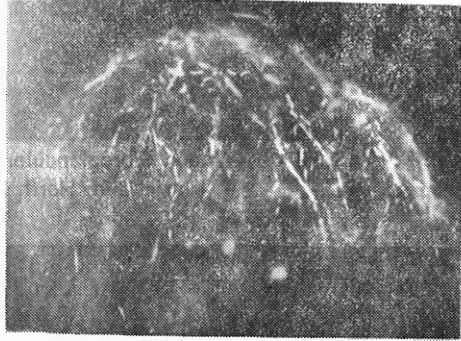
Şekil 7 — Mamografide Mikrokalsifikasyonlar



Şekil 8 — Mamografide Benign Lezyon



Şekil 9 — Mamografide Benign Lezyon



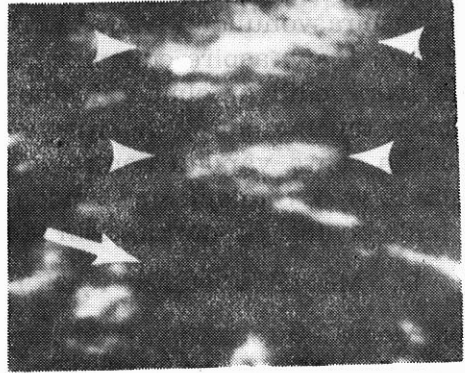
Şekil 10 — Mamografide Benign Kalsifikasyonlar (Surg. Clin. Nort Amer. 70 : 785, 1990).

lenin solid ya da kistik olduğunun değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir (47,25) (Şekil - 12). Ancak memedeki kitlede artmış kan akımını saptayan Dopler ultrasonografi kanser tanısında yararlı olabilmektedir.

3. Termografi : Malign dokuların kanlanmaları benign dokulara göre daha fazla olduğundan sıcaklıkları da çevre dokulara göre yüksektir. Bu özelliklerinden hareketle tümör bölgesindeki deri ile diğer kadranlardaki deri sıcaklığı farklarının saptanmasıyla tanıya gidilmeye çalışılmıştır. Termografi de mamografi kadar duyarlı olmayan bir yöntemdir. Mamografide meme kanseri tanısı konan hastaların sadece % 42 sinde termografi pozitif sonuçlar vermektedir.



Şekil 11 — Mamografide Fibroadenoma ait Benign Kalsifikasyonlar



Şekil 12 — Meme Ultrasonografisinde Kist (Surg. Clin. North Amer. 70 : 794, 1990)

4. Bilgisayarlı Tomografi : Tanıda gittikçe daha çok yardımcı olduğu belirtilen bir inceleme yöntemidir. Ne varki yöntemin hem çok pahalı olması ve gerektiğinde yinelenmesinin özellikle risk gruplarında sakıncalı olması nedeniyle diğer yöntemlere bir üstünlüğünden söz edilememektedir.

5. Meme Kanseri Tanısında Biyopsi

Daha önce de belirttiğimiz gibi memedeki kitlenin kesin olarak değerlendirilebilmesi için biyopsi zorunludur. Yinelemek gerekirse meme de kitle tek başına biyopsi endikasyonudur. Bu işlem memesinde kitle palpe edilen hastalarda, kitlenin diğer inceleme yöntemleriyle benign olduğuna ait güçlü deliller elde edilmiş olsa bile geciktirilmeden yapılmalıdır.

a. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi : Hasta için en az invaziv olan biyopsi biçimidir. Kolay, hızlı ve emin bir yöntemdir. % 90-95 oranında doğru tanı konulabilecek kadar duyarlıdır.

b. Eksizyonel Biyopsi : Tümörün tümüyle çıkartılarak incelenmesini sağlayan bir yöntemdir. İnce İğne biyopsisine göre bazı avantajları vardır. Kitle tümüyle çıkartıldığı için benign tümörlerde tedavi sağlanmış olacaktır. Diğer yandan kitleden ayrılan parçalardan estrogen ve progesteron reseptörleri tayini yapılabilmektedir.

Kist Aspirasyonu : Tanı ve tedavi için kullanılan bir yöntemdir. Memede kist olduğu anlaşılan kitlelere ince iğneyle getirilerek sıvı aspire edilir. Aspire edilen sıvının histopatolojik incelemesi yapılır.

Kist aspirasyonundan sonrada bazı durumlarda biyopsi zorunluluğu vardır : 1. sıvı aspire edilememişse 2. Sıvı aspire edildiği halde kitlenin palpe ediliyor olması durumunda 3. Aspire edilen sıvının kanlı olması durumunda 4. Aspirasyondan sonra kitle kaybolduğu halde 2 hafta sonra yapılan kontrolda yeniden kitle palpe edilmesi durumunda ve 5. Sitolojik incelemede şüpheli bulgular saptanması durumunda biyopsi yapılarak kesin tanı konulmalıdır.

D. MEME KANSERİ İÇİN TARAMA

Meme kanserinde yaşama süresinin artması erken tanıyla olanaklıdır. Bu nedenle tüm kadınların ve özellikle risk grubundaki kadınların hiçbir yakınması olmasa bile meme kanseri açısından taramaları hastalığın erken dönemde saptanabilmesi için gereklidir. Taramalarda üç yöntem birlikte kullanılmalıdır. Bunlar : 1. Kendi kendine muayene, 2. Doktor tarafından muayene ve 3. mamografi.

1. Aylık Kendi Kendine Muayene

20 yaşından büyük tüm kadınlar kendi memelerini muayene etmelidirler. Bunun için öncelikle kadınların bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Muayene için en doğru pozisyon sırt üstü yatar pozisyonudur. Bu durumdayken muayene edilecek memenin aksi taraftaki elle, parmaklar birbirine bitişik olduğu halde tüm meme kadranları atlanmaksızın yoklanmalıdır.

Kadınlar ayda bir kez olmak üzere yukarda tanımlanan biçimde memelerini muayene etmelidirler. Muayenenin en uygun olduğu zaman premenopozal kadınlarda menstrüel siklusun bitiminden 5 gün sonrasıdır. Menopozdaki kadınlarda ise muayene yine her ay saptayacakları bir günde yapılmalıdır.

2. Doktor Tarafından Muayene

20 - 40 yaşındaki kadınlar için 3 yılda bir, 40 yaşından sonraki kadınlarda ise yılda bir kez olmak üzere bir uzman doktor tarafından meme fizik muayenesi yapılması yine erken tanı için çok önemlidir.

3. Tarama İçin Mamografi

Mamografi meme kanseri için taramada çok yararlı bir görüntüleme yöntemidir (5,15,42,53,59,67). Çünkü mamografi palpe edilmeden iki yıl önce kitleyi ortaya koyabilen bir yöntemdir. Tarama amaçlı mamografi ile ilgili ilk randomize çalışma 1963 - 1967 yıllarında ya-

pıldı (54). Bu dört yıl içinde fizik muayeneden sonra tüm kadınlara mamografi yapıldı. Yedi yıl sonra bu kadınlarda meme kanseri mortalitesinin kontrol guruplarına göre % 30 oranında azaldığı saptandı. 1973 - 1978 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinde 280 000 kadında fizik muayene ve mamografi ile tarama yapıldı. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, meme kanserinin % 91 vakada mamografi ile görüntülenebildiği, % 42 vakanın sadece mamografi ile saptanabildiği görüldü (5). Bu taramada saptanan meme kanserlerinden 1/3 ü 1 cm den daha küçüktü ve bunların büyük bir çoğunluğu sadece mamografi ile saptanabilmişti.

Günümüzde tarama için mamografinin kesin endikasyonları belirlenmiştir (2,45). Buna göre 40 - 49 yaşları arasında 1-2 yılda bir, 50 yaşından sonra ise her yıl mamografi yapılmalıdır.

Tanı için çok değerli olmasına karşın mamografi hala geniş kulanma alanı bulamamıştır (35). Bunun nedenleri : Hastaların taramalardan ve bu amaçla yapılan mamografinin yararlarından habersiz oluşları, doktorların bu konuda yeterli bilgiye sahip olmamalarıdır. Yine doktorlardaki mamografinin gereksiz tanı ve biopsilere yolaçacağı endişesi, hastaların olası bir kötü tanıdan korkmaları, mamografik incelemelerden çekinmeleri ve ücret gibi sorunlardır.

Mamografi ve genelde taramalar için çekinceler ve engeller öncelikle doktorların ve sonra hastaların eğitimi ve çok daha önemlisi bu işlemleri kadınlara getireceği yükün azaltılmasını sağlayacak düzeyde bir sağlık örgütlenmesinin kurulmasıyla yenilecektir.

IV. MEME KANSERİNDE EVRELENDİRME

Diğer tüm malignitelerde olduğu gibi meme kanserinde de hastalığın yaygınlık derecesini belirlemek, diğer bir anlatımla lokal, regional ve uzak yayılımı ortaya koymak için klinik evrelendirme yapılmaktadır. Bu evrelendirme işlemi, tedavi yöntemini seçmek ve prognozu kestirebilmek için zorunludur. Tümör evrelendirilmesinin diğer bir yararı da çeşitli tedavi seçenekleri arasında istatistik karşılaştırmalar yapılarak sonuçların daha matematiksel olarak değerlendirilmesinin sağlanmasıdır. Kanserde evrelendirme genel olarak klinik, cerrahi ve patolojik olmak üzere üç aşamada yapılmaktadır. Bunlar arasında klinik evrelendirme primer tedavinin belirlenmesinde esas olmakta, cerrahi ve patolojik evrelendirmeye ise cerrahi tedavi sonrası yardımcı tedavi yönteminin seçiminde katkıda bulunmaktadır.

Meme kanserinin klinik evrelendirilmesi için tarihi gelişim içinde, primer tümör büyüklüğünü, lenf ganglionlarının durumunu ve uzak organ metastazlarını değerlendiren değişik sistemler kullanılmıştır. Manchester, Colombia ve son olarak da TNM evrelendirme sistemi ve bunun değişik modifikasyonları en önemlileridir. Bunlar arasında günümüzde hemen her merkezde TNM sistemi kullanılmaktadır.

Klinik TNM evrelendirmesi için, fizik muayene bulguları, mamografi bulguları, biokimyasal bulgular, akciğer grafisi, ultrasonografi bulguları kemik sintigrafisi ve gerektiğinde de bilgisayarlı tomografi çoğu zaman olduğu gibi birlikte kullanılmaktadır. Böylece cerrahi ve patolojik evrelendirmeye en yakın klinik evrelendirme preoperatif dönemde belirlenmiş olmaktadır.

TNM evrelendirme sisteminde T primer tümör, N : bölgesel lenf nodülü durumu ve M : uzak metastazı belirlemek üzere üç kriter kullanılmaktadır. Bu faktörlerin ayrıntılarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz :

T : Primer Tümör

T0 : Bütün incelemeler karşın primer tümöre ait bulgu yok.

Tx : Primer tümörü değerlendirmek için gerekli minimal veriler yok.

T1 : Tümör çapı 2 cm ya da daha küçük.

a : Tümör pektoral fascia ya da kasa infiltre değil

b : Tümör pektoral fascia ya da kasa infiltre

T2 : Tümör çapı 2 cm den büyük ancak 5 cm den küçük

a : Tümör pektoral fascia ya da kasa infiltre değil

b : Tümör pektoral fascia ya da kasa infiltre

T3 : Tümör çapı 5 cm den büyük

a : Tümör pektoral fascia ya da kasa infiltre değil

b : Tümör pektoral fascia ya da kasa infiltre

T4 : Tümör boyutlarına bakılmaksızın, göğüs duvarı ve deriye direkt invazyon (Göğüs duvarı terimi : pektoral kaslar dışında serratus, interkostal kasları ve kaburgaları da kapsamaktadır)

a : Göğüs duvarına fiksasyon

b : Deride ödem ya da portakal kabuğu görünümü, meme derisinde ülserasyon, aynı memede satelit deri nodülleri

N : Regional Lenf Nodülleri

N0 : Palpe edilebilir homolateral lenf nodülü yok

N1 : Hareketli homolateral lenf nodülleri palpe ediliyor

a : Tümör metastazı düşündürmüyor

b : Tümör metastazı düşündürüyor

N2 : Homolateral, birbirlerine ve çevreye yapışık, metastaz düşündüren lenf nodülleri var

N3 : Tümör metastazı düşündüren homolateral, supraklaviküler veya infraklaviküler lenf nodülleri ya da kolda ödem var

M : Uzak Metastaz

M0 : Uzak metastaza ait klinik ya da laboratuvar bulgu yok

M1 : Meme üzerindeki deri hariç diğer bölgelerdeki deri metastazları dahil belirlenmiş uzak metastaz var

Yukarıda sıralanan bu üç kriterin belirlediği 4 meme kanseri evresi vardır (Tablo - VI). Bu ana gruplardan Evre II de 2 alt gruba

Tablo VI — Meme Kanserinde Klinik Evreler

Evre I	: T1a ya da T1b — N0 ya da N1a — M0
Evre II	: T0 — N1b — M0
	T1a ya da T1b — N1b — M0
	T3a ya da T2b — N0, N1a ya da N1b — M0
Evre III	: T1a ya da T1b — N2 — M0
	T2a ya da T2b — N2 — M0
	T3a ya da T3b — N0, N1 ya da N2 — M0
Evre IV	: T4 — Herhangibir N — Herhangibir M
	Herhangibir T — N3 — Herhangibir M
	Herhangibir T — Herhangibir N — M1

ayrılarak değerlendirilmektedir. Genel olarak evre I den evre IIIA ya kadar olan hastalık lökoregional olarak kalmış ve cerrahi şansı olan hastalık olarak kabul edilirken evre IIIB ve evre IV inoperabl kabul edilmektedir.

V. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Diğer malign hastalıklarda olduğu gibi meme kanserinde de prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın tedavi edildiği andaki yaygınlığı, yani klinik evresidir. Yalnız başına klinik evre ile prognoz arasındaki ilişki meme kanserinde çok belirgindir (Tablo - VII).

Tablo VII — Meme Kanserinde Klinik Evre İle Prognoz İlişkisi

Klinik Evre	5 Yıllık Sağ Kalım (%)	10 Yıllık Sağ Kalım (%)
0	90	90
I	80	65
II	60	45
IIIA	50	40
IIIB	35	20
IV	10	5
İnflomatuvar Ca	10	5

Klinik evrelendirmede yer alan primer tümör büyüklüğü ve regional lenf nodüllerinin tutulumu da birbirinden bağımsız olarak prognoz üzerine etkili bulunmuştur. Aksiller lenf nodülü tutulumu olmayanlarda prognozun, olanlara göre daha iyi, aksiller tutulumuna bakılmaksızın tümör çapı küçük olanlarda prognozun büyük tümörlere göre daha iyi olduğu saptanmıştır (Tablo - VII, IX).

Tablo VIII — Aksiller Lenf Nodülü Durumu İle Prognoz İlişkisi

Aksiller Lenf Nodülü Durumu	5 Yıllık Sağ Kalım (%)	10 Yıllık Sağ Kalım (%)
Lenf nodülü tutulumu yok	80	65
1-3 lenf nodülü tutulmuş	65	40
3 den fazla lenf nodülü tutulmuş	30	15

Tablo IX — Primer Tümör Büyüklüğü İle Prognoz İlişkisi

Primer Tümör Büyüklüğü (cm)	10 Yıllık Sağ Kalım (%)
1	80
3-4	55
5-7.5	45

Erken meme kanseri olarak adlandırılan evre 0 ve evre I uygulanan değişik tedavi yöntemlerinin prognoz üzerine fazla bir etki yapmadığının anlaşılmasından sonra bu evredeki kanserlerde prognoza etki edebilecek başka faktörler araştırılmıştır. Kötü hücre diferansiyasyonu, lenfatik ve kan damarları invazyonu, tümör hücresinin DNA kapsamı birçok araştırmacı tarafından tek tek ya da birlikte prognoz üzerinde etkili bulunmuştur (5,12,16,24).

Meme kanserinde prognostik faktörler arasında kanserin histolojik tiplerinin de önemli olduğu belirtilmektedir. Özel histolojik tipleri oluşturan medüller, müsinöz ve tübüler karsinomların prognozunun hiçbir özel gruba dahil edilmeyen ve meme kanserinin % 70 ini oluşturan infiltratif duktal karsinomaya göre daha iyi olduğu kabul edilmektedir. İnfiltratif lobüler kanserin ise prognoz açısından genel tipe göre bir fark göstermediği söylenmektedir. Özel bir tip olan Paget Hastalığında prognoz iyi iken, inflamatuvar kanser en kötü prognoza sahip klinik tipi oluşturmaktadır.

Erken ve ilerlemiş meme kanserinde prognoz üzerine etkisi araştırılan bir diğer faktör ise tümör dokusunun östrojen ve progesteron reseptörü bulundurup bulundurmadığıdır. Genelde hastanın hormon reseptörü pozitifliği intrensek büyüme hızının bir yansıması olarak kabul edilmektedir. Bazı araştırmacılar reseptör pozitifliğinin hormonal tedavi uygulansın ya da uygulanmasın sağ kalım oranını etkilediğini ve hormon pozitif hastalarda yaşam süresinin negatif hastalara göre daha iyi olduğunu savunurlar (28,44,56). Bazıları da hormon pozitifliğinin tümör nüksü üzerinde etkin olduğunu ancak prognozu etkilemediğini, reseptör durumunun sadece endokrin tedaviye alınacak cevabı kestirmeye yarayacağını belirtmektedirler (36). Hormon reseptör pozitifliğinin özellikle postmenopozal kadınlarda prognoz üzerinde olumlu etkisi olduğunu ortaya koyan çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, premenopozal kadınlarda da hormon pozitifliğinin prognozu olumlu etkilediği belirtilmektedir (12,17,65).

Meme kanserinde prognoza etki eden faktörler arasında, hastanın yaşı, gebelik ,laktasyon, ailede başka meme kanseri olup olmadığı gibi etkenler de araştırılmış, ancak kesin bir yargıya varılamamıştır.

Sonuç olarak meme kanserinin prognozunun belirlenmesinde en önemli faktörlerin, sırasıyla, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodülü durumu tümörün diferansiyasyon derecesi ve histolojik tipi olduğu söylenebilir.

VI. MEME KANSERİNDE TEDAVİ

A — TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Meme kanserli hastalarda tedavi öncesi değerlendirme klinik evrelendirmeye göre yapılır. Buna göre, Evre I ve II'de regional metastaz düşündürecek bir bulgu yoksa, rutin biyokimyasal tetkikler, P.A.

akciğer grafisi, mamografi ve karaciğer fonksiyonlarının bilinmesi yeterlidir. Evre I'de karaciğer fonksiyonları bozuk olmadığı sürece karaciğer sintigrafisi veya abdominal tomografi gerekli değildir. Evre II'de de aynı kural geçerlidir, yalnız bu grupta kemik sintigrafisi de yapılmalıdır.

Evre III ve IV'de diğer tetkiklerin yanısıra, karaciğer sintigrafisi, kemik sintigrafisi ve abdominal tomografi mutlaka yapılmalıdır. Belirgin kemik ağrılarının bulunması halinde ilgili bölgenin direkt grafileri yapılmalı, kuşkulu durumlarda kemik biopsisi yapılmalıdır.

Günümüzde salt frozen section sonuçlarına göre planlanacak tedavi giderek terkedilmektedir. Tanı ameliyat öncesi konarak, klinik evrelendirme yapılmalı, buna göre yukarıdaki düzen içinde değerlendirme yapılarak, tedavi planlanmalıdır (6,27).

B — EVRE I VE II'DE TEDAVİ

Bu evrelerdeki hastalarda lokal kontrolü sağlamak için önerilen tedavi modifiye radikal mastektomi'dir. Ancak bazı durumlarda daha sınırlı bir cerrahi girişim ve hemen sonra yapılacak radyoterapi de tedavi modeli olarak kullanılabilir. Cerrahi işlemin seçiminde, hastanın yaşı, tümörün lokalizasyonu, sayısı, histolojik tipi, memenin yapısı ve büyüklüğü önemlidir. Bunlardan daha önemlisi, hastayla cerrahi tedavi seçenekleri üzerinde konuşup, sonuçları, avantaj ve dezavantajları, nüks olasılıkları hakkında bilgi verilmesi, böylece hastanın onayı alınarak, ameliyatın planlanmasıdır. Hasta meme koruyucu bir ameliyat düşünmüyorsa, mastektomi ideal bir yöntemdir. Hasta meme koruyucu bir ameliyat istiyorsa, tümörün yeri ve büyüklüğü önem kazanır. Multipl odaklı tümörlerde veya tümör çapının 4 cm. den büyük olduğu hastalarda, eksizyonel biopsi ile cerrahi sınırlarda tümör kalıyorsa total mastektomi kaçınılmazdır. Yine areola altında yerleşen tümörlerde sınırlı cerrahi girişimler iyi sonuçlar vermemektedir. Paget hastalığında da sınırlı cerrahinin yeri yoktur.

1 — Sınırlı Cerrahi ve Radyoterapi :

Evre I ve II meme kanserlerinde, özellikle aksiller lenf tutulumu yoksa ve tümör çapı 2 cm.'den büyük değilse sınırlı cerrahi girişimlerden biri uygulanabilir. Ancak sınırlı cerrahi girişimlerde tümörün yayılım durumu değerlendirilebilir ve buna bağlı olarak adjuvan tedavi planını yapabilmek için memede sınırlı cerrahi girişime ek ola-

rak mutlaka koltuk altı diseksiyonu da yapılmaktadır. Bu yöntemleri kısaca aşağıdaki gibi özetleyebiliriz :

LUMPEKTOMİ : Tümörün, cerrahi sınırlarda mikroskopik kontrol yapmaksızın çıkarılmasıdır (Tümörektomi).

KADRANEKTOMİ : Tümörün bulunduğu kadranda meme dokusunun, cilt ve pektoral fasia ile birlikte çıkarılmasıdır.

SINIRLI GENİŞ EKSİZYON : Tümörün, mikroskopik sınırların sağlam olacağı şekilde çıkarılmasıdır (Parsiyel mastektomi).

SUBKUTANÖZ MASTEKTOMİ : Meme başı korunacak şekilde, meme dokusunun büyük bölümünün çıkarılmasıdır. Bu durumda genellikle % 10-15 arasında bir oranda meme dokusu kalmaktadır.

Erken meme kanserlerinde bu yöntemlerden biri uygulandıktan sonra, lokal nüks olasılığı % 15-40 oranında olmaktadır. Bunu önleyebilmek için sınırlı cerrahi sonrası radyoterapi yapılmış ve nüks oranının belirgin şekilde azaldığı görülmüştür (19). Verilecek doz, günde 180-200 cGy olmak üzere 6 hafta süre ile ortalama 4500-5000 cGy olmalıdır. Gerektiğinde 6000 cGy'ye kadar çıkılabilir, ancak bu durumda komplikasyonların görülme riski artar. Süpervoltaj ışınlamaya gerek yoktur. Radyoterapinin erken komplikasyonları olarak, ciltte solukluk ve eritem görülebilir, genellikle birkaç hafta içinde geçer. Yüksek dozlar ise retraksiyon, fibrozis ve telenjiektaziye neden olur. Geç devrede, kot kırıkları, radyasyon pnömonisi, kolda ödem ve perikardit ortaya çıkabilmektedir. Sınırlı cerrahi ve radyoterapinin en önemli avantajı ise meme dokusunun korunması nedeni ile kozmetik sonuçların iyi olmasıdır. Özellikle aksiller diseksiyonda yapılmamışsa çok daha iyi sonuç alınır. Ancak bu yöntemlerle kalan meme dokusunda nüks olasılığı daima bulunacağından hasta dikkatle izlenmelidir (6,19,34).

2 — Total Mastektomi :

Meme başı ve areolayı içine alacak şekilde, meme dokusunun tamamının çıkarılmasıdır. Bu yöntem özellikle tümörün palpe edilemediği, subklinik olgularda, Paget hastalığında, Karsinoma İnstituda ve sınırlı cerrahi ve radyoterapi uygulanmış olan hastalarda nüks görüldüğünde uygulanmaktadır.

3 — Modifiye Radikal Mastektomi :

Pektoralis major kası korunarak yapılan total mastektomi ve kol-tuk altı diseksiyonu ameliyatı modifiye radikal mastektomi olarak adlandırılmaktadır.

Patey ilk kez bu ameliyatı tanımladığında pektoralis major kası korunurken pektoralis minor kasının eksizyonunu önermiştir. Daha sonra Auchincloss pektoralis minor kasını da koruyarak teknikte küçük bir değişiklik yapmıştır.

Modifiye radikal mastektomide pektoralis kasının korunması önemli bir avantajdır. Bu kasın çıkartılmasının prognoz üzerinde olumlu bir etkisi yoktur. Diğer yandan kozmetik açıdan olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Pektoralis major kasının korunması üst ekstremitede fonksiyonel bozukluğun gelişmesini önlediği gibi rekonstriksiyon yapılmasını da kolaylaştırmaktadır.

Uzun süreli izleme sonuçlarıyla memede tümör kontrolü ve aksillanın değerlendirilmesinde etkin olduğu belirlenen bu yöntem 1970 lerden bu yana meme kanserinin tedavisinde standart cerrahi girişim olarak uygulanmaktadır. Radikal mastektomiyle karşılaştırmalı çalışmalarda, lokal nüks ve sağ kalım süreleri açısından iki yöntem arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. En önemli komplikasyonları flep nekrozu ve lenfödemdir. Teknik hatalara bağlı olarak çok nadiren sinir yaralanmaları da olabilmektedir (27,30).

C — ADJUVAN TEDAVİ

Cerrahi tedavi sonrasında aksiller lenf tutulumu olan hastalarda erken nüks oranını azaltmak için sistemik tedavi gerekmektedir. Bu anlamda yapılan endokrin tedavi, kemoterapi ve radyoterapiye «adjuvan - yardımcı» tedavi denilmektedir. Evre I tümörlerde adjuvan tedavi gereksizdir. Özellikle tümörü 1 cm den küçük ve aksiller tutulumu olmayan hastalarda hiç gerek yoktur. Ancak tümörü 1-5 cm arasında olan hastalarda lenf tutulumu olmasa da adjuvan tedaviye gerek vardır (30,31,71).

1. Endokrin Tedavi :

Over ablasyonu ile ilgili ilk çalışmalar 1948 de başlamıştır. Bir çok serilerde adjuvan tedavi olarak ooforektomi yapılmıştır. Overlerin irradiasyonla ablasyonu da kullanılmıştır. Ancak radyasyonun isten-

meyen yan etkilerinin oluşu ve ablasyon için zaman alması gibi nedenlerle ooforektomi kadar yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Uzun süreli takip sonuçlarına göre over ablasyonunun sağ kalım sürelerini uzatmadığı anlaşıldığından adjuvan tedavi olarak bu uygulama 1972 yılında terk edilmiştir.

1975 yılından başlayarak adjuvan tedavi için tamoksifen kullanılmaktadır. Bir antiestrogen preparatı olan tamoksifen tümörostatik bir ajandır. Tümör hücrelerinin gelişimini baskılamaktadır. Bu özellikleri nedeniyle uzun süreli olarak, ortalama 2-5 yıl süreyle kullanılması önerilmektedir. Tamoksifen estrogen reseptörlerini bağladığından, hedef hücrelerin estrogen almasını engelleyerek etki göstermektedir. Bu nedenle estrogen reseptörü (+) olan postmenapozal hastalarda daha etkin olduğu belirtilmektedir. Tamoksifenin günlük dozu 20 mg dır.

2. Kemoterapi :

Lenf tutulmuş olan, özellikle Evre II premenapozal hastalarda prognostik tümör faktörleri bulunan postmenapozal 60 yaşın altındaki hastalarda kullanılmaktadır. Bu amaçla ilk olarak L-fenil alanin mustard (L-PAM) 0.5 mg/kg. 5 gün süre ile oral verilip, 2 yıl süre ile 6 haftada bir tekrarlanarak uygulanmış, ancak etkisinin çok yüksek olmadığı görülerek, CMF, CMFP, CAF kombinasyonları kullanılmaya başlanmıştır. CMF şemasında, 1 aylık siklusta, 1 ve 8. günler Metotreksat ve 5-Florourasil i.v., 1-4. günler arasında oral olarak siklofosfamid verilmekte, buna Prednisolon tb. eklenebilmektedir. CAF şemasında ise 1 ve 8. günler 5-Florourasil 400 mg/m² i.v., 1. gün Adriamisin 40 mg/m² i.v. ve Siklofosfamid 400 mg/m² i.v. verilmekte ve tedavi 28 günde bir tekrarlanmaktadır. Her iki şemada da tedavi 3-12 ay devam etmelidir. Yapılan çalışmalar, özellikle premenapozal hastalarda 10 yıllık takiplerde ölüm oranının % 40 oranında azaldığını göstermektedir (31,51).

3 — Radyoterapi :

Evre I meme kanserlerinde sınırlı cerrahiye ek olarak, Evre II'de ise, mastektomiden sonra hormon tedavi ya da kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulanabilir. Bu amaçla 4500-5000 cGy doz radyasyon uygulanmaktadır. Bu durumlarda radyoterapi ile lokal nüksü azalmaktadır. Adjuvan hormon tedavisi cerrahi tedaviden birkaç gün sonra başlar, radyoterapi eklenecek ise, hormon tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Ancak CMFP uygulanan hastalarda genellikle ay-

nı anda radyoterapi önerilmez, çünkü bu durumda kemoterapinin toksisitesi artmaktadır. Önce radyoterapi tamamlanmalı, sonra radyoterapiye geçilmeli, ya da bir kür kemoterapiyi takiben radyoterapi verilmeli, bunun tamamlanmasından sonra kemoterapiye devam edilmelidir.

D — İLERLEMİŞ REGIONAL HASTALIKTA TEDAVİ

Bu grupta uzak metastazı olmayan, ancak memedeki tümörün 5 cm.den daha büyük çapa ulaştığı, aksiller lenf nodüllerinin ileri derecede tutulduğu, yani Evre III hastalar vardır. Evre III'ün A ve B olmak üzere iki tipi vardır. Evre III B'de Columbia sınıflamasında belirtilen inoperabilite kriterleri bulunduğundan, tedavisi Evre IV gibidir. Evre III A'da bulunan yani göğüs duvarına infiltre olmayan tümörler operabl sayılmaktadır. Bu durumda planlanan tedavi Modifiye radikal mastektomi ve postoperatif devrede uygulanacak kombine kemoterapi ve radyoterapi olmalıdır. Böylece lokal kontrol oranı % 70'den % 86'ya, 5 yıllık yaşam oranı ise % 30'dan % 45'e çıkmaktadır (6). Cerrahi girişim sonrasında genel olarak, östrojen reseptörü (+) olan hastalara radyoterapi ve tamoksifen, östrojen reseptörü (—) olan hastalara radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır.

Evre III B'de öncelikli tedavi cerrahi değil, metastatik hastalık gibi sistemik olmalıdır. Bu evre tümörlerde, deride ileri derecede ödem, ülserasyon, aksiller lenf nodüllerinde ileri derecede tutulum, kolda ödem, infra veya supraklavikuler lenf nodülü tutulumu ve tümörün göğüs duvarına invazyonu gibi inoperabilite kriterleri mevcuttur. Sistemik tedaviye iyi cevap alındığı takdirde bir ya da iki kür devam ettikten sonra mastektomi yapılmalıdır. Bundan sonra önce radyoterapi, daha sonra sistemik kemoterapinin tekrarı ile efektif bir tedavi sağlanabilmektedir. Preoperatif kemoterapiye yanıt alınamaması halinde, ya kemoterapik ajan değiştirilir, ya da radyoterapi yapılarak, cerrahiye alınır. Bundan sonra reseptör (+) olan hastalara Tamoksifen başlanır, reseptör (—) olan hastalara ise kemoterapi yapılır. Bu yöntem ile lokal kontrol oranı % 45'e kadar çıkabilmektedir.

E — METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ

Evre IV hastaları kapsamaktadır. Bu evrede cerrahi tedavi kontrendikedir. Bu evrede Evre III B'deki bulguların yanısıra, uzak metastaz bulunur. Bu nedenle tedavi sistemik olmalıdır. Bu amaçla en-

dokrin tedavi, kemoterapi, radyoterapi ve bunların kombinasyonları uygulanır. Tedavinin seçiminde uyulması gereken bazı kurallar vardır. Bunlardan biri belirli sürede tek tip tedavi kürünün uygulanmasıdır, ancak böylece tedavinin yararlılığı anlaşılabilir. Yalnız destrüktif kemik lezyonlarında irradasyonun diğer tedavilere kombine olarak uygulanması bu kuralın dışındadır. İkinci bir kural, hastalıkta ilerleme olması ya da statik kalması halinde tedavinin değiştirilmesi, bunun dışında değişiklik yapılmamasıdır. Üçüncü kural ise bir tedavi kürü bittiğinde, hastanın ilaç toksitesi ve ilacın etkinlikle açılardan değerlendirilmesi gerekliliğidir. Diğer bir kural özel genç hastaların oral kontraseptifleri kullanmaması gereğidir, bu ilaçlar tümörde alevlenmeye ya da yeni hormonal aktivitelerin başlamasına neden olmaktadır (30).

Sistemik tedavinin seçiminde, hastalığın gelişimi ve hastanın dikkatli tetkiki önemlidir. Tedavi uygulanırken, hastalıksız devre, metastazın yeri, hastanın yaşı, performans statusu, hematolojik değerleri, tedaviye yanıtı, hormon reseptörlerinin durumu da ayrıca önemlidir. Bunlar tedavinin seçimi ve tedavinin değiştirilmesini etkiler. Örneğin premenapozal hastalarda ilk seçenek over ablasyonu ve kemoterapi iken, postmenapozal hastalarda, özellikle östrojen reseptörleri de (+) ise Tamoksifen olmaktadır. Çünkü yapılan çalışmalar göstermiştir ki, östrojen reseptörü (+) hastalarda tamoksifene cevap % 75 iken, reseptör (—) hastalarda bu oran % 10'dur (71).

1 — Endokrin Tedavi :

a) Tamoksifen : En fazla kullanılan antiöstrojen ajandır. Östrojen reseptörlerini bloke ederek tümör hücrelerinin gelişimini durdurur. Bu nedenle reseptör araştırması yapılmalıdır. Östrojen reseptörleri kadar, progesteron reseptörleri de önemlidir. Çünkü progesteron reseptörleri fonksiyonel östrojen reseptörü içeren hücrelerde saptanır. Bu nedenle östrojen reseptörü (—) iken, progesteron reseptörünün (+) olması oldukça nadirdir. Genellikle ikisi birlikte (+) olur ve bu durumda Tamoksifenin etkinliği artar. Tamoksifenin önemli bir özelliğide hormonal ajanlar içinde en az toksik olanı olmasıdır. Uzun süreli kullanımdan sonra kesildiğinde, 6 hafta kadar yüksek kan seviyesi gösterir. Günde 20 mg. dozda verilir. Toksik etkileri içinde bulantı, kusma, lökopeni, trombositopeni, hiperkalsemi ve çok nadiren trombofilebit vardır.

b) Over Ablasyonu : Premenapozal hastalarda ooferektomi ya da irradasyon ile yapılır. Özellikle kemik, yumuşak doku, akciğer metastazları iyi cevap verirler.

c) Adrenalektomi - Hipofizektomi : Östrojen reseptörü (+) hastalarda uygulanmaları halinde % 40-50 oranında yanıt alınabilir. Ancak kalıcı endokrin defektler ve cerrahi risk nedeni ile medikal yöntemler tercih edilmektedir. Özellikle kemik ve yumuşak doku metastazlarında uygulanır, karaciğer, akciğer, merkezi sinir sistemi metastazlarında ise adrenalektomi kontrendikedir.

d) Aminoglutemid : Sürrenal bezde pregnenolon yapımını bloke ettiği gibi sürrenal dışında da östronun östrodiol dönüşümünü sağlayan aromatisasyonu da bloke ederek östrojen yapımını engeller. Böylece medikal adrenalektomi sağlar. Günde 4 kez 250 mg. dozda verilir. Letarji, trombositopeni, bazen efori gibi yan etkileri vardır. Tedaviye kortikosteroidlerinde eklenmesi ile özellikle kemik metastazı olanlarda, kemik ve göğüs ağrılarını azaltır.

e) Progestinler : Megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat en ilgi görenlerdir. Ancak östrojen reseptörü (+) olan hastalarda, tamoksifen kadar etkili değildir. Sıvı retansiyonu ile kilo artışı, vaginal kanama gibi yan etkileri vardır. Günde 4 kez 40 mg. dozda verilir.

f) Östrojen ve Androjenler : Yüksek toksik etkileri nedeni ile pek tercih edilen ilaçlar değildirler. Ancak tamoksifenin etkisiz kaldığı olgularda denenebilirler.

2 — Kemoterapi :

Östrojen reseptörü (—) hastalarla, reseptör (+) hastalarda endokrin tedavi ile remisyona sağlanamayan olgularda ve yaşamı tehdit eden karaciğer ve akciğer metastazlarında kullanılmaktadır. Bu amaçla anti-metabolitlerden metotreksat ve 5-florourasil, alkilleyicilerden siklofosamid, L-fenilalanin mustard, klorambusil, thiotepa, vinka alkaloidlerinden vinkristin, antitümör antibiotiklerden, mitomisin-0, adriamisin tek ajan olarak kullanılmış, ancak kısa süreli ve yetersiz etkilerinden dolayı bunların kombinasyonlarının kullanılması tercih edilmiştir.

Bu kombinasyonlar içinde ilk seçenek CMF'dir. Antitümoral etkisi nedeni ile buna prednisolonda eklenmektedir. Bazı durumlarda ise buna vinkristin eklenerek CMFVP şeması da kullanılabilir. İkinci olarak uygulanabilecek seçenek kombinasyon CAF'dır. Her iki kombinasyon ile de % 50 oranında remisyon sağlanabilmektedir. Diğer kombinasyonlar arasında vinblastin, doxorubisin, thiotepa, halotestin (VATH), 5-FU, vinkristin, doxorubisin, mitomisin-C (FOAM) sayılabilir.

Genel olarak metastatik hastalıkta kemoterapi için ilk seçenek CMF veya CMFP olmalıdır. Progresyon görülmesi veya tedaviye cevap alınmaması halinde CAF uygulanır. Bu da başarılı olmazsa Mitomisin-C, Vinblastin tek ajan olarak eklenebilir. Optimal tedavi süresi 3 aydan başlar, 6 ayı geçmemesi önerilmektedir.

Kemohormonal tedavi pek tavsiye edilmemektedir. Endokrin tedaviye uygun olan hastaya tamoksifen başlanmalı, uygun olmayan veya tamoksifene cevap alınamayan hastalara ise kombine kemoterapi verilmelidir. Ancak kemoterapi endikasyonu olan, postmenopozal hastalarda tamoksifen eklenmesi yararlı olabilmektedir (30,31,64).

3 — Radyoterapi :

İnoperabl meme kanserlerinde, özellikle beyin ve kemik metastazı olan hastalarla, lokal nükslerin kontrolünde radyoterapi kullanılmaktadır. % 60-65 hastada ise hastalığın progresif özelliğinden dolayı semptomatik veya palyatif amaçla radyoterapi en etkin tedavidir. Bu amaçla 2 haftalık 3000 cGy'den, 4 haftalık 4000 cGy'ye kadar irradyasyon verilebilir. Beyin, üreter, bronş, orbita da ise 5000 cGy veya daha fazla dozlar gerekebilir. Bu tedaviye ek olarak sistemik kemoterapi ya da hormonal tedavi verilerek, enazından yaşam kalitesinin artırılması, hatta yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir.

F — ÖZEL DURUMLAR : KARSİNOMA İNSİTU'DA TEDAVİ

1 — Duktal Karsinoma İnsitu :

Karsinoma insitu olgularının % 75'ini teşkil eden bu tipte, eksizyonel biopsi ile tedavi mümkün olabilmekte, ancak bu şekilde tedavi edilen olgularda 10-15 yıl içinde % 30-40 oranında nüks bildirilmektedir. Bu nedenle lumpektomi ya da kadranektomi şeklinde sınırlı bir cerrahi ve ardından adjuvan radyoterapi yapılması önerilmektedir.

Lenf metestazi yapma şansı çok düşük olmakla birlikte, yayılıcı tarzda gelişen olgularda alt aksiller diseksiyon gerekebilmektedir. Hatta bu tip yaygın lezyonlarda total mastektomi de yapılabilir. Eksizyonel biopsi ile tedavi edilen olgularda nüks görüldüğünde ise yapılacak tedavi modifiye radikal mastektomi olmalıdır. Çünkü nüks eden bu tip olgularda % 50 oranında invaziv kanser gelişme olanağı vardır.

2 — Lobüler Karsinoma İnsitu :

Karsinoma insituların % 25'ini içerir. Sıklıkla multifokal yerleşimli olup, olguların % 30'u bilateraldir. Bu nedenle lobüler karsinoma insitu tanısı konduğunda, karşı memeden mutlaka biopsi alınmalıdır. Tedavi mastektomi ve aksiller diseksiyondur. Karşı memede patoloji varsa bilateral mastektomi yapılmalıdır. Adjuvan radyoterapinin yeri yoktur. Karşı memede patoloji yoksa 3 aylık periyodlarla, klinik ve mamografik olarak hasta izlenmeli, herhangi bir şüphe durumunda yeniden biopsi alınmalıdır.

G — REKONSTRİKSİYON

Mastektomi sonrası yeniden meme oluşturulması amacı ile plastik cerrahi yöntemlerin uygulanmasıdır. Önceleri bazı nedenlerle rekonstruktif ameliyatlara sakıncalı görülmüş, ancak sonradan hiçbir sakıncası olmadığı gözlenerek, güvenle uygulanmaya başlanmıştır. Nedenlerden biri, sentetik materyalin, nükslerin görülmesine engel olacağı düşüncesidir, ancak bunu destekleyecek bir kanıt bulunamamıştır. Diğer bir neden, kullanılacak sentetik materyalin, kanseri uyardığı şüphesidir, ancak bunu da destekleyecek bir kanıt bulunamamıştır. Nüksler genellikle ciltten başlamakta ve rahatlıkla farkedilmektedir. Kot kenarından başlayan nüksler ise direkt grafi ile kolaylıkla belirlenebilir ve bunların % 90'ında çevresel ya da uzak metastazda vardır. Rekonstrüksiyon için en uygun zaman genelde mastektomiden 3 - 6 ay sonradır. Son zamanlarda mastektomi ile birlikte aynı seans- ta da yapılabilmektedir.

Göğüs ön duvarı üzerindeki cilt ve cilt altı dokusu yeterli ve sağlamısa inorganik materyal implantasyonu yapılır. Bu amaçla kullanılan sentetik protezler, silikon jel, polilüretan kaplı dakron yama ya da dokunmuş yüzeyle silastik implantlardır. Göğüs duvarı üzerindeki cilt, cilt altı dokusu yetersiz ya da radyasyona bağlı değişiklikler varsa, pektoralis majör ile serratus anterior adaleleri altına doku genişleticileri konarak doku artımı sağlanabilir. Bazı durumlarda

transversus rektus abdominis veya latissimus dorsiden subkutanöz, muskulokutanöz flep getirilebileceği gibi, özellikle gluteus maksimustan serbest cilt, cilt altı, kas flebi de getirilebilir. Bunun dışında büyük memelerde, karşı memeyi küçültecek bir mamoplastiyi takiben, artan materyal ile de mastektomi tarafına rokonstriksiyon yapılabilir. Areola mamma rekonstriksiyonu için kasık, labia minör ya da tatüaj yapılmış deri gibi, daha koyu renkli cilt flepleri kullanılmaktadır (27, 30).

H — TEDAVİ SONRASI DEĞERLENDİRME

Evre I hastalarda, primer tedaviden sonra, başlangıçta 6 aylık daha sonra yıllık kontroller ile takip yapılır. Kontrollerde, fizik muayene yanında, P.A. toraks grafisi ve mamografi yapılmalıdır. Bir memesinde kanser tesbit edilerek tedavi edilmiş olan hastanın diğer memesinde de kanser gelişme olasılığı her yıl % 1 artar, bu nedenle karşı meme çok iyi muayene edilmelidir. Evre II hastalarda, aynı incelemeler 3-4 aylık periyodlarla yapılmalı, kemoterapi gören olgularda takiplere kemoterapinin bitiminden itibaren başlanmalı, bu arada kan biokimyası, lökosit sayımı ve CEA gibi tümör markerleri bakılmalıdır. Kontrollerde Evre I'deki rutinlerin yanında, gereken olgularda karaciğer, kemik sintigrafisi incelemeleri yapılmalıdır. İlerlemiş meme kanserlerinde ise hasta özellikle sistemik tedaviye duyarlılık ve uzak metastazların gelişimi ya da gerilemesi yönünden izlenir. Uzak metastaz bulunanlarda prognoz oldukça kötü olduğundan tedavinin yaşam süresi üzerine çok büyük bir etkisi yoktur. Bunlarda da tümör markerleri ile tedaviye duyarlılık takip edilmektedir. Tüm bunların dışında, meme kanseri görülen hasta grubunda pelvik ve kolon kanseri sıklığının, normal kadın popülasyonundan daha fazla olduğu hatırlanarak, hastalar bu yönden de izlenmelidir (31,64).

KAYNAKLAR

1. Adami H Hansen J Jung B Rimsten A : Characteristics of familial breast cancer in Sweden. Cancer 48 : 1688-1695, 1981.
2. American Cancer Society : Proceedings of the workshop of screening mammography .Cancer 60 : 1660, 1987.
3. Baak JPA Van Dop H Kurver PHJ Hermans J : The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer. Cancer 56 : 374-82, 1985.
4. Bailar JC : Screening for early breast cancer : Pros. and cons. Cancer 39 : 2783-2795, 1977.
5. Baker LH : Breast cancer detection demonstration project : five year summary report, CA 32 : 196, 1982.

6. Blake Cady Kirby I Bland : Breast cancer : Strategies for the 1990's II. The Surg. Cl. of N. Am. 1990 Oct (70) : No. 5.
7. Bonadonna G Rossi A Velagussa P : Adjuvant CMF chemotherapy in operable breast cancer. World J Surg. 9 : 707-713, 1985.
8. Brinton LA Hoover RN Szklo M Fraumeni JF : Menopausal estrogen use and risk of breast cancer, Cancer 47 : 2517-2522, 1981.
9. Britton LA Hoover RN Fraumeni JF : Reproductive in the aetiology of breast cancer. Br. J Cancer 47 : 757-762, 1983.
10. Bucalossi P Veronesi U Zingo L Conti C : Enlarged mastectomy for breast cancer : Review of 1213 cases. Am. J Roentgenol Rad. Ther. Nucl. Med. III : 119-122, 1971.
11. Burnus PE : False-negative mammograms delay diagnosis of breast cancer. N. Engl. J Med. 229 : 201, 1978.
12. Butler JA Bretsky S Menendez-Botet C Kinne DW : Estrogen receptor protein of breast cancer as a predictor of recurrence. Cancer 55 : 1178-1181, 1985.
13. Casciato DA Lowitz BB : Manual of clinical oncology. Little, Brown and company Boston/Toronto, p. 151, 1988.
14. Clemmesen J : Carcinoma of the breast, Br. J Radiol. 21 : 583-590, 1948.
15. Collette HJA et al : Evaluation of screening for breast cancer in a nonrandomized study by means of a case control study. Lancet 1 : 1224, 1984.
16. Coulson PB Thornwaite JT Woolley TW : Prognostic indicators including DNA histogram type, receptor content and staging related to human breast cancer patient survival. Cancer Res. 44 : 4187-4196, 1984.
17. Crowe JP Hubay CA Pearson OH et al : Estrogen receptor status as a prognostic indicator for Stage I breast cancer patients. Breast Cancer Rec. Treat. 2 : 171-176, 1982.
18. Dahl-Iversen E : Recherches sur les metastases microscopiques des cancers du sein dans les ganglions lymphatiques parasternaux et susclaviculaires Mem. Acad. Chin. 78 : 651-652, 1952.
19. De Vita Vincent T Hellmann S Rosenberg SA : Cancer of the breast. Cancer, Principles and practice of Oncology, 3rd Ed. 1197-1268, 1989.
20. Elwood JM Morehead WP : Delay in diagnosis and long term survival in breast cancer. Br. Med. J 280 : 1291, 1980.
21. Feig SA Shaber GS Patchefsky A : Analysis of clinically occult and mammographically occult breast tumors. Am. J Roentgenol. 128 : 403, 1977.
22. Fisher B Slack NH Ausman RK : Location of breast carcinoma and prognosis Surg. Gynecol. Obstet. 129 : 705-716, 1969.
23. Fisher B Slack NH Bross IDJ : Cancer of the breast : Size of neoplasm and prognosis. Cancer 24 : 1071-1080, 1969.
24. Fisher ER Sass R Fisher B : Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancers (Protocol No. 4) : Discriminants for tenth year treatment failure. Cancer 53 : 712-713, 1984.
25. Fornage BD Toubas O Morel M : Clinical, mammographic and sonographic determination of preoperative breast carcinoma size. Cancer 60 : 765, 1987.
26. Fox MS : On the diagnosis and treatment of breast cancer. JAMA 241 : 489-494, 1979.
27. Haagensen CD : Diseases of the breast, Philadelphia, WB Saunders, 1986.

28. Hahnel R Woodings T Vivian AB : Prognostic value of estrogen receptors in primary breast cancer. *Cancer* 44 : 671-675, 1979.
29. Handley RS : Carcinoma of the breast *Ann. R. Coll. Surg.* 57 : 59-66, 1975.
30. Haskell CM : Breast cancer, *Cancer Treatment* 3rd Ed. Ch. 7, 1990.
31. Haskell CM Lowitz BB Casciato AD : Breast Cancer, *Manual of Clinical Oncology*, Ch. 9, 150-165.
32. Hedley DW Rugg CA Ng ABP : Influence of cellular DNA content on disease free survival of stage II breast cancer patients. *Cancer Res.* 44 : 5395-5398, 1984.
33. Henderson BE Pike MC Ross RK : Epidemiology and risk factors, in Bonadonna G (ed) : *Breast Cancer : Diagnosis and Management*, pp 15-33. Chichester, John Wiley.
34. Henderson IC : The biology of the breast cancer, *Curr. Probl. Cancer* 14, 1990.
35. Howard J : Using mammography for cancer control. *CA* 37 : 33, 1987.
36. Howell A Harland RNL Bramwell VCH et al : Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. *Lancet* 1 : 558-591, 1984.
37. Kelsey JL Fisher DB Holford TR : Exogenous estrogens and the other factors in the epidemiology of breast cancer. *JNCI* 67 : 327-333, 1981.
38. Kopans DB Meyer JE Lindfors KK : Whole breast US imaging. *Radiology* 157 : 505, 1985.
39. Lilenfeld AM : The epidemiology of breast cancer. *Cancer Res.* 23 : 1503-1513, 1963.
40. MacMahon B Cole P Brown J : Etiology of human breast cancer. *JNCI*, 50 : 21-42, 1973.
41. Malaise EP Chavaudra N Tublana M : The relationship between growth rate, labelling index and histological type of human solid tumors. *Eur. J Cancer* 9 : 305-312, 1973.
42. *Mammography 1982 : A Statement of the American Cancer Society.* CA, 32 : 226, 1982.
43. McDivitt RW Stewart FW Berg JW : *Tumors of the breast*, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1968.
44. McGuire WL Clark GM Dressler LG Owens MA : Role of steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer. *NCI Monogr.* 1 : 19-23, 1986.
45. McIlrath S : Eleven medical groups endorse mammogram guidelines. *Am. Med. New* 32 : 35, 1989.
46. McPherson K Drife JO : The pill and breast cancer : Why the uncertainty *Br. Med. J* 293 : 709-710, 1986.
47. McSweeney MB Murphy CH : Whole breast sonography. *Radiol. Clin. North Am.* 23 : 157, 1985.
48. Mettlin C : Diet and epidemiology of human breast cancer. *Cancer* 53 : 605-611, 1984.
49. Memoto T Vana J Bedwani RN et al : Management and survival of female breast cancer. *Cancer* 45 : 2917-2924, 1980.
50. Pike MC Henderson BE Casagrande JT Rosario I Gray GE : Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br. J Cancer* 43 : 72-76, 1981.

51. Relman AS : Adjuvant treatment of early breast cancer. *N. Engl. J Med.* 320 : 525, 1989.
52. Sattin RW Rubin GL Webster LA et al : Family history and the risk of breast cancer, *JAMA* 253 : 1908-1913, 1985.
53. Schatzkin A Jones Y Hoover RN et al : Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiologic follow-up study of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *N. Engl. J Med.* 316 : 1169-1173, 1987.
54. Shapiro S Venet W et al : Ten to fourteen year effect of screening on breast cancer mortality. *JNCI* 69 : 349, 1982.
55. Sickles EA Filly RA Callen PW : Breast cancer detection with ultrasonography and mammography. *AJR* 140 : 843, 1983.
56. Singhakowinta A Potter H Buroker T Samal B et al : Estrogen receptor and natural course of breast cancer, *Ann. Surg.* 183 : 84-88, 1976.
57. Spratt JS Donegan WL : *Cancer of the breast.* Philadelphia, WB Saunders 1967.
58. Tabar L Fagerberg CJ Gad A : Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet*, 1 : 829, 1985.
59. Tabar L Gad A : Screening for breast cancer. *Radiology*, 138 : 219, 1981.
60. Thomas DB : Do hormones cause breast cancer? *Cancer* 53 : 595-604, 1984.
61. Thomas DB : Review of epidemiology and related studies of breast cancer etiology. New York, Elsevier/N. Holland, pp 153-244, 1980.
62. Thomas DB : Hormones and hormone receptors in the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 7 (Suppl) : 11-22, 1986.
63. Thomas DB Lilienfeld AM : Geographic, reproductive and sociobiological factors in Stoll B (ed) : Risk factors in Breast Cancer, pp 25-53, Chicago. Wm Heinemann Medical Books. 1976.
64. Ünal A Müttalip : *Meme Hastalıkları, A.Ü.T.F. Cerrahi Ders Kitabı*, 1988.
65. Valagussa P Bignami P Buzzoni R et al : Are estrogen receptors alone a reliable prognostic factor in node negative breast cancer? in Jones SE, Salmon SE (eds) : *Adjuvant Therapy of Cancer IV*, pp 407-415, Orlando Grune, Stratton, 1984.
66. Valagussa P Bonadonna G Veronesi U : Patterns of relapse and survival in operable breast carcinoma with positive and negative axillary nodes, *Tumori* 64 : 241-258, 1978.
67. Verbeek AL Hendricks JH et al : Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography, *Lancet* 1 : 1222, 1984.
68. Veronesi U Cascinelli N Greco M et al : Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann. Surg.* 202 : 702-707, 1985.
69. Wellings SR Jensen HM : On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast, *J Natl. Cancer Inst.* 50 : 1111-1118, 1973.
70. Willett WC Stampfer MJ Colditz GA Rosner BA et al : Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N. Engl. J Med.* 316 : 1174-1180, 1987.
71. World Health Organisation : Histologic typing breast tumors. *Tumori* 68 : 181, 1982.
72. Wynder EL Rose DP Cohen LA : Diet and breast cancer in causation and therapy cancer. 58 : 1804-1813, 1986.