



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**EKSİZYONEL MEME BİYOPSİLERİNDE ONKOPLASTİK
YAKLAŞIMLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Volkan DOĞRU

Antalya, 2016



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

EKSİZYONEL MEME BİYOPSİLERİNDE ONKOPLASTİK YAKLAŞIMLAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Volkan DOĞRU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cumhuri ARICI

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim boyunca yakın ilgi ve sabırlarını benden bir an olsun esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini en ince ayrıntılarına kadar hoşgörü ile aktaran, tez sürecinde gerek verdiği moral ve motivasyon ile gerekse de ihtiyaç duyduğum tüm gerekli altyapının sağlanması için elinden gelen her şeyi yapan değerli hocam Prof. Dr. Cumhuri Arıcı'ya; yoğun temposuna rağmen etrafındakilerin neşe kaynağı olabilmeyi başaran isabetli kararlarıyla hastaların ve çevresindeki herkesin güven duyduğu kıymetli hocam Doç. Dr. Emel Durmaz'a; yine yaşadığımız çevrede karşılaştığımız her türlü zorlukta bize önderlik eden tez ve tez dışı tüm çalışmalarında fikirleri ve el becerisiyle yanımda olan Doç. Dr. Ayhan Mesci'ye, cerrahinin bir usta çırak ilişkisi olduğunu öğretip, mesleğimde yeni ufukları önüme açan ve bu tezin uluslararası bir klinik araştırma niteliği kazanmasını sağlayan sevgili abim Yrd. Doç. Dr. Muhittin Yaprak'a; yine bu fikrin şekillenmesinde ve hayata geçirilebilmesinde verdikleri güven ve destek nedeniyle hastanemiz ve Türkiye'nin iftihar kaynakları Prof. Dr. Ömer Özkan ve sevgili eşi Doç. Dr. Özlenen Özkan'a; cerrahi kliniğimizin en zor zamanlarında bu bayrağı şerefle dimdik ayakta tutan saygıdeğer anabilim dalı başkanım Prof. Dr. Sezer Gürer'e ve her biri genel cerrahi camiasının birbirinden müstesna isimleri olan kıymetli hocalarım ve uzmanım Op. Dr. Veli Vural'a, birbirimize hiçbir zaman saygı ve sevgimizi eksiltmediğimiz değerli dönem arkadaşlarım ve merhum Dr. Kürşad Çifci'ye; henüz tıp fakültesi yıllarımda tanışma şansını yakaladığım ve takibeden yıllarda birçok kez varlığına şükrettiğim ve tez zamanım geldiğinde teknik bilgi ve becerisiyle bana arka çıkan Türkiye'nin en değerli bilim adamlarından biri olan Prof. Dr. Vahit Özmen'e; hayatımın her döneminde destekçilerim olan sevgili ailem ve onun vazgeçilmez parçası olan hayatımın anlamı, mutluluğum, tüm zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz hayat arkadaşım Dr.Hicran Doğru ile minik Öykü'ye teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	5
Çizelgeler Dizini	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Meme Kanseri Tanısı ve Eksizyonel Meme Biyopsileri	9
2.1.1. Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Kaynakları	9
2.1.2. Meme Kanseri Tarama ve Tanısında Kalite Güvencesi için Avrupa Kılavuzları	13
2.1.3. Amerikan Meme Cerrahları Derneği Kılavuzları	16
2.1.4. Meme Sağlığı Küresel Girişimi Kılavuzları	22
2.2 Regio Mammaria	29
2.2.1. Memenin Gelişimsel Anatomisi	29
2.2.2. Önemli Antropometrik Referans Noktaları ve Lineer Ölçümler	37
2.2.3. Memede Hacim Ölçümü	39
2.3 Onkoplastik Meme Cerrahisi	40
2.3.1. Meme Koruyucu Cerrahi	40
2.3.2. Meme Koruyucu Cerrahide Onkoplastik Yaklaşımlar	42
2.3.3. Onkoplastik Yöntemler	44
2.3.3.1 Hacim Yer Değiştirme Yöntemleri	47
2.3.3.2 Hacim Doldurma Yöntemleri	59
2.3.4. Komplikasyon ve Risk Faktörleri	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM	62
4. BULGULAR	67
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	88
7. ÖZET	89
8. ABSTRACT	90
9. KAYNAKLAR	91

Kısaltmalar Dizini

AAÇP	Anterior aksiler çizginin proksimal uç noktası
Ak	Akromiyon
BT	Bilgisayarlı tomografi
CAE	Cerrahi alan enfeksiyonu
ER	Östrojen reseptörü
İHK	İmmünohistokimya
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İMK	İnferior mammaryan katlantı çizgisi
İPPA	İntravenöz preoperatif profilaktik antibiyotik
JÇM	Jugular çentiğın merkezi
KETEM	Kanser erken teşhis tarama ve eğitim merkezi
KİB	Kor iğne biyopsisi
KPT	Ksifoid proçesin tabanı
kTNM	Klinik TNM
LEAP	Lateral epikondilin anterior projeksiyonu
LKİS	Lobüler karsinoma in situ
MIBI	Methoxy-isobutyl-isonitril
MMG	Mammografi
MPM	mammaryan papillanın merkezi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRSA	Metisiline rezistan Staphylococcus Aureus
MSKG	Meme Sağlığı Küresel Girişimi
NAK	Nipple areola kompleksi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PR	Progesteron reseptörü
pTNM	Patolojik TNM
ROLL	Radioisotope occult lesion localization
TDLÜ	Terminal duktal lobuler ünite
TKS	Tam kan sayımı
USG	Ultrasonografi
VTE	Venöz tromboemboli
xK	Jugular çentiğın merkezi ile akromiyon arası mesafenin tam orta noktası
yH	Akromiyon ile lateral epikondil arasındaki mesafenin tam orta noktası

Çizelgeler Dizini

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Tanı ve patoloji için katmanlandırılmış kaynak kullanımı.	26
Tablo 2. Tanı için katmanlandırılmış kaynak kullanımı ve işleyiş ölçütleri.	27
Tablo 3. Seviye II onkoplastik girişim kararını belirleyen endikasyonlar.	45
Tablo 4. Terapötik mamoplasti için ilgili meme segmentine göre en sık kullanılan yöntemlerin belirtildiği atlaslar.	54
Tablo 5. Eksizyonel meme biyopsilerinde onkoplastik yaklaşımlar; Onkapeks biyopsi atlası.	64
Tablo 6. Ultrason ile saptanan malignite şüpheli lezyonların eksizyonel biyopsi endikasyonları.	68
Tablo 7. Ultrason ile saptanan malignite şüpheli lezyonlara yapılan eksizyonel biyopsi sonucunda alınan benign tanıların gruplar arası dağılımı.	69
Tablo 8. İnvaziv kanser saptanan hastaların tanı sürecinin özeti.	70
Tablo 9. Duktal karsinoma in situ saptanan hastaların tanı sürecinin özeti.	71
Tablo 10. Yüksek riskli lezyon saptanan hastaların tanı sürecinin özeti.	72
Tablo 11. Mammografi ile saptanan, malignite şüpheli lezyonlara yapılan eksizyonel biyopsi sonucunda, tanısı benign gelen hastaların tanı süreci.	73
Tablo 12. Çalışmada protokol ihlali nedeniyle dışlanan hastaların eksizyonel biyopsi süreçleri.	76
Tablo 13. Harris ölçeğine göre gruplar arasında kozmetik sonuçlar.	79
Tablo 14. Harris ölçeğine göre gruplar arasında kozmetik sonuçların yarım ve tam skor analizleri.	80

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Geçtiğimiz yüzyılın özellikle son çeyreğinde bilişim teknolojisinde kaydedilen gelişmelerin de yardımıyla kanser tanı ve tedavisinde ciddi ilerlemeler yaşanmıştır. Geline son noktada bilgisayarların sahip olduğu yapay belleğin ve sağladığı yükseltilmiş görsel ve işitsel duyu alma kabiliyetinin insan sağlığını yakından ilgilendiren olanaklar sağlayabildiği su götürmez bir gerçektir. Dünya genelinde prevalansı en yüksek kanser olan meme kanseri de bu olanaklardan üst düzey bir fayda görmüştür.

Son yıllarda meme kanseri hakkında yaşanan en belirgin gelişmelerden birisi toplum tabanlı tarama programlarının başarısıdır. Tarama programları sayesinde artık meme kanseri daha erken evrede veya öncül lezyonlar olarak yakalanabilmektedir. Bilişim teknolojisi, hekimin fizik muayene ile fark edemediği bazı şüpheli meme lezyonlarının ultrason (USG), mamografi (MMG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi paha biçilmez kanser tarama araçları ile yakalanmasını sağlamıştır. Yine de bu üst düzey teknoloji, bilim dünyasına 16. yüzyılda bahsedilen mikroskobun merceği olmadan, tek başına geçerlilik kazanacak tecrübeye henüz ulaşamamıştır. Bu sebeptendir ki meme dokusu üzerinde bir alandan şüphe duyulduğunda o alandan biyopsi almak gerekir.

Eksizyonel meme biyopsisi, genel cerrahi kliniklerinde çoğunlukla kanser şüpheli meme lezyonlarının tanısına yönelik uygulanan rutin girişimlerden bir tanesidir. Özellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kesici iğne (tru cut) biyopsisi veya vakum yardımcı kor biyopsi gibi non-invaziv biyopsi yöntemlerinin yeterli tanısal etkinliği sağlayamadığı meme kanseri şüphesi olan non-palpabl lezyonların tanısında tercih edilir. Lezyonun niteliğine göre doğrudan veya tru cut sonrası gerektiğinde ikinci aşama biyopsi yöntemi olarak uygulanabilir. Segmental mastektomi veya lumpektomiden farkı esasen işlem öncesi lezyonun tanısının konmamış olmasıdır. Juvenil fibroadenom gibi radyolojik olarak benign ancak hastaların progresif seyirli boyut artışından yakındığı ve çıkartılmasını talep ettiği lezyonlarda non-invaziv biyopsi basamağı klinik pratikte atlanabilir ve eksizyonel meme biyopsisi yapılabilir.

Kanser şüpheli meme lezyonlarının eksizyonunda cerrahi sınır başarısını arttırmak için radyolojik görüntülerin klavuzluğunun yanı sıra ilave işaretleme yöntemleri meme cerrahisi yapılan merkezlerde hasta protokollerinin bir parçası olmuştur. Eksizyonda olası mastektomi ihtiyacı düşünülerek mastektomi sınırlarına uygun insizyon ile malignite

şüpheli alanın mümkün olduğu kadar 1 cm sağlam doku ile birlikte bir bütün olarak ve cilde 1 cm mesafeden uzakta cildi koruyarak çıkartılması ve sonrasında spesimen üzerinde üç boyutlu işaretlemenin yapılması pratikte genel prensipler olarak kabul edilir. Aynı şekilde, özellikle meme başı ve areola kompleksinin (NAK) kaybı söz konusu ise veya belirgin rölatif hacim kaybı bekleniyorsa hastanın önceden NAK rekonstrüksiyonu, tatuaj veya hacim replasman seçenekleri hakkında bilgilendirilmesi ve gerektiğinde plastik ve rekonstrüksiyon cerrahları ile ortak plan yapılması da meme dokusuna yapılacak girişimler için pratikte genel kural niteliği taşımaktadır.

NAK girişimi veya hacim replasmanı gerektirmeyen hastalarda geride kalan meme dokusunun cerrahi yönetiminde cerrahlar arasında görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Kavite kapatılırken yaklaşımcı sütür konulmaması gerektiğini savunanlar olduğu gibi sütür gerektiren onkoplastik esasları öne çıkaran görüşler de mevcuttur. Son yıllarda aralarında endoskopik uygulamaların da yer aldığı birçok onkoplastik yöntemin başarılı estetik ve onkolojik sonuçlar sağladığı gösterilmiştir. Bu yöntemlerin eksizyonel meme biyopsilerinde de benzer sonuçlar sağlaması kaçınılmazdır.

Prospektif olarak planlanan bu tez çalışmasında, eksizyonel meme biyopsisi kararı alınmış hastaların meme yapısı ve lezyon özelliklerine en uygun yöntemin tercih edilmesine olanak verecek bir algoritma geliştirmek amaçlanmıştır. Böylelikle, hastaların onkoplastik prensiplerin sağladığı olanaklardan yarar görmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Tanısı ve Eksizyonel Meme Biyopsileri

2.1.1. Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Kaynakları

Ülkemizde meme hastalıkları alanında topluma sunulan sağlık hizmetlerinin standartları ve ulusal politikalarının oluşturulmasında en yetkili yürütme organı Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'dur. Kuruluşun amaçları arasında meme sağlığı ve hastalıkları ile ilgili tanı ve tedavi yaklaşımlarının gelişimine katkıda bulunmak, meme sağlığı ve hastalıklarını ilgilendiren toplumsal hizmetler sunarak ilgili insan gücünün eğitimlerini üstlenmek, idari ve hukuki düzenlemelerin çağdaş düzeye getirilmesi ve geliştirilmesini sağlamak yer almaktadır.

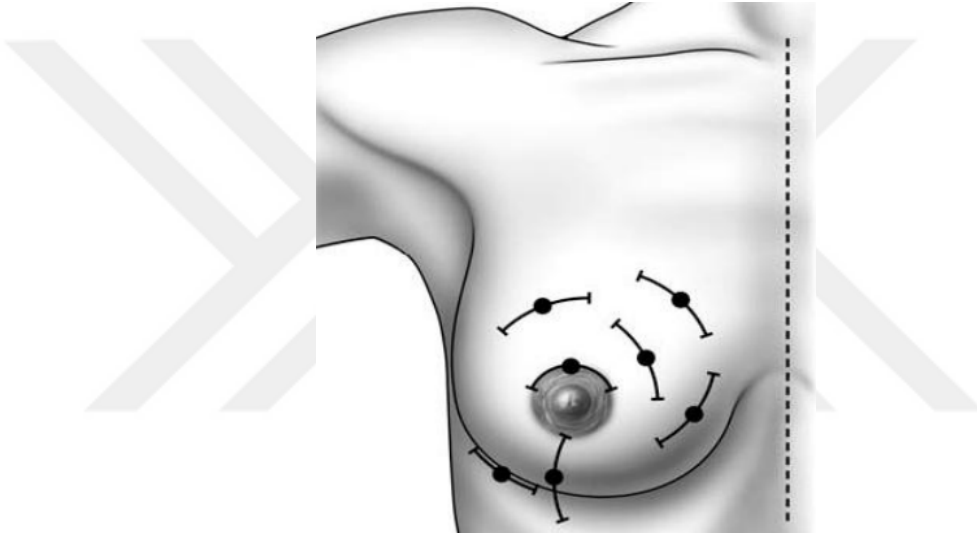
Mart 2007 tarihinde kurulan federasyon, meme sağlığı ve hastalıkları ile ilgili alanlarda uzmanlık eğitimi alanların mesleki eğitim standartlarını belirlemek üzere, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi işbirliği ile 2010'da kurslar serisi başlatmış ve yaklaşık 20 ilimize meme kanseri eğitim toplantıları hizmetini ulaştırmıştır. Bu toplantılara ait eğitim modülleri ayrıca federasyonun internet sitesinde yayınlanarak yurdumuzun her köşesinde meme sağlığı ve hastalıkları ile uğraşan tüm uzman hekim ve Kanseri Erken Teşhis ve Tarama Merkezi (KETEM) hekimlerinin hizmetine sunulmuştur.

Federasyon tarafından konuyla ilgili henüz bir ulusal kılavuz yayınlanmamış olsa da, bu modüller, eksizyonel meme biyopsilerinin uygulama koşullarına yönelik hekimlere temel konularda yol gösterici nitelikte bilgiler sunmaktadır. Modülde eksizyonel meme biyopsi uygulaması için verilen bilgiler şu şekilde özetlenebilir (1):

-Lokalizasyon: Lezyon, muayenede ele geliyorsa yalnızca palpasyonla, ele gelmiyorsa mammografi veya ultrason eşliğinde yerleştirilen tel veya radyokolloid (ROLL) işaret kılavuzluğu ile lokalize edilmelidir. Bu ikinci tür lezyonlarda işaretçi kılavuzluğu ile hem doğru yerden yeterli genişlikte doku örneği alınmış olur hem de gereğinden fazla meme dokusu çıkartılmaz.

-İnsizyon: Biyopsi için yapılacak cilt insizyonuna karar verilirken şüpheli alanın lokalizasyonuna özellikle dikkat edilmelidir. Bu konu modülde 7 farklı lokalizasyon için uygun insizyonların şematize edildiği bir resim ile vurgulanmıştır (Şekil 1). Resimde

areolar pigmentasyonun inferiorda bittiği seviyenin altında kalan lezyonlar için, infra mammaryan katlantı (İMK) çizgisinin üzerindeyse İMK trasesine uygun, değilse meme başı doğrultusunda ışınsal insizyonların tercih edildiği görülmektedir. Areolar pigmentasyonun inferiorda bittiği seviyenin üzerindeki her insizyonun, areolar çevre çizgisi yani periareolar çizgi ile paralel seyirli olduğu görülmektedir; periareolar çizgi trasesinin hemen altındaki lezyonlara periareolar, etrafındaki lezyonlara ise paraareolar insizyon önerilmektedir.



Şekil 1. Cerrahi meme biyopsisi için yapılabilecek cilt insizyonları.

- Spesimen yönetimi: Şüpheli alan eğer mikrokalsifikasyon içeren bir alan ise eksizyonu yapılan bölgenin “Örneklem Radyografisi” ile kontrolü gerekir. Piyesin cerrahi sınır belirteçleri için hafızada kolay kalan “Short Superior, Long Lateral, Medium Medial” usülü, sütür işaretlemeleri için uygulanabilir.

- İntraoperatif donuk kesit inceleme: Bu yöntem eksizyonel meme biyopsilerinde istisnai durumlar dışında tercih edilen bir yöntem değildir (2). Donma küçük tümörlerde morfolojiyi olumsuz etkiler. Burada doku kaybı yaşanabileceği de unutulmamalıdır.

- Ulaşım ve saklama koşulları: Materyalin (kurumsal işleyişe göre gerektiğinde) mümkün olan en kısa sürede fiksatife konması, fiksatifin piyesin tamamını içine almaya yetecek miktarda olması gerektiği unutulmamalıdır. 6 saatten az ya da 48 saatten fazla fiksasyon protein kaybına neden olur.

Federasyonun sitesinde tüm hekimlerin erişimine sunulan bir başka kaynak yine federasyonu'nun çıkartmış olduğu "Meme Hastalıkları Kitabı"dır. Kitapta geleneksel

eksizyonel meme biyopsileri için eğitim modüllerine göre daha kapsamlı bir bölüm ayrılmış olup modüllerde bahsedilmeyen bazı önemli uygulama bilgilerinin ana hatları şu şekilde özetlenebilir (3):

- Biyopsi kararı: Bir meme lezyonuna biyopsi yapılacaksa, radyolog en iyi yaklaşıma karar veren hekim olmalıdır. Cerrahi biyopsi, minimal invaziv yöntemlerin uygun olmadığı, teknik olarak yetersiz kaldığı (arka kısım uzak lezyonları, meme başına yakın yerleşimli lezyonlar, stereotaktik olarak lokalizasyonu zor olan çok küçük kalsifikasyonlar, meme implantlı hastalarda implanta komşu malignite şüpheli lezyonlar ve kompleks radyolojik lezyon) veya patoloji raporunun, fizik muayene veya radyolojik bulgularla çeliştiği durumlarda hasta yaşı ve risk faktörlerinin irdelenmesi ile tercih edilmelidir. KİB sonrası patoloji raporunda lobüler neoplazi (atipik lobüler hiperplazi, lobüler karsinoma in situ) tanısı bildirilirse cerrahi biyopsi yapılması gerekir.

Mamografi ile saptanan kalsifikasyon kümelerinin minimal invaziv yöntemler ile biyopsisinde bazı zorluklar yaşanmaktadır. Özellikle de atipik duktal hiperplazi (ADH) ve duktal karsinoma insitu (DKİS) gibi ayırımı ve tanısı güç olan erken dönem lezyonlarda 14G tru-cut iğneler ile alınan örneklerden kesin tanı her zaman konulamaz ve daha geniş örnekleme talep edilir (4). Bu doğrultuda daha az invaziv bir yöntem ile daha çok örnekleme alınması için yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmuş ve 90'lı yılların sonlarına doğru vakum aspirasyon biyopsi (VAB) yöntemi geliştirilmiştir (5). VAB'ın birçok ara olguda kesin tanı sağlayarak eksizyonel biyopsi gerekliliğini ortadan kaldırdığı (retrospektif olarak) gösterilmiştir (6). Yöntem maliyet etkinliği açısından irdelendiğinde farklı sağlık sistemleri içinde farklı sonuçlar gösterebilir (6, 7). Nitekim, ülkemizde VAB pahalı bir işlem olarak görülmektedir (7). Bu durum cihazın ithal olması, yaygın kullanılmıyor olması, Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) değerlerine göre eksizyonel biyopsi ücretlerinin düşük, biyopsi probunun değerinin ise yüksek olması ile açıklanmaktadır (7).

Ultrasonografi ile saptanan lezyonların cerrahi biyopsi kararında da bazı özel durumlar etkili olmaktadır. Fibroepitelyal tümörler, duktal multipl papillamatosiz, intraduktal papillom gibi benign hastalıklar için tanısal amaçlı cerrahi biyopsi endikasyonu yaygın kullanım alanı bulamaz. Ancak, atipi içermeyen papillom tanısı konulan olgularda bile, kalın iğne biyopsisinden sonraki eksizyonel biyopsi spesimenlerinde %5 ile %15 arasında intraduktal ya da invaziv karsinom saptandığından (8) bu gibi durumlarda eksizyonel biyopsi tercih edilebilir.

- Lokalizasyon: Teknik olanak varsa preop ultrasonografi ile kitlenin cilt izdüşümü işaretlenebilir. Cerrah insizyonu şüpheli kitlenin hemen üzerinden yapmalıdır. Tel lokalizasyonu rehberliğinde yapılan konvansiyonel biyopsilerde radyolog ve cerrahın şüpheli alanların çıkarıldığından emin olmaları için koordinasyon ve iletişimi gerekir, hatta eğer mümkün olabiliyorsa işaretleme sırasında cerrahın radyologun yanında olması konvansiyonel biyopsinin başarısını artırmaya yönelik olacaktır.

- Eksizyon: Malignite şüphesi olan lezyonun etrafından 0.5-1.0 cm'lik doku çıkartılması önerilir. Cerrahi sınırların patolojik değerlendirmesini güçleştirmemek için tümoral dokuların çevre dokulardan bistüri ile rezeke edilmesi tercih edilmelidir. Spesimen tek bir parça olarak çıkartılmalıdır. Perioperatif ultrasonografi ile spesimenin tekrar değerlendirilmesi tercih edilebilir bir yaklaşım olmaktadır. Tel işaretli eksizyonda tel giriş yerinin ideal insizyon yerine uzak olması durumunda geniş bir alanın çıkarılması gerekebilir. Böyle durumlarda tel işaretleme enfeksiyon ve kanama oranını arttırabilir.

- Spesimen yönetimi: Spesimen mamografisi çekilecek ise 2 adet medyum boyutta hemoklip lateral suture ilave edilir.

- Postoperatif takip: Cerrahi biyopsiler sıklıkla hastaneye yatışı gerektirmeyen ayaktan takip yapılabilen bir prosedürdür. Bu sebeple girişim sonrası gelişen komplikasyonların tespit ve takibinde zorluklar yaşanabilir. Gelişecek komplikasyonlar radikal ikinci müdahaleye kadar geçecek süreyi ve hatta ikinci müdahalede gelişecek komplikasyonları da etkiler. Öte yandan, hastada çıkan patoloji sonucuna göre SLNB işlemi gerekli görüldüğü takdirde yanlış negatiflik oranını azalttığı için cerrahi SLNB biyopsisi, meme girişimi sonrası en az iki hafta beklendikten sonra yapılmalıdır.

- Cerrahi alan enfeksiyonu: Yapılan çalışmalarda, cerrahi biyopsiden sonra bildirilen cerrahi alan enfeksiyonunun (CAE'nin) oranları %3-11 arasındadır fakat bu veriler temiz yara grubunda beklenen CAE oranlarından yüksektir ($\geq\%3$). Yapılan bir retrospektif çalışmada ince iğne aspirasyon biyopsisi ve kor biyopsiyi takiben yapılan meme kanseri cerrahisinde %1.6 oranında CAE saptanırken, bu oran cerrahi biyopsiden sonra %6.9 olarak bildirilmiştir. Cerrahi biyopsi ile oluşan bakteri kolonizasyonunun sekonder cerrahi ile çevreye yayılması enfeksiyon kaynağı olarak düşünülmüştür (9). Gelişen yara komplikasyonları adjuvan tedaviyi geciktirir ve bu gecikmenin sağkalım üzerine olumsuz etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların raporlarında adjuvan kemoterapinin başlangıcının 30 günden fazla gecikmesinin sağkalımı kısalttığı bildirilmiştir.

2.1.2. Meme Kanseri Tarama ve Tanısında Kalite Güvencesi için Avrupa Kılavuzları

Avrupa Birliğinde ulusal meme kanseri tarama programlarının temelleri Haziran 1985'te, o dönemki ismi ile Avrupa Topluluğuna üye 12 devletin Milano'da yaptığı zirvede kansere karşı ortak bir eylem kararı alınması ve Kanseri Uzmanlar Komitesi'nin kurulması ile atılmıştır. Kanseri Uzmanlar Komitesi'nin Kasım 1985'te Brüksel'de toplanması ile başlayan seri görüşmeler sonucunda, topluluğa üye her ulus, merkezden finanse edilen kendi pilot uygulamasını başlatmıştır. Meme kanseri taramasının mammografi ile yapılması kararlaştırılarak 6 ayda bir yapılan düzenli toplantılar ile edinilen deneyim değerlendirilmiştir. Bu süreçte karşılaşılan zorluk ve aksaklıklar nedeniyle kalite güvencesinin sağlanması ve veri toplama ile ilgili ortak kurallara ihtiyaç duyulduğu anlaşılmış ve 1990'da tarama için bir klavuz oluşturulması kararı alınmıştır. İlk klavuz "Mammografi Taramasında Kalite Güvencesi için Avrupa Kılavuzu (Kirkpatrick ve ark, 1993)" topluluğa üye devletlerin resmi dillerine çevrilerek yayınlanmıştır (10). Kılavuz çeşitli sivil toplum kuruluşları tarafından da desteklenerek klavuza bağlı yönergeler hazırlanmış ve Avrupa Birliği dışındaki Avrupa ülkelerinin dillerine de çevirisi yapılmıştır. Meme kanseri tanı ve tedavisinde zaman içinde yaşanan uygulama ve teknik gelişmeler ile klavuz devamlı güncellenerek en son dördüncü baskısı olan "Meme Kanseri Tarama ve Tanısında Kalite Güvencesi için Avrupa Kılavuzu (Perry ve ark)" 2006'da (10); bu baskıya eklemelerin yapıldığı "dördüncü baskı eki" de 2013'te yayınlanmıştır (11).

Klavuz, meme kanserinde mümkün olan en iyi tıbbi uygulama ve bakım olanaklarını sağlamak amacıyla yüksek kaliteli tarama, tanı ve uzmanlaşmış meme birimlerinin kurulmasına yönelik önerilerin belirlenmesi hedefiyle yayınlanmıştır. Multidisipliner yaklaşımla, meme kanserinin tarama ve tanısıyla ilgilenen tüm branşların kapsama alındığı klavuzda eksizyonel meme biyopsileri için yapılan öneriler işlem sırasına göre şu şekilde özetlenebilir:

- Biyopsi kararı: Doku örneği kararı alınan tüm hastaların tercihen hasta sonucu daha öğrenmeden en azından haftada bir kez toplanan multidisipliner klinik toplantılarda tartışılması ve değerlendirmenin yazılı protokol kararlarına bağlanması gerekir. Kadınların çoğunun tanı konması için bir ameliyat geçirmek zorunda kalmaması gerekir. Palpabl ve non-palpabl tüm meme kanserleri bir arada düşünüldüğünde %70'ten fazlasına ince iğne

aspirasyon sitolojisi ve kalın iğne biyopsisi ile tanı konulabilir. Bu hastalarda cerrahi dışı tanı yöntemlerinin kullanılması ile kanser olmayan kadınlara uygulanan operasyonların sınırlandırılması sağlanır. Cerrahi dışı tanı yöntemleri ile benign tanı alan bir lezyonun çıkartılması yalnızca hastanın bu yönde talebi varsa yapılmalıdır. Bazı merkezlerde bu tür benign lezyonlara kalın lümenli vakum yardımcı kalın cidarlı iğne rezeksiyonu yapılabilmektedir. Cerrahi tanı sürecinde ameliyat kararı ile randevu arasındaki hedeflenen süre anksiyeteyi azaltmak için %90 hastada iki haftayı geçmemelidir.

- Lokalizasyon: Eksizyonda kullanılabilecek tümör lokalizasyon teknikleri şunlar olabilir: a) Standart yaklaşım olarak da kabul gören ucu kancalı tel ile işaretleme; Telin şüpheli alanın 1cm yakınlığına yerleştirilme başarısı >%90 olmalıdır. Segmental mikrokalsifikasyonların cerrahi eksizyonu için radyoloğun şüpheli alanı iki tel arasına alması yarar sağlayabilir. b) 99m Tc-etiketli insan albumini kolloid parçacıklarının şüpheli alana enjekte edilerek gamma prob yardımıyla eksizyonun gerçekleştirildiği ROLL (Radioguided Occult Lesion Localisation) tekniği. c) Stereotaktik veya USG eşliğinde enjekte edilen aktif kömür süspansiyonu tekniği. d) Kor biyopsi sırasında paslanmaz çelik işaretçi yerleştirilerek eksizyon için operasyonda intraoperatif USG ile eksizyonun gerçekleştirildiği yöntem.

- Eksizyon: Kozmetik sebeplerden şüpheli alan etrafını çevreleyen sağlıklı doku minimal olmalıdır. Cerrah tarafından yapılan cerrahi yatak (kavite duvarı) biyopsileri veya kavite duvarının tıraşlanması eksizyon hattının doğru değerlendirmesini imkansız hale getirebileceği için önerilmez. Teknik ne olursa olsun nonpalpabl lezyonların 2. ameliyata gerek kalmadan başarılı olarak çıkartılma oranı >%90 olmalıdır. Öte yandan 30 gr altında doku çıkartılan tanısı benign gelen nonpalpabl lezyonların oranı da >%90 olmalıdır. Başarılı sonuçlar için uygun lezyonlarda cerrahların intraoperatif USG kullanması teşvik edilmelidir.

- Spesimen yönetimi: Spesimen değerlendirilirken, cerrahi eksizyon sırasında meme parankiminin ciltten başlanarak derin fasyaya kadar disseke edilerek tam kat örneklendiği standart bir cerrahi protokolün uygulandığı varsayılmaktadır. Bu standart protokolün dışına çıkıldıysa patoloji isteminde belirtilmesi gerekir. Spesimenin anatomik oryantasyonu için birimler kendi kod sistemini oluşturmalı meme başı yönü ayrıca işaretlenmelidir. Birden fazla parça çıkartılıyorsa çıkartılan parçaların birbirine göre anatomik oryantasyonu hakkında da bilgi verilmelidir. Cerrahın spesimeni patolojiye göndermeden ayırıp içinde

makroskopik tümör araması önerilmez. İki planda çekilen spesimen grafisi intraoperatif reeksizyon ihtiyacının belirlenmesini sağlar.

- İntraoperatif donuk kesit inceleme: Bu inceleme, tarama ile saptanan lezyonların açık biyopsileri için uygun değildir. Yine de nadiren, cerrahi işlemi tek bir seansa indirmek için invaziv kanser tanısını kesinleştirmek gerekebilir. Bu ancak şu 3 şartın sağlandığı durumlarda geçerlidir: 1) mamografi bulgusunun açık ve net bir şekilde makroskopik muayenede saptanması, 2) fikse edilip ön dondurma yapılmadan incelemeye yetecek kadar geniş bir lezyonun varlığı (en az 10 mm), 3) preoperatif tanı konulamadığının kanıtlanmış olması.

- Ulaşım ve saklama koşulları: Prediktif faktörlerin belirlenebilmesi için taze donmuş tümör dokusu gerektiren moleküler biyolojik teknikler kullanılacağından piyesin patoloji laboratuvarına derhal ve fikse edilmeden gönderilmesi gerekmektedir. Bu mümkün değilse piyes hemen en az iki katı kadar hacmi olan fiksatif içine konulmalıdır.

- Postoperatif takip: Patoloğun %90 hastada 7 iş günü içinde tanıyı bildirmesi gerekir. Kanser tanısı alan hastaların yönetiminde ise terapötik cerrahi girişim gereken hastaların %90'ı cerrahi girişim ihtiyacı nedeniyle ilk bilgilendirildiği tarihten itibaren 3 hafta içinde operasyona çağırılması önerilir.

- Sistem sorgulaması: Benign olduğu bilinen ve hasta talebiyle çıkartılan lezyonlar dışarıda bırakıldığında mammografi ile saptanan ve cerrahi biyopsi kararı alınan lezyonların nihai sonuçları geriye dönük incelendiğinde benign-malign oranının 0.5-1'den fazla olmaması gerekir.

2.1.3. Amerikan Meme Cerrahları Derneği Kılavuzları

Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun yaklaşık %28'ini kapsayan kanser bilgilerini devamlı güncel tutarak yayınlamakta olan SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) Programı veri toplamaya 1973'te başlamıştır (12). Veriler bu kadar erken toplanmaya başlamış olsa da ulusal cerrahi kılavuzların yayınlanarak güncel tutulması görevini 1995 yılında kurulan Amerikan Meme Cerrahları Derneği üstlenmiştir. Dünya genelinde 35 ülkeden 3000'den fazla üyesi olan derneğin meme kanseri tanı ve tedavisi için sitesinden yayımladığı resmi duyurular konsensus raporları, kılavuzlar, kalite kontrol önlemleri ve “Kime meme cerrahı denir?” başlıkları altında toplanmaktadır (13). Derneğin resmi duyuruları eksizyonel meme biyopsisi açısından incelendiğinde cerrahlar için yapılan öneriler işlem sırasına göre şu şekilde özetlenebilir:

- Biyopsi kararı: Minimal invaziv biyopsi tekniklerinin amacı malign veya pre-malign meme lezyonlarını yüksek doğruluk payı ile yakalayarak cerrahi uygulamaları tek seansa indirmek ve benign değişikliklere cerrahi girişim yapılmasını önlemektir. Herhangi bir cerrahi girişimden önce tanı koyabilmek için bu tekniklerinin kullanılması, dernek tarafından bir Meme Kalite Kontrol Önlemi (MKKÖ) olarak kabul görmektedir. Bu önlem “görüntüleme eşliğinde yapılan meme biyopsilerinde uygunluğun değerlendirilmesi” konu başlığı ile Kasım 2010'da onaylanmıştır (14). Önlemin gereği olarak hekim; hastanın anamnezi, fizik muayenesi, önceki meme görüntüleme bulguları ve görüntü eşliğinde alınan biyopsinin histoloji özelliklerini gözden geçirerek hastaya yapılan tüm işlemlerin klinik özellikleri ile uygunluğunu sorgular ve bilgilerin mantıklı ve anlam ifade ediyor olduğuna karar veren entelektüel bir muhakeme ile sonucu (Özellikle de cerrahi biyopsi gereken uyumsuz minimal invaziv biyopsiler ve takipler ile ortaya çıkan atlanmış kanserlerin sayısı açısından) belgelendirir. Amerikan Meme Cerrahları Derneği, yeterli bir uygunluk değerlendirilmesinin yapılmamış olmasını, modern meme kanseri bakımında bir “boşluk” olduğu şeklinde tanımlamaktadır.

“Palpabl veya non-palpabl meme lezyonlarının görüntüleme eşliğinde perkütan biyopsisi” konu başlığı ile bildirilen konsensus raporunda (15), minimal invaziv biyopsi teknikleriyle radyoloji patoloji uygunluk değerlendirilmesinde yüksek başarı oranlarının

belgelenebildiği belirtilmektedir (16). Rapora göre, histolojik inceleme ve gen analiziyle immünohistokimyasal boyamanın yapılabilmesini mümkün kılan kor biyopsi veya vakum destekli teknik ince iğne aspirasyon biyopsisine tercih edilmelidir; 1 cm ve daha küçük lezyonların perkütan eksizyonu için vakum destekli veya diğer ileri teknoloji, doku elde edip alana klip yerleştirebilen cihazlar kullanılabilir. Bu yolla örnekleme hatası azaltılabilir, ancak bu teknikleri standart kor biyopsi ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar (bu konsensus raporunun yayınlandığı Mayıs 2014 tarihinde) henüz yayınlanmamıştır. Daha büyük şüpheli kitleler (>1 cm) için 14-gauge kor biyopsi iğnesi sıklıkla yeterlidir. Genel olarak tüm şüpheli dokuları perkütan biyopsi sırasında bir klip veya belirteç cihazıyla işaretlemek gerekir; bu işaret sayesinde, minimal invaziv biyopsi sonrası veya neoadjuvanla tümör regresyonu sonucu geride şüpheli doku kalmama ihtimaline karşı bir önlem alınmış olacak ve lezyon bölgesini gelecekte daha doğru lokalize edilebilmek mümkün olacaktır.

Minimal invaziv biyopsi tekniği için görüntü rehberliği non-palpabl lezyonlarda olduğu gibi palpabl lezyonlarda da örnekleme başarısını arttırmak için önerilmektedir; bazı malign palpabl lezyonların çevresinde kendisi gibi palpabl olan ancak malign hücre içermeyen enflamatuar değişiklikler olabilir. Sağlık hizmetini verenlerin fizik muayene, görüntüleme ve histoloji uygunluğunu mutlaka değerlendirerek malign veya pre-malign lezyonların perkütan iğne biyopsisi ile “atlanabilecek” özellikler taşıyıp taşımadığını sorgulaması gerekmektedir. Biyopsi sonuçlarındaki uyumsuzluk, perkütan biyopsinin tekrarı veya cerrahi eksizyon için bir endikasyondur. Hastanın biyopsi tercihi veya görüntüleme rehberliğinde biyopsi için donanım yetersizliği minimal invaziv biyopsi tekniklerine izin vermeyebilir. Dernek minimal invaziv biyopsi kararının hastayla paylaşarak verilmesini desteklemektedir.

“Meme lezyonlarına görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsilerde borderline veya yüksek riskli lezyonların yönetiminin uygunluk değerlendirilmesi” konu başlığı ile bildirilen konsensus raporunda palpabl olsun olmasın meme lezyonlarında tercih edilen ilk minimal invaziv tanısal prosedürün perkütan kor iğne biyopsisi (KİB) olduğu belirtilmektedir. Takibeden uygunluk değerlendirilmesinde klinik veya radyolojik bulgular (mamografide düzensiz veya spiküle sınırlar, yapısal distorsiyon veya şüpheli mikrokalsifikasyonlar; lineer, dallanan, duktal oryantasyonlu, pleomorfik veya küme yapmış. USG’de hipoekoik patern, posterior gölgelenme, sınır düzensizliği yada paralel olmayan oryantasyon özelliğinde şüpheli kitle) olası bir malignite lehine iken KİB benign

hitoloji bildirmekteyse uygunsuzluk durumu (diskordans) ile karşılaşıldığı ve ileri incelemeye gerek olduğu kabul edilmektedir. Böyle bir durumda 3 seçenek öne çıkar; (a) daha kalın cidarlı veya vakum destekli teknik ile KİB tekrarı, (b) cerrahi eksizyonel biyopsi (c) klinik ve görüntüleme takibi. Bu diskordans bulgularının yanı sıra bazı KİB bulguları, benign histolojik tanıya rağmen biyopsi sahasında halen kansere rastlanabilmesi nedeniyle “borderline” olarak kabul edilmektedir. Atipik duktal hiperplazi (ADH), lobular neoplazi (atipik lobular hiperplazi veya lobular karsinoma in situ), papiller lezyonlar, radyal skarlar (kompleks sklerozan lezyonlar), fibroepitelyal lezyonlar (selüler stroma ile beraber ya da değil), kolumnar hücreli lezyonlar (hiperplazi veya flat epitelyal atipi), iğsi – spindle- hücre lezyonları ve mukosel benzeri lezyonlar KİB ile benign histolojik tanı alırken takibeden cerrahi biyopsi ile malign tanıya dönme potansiyeli taşıdıklarından borderline kabul edilmektedir.

Şüpheli meme lezyonlarında tercih edilen ilk minimal invaziv tanısal prosedürün perkütan kor iğne biyopsisi olmaması gereken durumlar, Aralık 2010’da yayınlanan “Meme kanserinin preoperatif tanısı” konu başlıklı meme kalite kontrol önlemi duyurusunda belirtilmektedir (17). İlk tanısal prosedürün cerrahi biyopsi olması gereken bu nadir durumlar: (a) İmplant veya göğüs duvarına çok yakın lezyonlar. (b) İğne biyopsisinin konumlandırılmasına elverişsizlik yaratan meme kalınlığı, vücudun morfolojik duruşu, şiddetli artrit veya diğer medikal durumlar. (c) Dijital mamografide saptanan eldeki stereotaktik ekipmanlarla hedeflenemeyecek kadar belirsiz kalsifikasyonlar ile hedeflemede belirsizliğe sebep olacağı düşünülen diğer görüntüleme bulguları. (d) Hastanın iğne biyopsisini mutlak reddi. Duyuruda bu istisnalar dışında preoperatif minimal invaziv yöntemli kanser tanısının üstünlüğü; daha küçük skar, iyi kozmozis, iyi zamanlama, iyi ağrı kontrolü, lumpektomide cerrahi sınır başarısı ve aksiler cerrahiyi lumpektomi ile aynı seansta yaparak cerrahi girişim sayısını azaltma avantajlarıyla vurgulanmaktadır.

Amerikan Meme Cerrahları Derneği’nin Kasım 2014’te yayınladığı “Eksizyonel meme biyopsisi” kılavuzunda işlem için endikasyonlar şu şekilde sıralanmaktadır (18):

(a) Görüntüleme özellikleri (mamografi/USG/MRG) ve kor biyopsi histolojisinde diskordans.

(b) Kor biyopsi ile alınan spesimenden tanı konulamaması (yetersiz materyal, kalsifikasyonların yer almaması, hemoraji).

(c) Lezyonun kor biyopsi için anatomik olarak uygun olmayışı (çok anterior veya çok posteriordaki lezyonlar, meme implantına çok yakın lezyonlar).

(d) Hastanın anatomisinin uygun olmayışı (meme dokusu çok ince, hasta biyopsi masası için çok geniş).

(e) Kor biyopsi ile daha önce benign bir tanı alan lezyonun takiplerinde şüpheli interval değişiklikleri ile karşılaşılması.

(f) Kor biyopside atipik hiperplazi (duktal veya lobuler) veya LKİS.

(g) Kor biyopside papiller ve/veya sklerozan lezyon.

(h) Kor biyopside “Fibroepitelyal lezyon” (fibroadenom vs benign phyllodes tümör).

(I) Görüntüleme bulguları normal olan şüpheli meme başı akıntısı.

- Lokalizasyon: Radyolog, cerrah ve patolog arasında yakın işbirliği gerektiren eksizyonel meme biyopsilerinde birinci hedef spesimeni parçalara ayırmadan, tek bir bütün halinde göndermektir. Böylece spesimen radyolojisinin yorumlanması, patolojik inceleme kolaylaşacak ve kanser saptanması halinde re-eksizyon oranı ve genişliği azalacaktır. Nonpalpabl lezyonlar için kılavuz tel, radyoaktif çekirdek veya intraoperatif USG yöntemleri ile keskin lokalizasyon önemlidir. Radyolog veya cerrah kor iğne biyopsisinde lokalizasyon için kullanılan aynı yöntemleri burada da kullanabiliyor olmalıdır: Mamografi, USG ve (imkan varsa) MRG. Eğer lokalizasyon radyolog tarafından yapılacaksa cerrah ile preoperatif işbirliği yapılarak lezyon sayısı ve uzanımı, lokalizasyon yöntemi ve kullanılacak tel (veya çekirdek) sayısının kararlaştırılması önem arzeder. Lokalizasyon sonrası CC ve lateral görüntüler ile lezyonun uygun şekilde işaretlendiği kontrol edilmeli ve görüntüler ameliyathanede bulundurulmalıdır. Özellikle de radyoloğun görüntüler üzerine not ettiği belirteçlere bakarak (superior, inferior, medial, lateral) oryantasyonun bir kez daha gözden geçirilmesi yararlı olacaktır.

- Eksizyon: Eksizyonel meme biyopsisi tipik olarak sedasyonla birlikte lokal anestezi altında uygulanır. İnsizyon kanser saptanması halinde reoperasyona elverişli bir konumda olmalıdır. Yine de çoğu önemi belirsiz lezyonun benign çıkması nedeniyle rezeksiyonun uzanımı iyi bir kozmetik sonucun sınırları içerisinde kalmalı ve kavite olabildiğince kozmetik, tabaka tabaka kapatılmalıdır. Nonpalpabl lezyonlar için insizyon, kılavuz telin cilde girdiği yere değil tahmin edilen lezyon bölgesine yakın olmalıdır. Özellikle derin lezyonlarda, kılavuz tel boyunca dokuyu eksize etmeden bir miktar meme parankimini aralayarak distale (teller sıklıkla distal uçta güçlendirilmiş olur) yaklaşmak önem arzeder.

Bu şüpheli alanı çevreleyen dokunun simetrik eksizyonunu sağlayacak ve daha yüzeyelde kalan normal meme dokusunun gereksiz yere eksize edilmesini önleyecektir. Fibroadenom ile uyumlu lezyonlar için ufak bir insizyon ve çok konservatif bir eksizyon (veya enükleasyon) ve çıkartılan spesimenin formaline yerleştirilmesi yeterlidir.

- Spesimen yönetimi: Önemi belirsiz lezyonlar için (atipik duktal hiperplazi, atipik lobuler hiperplazi, LKİS, papillom, duktus eksizyonu) spesimen sütürler ile oryante edilmeli, mamografi veya USG ile lezyonun çıkartıldığından emin olunmalı ve cerrah veya patolog tarafından cerrahi sınırları boyanmalıdır.

- Belgeleme: Cerrahi girişim öncesinde, tüm tedavi seçeneklerini kapsayan, risk ve faydaların tamamının tartışıldığı bir aydınlatılmış onam belgelendirilmelidir. Ameliyat notu; tüm gerekli hasta kimlik bilgilerini, yapılan operasyonun ismini, anestezi şekli ve klinik ortam hakkında kısa bir betimlemeyle birlikte cerrahi endikasyon ve ameliyat bulgularını içermelidir. Rapor, rezeksiyonun genişliğini (özellikle de eksizyonun cilt ve/veya pektoral fasya seviyesine kadar ilerletilip ilerletilmediğinin bilgisini), spesimen sayısı/tipi/oryantasyonu ile spesimen grafi veya USG sonuçlarını tarif etmelidir. Ameliyat notunun bir kopyası tedavide görev üstlenen tüm hekimlere ulaştırılmalı ve kalıcı medikal kayıtların bir parçası olmalıdır.

- Postoperatif takip: Patoloji sonuçlarının tartışılması, yara bakımı ve interval meme görüntüleme programı için bir hasta takip planı hazırlanması da ayrıca meme kanserine karşı verilen savaşın bir parçası olmalıdır.

- Venöz tromboembolizm profilaksisi: Kanser tanısı almak venöz tromboembolizm ilişkili komplikasyonlar için predispozan faktörlerden birisi olsa da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları meme kanserini venöz tromboembolizm (VTE) için yüksek risk yaratan kanser tipleri listesinin dışında tutmaktadır. Venöz tromboembolizm için profilaksi meme ameliyatı geçireceklerde hastanın risk durumuna göre belirlenmelidir. Hastaların çoğunluğunda yalnızca erken ambulasyon profilaksi için yeterlidir. Yüksek riskli hastalarda mekanik VTE profilaksisi, çok daha seçilmiş bir grup hastada (çoklu predispozan hosta bağlı faktörlerin varlığı, major miyokütan flep veya uzun rekonstrüksiyonlar) ise ilave kimyasal profilaksi uygulanmalıdır.

- Cerrahi alan enfeksiyonu: Güncel yayınlarda bildirilen meme operasyonları sonrasında gelişen cerrahi alan enfeksiyonu oranları %2-16 arasındadır. Her ne kadar meme operasyonları temiz (sınıf 1) vakalar olarak kabul görse de bildirilen oranlar temiz

vakalardaki orandan fazladır. Yine de iki farklı ulusal cerrahi kalite gelişimi çalışmasında bildirilen cerrahi alan enfeksiyonu oranları %2.2 ve %3.2'dir. Eksizyonel meme biyopsilerinde intravenöz preoperatif profilaktik antibiyotik (İPPA) kullanımı ile ilgili de literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır. Buna rağmen dernek özellikle cerrahi alan enfeksiyonu için hastaya veya klinik duruma spesifik risk faktörün varlığında İPPA uygulanmasını önermektedir. Literatürdeki çelişkili veriler çalışmalarda cerrahi alan enfeksiyonu tanımı, takip süresi, uygulanan cerrahi yöntem, cerrahi merkez ve hastanın komorbid özellikleri (obezite, diyabet, böbrek yetmezliği, aktif cilt hastalığı ve sigara içme öyküsü) gibi farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Meme kanseri ameliyatlarında cerrahi alan enfeksiyonu oranlarını etkileyen diğer hasta ve klinik faktörler arasında ileri evre, neoadjuvan tedavi, meme boyutu, radyasyon öyküsü, reoperasyonlar, 2 saatten uzun süren operasyonlar, dren yerleştirilmesi, senkron bilateral işlemler, rekonstrüksiyon ve öncesinde iğne veya cerrahi biyopsi yapılmış olması gibi değişkenler gösterilebilir. Memede CAE için en sık sebep stafilokok suşlarıdır. Diğer gram pozitif kok, gram negatif çomak ve anaeroblar da kültürlenebilir. MRSA insidansı giderek artmaktayken %30 hastada polimikrobiyaldir. Fungal ve mikobakteryal enfeksiyon çok nadirdir. Bu kapsamda İPPA uygulanmasında ilk tercih edilen ajan insizyondan hemen önce verilecek birinci veya ikinci kuşak sefalosporinler, alerji varlığında ise vankomisin olmalıdır. CAE gelişirse polimikrobiyal olasılığı nedeniyle tedaviye empirik geniş spektrum antibiyotiklerle başlanmalı kültür sonuçları ile spektrumu daha dar ajanlara geçiş sağlanmalıdır.

- Sistem sorgulaması: Eksizyonel meme biyopsileri için kalite kontrolü ve geliştirilmesi amacıyla kılavuz ayrıca şu önerilerde bulunmaktadır: (a) Meme kanserlerinin %90'ından fazlası ve çoğu benign meme lezyonu için kor biyopsi yeterlidir. Diagnostik eksizyonel meme biyopsisi kural değil istisna olmalıdır. (b) Nonpalpabl lezyonlara eksizyonel biyopsi yapıldığında hedeflenen şüpheli alanın çıkartıldığı spesimen grafisi veya USG ile doğrulanmalıdır. (c) Eksizyonel meme biyopsisi için, prosedürü tüm yönleri ile ele alan, yeterliliği sürece dahil olan herkes (cerrahlar, ameliyathane görevlileri, radyologlar ve patologlar) tarafından kabul gören kuruma özel bir protokol yürürlükte olmalıdır. (d) Eksizyonel meme biyopsisi endikasyon veya sonuçları hakkında yeni çıkan kanıta dayalı gelişmelerin değerlendirildiği bir güncelleme politikası izlenmelidir. (e) Tıbbi kayıtlar tutulurken cerrahi biyopsi sonrası bakım ve uzun dönem takip için meme görüntüleme yöntemiyle zamanlama bilgilerini de içeren bir plan belgelenmelidir.

2.1.4. Meme Sağlığı Küresel Girişimi Kılavuzları

Meme Sağlığı Küresel Girişimi (MSKG), bireysel ve kurumsal işbirliği temelinde yenilikçi atılımlar ortaya koyan, meme kanserinde klinik iyileşme ve en iyi uygulamalar hareketine öncülük etmesi ile bilinen meme sağlığı alanında tanınırlığı yüksek bir kurumdur. Düşük ve orta gelirli ülkeler için kısıtlı ekonomik şartlar ve kültürel dokunun hassaslığını dikkate alan kanıta dayalı kılavuzlar geliştirmek ve bilginin uygulamaya dönüşümünü sağlamak Fred Hutchinson Cancer Research Center ve Susan G. Komen for the Cure sponsorluğunda kurulan MSKG'nin birincil faaliyet alanıdır (19-22).

Kurumun düşük ve orta gelirli ülkelerde meme kanserinin erken tanı ve tedavisine yönelik katmanlandırılmış kaynak kullanımlı önerilerini (temel, kısıtlı, gelişmiş ve azami olarak tanımlanmış 4 seviye) içeren kılavuzlar serisi ile toplumların sağlık ödeneklerini kendi kalkınma düzeylerine göre tasarımları için sağlam bir alt yapı oluşturulmuştur (21-31). Kılavuzlar, tanı ve tedavi araçlarının uygulanma biçimini ortaya koyan bazı önerilerde bulunsa da daha çok bu araçların sağlık sistemleri içerisindeki yerinin belirlenmesine yöneliktir. Esas olarak, akılcı maliyet etkinliği düzenlemeleriyle düşük-orta gelirli toplumların sağlık standartlarını ve elbette ki beraberinde refah düzeylerini yükseltmeyi amaçlayan bu kılavuzlarda, eksizyonel meme biyopsisinin kullanımı da değerlendirilmektedir. Bir tanı aracı olması sebebiyle bu biyopsi yönteminin maliyet etkinlik analizi, kanserin tanı sürecini konu alan kılavuzlarda yapılmakta ve yine bu kılavuzların katmanlandırılmış kaynak kullanımlı öneri tablolarında derecelendirilmektedir (Tablo 1 ve Tablo 2).

Meme kanserinin tanısını konu alan ilk kılavuzda cerrahi biyopsinin patolojik tanı elde etmede geleneksel yöntem olduğu ve altın standart uygulama olarak kabul gördüğü belirtilmiştir (19). Kılavuza göre gerekli tüm altyapıların, çoğu ülkede mevcut olması bir avantaj iken invaziv özelliği ve ana ameliyathanede yapılması halinde maliyetin artıyor olması dezavantajlarıdır. Biyopsi ana ameliyathane yerine güneybirlik ofis şartlarında yapılacak olursa maliyetin azaltılabildiği gösterilmiştir (32). Öte yandan, imkanları kısıtlı olan ülkelerde hastaların çoğunluğu büyük bir primer tümör ile doktora başvurmakta olduğundan maliyet etkinliği en yüksek yaklaşım, doğru uygulandığında tümörden doku örneğini İİAB veya KİB gibi minimal invaziv yöntemlerle alınmasıdır (19).

Vakum biyopsi mamografide saptanan kalsifikasyonların tanısında etkilidir (27-29). Ancak panelde, ülkenin etkili bir mamografi tarama programı yapacak kadar kaynağının

bulunmaması halinde palpabl lezyonlara vakum uygulanmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca İİAB ile atipik hiperplazi, düşük grad karsinoma, papiller lezyonlar ve fibroepitelyal tümörlerin değerlendirme başarısı oldukça sınırlıdır ve non-invaziv/invaziv ayrımı da güvenli yapılamaz (19). Kor iğnenin de benzer sınırlamaları (ufak örneklem, atipik ve önemi belirsiz lezyonların ayrımını yapma zorluğu) vardır (19). Panel tartışmalarında, patolojik tanı için kullanılacak yöntemin eldeki donanım ve tecrübeye göre belirlenmesi sonucuna varılmış, kalite kontrol ve geliştirme amacıyla biyopsi sonucunun zaman içinde klinik ve radyolojik bulgular ile uyumsuz seyir gösterip göstermediğinin de belgelenmesi önerilmiştir (19).

Kanıta dayalı kaynakların bölüştürülmesi temalı, 2005'te Bethesda, Maryland'te düzenlenen zirveden 1 sene sonra "Kısıtlı imkanlara sahip ülkelerde meme kanseri: Tanı ve patoloji" başlığıyla The Breast Journal'da yayımlanan kılavuz bir önceki tanı kılavuzunun örtüşen önerilerini aynen geçerli sayarken ilave olarak tanı araçları ve patoloji yöntemlerini eldeki olanakların seviyesine göre "temel", "kısıtlı", "gelişmiş" ve "azami" başlıkları altında katmanlandırılmış 4 öneri grubuna ayırmıştır (26) (Tablo 1). Kaynakların etkili kullanımı esasına göre tayin edilen bu gruplar içinde, temel seviye, bir meme programı oluşturmak için mutlaka gerekli olan ihtiyaçları esas alırken kısıtlı seviyede, temele kıyasla programın verimliliğini belirgin şekilde arttıracak etkinlikler yer alır. Gelişmiş seviye önerileri, temelden kısıtlı seviyeye geçişteki maliyet etkinlik sıçrayışını yaratamasa da kısıtlı seviyeye kıyasla bir miktar daha randıman artışı sağlayabilecek önerilerdir. Son olarak, azami seviye önerilerinde ise kaynakların sınırsız olduğu varsayımıyla mevcut kılavuzlarda yer alan diğer yöntemler bulunmaktadır.

İkinci zirvenin tanı ve patoloji panellerinde, ilave bazı önemli saptamalarda bulunulmuş ve bunlara ilişkin bir takım öneriler getirilmiştir. 2006 kılavuzunda raporlanan bu çıkarımlar arasında en başta vurgulanan husus meme kanserinin erken evrede yakalanmasının sağladığı avantajlar olan hayat kurtarıcı özelliğinin yanı sıra maliyet etkinliği ve hastalığın daha agresif tedavilere gerek kalmadan yönetilebilmesidir. Bu hedefe yönelik meme kanseri farkındalığının arttırılarak eğitim faaliyetlerinin geliştirilmesi ve doğruluk düzeyi yüksek ulusal istatistikler (Kanser tipi, tümör boyutu, evresi, uygulanan tedaviyle sonucu; personel, donanım ve tesislerin yeterliliği; genel sağlık veya başka meselelere bağlı meme kanserine göre göreceli olarak öncelik verilmesi gereken durumların varlığı) ile desteklenmesi ayrıca vurgulanmaktadır. Böylece kılavuzların her

ülkenin kendine özgü ihtiyaçlarına göre uyarlanmasına olanak verileceği de hatırlatılmaktadır.

Kılavuza şekli veren panellerde mutabakata varılan diğer bazı çıkarımlar şu şekilde sıralanabilir (26): Klinik ve patolojik tanı ayırımına dikkat edilmeli, mikroskopik bulguların yorumlandığı patolojik tanının nihai tanı kararı (son söz) olduğu bilinmelidir. Tanı için tekrar tekrar doktora gitmek hastalar için çeşitli engeller oluşturabileceğinden kaynakları sınırlı ülkelerde tanı sürecini basit tutmak kritik önem arz eder; kompliance arttırmak üzere patolojik tanı ve evreye yönelik tüm test ve doku örnekleme girişimlerinin olabildiğince tek başvuruda yapılabilmesi gerekir. Tanısal testin varlığı kadar doğruluğu da önem taşıdığından işlemin kalitesi yüksek tutulmalıdır. Bulguların korrelasyonu iyi takip edilmeli klinik veya görüntülemeye yüksek şüpheli bir lezyonun patolojik tanıyla diskordansı söz konusu ise biyopsi tekrar edilmelidir. Biyopsinin icra edilip yorumlanması hizmetlerinin yanı sıra spesimen yönlerinin belirtilerek ilgili bölümler arasında nakledilmesi, patoloji raporlarının belgelenerek hastanın dosyasına eklenmesi ve sonuçların sağlık hizmet sağlayıcıları arasında ve hastanın kendisine aktarımını sağlayan bir işleyiş düzeneğinin olması gerekmektedir. Kaynakları kısıtlı ülkeler için kılavuzda tanı basamaklarına ilişkin dikkat çeken en önemli önerilerden biri de doku örneklemesinde tercih edilecek yöntemin donanım ve deneyime göre belirlenmesi gerektiğidir; sterilité kurallarına uyulması gerektiği de ayrıca vurgulanmaktadır.

Kılavuza göre minimal invaziv yöntemin özellikleri şu şekilde sıralanabilir (26): (a) Cerrahi biyopsiden daha ucuz, skar veya deformite yaratmayan, ameliyathane şartlarına ihtiyaç duymayan bir yöntemdir ve erken evre meme kanserinde cerrahi girişimi iki aşamadan teke indirebilirken lokal ileri veya metastatik meme kanseri için de tedaviye başlamak için yeterli patolojik tanıyı sağlayabilir. (b) En ucuz ve invaziv olmayan yöntem ince iğne aspirasyon biyopsidir; 22 veya 25 gauge kalınlığında iğneler kullanılır. Ancak, meme sitoloji örneğinin alınması ve yorumlanmasında eğitimli personele ihtiyaç duyulması, doku örneğinin küçük boyutu ile atipik veya önemi belirsiz lezyonların yorumlanmasındaki zorluklar ve sıklıkla alınan örnek miktarının yetersiz kabul edilmesi (palpabl lezyonlarda %32, non-palpabl lezyonlarda %35.4) bu yöntemin dezavantajlarıdır (33, 34). Çoklu örnek alınması (5 veya daha çok) ve biyopsi sırasında sitopatoloğun bulunması ile yetersiz örnek sıklığı azaltılabilmektedir. (c) Kesici iğne biyopsisi özellikle nonpalpabl ve görüntülemeye saptanan lezyonlar için tercih edilir. Kesici iğne (14 gauge) veya otomatik tabanca kullanılabilir; kesin tanı şansını arttırmak için çoklu örnekler

gerekebilir (3-5 örnek). Tekniğin başarısı uygun hasta seçimi, deneyimli patoloğ varlığı ve üçlü testin (klinik, görüntüleme ve patoloji değerlendirmesi) sorgulanmasına bağlıdır. Dezavantajları İİAB'ye benzer şekilde doku örneğinin küçük boyutu ile atipik veya önemi belirsiz lezyonların yorumlanmasındaki zorluklardır. (d) Bu tanı aracının yüksek maliyeti ve çoğu ülkedeki sınırlı erişim olanakları nedeniyle panel uygulamayı “kısıtlı” seviyede önermektedir.

Meme lezyonlarının patolojik tanısı için geleneksel örnek alma yöntemi olan cerrahi biyopsi kılavuzda altın standart olarak kabul görmektedir (20). Kılavuzdaki özellikleri şu şekilde sıralanabilir: (a) Klasik ameliyathane şartlarında yapıldığında pahalı olması (günübirlik şartlarda yapıldığında maliyet azaltılabilmekte) ve yöntemin invazivliği dezavantajları iken cerrahi teknik ile patolojik tecrübenin çoğu ülkede yeterli olması avantajlarıdır. (b) Kaynakları sınırlı ülkelerde hastaların çoğu büyük primer tümör ile başvurmaktadır. Lokal anestezi altında cerrahi biyopsi, minimal invaziv yöntemle kıyasla daha pahalı, zaman alan ve travmatik bir seçenek olsa da, en fazla miktarda histolojik bilgiye bu yöntemle ulaşılmaktadır. (c) Panel bu yöntemi “temel” seviye önerisi olarak belirlemiş ve bu spesifik yöntem için gerekli kaynakları şu şekilde belirlemiştir: Eğitimli personel (cerrah ve patoloğ), donanım (cerrahi malzemeler, mikrotom, formalin, parafin, lam, etiket), tesis (klinik veya ameliyathane) ve veri toplama (patoloji raporu). Görüntü kılavuzluğu kullanılacak ise gerekli eğitimli personel ekibine radyoloğ ve tekniker dahil olurken donanıma ultrason/mamografi cihazı, lokalizasyon ünitesi, tel ve/veya mavi boya eklenir.

Panele göre diğer temel seviye önerisi olarak kabul gören konular tıbbi bilgilerin kayıt altına alınması ve takip konusudur (26). Bu kapsamda, tutulan tanı ve patolojiye ilişkin kayıtlar hastanın adı, dosya numarası, ilgili tarihler, klinik ve görüntüleme bulguları, uygulanan biyopsi yöntemleri (iğne özellikleri, kaç örnek alındığı, kılavuz yardımıyla yapıldığı yapılmadığı, İİAB için işlem sırasında sitoloğun bulunup bulunmadığı) ve hastanın son durumu (klinik, görüntüleme ve cerrahi patoloji sonucu) bilgilerini içermelidir. Bu süreçte klinik ve patolojik bulgular sırasıyla klinik ve patolojik TNM (kTNM ve pTNM) sistemlerine göre bildirilmeli, tanısal performansı arttırmak için yetersiz örnek oranları belgelenerek hasta takip sonuçlarına göre uygulanan tanı yönteminin gerçek-negatif, yalancı-negatif, gerçek-pozitif ve yalancı pozitiflik oranları iyi analiz edilmelidir. Kılavuza göre tıbbi bilgilerin hasta dosyasında belgelenmesi “temel” seviye düzeyinde bir öneri olarak kabul edilse de meme kanseri kayıt programlarının yerel, bölgesel ve ulusal düzeyde

oluşturularak topluluk bilgilerinin kaydedilmesi sırasıyla “kısıtlı”, “gelişmiş” ve “azami” seviye önerisi olarak kabul edilmektedir.

Tablo 1. Tanı ve patoloji için katmanlandırılmış kaynak kullanımı.

Kaynakların seviyesi	Klinik	Patoloji	Görüntüleme ve laboratuvar testleri
Temel	Anamnez Fizik muayene Klinik meme muayenesi Cerrahi biyopsi İnce-iğne aspirasyon biyopsisi	Biyopsilerin yorumlanması Sitoloji veya patoloji raporunda tümör boyutu, lenf nodu durumu, histolojik tip, tümör gradının tarif edilmesi	
Kısıtlı	Kalın iğne biyopsisi Görüntü-kılavuzlu örnekleme (ultrason ± mammografi)	ER ve PR durumunun kararlaştırılarak raporlanması	Tanısal meme ultrasonu ± tanısal mammografi Düz akciğer grafisi Karaciğer ultrasonu Kan biyokimya profili/TKS Tanısal mammografi Kemik taraması
Gelişmiş	Preoperatif iğne lokalizasyonu mammografi altında veya ultrason kılavuzlu	Biyopsi sırasında sitopatolog bulunması	
Azami	Stereotaktik biyopsi Sentinel nod biyopsi	HER-2/neu durumu Mikrometastaz tayin etmek üzere sentinel nodların sitokeratin için IHK boyanması	BT tarama, PET tarama, MIBI tarama, meme MRG

BT, bilgisayarlı tomografi; ER, östrojen reseptörü; IHK, immünhistokimya; MIBI, methoxy-isobutyl-isonitril; MRG, manyetik rezonans görüntülme; PET, pozitron emisyon tomografi; PR, progesteron reseptörü; TKS, Tam kan sayımı.

Tablo 2. Tanı için katmanlandırılmış kaynak kullanımı ve işleyiş ölçütleri.

KS	Klinik	Görüntüleme ve laboratuvar testleri	Patoloji	İşleyiş ölçütleri
TEMEL	Anamnez Fizik muayene Klinik meme muayenesi Tedaviye başlamadan önce kanser tanısı için (sitolojik veya histolojik) doku örnekleme	¹ nolu alt bilgiye bakınız	Tüm meme lezyonları için eldeki örnekleme yöntemlerinden biri ile ulaşılan patolojik tanı Tümör boyutu, lenf nodu durumu, histolojik tip ve tümör gradını içeren uygun tanısal ve prognostik/prediktif bilgilerin yer aldığı patoloji raporu Muhtemelen tedaviye yanıtın empirik değerlendirmesini kapsayan hormon reseptör durumunun tespit yöntemi ² TNM evresinin kararı ve raporlanması	Doku tanı hasta sayısının şüpheli kitlesi olan hasta sayısına oranı
	Şüpheli sonografik aksiller lenf nodlarına US kılavuzlu İİAB Mavi boya ile sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi ³	Tanısal meme US Düz akciğer ve skeletal radyografi Karaciğer ultrasonu Kan biyokimya profili ¹ Tam kan sayımı ¹	ER durumunun İHK ile belirlenmesi Cerrahi sınırların durumu, DKİS içeriği, LVİ varlığının belirlenmesi Donuk kesit veya baskı sitolojisi ile SLN analizi	Kanser tanısı biyopsi ile kanıtlanan hastalarda TNM evresi belgelenenlerin yüzdesi
GELİŞMİŞ	Görüntüleme kılavuzlu meme örnekleme Mammo ve/veya US kılavuzluğunda preoperatif iğne lokalizasyonu Radyoaktif iz sürücü ile SLN biyopsisi ³	Tanısal mammografi Spesimen grafisi Kemik taraması BT tarama Kardiyak fonksiyon monitörizasyonu	HER-2/neu aşırı ekspresyonu veya gen amplifikasyonunun ölçülmesi ⁴ PR durumunun İHK ile belirlenmesi	Kanser tanısı biyopsi ile kanıtlanan hastalarda HER-2/neu durumu belgelenenlerin yüzdesi
AZAMI		PET tarama MIBI tarama Meme MRG BRCA 1/2 testi Mammografiyi iki radyoloğun değerlendirilmesi	Mikrometastaz tayin etmek üzere sentinel nodların sitokeratin için İHK boyanması Preperatların iki farklı patolog tarafından değerlendirilmesi Gen profileleme testleri	Yüksek gelirli ülkelerdeki bakım standartlarına göre belirlenen azami kategori işleyiş ölçütleri

BRCA1/2, breast cancer genes 1 ve 2; BT, bilgisayarlı tomografi; ER, östrojen reseptörü; HER-2, human epidermal growth factor receptor 2; İHK, immünohistokimya; İİAB, ince iğne aspirasyon biyopsisi; DKİS, duktal karsinoma in situ; KS, Kaynakların seviyesi; LVİ, lenfovasküler invazyon; MIBI, methoxy-isobutyl-isonitril; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; PET, pozitron emisyon tomografi; PR, progesteron reseptörü; SLN, sentinel lenf nodu; TKS, tam kan sayımı; US, ultrason.

Tablo 2'nin altbilgi açıklamaları

1: Sistemik kemoterapinin güvenliği için kan biyokimya profili ve tam kan sayımı testleri gerekmektedir. Eğer temel seviyede kemoterapi olanağı varsa bu testler sağlanmalıdır. **2:** İHK ile ER testi, hormon reseptör durumunu belirlemek için tercih edilir ve Tamoksifen olanağı varsa maliyet etkin olduğu bilinmektedir. Eğer temel seviyede Tamoksifen olanağı varsa İHK ile ER testi sağlanmalıdır. **3:** SLN biyopsi kullanımı SLN tekniğinin klinik ve laboratuvar validasyonunu gerektirir. **4:** Eğer Trastuzumab ile ilişkili maliyetler yeteri kadar düşürülebilecek olsaydı trastuzumab kısıtlı seviyede kullanılırdı. Bu şartlarda, HER-2/neu aşırı ekspresyonu ve/veya gen amplifikasyonu ölçümünün, oldukça etkili ancak pahalı HER-2/neu güdümlü biyolojik tedaviler için uygun hastaları seçebilmek üzere kısıtlı seviyede bulunması gerekirdi. Tablodaki katmanlandırılmış düzen, kaynak aktarımının temel, kısıtlı ve gelişmiş seviyelerde dereceli olarak artırılmasını ifade etmektedir. Azami seviye kaynaklarının, özdeş yüksek gelirli çevrelerde kullanılıyor olsa da, düşük orta gelirli ülkelerde rutin uygulamaya konulması hedeflenmemelidir.

Kılavuzların uygulamaya konulması temalı üçüncü zirvede MSKG, bir önceki zirvede tasarlanan önerilerin gerçekçiliğini masaya yatırmış ve uygulanabilirlik durumlarına göre 2006 kılavuzunun önerilerini güncellemiştir (20). Zirvede ayrıca, önerilerin uygulama başarısını ölçeklendiren bir kalite kontrol şeması hazırlanarak sağlık yöneticileri ve tıp uzmanlarının kendi meme sağlığı programlarını fonksiyonellik açısından denetlemeleri için kaynak seviyesine uygun işleyiş ölçütleri belirlenmiştir (Tablo 2). Önerilerin güncellenmesinde temel seviye için tanısal girişimlerin olabildiğince tek başvuruda yapılabilir olması esas ön plana çıkarılırken, kısıtlı seviye için daha önce esas alınan maliyet etkinlik sıçrayışı, makul bir altyapı ile sağkalım gibi sonuçlarda major ilerleme katedilmesi olarak yeniden betimlenmiştir. Gelişmiş seviye önerilerinde ise sonuçlarda bir miktar daha ilerleme sağlayacak olan terapötik seçeneklerin hem sayı hem de kalitesinin artırılması fikri temel alınmıştır.

Yeni kılavuzda cerrahi biyopsinin altın standart doku örnekleme yöntemi olduğu hatırlatılsa da iğne yönteminin doğru kullanıldığında maliyet etkinliğini arttırdığı ifade edilmektedir (20). Cerrahi biyopsinin ancak iğne yöntemi için malzeme olmadığı veya teknik sebeplerden uygulanmadığı durumlar ve görüntülemelerde yüksek şüpheli bir lezyonun iğne patolojisi ile benign raporlandığı diskordans şartlarında tercih edilmesi gerektiği önerilmektedir.

2.2 Regio Mammaria

2.2.1. Memenin Gelişimsel Anatomisi

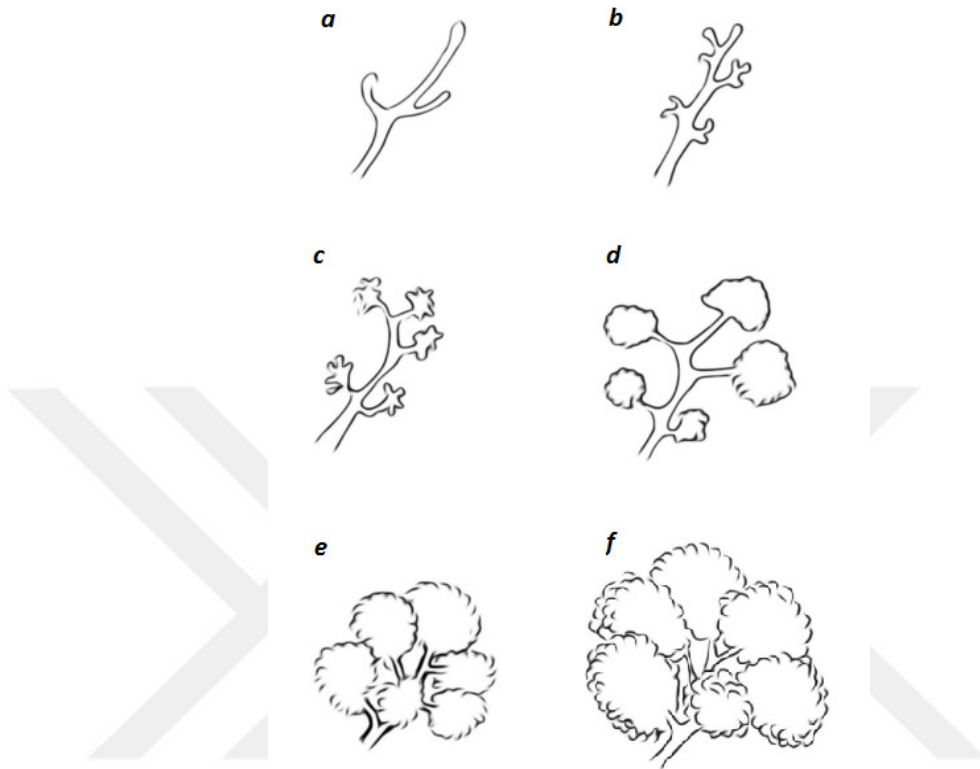
Laktasyon ile yenidoğanın fizyolojik besin ihtiyacını karşılayan meme dokusu, kadınlarda sekonder cinsel karakteri belirleyen antropolojik örtü sisteminin bir parçasıdır. İlk olarak embriyonun 10. gününde, embriyonik kuyruğun oksipital tabanından notokordun yanına doğru uzanan somit çiftlerinden torasik grup ektoderminin kalınlaşarak (çok katlı kolumnar hücre tabakasındaki hücre migrasyonunun bir sonucu) embriyonun ventral yüzünde yarattığı bilateral süt çizgisinin plaklara ayrışıp şekillenmesi ile ortaya çıkar (35). Takip eden epitelyal ve mezenkimal etkileşimler sonucunda taslak, mezenkim içine doğru gömülür ve doğumda karşılaşılan rudimenter duktal yapıyı oluşturur (35). Prepubertal dönemde primitif duktal yapılar vücut geneli ile paralel gelişim gösterirken pubertanın başlamasıyla birlikte kızlarda hormon bağımlı duktal uzama ve dallanmanın izlendiği glandular matürasyon gerçekleşir (36).

Kız çocuklarının meme gelişim evrelerini 5 aşamaya ayıran Tanner sınıflamasına göre prepubertal etapta (evre 1) palpe edilebilen meme dokusu bulunmaz. Evre 2’de meme tomurcuğu belirirken papilla yükselir ve areola çapı artmaya başlar. Evre 3’te meme ve areola daha büyümüştür ancak areolar kontur, meme ile devamlılık göstermektedir. Evre 4’te ise artık areola ve papilla projeksiyonu belirginleşmiş, meme üzerinde ikincil bir kabartı oluşturmuştur. Son evreye gelindiğinde (Evre 5) areolaya ait ikincil kabartı geriler ve meme konturuna uyum sağlar; artık sadece papilla, meme ve areolanın konturunun ilerisine projeksiyon yaratmaktadır. Onat ve ark’ın Türk kızlarının meme gelişim sürecini araştırdıkları çalışmasında, pubertaya erken girildiğinde total meme gelişme süresinin uzadığı belirlenmiş ve toplam meme gelişme süresi ortalama 3.33 yıl (1,6-5,1 yıl) olarak bulunmuştur (37).

Meme dokusu gebelik, laktasyon ve menopoz aşamalarında östrojen ve progesteron etkileşimlerine bağlı belirgin bir farklılaşma geçirir. Doğum yapmamış kadınların memesinde ağırlıklı olarak tip 1 (her bir lobülde $11,2 \pm 6,3$ duktul veya alveol), doğum yapanlarda ise dördüncü dekada kadar tip 3 (her bir lobülde $81,0 \pm 16,6$ duktul veya alveol) özellikte lobül yapısı (Şekil 2) ağırlıktadır (38, 39). Gebelikte memenin duktal örgüsüyle lobuler tomurcuklar gelişerek laktasyonda sekretuvar özellikte karmaşık kutupsal asinüs yapıları belirir (her bir lobülde >100 alveol; tip 4 lobül); bu yapı bebeğin süten kesilmesiyle yeniden modellenerek (yara iyileşmesine benzer) involüsyona uğrar

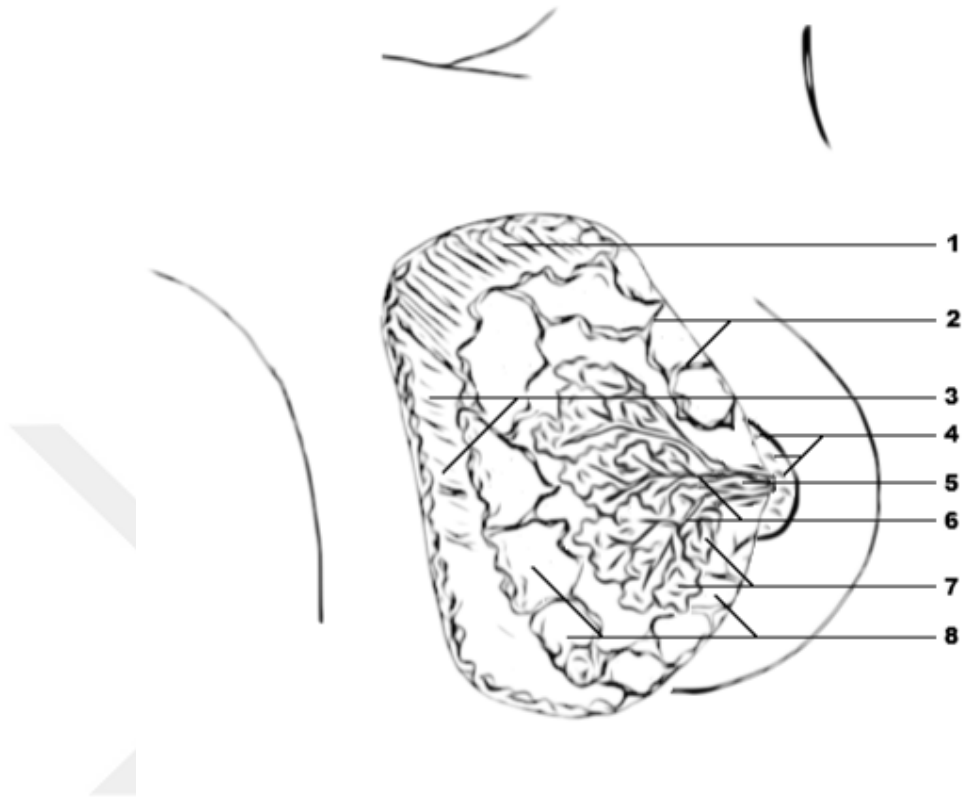
(40, 41). Menopozdan sonra ise meme regresyona uğrayarak tip 1 lobül sayısı artarken tip 2 (her bir lobülde $47,0 \pm 11,7$ duktul veya alveol) ve tip 3 lobül sayısı azalır ve 50 yaşına gelindiğinde biyolojik kalıcı farklılıklar olsa da paritenin meme üzerindeki etkisi morfolojik olarak gözlenemez (39). Duktal meme kanseri tip 1 lobüllerden (terminal duktal lobular ünite) kaynaklanıyor olsa da (42) doğum yapan kadınların tip 1 lobüllerindeki biyolojik farklılıklar kanserden koruyucu özelliğini sürdürür (39). Menopoz ile birlikte gerçekleşen lobüler involüsyonun da meme kanseri riskini azalttığı bilinmektedir (43).

Memenin gelişimsel anatomisinde son derece önemli bir yer edinen gestasyonun meme dokusunda yaratmış olduğu değişiklikler birçok çalışmada meme kanseri riski açısından da sorgulanmıştır. Gail modeline göre hesaplanan, doğum yapan bir kadının meme kanseri risk durumundaki değişim şu şekilde örneklenebilir: Kendinde veya ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan, BRCA mutasyonu durumu bilinmeyen, menarş başlangıç yaşını 12-13 olarak hatırlayan, daha önce meme biyopsisi geçirmemiş 35 yaşında nulipar beyaz bir kadında takip eden 5 yıllık sürede meme kanseri gelişme riski %0,3 iken 90 yaşından öncesi dönem için bu risk %11,3 olarak bildirilmektedir; aynı kadın 20 yaşından önce ilk bebeğini doğurmuş olsaydı bu risklerin sırasıyla %0,2 ve %7,5'e indiği ilk doğum yaşının 30 veya sonrasında olmasıyla da sırasıyla %0,4 ve %13,9'a çıktığı görülmektedir (44).



Şekil 2. Terminal duktal lobular ünite (a)Terminal uç tomurcuğu; pubertaya yaklaşırken (b) Alveolar tomurcuk; puberta başlangıcında (c) Tip 1 lobül; menarştan 1-2 sene sonra (d) Tip 2 lobül (e) Tip 3 lobül (f) Tip 4 lobül

Gelişim sürecini tamamlamış kadın memesi toraks ön duvarı üzerinde, medialde sternumun lateral kenarı, lateralde ön aksiller çizgi ile yukarda 2-3 (superior mammaryan katlantı çizgisi) aşağıda 6-7. kostalar (inferior mammaryan katlantı çizgisi) arasında uzanan topografik alanda bulunur. Üst dış kadranda meme parankiminin, aksillaya doğru bir uzantısı vardır (Spens'in aksiller kuyruğu). Bu uzantıyla birlikte tüm meme dokusu abdominal Camper fasyasının devamı olan superfisiyal pektoral fasya tarafından çepeçevre sarılmaktadır. Pektoralis major ve serratus anteriorun üzerinde ise abdominal skarpanın devamı olan derin pektoral fasya bulunur. Cooper suspensor ligamanları cilt, ön ve arka pektoral fasya arasında uzanarak memenin askıda tutulmasını sağlar (Şekil 3).



Şekil 3. Memenin anatomisi; Sağ memenin midklavikula - meme başı ekseninde alınan kesiti. 1) Pektoralis major kası ve üzerindeki derin pektoral fasya. 2) Suspensor ligamentler; Cooper ligamentleri. 3) Serratus anterior kası ve üzerindeki derin pektoral fasya. 4) Areola üzerindeki Morgagni tüberküleri. 5) Meme başı içinde laktiferöz sinüs; ampulla. 6) Laktiferöz duktuslar. 7) Meme lobülleri. 8) Subkutan ve retromammaryan yağ dokusu; superfisiyal pektoral fasya.

Meme, Cooper suspensor ligamanlarının uzantıları ile birbirinden bağımsız kümeleşen meme başına yaklaştıkça radial olarak sıralanan 15-20 lobtan oluşur. Her bir lobta meme başına açılan bir laktiferöz duktus etrafında toplanmış sayıları gelişim safhasına göre değişen lobüller bulunur. Her bir lobülün içinde sayısı yine gelişim safhasına göre değişkenlik gösteren duktullar bulunur. Süt, duktulların en uç noktasındaki alveolü çevreleyen asiner hücrelerde üretilmesi sonrasında sırasıyla izlediği lüminal yapılar şu şekilde sıralanabilir: Terminal duktal lobuler ünite (TDLÜ) içinde alveol (asinüs), duktul, intralobuler terminal duktus, ekstralobuler terminal duktus; TDLÜ dışına çıkarak segmental duktus, laktiferöz duktus, laktiferöz sinüs (ampulla); toplayıcı duktus (meme başı).

Meme başının çevresi areola adı verilen koyu pigmente ve kasılmayı kolaylaştırıcı düz adele lifleri bulunan ciltle kaplıdır. Areola üzerinde periferik yerleşimli yükselti olan Morgagni tüberküleri Montgomery bezlerinin (ter ve süt bezi arası sebasöz glandlar) açıldığı yükseltilerdir. Meme cildi kıl folikülleri, sebasöz glandlar ve ekzokrin ter bezleri içerir. Meme başı duysal sinirler, sebasöz ve apokrin ter bezlerinden zengindir ve kıl folikülü içermez.

Memenin arterleri şu şekildedir;

A. mammaria interna (internal torasik arter olarak da bilinir), A. torasica lateralis, A. torasica akromyalisin pektoral dalından köken alan 3. ,4. ve 5. interkostal arterlerin lateral dalları, A. subskapularis ve A. torakodorsalis.

Memenin Lenfatik drenajını toplayan lenf düğümleri (Şekil 4) şu şekildedir;

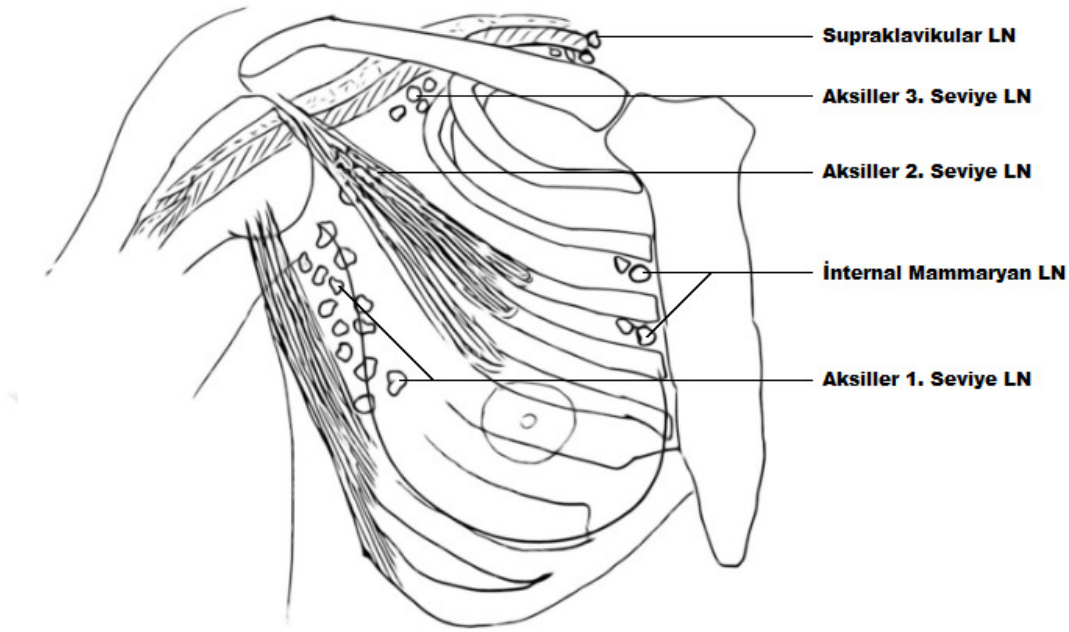
Aksiller 1. Seviye (Alt aksillar) Lenf Nodları: Pektoralis minör adelesinin inferior ve lateralinde kalan aksiler lenf nodlarıdır.

Aksiller 2. Seviye (Orta aksillar) Lenf Nodları: Pektoralis minör adelesinin posterioru, aksiler venin inferiorunda yer alan lenf nodları ile varsa interpektoral (Rotter) lenf nodları.

Aksiller 3. Seviye (Yukarı aksillar veya infraklavikular) Lenf Nodları: Pektoralis minör adelesinin medialinde kalan lenf nodları. Tutulumu patolojik olarak gösterildiğinde TNM evrelemesinde diğer nodal haritaya bakılmaksızın pN3 kararı alınmaktadır.

İnternal mammaryan Lenf Nodları: Torasika interna veya internal mammaryan arter komşuluğunda interkostal aralıkta bulunan lenf nodlarıdır.

Supraklavikular Lenf Nodları: Klavikula superiorundaki lenf nodlarıdır.



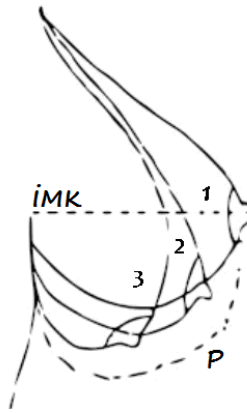
Şekil 4. Memenin Lenfatik drenajını toplayan lenf düğümleri; LN:Lenf nodları

Memenin anatomik yapısında klinik öneme sahip, dikkate değer bir özellik de meme dokusunun toraks ön duvarı üzerinde daha çok cilt ve Cooper ligamanları tarafından sınırlanan mekanik davranışdır. Elastisite, ekstensibilite ve tonusite gibi yetileri içeren ve kadınlarda menstrüel döngü ile değişikliğe uğrayabilen bu davranışın sınırlarını belirleyen ana yapı cildin, ekstrasfibriller bir matriks üzerinde yerleşik, elastik ve kollajen liflerden oluşan dermis tabakasıdır; özellikle kandaki östrojen seviyesinin meme cildinin elastisitesi ile paralellik gösterdiği bilinmektedir (45).

Meme dokusunun mekanik davranışı, en sık olarak fizik muayenede ve rutin meme kanseri taramasında kullanılan görüntüleme yöntemlerinde tetkiğin kompresyon etkisi ile radyolojik bulguların gerçek lokalizasyonundan sapması ile klinisyenin dikkatini çeker. Bu durum tanıda olduğu gibi tedavide de zorluklar yaşanmasına sebep olabilir. Özellikle tekrarlanan seanslar şeklinde gerçekleştirilen radyoterapi uygulamalarında tümörün her defasında cihaza uygun konuma getirilmesi gerekmekte, bu amaçla tedavideki standardizasyonu sağlamak üzere doku immobilize edilmektedir. Öyle ki, meme dokusunun mekanik davranışına bağlı hata payını azaltmayı konu alan bir çalışmada, bu davranış deneysel bir model olan kütle-yay-amortisör düzeneği ile taklit edilmiş ve robotik

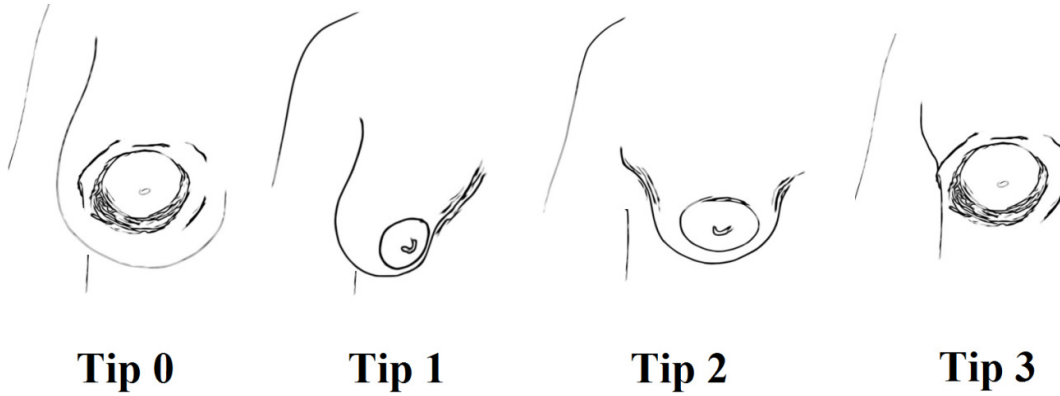
immobilizasyonun (deformasyon oranı 60/saniye) tedavideki standardizasyon başarısı bu model üzerinden analiz edilmiştir (46). Bir cerrahın bakış açısından meme kanseri tedavisindeki bu tür güncel gelişmeler, belki videoskopu yardımcı meme cerrahisinde kullanılabilecek robotik girişimler için gelecek vaat ediyor olabilir. Ancak, bu tür uygulamaların cerrahi hata payını önlemek üzere yaygın kullanılmasından önce çeşitli çalışmalarla desteklenmesi gerekir. Tecrübe henüz robotlardan yana olmadığına göre meme dokusunun mekanik davranışına karşı cerrahi alan hakimiyeti için eldeki olanakların etkili kullanılması hedef alınmalıdır; bu konudaki en geniş tecrübe de şüphesiz ki başta antropometrik referans noktalarının kılavuzluğu sonrasında görüntüleme yöntemlerinin sağladığı imkanlardadır.

Memenin mobilitasını etkileyebilen bir başka topografik özellik de meme başının inferior mammaryan katlantı (İMK) çizgisine göre konumudur. Anatomik duruşta bu çizgiye göre fazla aşağıda bulunan bir meme başı varlığında pitoz veya memenin sarkıklığından söz edilebilir. Bazı yazarlar tarafından cerrahi stratejinin belirlenmesinde yetersiz bulunsa da sarkıklığın derecesini belirlemede en çok kullanılan sistemlerden biri Regnault sınıflandırmasıdır (47, 48). Normal bir memede meme başı, İMK seviyesinin üzerindedir. Birinci derece pitozda meme başı İMK çizgisiyle aynı hizada veya en fazla 1 cm daha alt seviyede olabilir. İkinci derece pitozda meme başı, İMK hattının 1–3 cm altına kadar kaymıştır. Üçüncü derece pitozda meme başı, İMK hattının 3 cm'den aşağısında veya projeksiyonu artık tam aşağıyı göstermektedir; meme başı areola kompleksi alt kutuptadır. Yalancı pitozda ise meme başı, İMK hattının üzerinde olsa bile memede parankim fazlalığından kaynaklanan bir sarkma söz konusudur (Şekil 5).



Şekil 5. Regnault sınıflamasına göre memede pitozis dereceleri. İMK: İnframammaryan katlantı çizgisi, P: Psödopitoz

Nadiren de olsa meme, gelişiminin normal seyrini tamamlayamaz ve gelişimsel meme bozuklukları gelişebilir. Meme dokusunun hiç olmaması “Amastia”, hipertrofik olması “Makromastia”, meme başı areola kompleksinin olmaması ise “Athelia” isimlerini alır. Bu üç ana konjenital malformasyonun dışında gelişen farklı meme tabanı bozukluklarına, tarihte çeşitli isimler verilmiş olsa da güncel makalelerde bunlar aynı deformitenin (Tüberöz Meme Deformitesi) spektrumu olarak kabul görmektedir (49). Meme tabanındaki daralmaya ek olarak yüksek inframammaryan katlantı çizgisi, areola hipertrofisi, meme parankiminin areoladan psödoherniasyonu, pitozis, hipoplazi veya meme asimetrisinden herhangi birinin daha varlığıyla bu deformitenin tanısı konulmaktadır (49). Costagliola ve ark'ın (50) tüberöz meme deformitesi sınıflandırmasını güncellemesi (Şekil 6) ile meme tabanında daralma olmadan kalıcı veya geçici süreli izole areolar kompleks herniasyonu da tanı kriteri olarak eklenmiştir.



Şekil 6. Tüberöz meme deformitesi. Tip 0: Normal parankim tabanı; geçici ya da kalıcı olabilen izole meme başı areola kompleksinde psödoherniasyon. Tip 1: Inferomedial parankim tabanında defekt, italik S görüntüsü. Tip 2: Parankimde alt pollerin defekt. Tip 3: Parankim tabanında total defekt, aşırı daralmış taban. Tübüler Snoopy deformitesi.

2.2.2. Önemli Antropometrik Referans Noktaları ve Lineer Ölçümler

İnsan vücuduna yapılacak tüm tıbbi müdahalelerin ilk kuralı olan “önce zarar vermeme” ilkesi, her türlü cerrahi girişimde kâr-zarar dengesi gözetilerek karar verilmesi gerektiğini ifade eder. Aynı şekilde, faydalı olacağına tıbben karar verilen bir cerrahi işlem sırasında vücudun doğal bütünlüğünü gereksiz yere bozacak her türlü girişimden kaçınılması gerekir. Bu nedenle cerrahın hastasının vücuduna her bir dokunuşu, amacı tanı veya tedavi fark etmeksizin o alanın anatomisi hakkında azami bilgiye dayanmalıdır. Meme gibi sekonder cinsel karakteri belirleyen antropolojik örtü sisteminin parçası olan bir organın bütünlüğü gereksiz müdahaleler açısından son derece kırılgan kabul edilmeli ve meme dokusuna girişim yapacak cerrahlar bu hususta fazladan tedbirli davranmalıdır.

Antropometrik önemli referans noktalarıyla bunlara ilişkin ölçümlerin klinik öneminin, uygun aşamalarda sorgulanması, meme girişimlerinde cerrahi alan hakimiyetini arttıracak tedbirler arasındadır; referans noktalarına göre yapılan ölçümler, kozmetik sonuçların geriye dönük incelenmesinde kantitatif ilişkilendirme olanağı da sağlayabilir. Bu konuda yayımlanan kanıt düzeyi yüksek güncel çalışmalar için Quieregatto ve ark'ın (51) regio mammaryanın antropometrik ölçümlerinde mezure ve pergel kullanımını karşılaştırdıkları çalışması örnek gösterilebilir. Birincil çıkarım noktası, ölçüm aletlerinin karşılaştırılması olsa da doğrudan antropometri için bazı ölçüm kısıtlamalarına rağmen (ciltteki protrüzyon ve kurvatur alanları, rijid aletlerin ölçüm sırasında ciltte yarattığı baskı etkisi, süre uzadığındaki yorgunluk ve rahatsızlıkla postürün değişmesi, ölçü aletlerinin kullanılması ve çıplak muayeneden duyulan utanma hissi, nefes alıp verirken göğüs kafesinin hareket halinde oluşu) vücut üzerinde belirli referans noktalarının belirlenmesinin klinik önemi de vurgulanmaktadır. Çalışmada literatürdeki örnek referans noktaları arasından özellikle fotogrametrik tekrarlanabilme özelliği olanların seçilerek ikisi orta hatta, sekiz noktanın (JÇM: jugular çentiğin merkezi, KPT: ksifoid sürecin tabanı, MPM: mammaryan papillanın merkezi, Ak: akromiyon, LEAP: lateral epikondilin anterior projeksiyonu, xK: jugular çentiğin merkezi ile akromiyon arası mesafenin tam orta noktası, AAÇP: anterior aksiler çizginin proksimal uç noktası, yH: akromiyon ile lateral epikondil arasındaki mesafenin tam orta noktası) belirlendiği görülmekte; belirlenen işaretçileri içeren, 8 lineer 1 de açısal ölçüm (Lineer segmentler: JÇM-KPT, JÇM-MPM, xK-MPM, Ak-MPM, AAÇP-MPM, PAP-median, Ak-LEAP ve Ak-yH; Açısal ölçüm: JÇM-KPT ve

JÇM-MPM segmentleri arasındaki açı) yapılmasının, klinik uygulamada eksik olan standart protokol ihtiyacını karşılayabileceği ifade edilmektedir (51-53). Öte yandan çalışmanın birincil çıkarım noktası sorgulandığında, mezure ve pergelin karşılaştırılmasında birinin ötekine üstünlüğünün kanıtlanamadığı ancak perioperatif tüm aşamalarda bir alete sadık kalınması gerektiği anlaşılmaktadır.

Cerrahi girişimin estetik sonuçlarını değerlendirmek için birçok ölçeklendirme sistemi bulunmaktadır. Bu kozmetik ölçeklerin hemen hemen hepsi simetriyi esas alır. Ancak, Smith ve ark'ın (54) normal memenin antropomorfik özelliklerini araştırdıkları çalışmasında, doğal memenin de aslında simetrik olmadığı; istatistiksel olarak anlamlı bazı farklılıkların bulunduğu gösterilmiştir. Çalışmada, aksilla ve meme başı arası mesafe ile meme başı ve orta hat arası mesafenin normal memede anlamlı lateralizasyon farkı gösterdiği bildirilmektedir. İki meme arasındaki hacim farklılıkları ise çalışmada istatistiksel bir fark yaratamamıştır.

2.2.3. Memede Hacim Ölçümü

Meme koruyucu cerrahide, parankimin eksizye edilen yüzdelik diliminin artması ile kozmetik sonuç ve hasta memnuniyetinin önemli miktarda azaldığı bilinmektedir (55). Bu nedenle memede hacim ölçümü, estetik girişimlerde olduğu gibi MKC için de üç boyutlu cerrahi alan hakimiyetini arttıracak topografik bir araç olarak kullanılmalıdır. Özellikle, tümörün meme hacmine oranı, MKC uygulanacak hastaların seçilmesinde belirleyici faktörlerden biridir (55). Nitekim, tümör eksizyonundan geriye kalan memedeki şekil bozukluğunu en aza indirmeyi hedefleyen onkoplastik yöntemlerin konu alındığı çalışmalarda da, uygulanacak spesifik tekniğin hacim ölçümüne göre belirlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (56-58).

Literatürde bildirilen klinik uygulamaya elverişli, hızlı ve maliyet etkinliği yüksek meme hacim ölçüm yöntemleri arasında arşimet esaslı yöntemler, termoplastik kalıp ile antropometrik referans noktalarının temel alındığı ölçümler (yarım elips formülü vs.) gösterilebilir (59-61). Aynı şekilde, en sık kullanılan yöntemlerden biri de indirek bir ölçüm yöntemi olan radyolojik görüntü (MMG, MR, USG vs ile lineer ölçümler) yardımcı yöntemidir. Maliyeti arttıran bazı bilgisayar destekli ileri teknoloji yöntemlerin de (lazer, MR veya stereofotogrametri ile 3 boyutlu yüzey tarama, BT kesitlerinden 3 boyutlu şekillendirme vs.) hacim için başarılı ölçümler yapabildiği gösterilmiştir (62-64). Bu ileri yöntemlerin memede ödem tanısını koyabilme ve rekonstrüksiyonlu memede temassız ölçme özelliği de bulunmaktadır (63).

Meme kliniklerinin rutininde kılavuzlara girmiş standart bir meme hacim ölçüm yöntemi bulunmamaktadır. Ancak, ölçüm yöntemlerinden bağımsız, kullanımı yaygın bir meme hacim sınıflandırmasından söz edilebilir. Klinik olarak en çok kabul gören bu uygulamaya göre küçük meme 250 cc ve daha az hacimdeki memeleri ifade ederken, 250 ve 500 cc arası orta, 500 cc ve fazlası da büyük meme olarak sınıflandırılmaktadır (66) .

2.3. Onkoplastik Meme Cerrahisi

2.3.1. Meme Koruyucu Cerrahi

Onkoplastik cerrahi, konvansiyonel MKC'ye göre daha fazla oranda meme dokusu çıkartabilme özelliği ile meme kanseri tedavisinde memesi korunabilecek hasta sayısını arttırma potansiyeline sahiptir (65). Öyle ki, bu yaklaşım, kozmetik sınırlamalara karşı verilen onkolojik mücadelenin doğal bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Bu mücadeleyi açıklığa kavuşturabilmek için meme kanserinin tedavi başarısını etkileyen faktörlerin doğru ve şeffaf bir şekilde ortaya konması gerekir. Bu gerekçe ile tedavide yaşanan gelişmeleri ana çizgileri ile tarihsel bir şemaya oturtmak yararlı olacaktır (66-70).

Halsted'in radikal mastektomi döneminin ardından meme kanseri tedavisinde meme koruyucu cerrahinin başlatılmasında tarihsel öneme sahip en büyük ölçekli (2163 hasta) klinik araştırma 1958'de Bernard Fisher tarafından başlatılan Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Barsak Projesi'nin (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: NSABP) B-06 çalışmasıdır (66-74). Cerrahi sınırlar temiz olduğunda ve kabul edilebilir kozmetik sonuçlar sağlanabildiğinde lumpektomi artı radyoterapinin Evre I veya II meme kanseri hastaları için uygun cerrahi tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir (74). Benzer şekilde, Clarke ve ark'ın (75) 78 randomize klinik araştırmadan 42000 kadını mercek altına aldıkları 15 yıllık lokal nüks ve sağkalım analizi yapan metaanalizlerinde MKC sonrası korunan memede lokal nüksün önlenmesi ile mastektomi sonrası lokal nüksün (göğüs duvarı ve bölgesel lenf nodları) önlenmesi 15 yıllık meme kanseri mortalitesi açısından benzer bulunmuştur. Metaanalizde, engellenen her 4 lokal nüks için, 1 ölümün azaltılabildiği gösterilmiştir.

Meme kanseri tedavisinde lokal nüksün fizyopatolojisini açıklamaya çalışan Holland ve ark'ın (76) çalışmasında, MKC sonrası gelişen lokal nüks multifokal lezyonlar ile ilişkilendirilmiş ve nüks oranlarını belirlemek üzere, mastektomi spesimenlerinde, eğer MKC yapılmış olsaydı (O dönemde protokolünde MKC uygulamasını içeren Milan, Koppaerberg, NSABP B-06 ve EORTC-10801 çalışmalarına göre uygun kriterleri taşıyan hastalarda) geride hangi oranda tümör dokusunun bırakılmış olacağı durumu analiz edilmiştir (77-80). Piyeslerin %20'sinde primer lezyonun en çok 2 cm yakınında ikinci bir tümöre rastlanırken, %43'ünde (%27 yalnızca non-invaziv, %16 kısmen veya yalnızca invaziv) 2 cm'den uzakta ikinci bir tümör saptanmıştır. Eğer eksizyon, 4 cm'den küçük tümörlerde referans tümörden 3-4 cm marjin ile gerçekleştirilirse %7-9'unda invaziv, % 4-

9'unda ise noninvaziv tümörün hastada kalacağı çıkarımında bulunulmuş ve dönemin klinik araştırma sonuçlarında bildirilen gerçek nükslerin bu öngörülen oranlardan az olması radyoterapi ile ilişkilendirilmiştir (81).

Multifokalitenin MKC sonrası ipsilateral ikinci tümör gelişmesinde yüksek risk faktörü olduğu bildirilmiştir (82). Yine de meme kanserinin multifokalite tanısına yönelik uluslararası bir konsensus oluşmadığından farklı tanımlara rastlanılabilmektedir. Radyolojik multifokalite şüphesi için aynı duktal sistem içerisinde bulunmak, aynı meme segmentinde olmak veya 5 cm'lik bir alanda bulunmak gibi tanımlar yapılmaktadır (83). Multifokalitenin kesin tanısı için gereken patolojik özellikler konusunda da literatürde bazı farklılıklar bulunmaktadır. Aynı kadrandan çıkartılan spesimenden hazırlanan iki veya daha fazla blokta tutulum gözlenmesi bazı çalışmalarda patolojik tanı için yeterli kabul edilir (80,81). Öte yandan, aynı kadrandaki lezyonların en az birinin invaziv olması koşulunu arayan tanımlara da rastlamak mümkündür (84). Tanıda tam bir konsensus olmaması bu konunun irdelenmesini zora soksa da eldeki mevcut klinik araştırmalar, meme kanserinin yaygın bir şekilde multifokal davranış sergilediğini işaret etmekte ve bu durumun (MKC'nin lokal nüks oranlarında artışa sebep olsa da) genel sağkalımı etkilemediğini göstermektedir (85). Onkoplastik cerrahi ise bu noktada multifokal lezyonların lokal kontrolüne katkı sağlayabilir (86).

2.3.2. Meme Koruyucu Cerrahide Onkoplastik Yaklaşımlar

Meme koruyucu cerrahi yapılan prospektif randomize araştırmaların sonuçları incelendiğinde, ilk lumpektomi girişiminde cerrahi sınırların oldukça yüksek oranda pozitif gelebildiği görülmektedir. Bu konudaki tarihsel önemi büyük araştırmalardan biri olan EORTC 10801 çalışmasında bu oran %48 olarak bildirilmektedir (87). Çalışmanın yapıldığı 1980-1986 yıllarından günümüze yaklaştıkça MKC sonrası lokorejyonel nüksleri önleme amaçlı cerrahi sınır pozitifliğini azaltma arayışları hız kazanmıştır. Bu konuda Yale Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiş güncel (2015) bir prospektif randomize çalışmada kılavuzlardan farklı olarak Chagpar ve ark (88) standart lumpektomi sonrası sınır pozitifliğinin %34-36 olarak saptandığını bildirerek, kaviteyi tıraşlamanın bu oranı %19'a indirebildiğini göstermiştir. Çalışmada ayrıca eksizyonun tıraşlama ile bir adım daha genişletilmesi sonrası hastaların postoperatif kozmetik algısı 4 seviyeli Likert ölçeği ile (1:Zayıf, 2:Orta, 3:İyi, 4:Mükemmel) değerlendirilmiş ve kozmetik sonuçların tıraşlama yapılmayan kontrol grubu ile benzer olduğu ($p=0.69$) bildirilmiştir.

Standart bir lumpektomide cerrah, eksizyonun genişliğine, tümörün çevresinde bırakılması gereken 1-2 cm sağlam dokuyu gözeterak hastanın kozmetik görüntüsünde en az sekeli bırakma düşüncesiyle karar verir. Meme dokusunun mekanik davranışı, tümörlerin heterojen özellikteki uzanımı ve cerrahın 3 boyut algısı gibi faktörler meme kanserinin tanı ve tedavisinde her aşamada, işlemlerin başarısını sınırlayıcı unsurlardır. Chagpar ve ark'ın (88) çalışmasında olduğu gibi daha geniş eksizyon ile daha temiz sınırlar için standart bir yöntem belirleme arayışları, bu sınırlayıcı unsurlara karşı verilen mücadelenin doğal bir sonucudur. Onkolojik eksende bu tür gelişmeler yaşanırken MKC'de hastaların kozmetik algısını da yükseltebilmenin mümkün olabileceği düşüncesiyle meme kanseri tedavisinde yeni bir döneme girilmiş; onkoplastik meme cerrahisi kavramı ortaya çıkarak geleneksel meme kanseri tedavisinde dengeler bir kez daha değişmiştir. Nitekim Chagpar ve ark'ın makalesi için Urban ve ark'ın (89) editöre gönderdiği mektupta onkoplastik cerrahi yöntemleri ile de benzer cerrahi sınır sonuçlarını elde edebilmenin mümkün olduğu hatırlatılmış ve kavite tıraşlaması ile onkoplastik yöntemleri karşılaştıran bir çalışmanın iyi bir fikir olabileceği üzerinde durulmuştur. Chagpar ve ark, mektuba cevaben kavite tıraşlaması ile onkoplastik yöntemlerin birbirini dışlayan yöntemler olmadığını ve yöntemlerin birlikte kullanılabileceğini ifade etmiştir (89).

Meme kanseri tedavisinde onkoplastik cerrahi yöntemleri, standart bir protokol çerçevesinde konvansiyonel MKC ile kıyaslayan randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Onkoplastik meme cerrahisini konu alan bugüne kadarki en güvenilir çalışmalardan biri Lorenzi ve ark'ın (90) benzer tümör özelliklerine sahip retrospektif seçilmiş mastektomi ve onkoplastik grup hastalarını kıyasladıkları çalışmasıdır. Çalışmada onkoplastik yöntem ile tedavi görmüş invazive pT2 tümörlü hastaların multifokalite ve tümör boyutuna göre uyarlanmış 10 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımlarının mastektomi yapılan hastalara kıyasla benzer olduğu gösterilmiştir.

Meme kanseri cerrahisinde olduğu gibi multidisipliner tedavi kollarında da bir çok yenilikçi arayışlar bulunmaktadır. İtalya, Floransa'dan Dr Livi et al tarafından bildirilen Faz III randomize çalışmada yoğunluk modüllü radioterapi tekniği (IMRT) kullanılarak verilen parsiyel meme ışıması (APBI) ve standard tüm meme ışıması (WBI) karşılaştırılmış [APBI: 5 fraksiyonda verilen 30 Gy (2 haftada 6 Gy/fr); WBI: 30 fraksiyonda 50 Gy artı 10 Gy boost (6 haftada 2 Gy/fr)] ipsilateral gerçek meme nüksü (IBTR) oranlarında 5. yılda fark olmadığı 5 yıllık genel sağkalım oranlarının ise sırasıyla %99 ve %97 olduğu gösterilmiştir (91). Yine bu çalışmada APBI'nin akut, erken ve geç cilt toksisitelerinde ve genel kozmetik sonuçlarda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Akselere parsiyel meme ışıması konusunda henüz tüm meme ışınlaması kadar uzun dönem etkinlik bilgisine sahip olunmasa da (92) parsiyel meme ışınlaması ve akselere parsiyel meme ışınlaması gibi yöntemlerin onkoplastik yöntemler ile birlikte kullanımının sorgulandığı bazı klinik araştırmalara da rastlamak mümkündür (93). Öyle ki, Massa ve ark, intraoperatif radyoterapide onkoplastik cerrahinin klasik lumpektomiye göre daha geniş disk kullanımı ile daha kolay kütanöz erişim olanağı sağladığı için onkoplastik yöntemlerin seçilmiş hastalarda üstün olduğunu ifade etmektedir (93).

2.3.3. Onkoplastik Yöntemler

Meme girişimleri sonrası kozmetik sonuçlar üzerine etkili 3 önemli faktör; meme hacmi, tümör çapı ve tümörün lokalizasyonudur. Yapılacak insizyonun belirlenmesinde bu 3 faktör kadar hastanın düşünceleri de önem taşır ve kararın birlikte verilmesi faydalı olacaktır. Olası skar dokusunun meme cildindeki konumu kadar uzunluğu da alınacak kararı etkileyebilir. İnsizyona karar vermeden önce hastaya ait vücut ve postür özellikleri (kas-iskelet sistemine ait deformiteler, meme dokusundaki glandular malformasyonlar vb.) göz önünde bulundurulmalı, simetri sorgulaması yapılmalı ve belirgin asimetri varlığında mümkün olduğu kadar düzeltmeye yönelik bir girişim tasarlanmalıdır. Karar ve plan aşamalarından sonra hasta yapılacak işlemler ve gerekçeleri konusunda detaylı olarak bilgilendirilmelidir. Takip eden süreçte preoperatif çizimler tercihen hasta ayaktayken yapılmalıdır. Orta hat ve infra mammaryan katlantı çizgileri ameliyat sonunda simetrisinin değerlendirilebilmesi için mutlaka çizilmelidir (94).

Memedeki lezyonun lokalizasyonuna göre belirlenecek insizyonlarda genel olarak alt-orta bölümdeki lezyonlarda radyal, üst-orta bölümdelikler için sirkumareolar insizyonların yapılması tercih edilmelidir. Alt kadrarlarda sirkumareolar insizyon yapılmasının inframammaryan çizgi ile areola arasında ilave bir katlantı çizgisi oluşturabildiği, yukarı kadrarlara yapılacak radyal insizyonun ise dekolte çizgisin üstünde kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (94). Bu ana kaideler dışında, hangi lokalizasyona hangi insizyonun tercih edilmesi gerektiği konusunda özellikle de tarif edilen onlarca farklı onkoplastik yöntemler nedeniyle pratikte çeşitli farklı görüşlerin oluşmasına sebep olmuştur (95,96). Belki de aynı işlevi görecektir bu kadar çok yöntemin tarif edilmiş olması optimal standart teknik arayışlarını da beraberinde getirmiş ve bu kapsamda bazı sınıflandırmalar yapılmıştır. Örneğin küçük ve orta meme boyutuna sahip hasta grubunda selektif olarak superior lezyonların ele alındığı bir çalışmada lezyonun meme başı areola kompleksine uzaklığına göre 3 seviye (Yakın: meme başından 4 cm mesafe içinde, Orta: 6-8 cm, Uzak: >8cm) belirlenmiş ve her bir seviye için ayrı onkoplastik yöntemler önerilmiştir (95).

Lokalizasyon özelliği kadar tümör boyutunun ve buna bağlı olarak çıkartılması gereken meme dokusu oranının da tercih edilecek yöntem kararını etkileyeceği anlaşılmış ve volümetrik sınıflamalar oluşturulmuştur. Onkoplastik yöntemler için endikasyon olarak kabul edilecek kozmetik bozulmanın en belirgin hissedildiği rezeksiyon oranlarını, %20-50

olarak (57) kabul edenler olduğu gibi bu sınırın %12'ye kadar indirilebileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur (96).

Çıkarılacak meme hacim oranını lokalizasyona göre değerlendiren çalışmalarda ise bu sınır bölgesel farklılığa göre belirtilmektedir. Cochrane ve ark (97) medialde %5 lateralde %15'in üstüne çıkıldığında kozmetik sonuçların riske girmeye başladığını ifade ederken Carstensen ve ark (98) santral lezyonlarda bu sınırı %10 olarak bildirmektedir.

Kozmetik bozulmadaki bu göreceli sınırlardan yola çıkılarak yapılan en bazal sınıflandırmaya göre onkoplastik teknikler iki seviyeye ayrılmaktadır. Clough ve ark mamoplasti veya cilt çıkartılmasını gerektirmeyen, eksize edilen meme hacminin %20'den az olduğu hastaları seviye I; tahmini eksizyon oranının %20-50 olduğu, memeye şekil vermek için cilt çıkartılmasına ihtiyaç olan ve mamoplasti tekniklerinin uygulanacağı hastaları ise seviye II olarak tarif etmektedir (57). Her iki seviye için de hacim displasmanının (seviye I'de cilt eksizyonu veya mamoplasti olmadan) gerektiğini savunan Franceschini ve ark (99), küçük-orta sınıf memesi olan, minimal pitozlu ve seviye 2 girişim gerektiren hastaları bu değerlendirmenin dışında tutmakta ve bu hastalar için displasman yerine replasmanın tercih edilmesi gerektiğini savunmaktadır (99).

Clough ve ark seviye II onkoplastik girişim kararını belirleyen endikasyonları sıklık sırasına göre şu şekilde belirtilmektedir (Tablo 3): Tümör boyutu (%53), tümörün lokalizasyonu (%24.6), neoadjuvan tedavi görmüş olmak (%22.3), tümörün zayıf seçilen sınırları (%20), cilt invazyonu veya ciltte çekilme (%19.4), multifokal tümör (%15.4), lumpektomi sonrası sınırların pozitif gelmiş olması (%13.1), memede asimetri varlığı (%5.1) ve diğer sebepler (%4.0) (54).

Tablo 3. Seviye II onkoplastik girişim kararını belirleyen endikasyonlar.

Seviye II onkoplastik girişim kararını belirleyen endikasyonlar	%
Tümör boyutu	53
Tümörün lokalizasyonu	24.6
Neoadjuvan tedavi görmüş olmak	22.3
Tümörün zayıf seçilen sınırları	20
Cilt invazyonu veya ciltte çekilme	19.4
Multifokal tümör	15.4
Lumpektomi sonrası sınırların pozitif gelmiş olması	13.1
Memede asimetri varlığı	5.1
Diğer sebepler	4.0

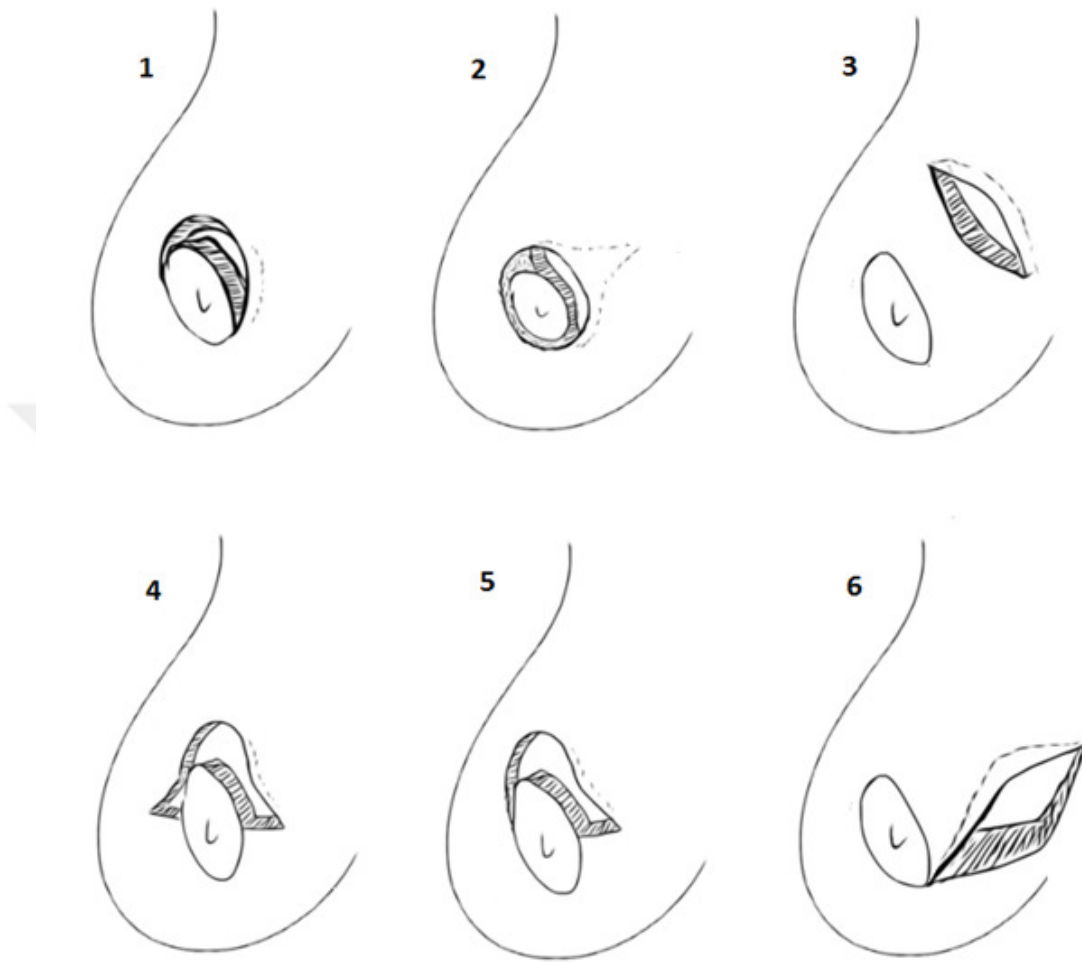
Seviye belirlendikten sonra hastaya olası insizyon seçenekleri hakkında bilgi verilmelidir. Onkoplastik yöntemlerin insizyonları her ne kadar radyoterapi sonrasında çok belirgin olmasa da alışıl gelmiş lumpektomi skarından çok daha uzun olacağı konusunda ve diğer avantaj ve dezavantajları konusunda hasta uyarılmalıdır (57).

Geleneksel MKC'ye göre onkoplastik meme cerrahisi'nin avantajları; daha geniş tümörektomi sağlanması, pozitif sınır daha az görülmesi, yerel kontrolün daha iyi olması, daha iyi estetik sonuç sağlanması, mastektomi oranını azaltması, küçülen memede radyoterapi kolaylığı, meme simetrizasyonun sağlanması, tek seansta uygulanması, yüksek yaşam kalitesi sağlanması, yüksek hasta memnuniyeti sağlanması, karşı memenin örneklenmesi, geç dönem rekonstrüksiyonlardan daha ucuz olması olarak sıralanabilir (100). Dezavantajları ise reeksizyonun zor olması, cerrahın beceri ve tecrübesine bağlı olması, yüksek komplikasyon oranı, adjuvan tedavide gecikmeye neden olabilmesi, ek düzeltme gereksinimi, uzun operasyon süresi, izlemde ek görüntüleme ihtiyacı, pozitif sınır varlığında mastektomi riskinin yüksek olmasıdır (100).

2.3.3.1. Hacim yer değiştirme (displasman) yöntemleri

Meme parankiminde eksizyon sonucu oluşan defektin arta kalan parankim ile doldurulması ve memenin yeniden şekillendirilmesi onkoplastik terminolojide hacmin yer değiştirmesi veya displasman olarak nitelendirilmektedir. Onkoplastik tüm yöntemlerde olduğu gibi displasman tekniklerinin de ortak noktalarından biri glandın etraf dokularda gerilme yapmayacak şekilde kaydırılabilmesi için az ya da çok miktarda cilt diseksiyonuna (undermining) ihtiyaç duymasıdır. Mekanik parankim kaydırma hareketi posterior planda da gerçekteşecekse ihtiyaç duyulduğu ölçüde derin pektoral fasya diseksiyonu da gerçekteşirilmelidir. Elbette ki parankim tabakasının arka planına ulaşabilmek için doku pektoral kasa kadar transekte edilmelidir. Derin pektoral fasya kazısının kozmetik amaçlı onkoplastik yöntemlere sağlayacağı hareket kabiliyeti dışında tümörlü dokunun posteriordan palpe edilmesine olanak vereceği de unutulmamalıdır (101). Cerraha son derece önemli bir üç boyut algısı yaratacak bu hamle doku spesimenlerinin blok halinde çıkarılmasını da kolaylaştırır.

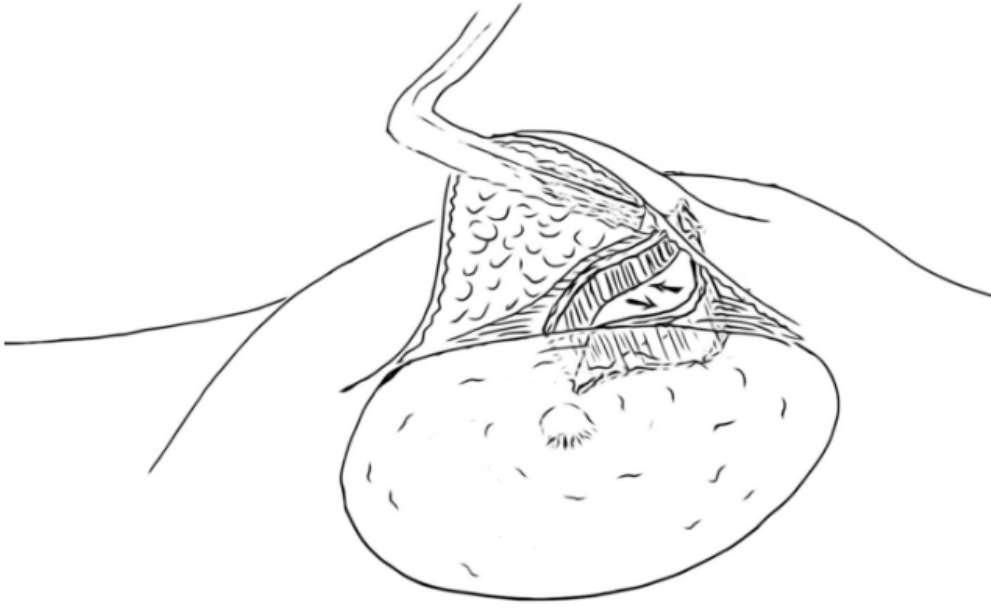
Meme kanserinin lokalizasyonuna göre cerrahi alan erişim kolaylığı, şüpheli alanın güvenli cerrahi sınırlarla onkolojik prensiplere uygun çıkartılması ve sonraki oluşacak defektin kozmetik kapatılması hedefleri ile literatürde pekçok farklı teknik tanımlanmıştır (Şekil 7) (102). Tekniklerin çeşitlilik göstermesi biraz da memenin lateral ve internal torasik arterlerle zengin kanlanan bir organ oluşundandır. Yine de hemen hemen tüm tekniklerde hareketi en belirgin olarak sınırlayan faktör meme başı areola kompleksidir. Cerrahi girişimi sınırlıyor gibi görünse de kompleks aslında cerraha aynı zamanda bir fırsat da sunmaktadır. Kozmetik vücut algısının başrol oyuncusu olan cildin, farklı topografik alanlar arası geçişlerinde pigment farklılıklarından doğan çizgiler, her zaman için girişim sonrası gelişecek skar dokusunu gizleme potansiyeli taşıyan insizyon taktiklerinden biri olarak kabul görmektedir. Bu doğrultuda eksizyon bitiminde yalnızca periareolar çizgide skar dokusu kalan onkoplastik yöntemler semisirküler periareolar eksizyon, kresent mastopeksi ve round block yöntemleridir (103).



Şekil 7. Sol memeye anterolateralden bakış; meme başı areola kompleksinin tek eksenle yer değiştirebildiği bazı onkoplastik yöntemler. 1. Periareolar kresent mastopeksi 2. Donut mastopeksi (Round block) 3. Paralelogram 4. Batwing mastopeksi 5. Hemi batwing mastopeksi 6. Radyal-eksizyon (kozmetik kuadrantektomi)

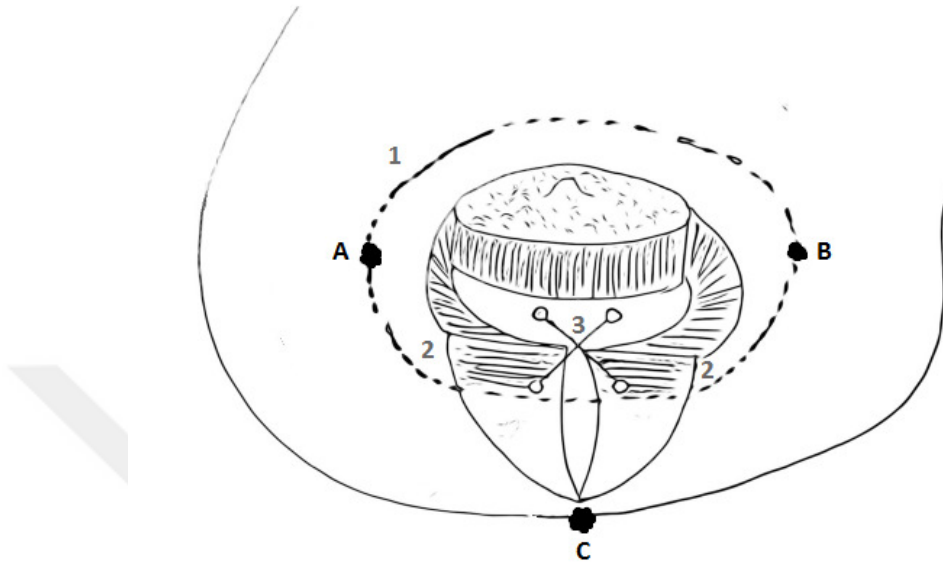
Alexandre Mendonça Munhoz (104), onkoplastik meme cerrahisinde periareolar teknikleri bir başlık altında toplamıştır. Munhoz'a göre, küçük-orta büyüklükte memeye sahip bir hastada semisirküler periareolar insizyon ile round block arasında bir karar verilecekse areola çapının 4 cm'den fazla olması, hastanın pitozunun olmaması (Regnault grad 1) ve tümörün areoladan en fazla 5 cm uzakta olması semisirküler periareolar insizyon için tercih sebepleridir. Areola çapının 4 cm'den küçük olması ve bir miktar pitoz varlığı (grad 2) ise round block yönteminin endikasyonları arasındadır (104). Bu

endikasyon ayrimından yola çıkarak yapılacak mantıksal bir çıkarım en minimal invaziv yöntemden daha invazive doğru perioperatif bir planlama yapılabileceği olmalıdır. Örneğin skar dokusu periareolar hatta sınırlı kalacak semisirküler periareolar eksizyon planıyla başlanan bir vakada şüpheli lezyonun beklenenden daha periferde olduğunun anlaşılması ile artan ihtiyaca göre sırasıyla periareolar kresent, round-block, hemi-batwing ve batwing kalıplarına uygun cilt dezepitelizasyonu yapılabilir. Periareolar cilt insiyonlarındaki bu çeşitlikten parankim müdahalesine gelindiğinde söz etmek pek de mümkün değildir. Genel olarak tüm bu periareolar yöntemlerdeki ortak nokta, şüpheli dokunun olduğu bölgede cilt altı yağ dokusu ile meme parankimi arası planda disseksiyon (undermining) işleminin ilerletilmesi ile (Şekil 8) parankiminin ciltten ayrılmasıdır. Şüpheli bölgenin 1 cm güvenlik çemberi ile birlikte göz önüne serilmesini takiben eksizyona başlanabilir.



Şekil 8. Supine pozisyonda sağ meme saat 9 yönünde gerçekleştirilen basit mastopeksi: Semisirküler periareolar insizyon penceresinden cilt/cilt altı diseksiyonu (undermining) ve şüpheli alan eksizyonunu takiben derin pektoral kazıyla serbestlenen kavite duvarlarının saat yönü ve tersi yönünde karşılıklı rotasyonel kaydırılması.

Günümüzde en fazla tercih edilen onkoplastik yöntemlerden biri olan round block yöntemi ilk olarak Benelli tarafından tarif edilmiştir (105) (Şekil 9). Onkoplastik meme cerrahisinde tarihsel önemi büyük olan, ilk olarak hipertrofik veya pitotik memeler için kullanılan bu teknik şu basamaklar ile özetlenebilir: 1) Areola etrafından halka şeklinde kozmetik olarak fazla olduğu düşünülen cilt dezepitelize edilir. 2) İnframammaryan katlantı çizgisine kadar uzanan cilt kazısı yapılır. 3) Areolanın alt yarısının demarkasyon hattı ve areola alt polünden İKÇ'ye kadar ilerletilen vertikal parankimal kesiler (vertikal hat kesisinde kozmetik olarak fazla olduğu düşünülen dokunun çıkartıldığı) ile 3 pedikül (areolar, internal, eksternal) hazırlanır. 4) Eksternal pedikül presternal periosta, internal pedikül ise lateral kostal periosta 2/0 monofilaman naylon sütürler ile tespit edilerek meme başı areola kompleksinin anterior projeksiyonuna zemin hazırlanır. 5) Ayrık pediküller tekli derin sütürler ile yaklaştırılır. 6) Aspirasyon için dren yerleştirilir. 7) İnframammaryan basınç nedeniyle areolanın protrüzyonunu önlemek için horizontal ve vertikal çapa kardinal areola sütürleri atılır. 8) Emilmeyen bloklu sirküler dermis sütürleri ile areolanın istenilen çapa uygun olarak bloklanması sağlanır. Benelli, bu protokolün memenin patolojik lezyonları için de uygulanabileceğini ifade etmiş ve kütanöz glandular üçgen adını verdiği, üç pedikülü merkezine alan sahanın, eksize edilecek meme lezyonuna göre yer değiştirebileceğini belirtmiştir (105). Elbette saat 6 hizası dışındaki lezyonlarda NAK projeksiyonu ve inframammaryan basıncı belirleyen faktöryel kuvvetler standart protokoldeki tedbirler (periostal tespit, kardinal sütürler gibi) ile giderilemeyecek olduğundan bu tedbirlerin gerekliliği lezyon konumuna göre sorgulanmalıdır.



Şekil 9. Sağ memede round-block yöntemi. 1. Kesik çizgiler areolayı çevreleyen halka şeklindeki dezepitelize edilen cildin sınırları. 2. İnternal ve eksternal pediküller. 3. Periostal tespit sütürleri ile projeksiyona zemin hazırlanması. ABC üçgeni: Kütanöz glandular üçgen.

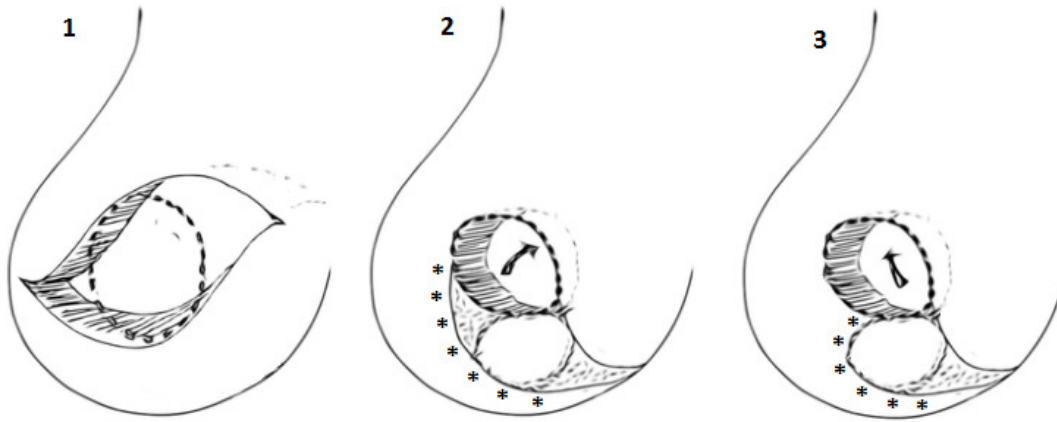
Her ne kadar Benelli dezepitelizasyon hattının azami dış sınırlarını yaklaşık 4 cm çaplı bir areola için dikey ekseninde 14, yatayda 12 cm'lik bir elips olarak belirtmiş olsa da Masetti ve ark bu hattın çapının areolaninkini 20-25 mm aştığında skarda genişleme veya memede düzleşme olabileceğini bildirilmiştir (106).

Zaha ve ark, round block tekniğini modifiye ederek ciltte dezepitelizasyon yapmamış, cilt kazısını tüm meme parankimine genişletmiş ve özellikle küçük areola varlığında ve tümör areoladan uzak olduğunda bu modifikasyonun kozmetik olarak başarılı bir teknik olduğunu bildirmiştir (107).

Giacalone ve ark, round-block (doughnut mastopeksi) tekniği ile standart lumpektomiye prospektif olarak karşılaştırmıştır. Çalışmada standart lumpektomi olarak kabul edilen uygulamada üst meme yarımındaki tümörlere kurvilineer, aşağı yarımdakilere radyal insizyon yapılırken eksizyon defektinin kapatılmasında cilt altı ve derin pektoral planlarda diseksiyon (undermining) ile serbestlenen fibroglandular meme parankimi karşılıklı olarak yaklaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına bakıldığında hasta değerlendirmelerinde gruplar arası kozmetik fark saptanmamış iken klinisyen

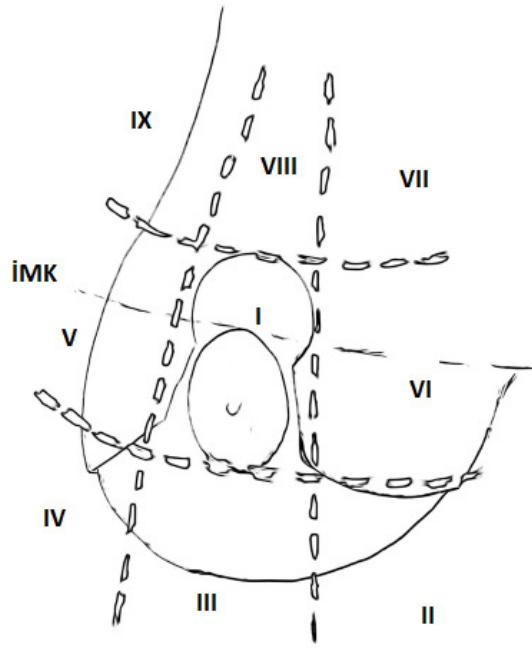
değerlendirmesinde round block grubunda kozmesis daha başarılı bulunmuştur. Giacalone ve ark'ın ilgili uygulama için atıfta bulundukları kaynaklardan da görüldüğü üzere (108, 109) çalışmada “standart lumpektomi” olarak kabul ettikleri tekniğin aslında onkoplastik esaslar içerdiği (paralelogram ve kozmetik kuadrantektomi benzeri) görülmektedir. Burdaki standart lumpektomi onkoplastik tekniklerin tarifinden önce de kullanımda olan kavite duvarlarının yaklaştırılmadığı konvansiyonel lumpektomiden farklıdır. NAK çıkartılan santral lumpektomiler dahil konvansiyonel lumpektomilerde kavite duvarlarına derin parankimal yaklaştırma sütürü atılmaz (110).

Hacim displasmanı yöntemleri arasında bazı özel durumlar için tasarlanmış olan teknikler de bulunmaktadır. Özellikle meme başı areola kompleksinin kaybıyla seyreden durumlarda daha komplike tekniklere ihtiyaç duyulur (Şekil 10). Kompleksin basit bir eliptik insizyon ile çıkartılarak cilt ve parankimin karşılıklı sütüre edildiği santral lumpektomi göreceli olarak bu bölge için en az deneyim gerektiren onkoplastik yöntemdir. Daha üst düzey teknik bilgi ve deneyim gerektiren Grisotti flebi tekniğinde, retroareolar veya meme başı areola kompleksine invaze tümörler için yapılacak santral rezeksiyon sonrası meme cildinden yalancı bir areola da oluşturulur (111). Della Rovere ve ark, Grisotti flebi üzerinde gerginliği azaltıcı bir uyarlama yaparak bu tekniği bir adım daha ileriye taşımışlar yeni yöntemde hazırlanan flebin sınırları sağda “E”, solda “3” sembolünü çağırttığından yönteme Grisotti'nin E/3 modifikasyonu ismini vermişlerdir (112).



Şekil 10. Sol memeye anterolateralden bakış; santral rezeksiyon sonrası onkoplastik rekonstrüksiyon. 1. Santral lumpektomi (113) 2. Grisotti flebi 3. Grisotti'nin E/3 modifikasyonu. * Parankimin tam kat transekte edildiği, ok yönünde kaydırılacak olan dermoglanduler pedikülün medial kenarı.

Hacim displasman yöntemleri içinde özel bir yeri olan uygulama da kozmetik amaçlı meme redüksiyonu operasyonun onkolojik eksene uyarlanması olarak da değerlendirilebilen meme başı areola kompleksinin birden fazla eksende yer değiştirmesine imkân veren wise ve vertikal patern terapötik mammoplastilerdir. Bu yöntemlerde cilt insizyonu standart olmasına karşın meme başı areola kompleksini taşıyan parankim pedikülü cilt altında çeşitli yönlerde memenin tüm kadrantlarına kaydırılabilir (Şekil 11). Bu kadar esnek hareket kabiliyeti nedeniyle literatürde, tümör lokalizasyonuna göre memenin farklı kadrantlarına yönelik farklı pediküllerin önerildiği atlaslar bildirilmiştir (Tablo 4) (57, 114, 115).



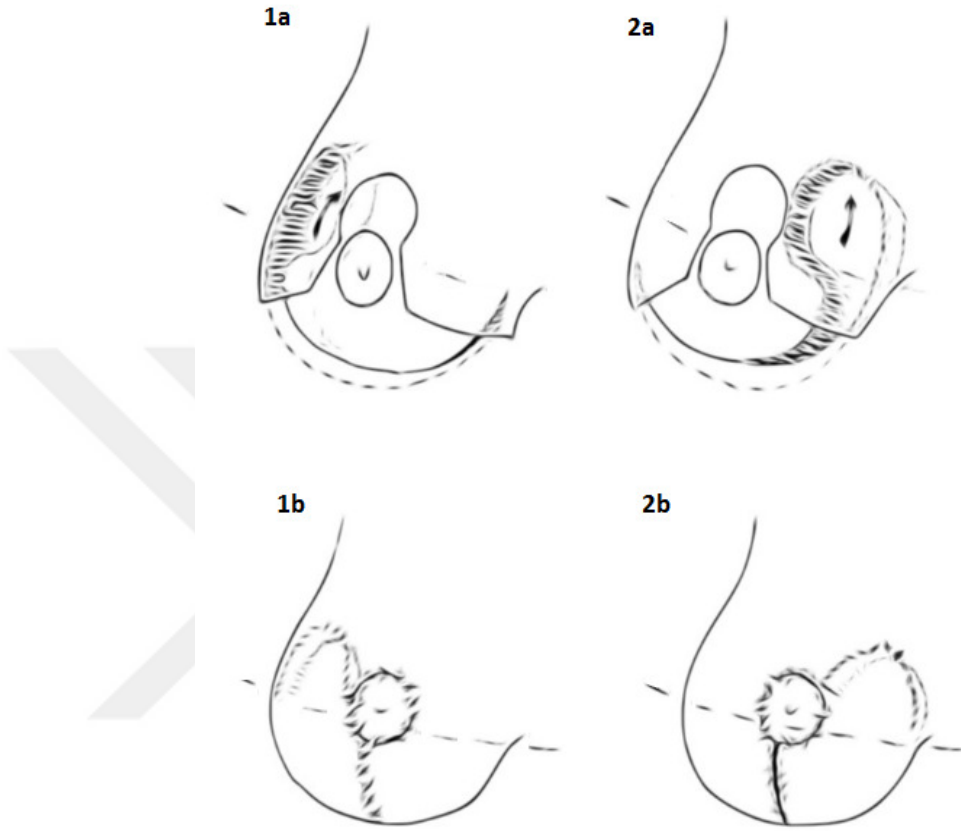
Şekil 11. Sol memeye anterolateralden bakış; tarifi McCulley ve Macmillan tarafından yapılan wise mammoplasti insizyon çizgileriyle meme segmentlerinin ilişkisi (114).

Tablo 4. Terapötik mammoplasti için ilgili meme segmentine göre en sık kullanılan yöntemlerin belirtildiği atlaslar.

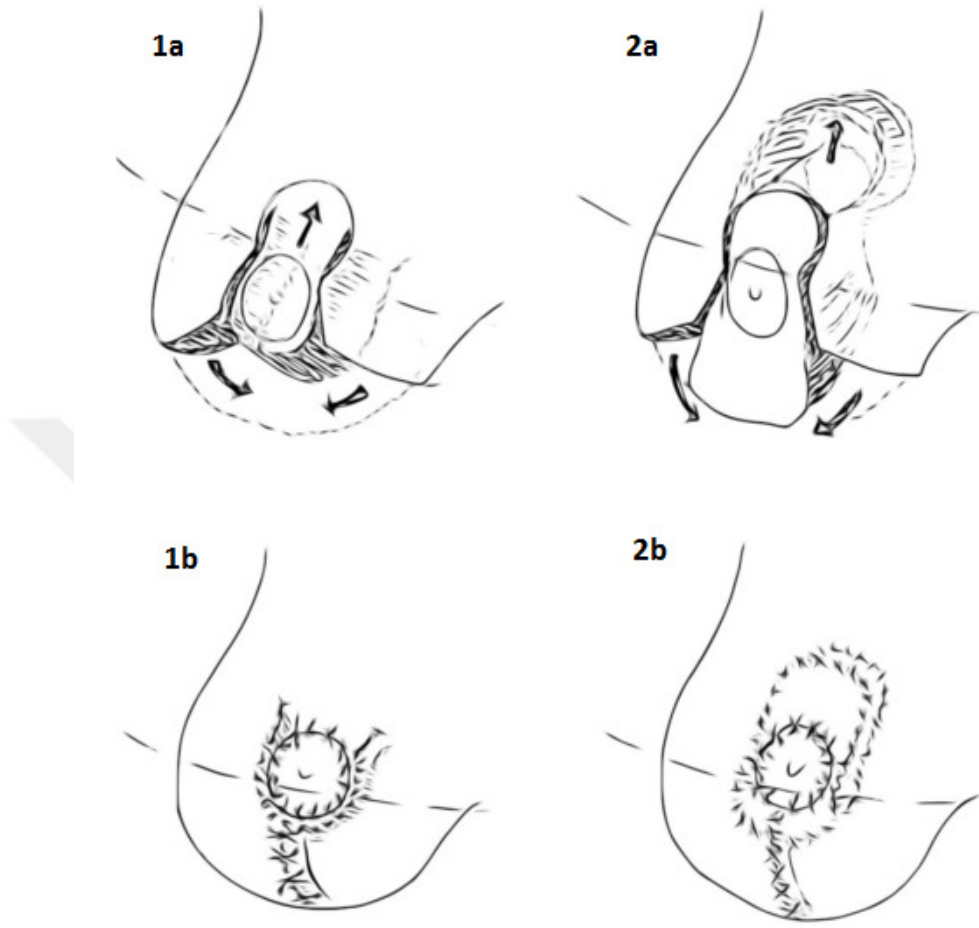
	Segment	Meme büyüklüğü	Onkoplastik yöntem
Clough ve ark*	ÜDK		Lateral mammoplasti
	ADK		J mammoplasti
	Segment III		Superior pedikül mammoplasti
	AİK		V mammoplasti
	ÜİK		Round block
	Segment VIII		İnferior pedikül mammoplasti
	Segment I		Belirtilmemiş
Rose ve ark	Segment II-IV	Orta-büyük	Superior pedikül mammoplasti
	Segment V-IX	Orta-büyük	İnferior pedikül mammoplasti
	Segment I	Orta-büyük	İnferior pedikül mammoplasti
	Segment I-IX	Küçük	Tünelli LD pedikülü
McCulley ve ark*	Segment I		İnferior pedikül mammoplasti
	Segment II-IV		Superior pedikül mammoplasti
	Segment V		Superolateral pedikül mammoplasti
	Segment VI-VII		Superomedial pedikül mammoplasti
	Segment VIII		İnferior pedikül mammoplasti
	Segment IX		Superolateral pedikül mammoplasti

*Meme büyüklüğü bu atlaslarda yöntemin belirlenmesinde bir kriter olarak değerlendirilmemiştir. ÜDK: Üst dış kadran, ADK: Alt dış kadran, AİK: Alt iç kadran, ÜİK: Üst iç kadran, LD: Latissimus dorsi (57, 114, 115)

Meme başı areola kompleksinin birden fazla ekseninde yer değiştirmesine imkân veren terapötik mammoplastilerde cilt insizyonu cerraha oldukça geniş bir erişim olanağı sunmaktadır (Şekil 12 ve 13). Şüpheli alanı çıkarabilmek için periareolar yöntemlerin kısıtlayıcılığı terapötik mammoplastilerde bir engel değildir. Cilt/cilt altı ve derin pektoral planlarda ihtiyaca göre diseksiyon yapılması gerekliliği bu yöntemler için de geçerlidir. Dikkat edilmesi gereken en önemli husus başta meme başı areola kompleksi olmak üzere arta kalan meme dokusunun kanlanması bozulmaması için parankimi besleyen damarların gözetilmesidir.

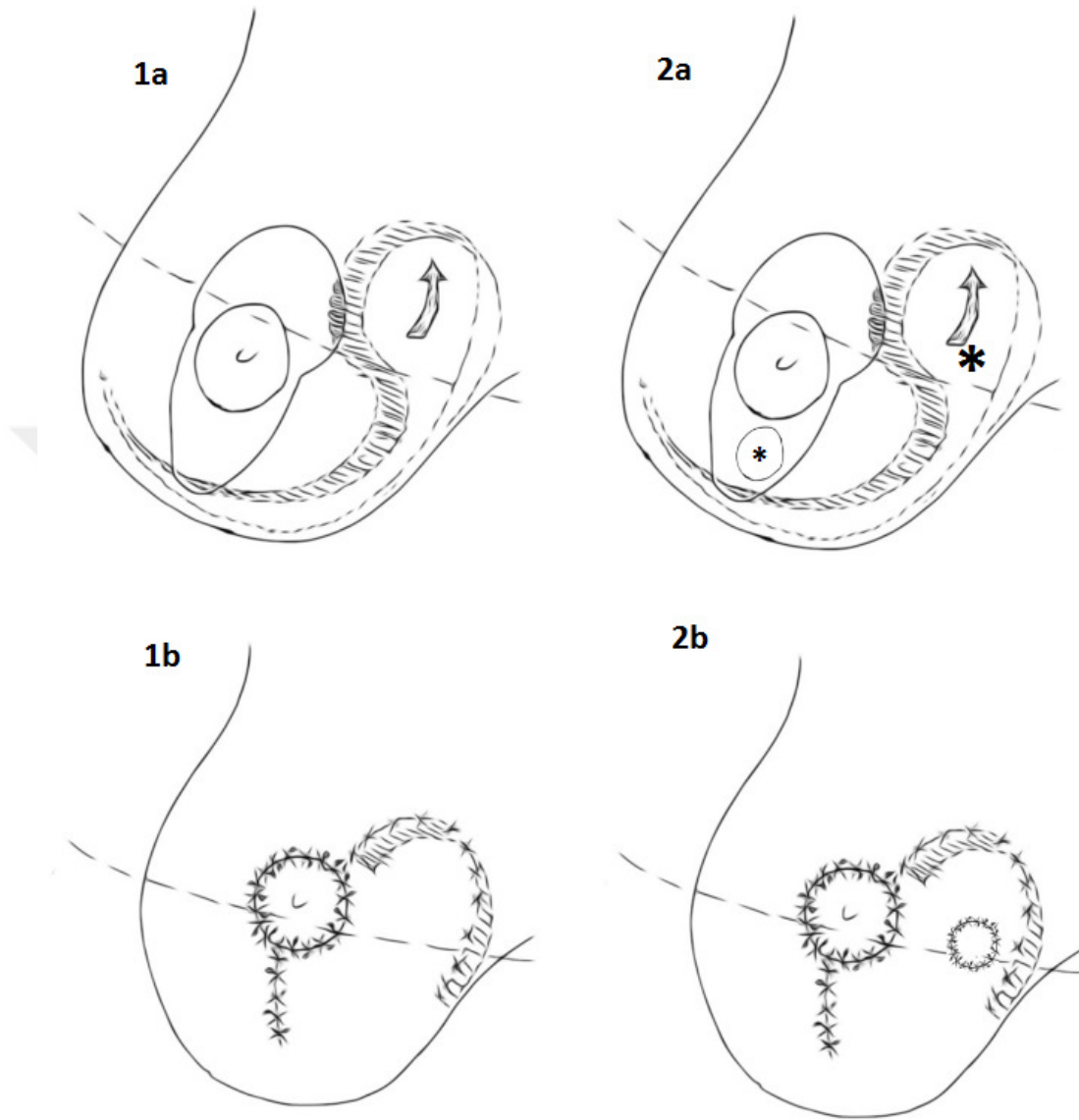


Şekil 12. Sol memeye anterolateralden bakış ile terapötik Wise mammoplasti yöntemi; Segment V'teki tümörlü alanın çıkartılması ile oluşan doku defektinin (1a), hazırlanan superolateral virgül pedikülün ok yönünde kaydırılması ile rekonstrükte edilişi (1b). Segment VI'daki tümörlü alanın çıkartılması ile oluşan doku defektinin (2a), hazırlanan superomedial virgül pedikülün ok yönünde kaydırılması ile rekonstrükte edilişi (2b).



Şekil 13. Sol memeye anterolateralden bakış ile terapötik Wise mammoplasti yöntemi; Segment II-IV'teki tümörlü alanın çıkartılması ile oluşan doku defektinin (1a), hazırlanan superior pedikülün ok yönünde kaydırılması ile rekonstrükte edilişi (1b). Segment VIII'deki tümörlü alanın çıkartılması ile oluşan doku defektinin (2a), hazırlanan inferior pedikülün ok yönünde kaydırılması ile rekonstrükte edilişi (2b).

Terapötik mammoplastilerin bir avantajı da tümörün cilde invaze olduğu durumlarda invazyonlu cilt bölgesi çıkartılsa dahi ilgili bölgeye kaydırılacak pedikül üzerinde ihtiyaç duyulan miktarda dezepitelize edilmeyen cilt bölgesinin bırakıldığı dermoglandular pedikül ile onarımın mümkün olmasıdır (Şekil 14) (114).



Şekil 14. Sol memeye anterolateralden bakış ile terapötik Vertikal mammoplasti yöntemi; Segment VI'daki tümörlü alanın çıkartılması ile oluşan doku defektinin (1a), hazırlanan superomedial virgül pedikülün ok yönünde kaydırılması ile rekonstrükte edilişi (1b). Segment VI'daki cilde invaze tümörlü alanın (2a) cilt ile beraber çıkartılması ile oluşan doku ve cilt defektinin (büyük *), hazırlanan üzerinde cilt adası içeren (küçük *) superomedial dermoglanduler virgül pedikülün ok yönünde kaydırılması ile rekonstrükte edilişi (2b).

Meme başı areola kompleksi meme hacmine oranla küçük kaldığında hacim yerdeğiştirme yöntemlerinden meme başı areola kompleksinin tek eksende yer değiştirebildiği periareolar onkoplastik yöntemlerin parankime erişim olanağı oldukça kısıtlanır. Uzak doğu ülkelerinde bu anatomik özellikler ile sık karşılaşıldığı için videoskopî-yardımlı lumpektomi oldukça popüler olarak tercih edilen bir yöntemdir (Şekil 15). Vücudun kendi çizgilerinin kullanıldığı çeşitli port girişlerine göre farklı yöntemler tarif edilmiştir (116). Açık lumpektomiye kıyasla ilave teknik donanım ve tecrübe gerektirmesi nedeniyle klinik pratikte yalnızca vücudun kendi çizgileri dışında insizyona ihtiyaç duyulan (periferik lezyon) hacim yerdeğiştirme girişimlerinde kullanımının tercih edilmesi daha uygun olacaktır. Böylece, skarı periareolar çizginin dışına uzanacak dezepitalizasyon gerektiren durumlarda videoskopî-yardımlı yöntemler skarın vücudun kendi çizgileri ile sınırlı kalmasını sağlayabilir.

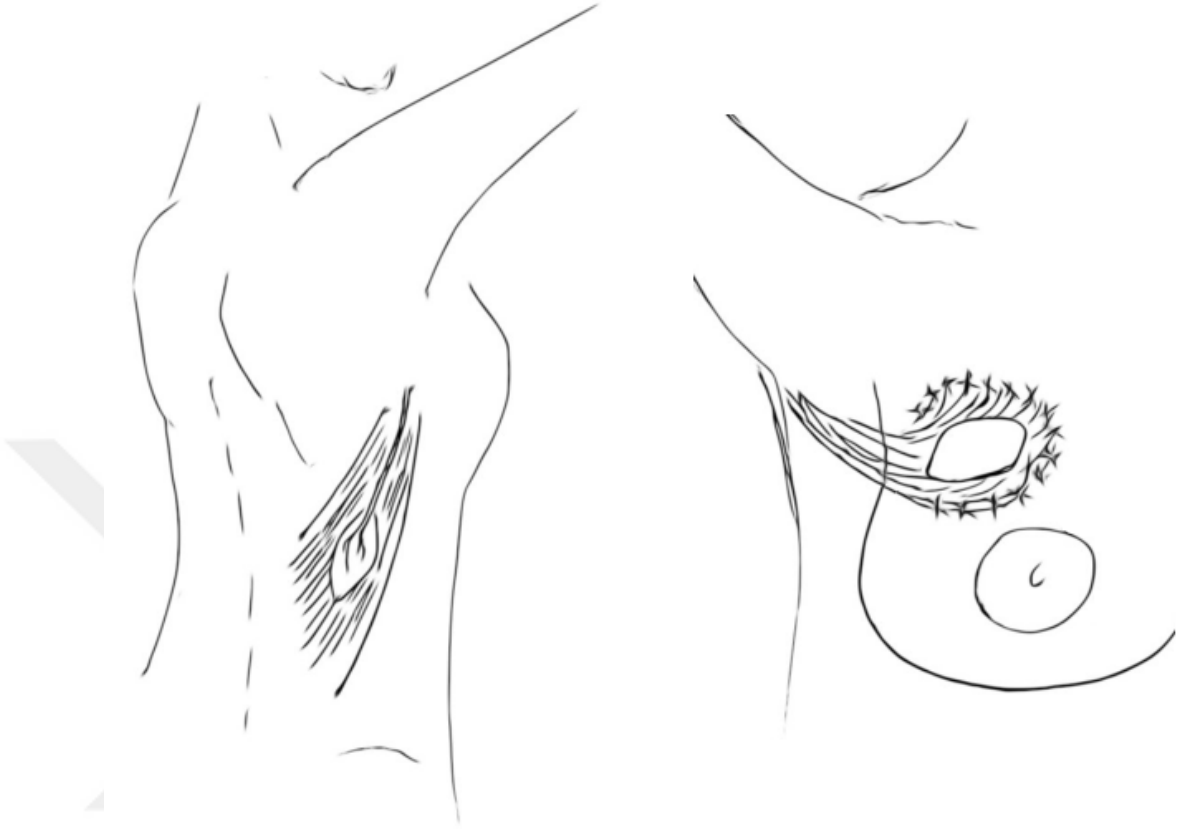


Şekil 15. Videoskopi-yardımlı mastopeksi. Resimde retromammaryan boşluğun vurgulanması amacıyla alt iç kadranın kesit görüntüsüne yer verilmiştir

2.3.3.2 Hacim doldurma (replasman) yöntemleri

Bu yöntemler genel olarak meme defektinin meme dışında başka bir topografik alandan getirilen hastaya ait miyo-kütanoz, miyo-subkütanoz veya yağ dokusu ile doldurulmasını kapsar. Literatürde ayrıca alloplastik implantlar ile de MKC defektini doldurma girişimlerinin bildirildiği görülmektedir (117, 118). Temel olarak hacim doldurma yöntemleri, defektin meme hacmine oranla büyük olduğu hastalarda uygulanır.

Sırtın en geniş kası olan latissimus dorsi kasının memenin lateral segmentlerine olan yakın komşuluğu nedeniyle meme kanserindeki önemi büyüktür. İlk olarak mastektomi sonrası rekonstrüksiyon için tarif edilmiş olsa da (119) zamanla meme koruyucu cerrahi uygulamaların volüm kaybını replase etmek için de kullanılmaya başlanmıştır (120). Özellikle de radyoterapisini tamamlayan MKC hastalarında kozmetik amaçlı düzeltme ameliyatı planlanıyorsa hastalarda postradyasyon fibrozisine bağlı doku iyileşmesinde sorunlar yaşanacağı ve mastoplastinin komplikasyon oranları artacağından bu hastalarda iyi kanlanan latissimus dorsi kasının, etkili bir alternatif olarak kullanılabildiği görülmektedir (Şekil 16) (121). Latissimus dorsi flebininin yine MKC'ye destek amaçlı aynı seans endoskopik hazırlanabildiğini bildiren yayınlar da vardır (122). Öte yandan işlemin komplikasyonlarını azaltma arayışları ile geliştirilen latissimus dorsi kasının tamamını çıkartmadan, ihtiyaç duyulan hacme göre kasın bir kısmının kullanıldığı latissimus dorsi miniflebi için de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (123).



Şekil 16. Latissimus dorsi miyokütanöz flebi.

Memede hacim replasman yöntemleri için güncel gelişmelerden bir başkası da Zaha ve ark'ın laparoskopi ile hazırladıkları omentumun ksifoid port girişinden subkutan tünel ile memenin medial kadrantlarına ilerlettikleri omental pediküllü flep yöntemidir. (124) Yine medial tümörler için pediküllü yöntemlerin yanı sıra serbest flep ile rekonstrüksiyon örneklerine de rastlanabilmektedir (125).

2.3.4. Komplikasyon ve risk faktörleri

Erken komplikasyonları arasında sıklık sırasına göre yara iyileşmesinde gecikme, aksiler seroma, hematoma, abse, seroma, cilt nekrozu ve meme başı areola kompleksinde nekrozdan söz edilebilir (101). Nihai patolojik inceleme sonuçlarına göre cerrahi sınırlarda tümöre rastlanması ve reeksizyon gerekmesi de erken komplikasyon olarak değerlendirilmelidir. Geç dönem komplikasyonları arasında lokal nüks, uzak metastaz, post lumpektomi ağrı sendromu ve kozmetik sekel (meme başı areola kompleksinde deviasyon, meme başında retraksiyon veya aşırı protrüzyon, ciltte çekilme, asimetri, renk değişikliği, kontur bozukluğu gibi) ve aksiler girişim uygulananlarda ek girişime özgü komplikasyonlar (muskuloskeletal kısıtlanma, lenfödem gibi) bulunmaktadır. Uzun dönem kozmetik sonuçları mercek altına aldıkları çalışmada Santos ve ark, 70 yaş üzerinde olma, medial, inferior ve santral lokalizasyonlu tümörler ile büyük memeye sahip olmanın sonuçları olumsuz etkileyen faktörler olduğunu bildirmiştir. Çalışmada santral bölge tümörü olan 21 hastaya yapılan onkoplastik girişim sonrası ortalama 14.9 aylık takip sonucunda hastaların estetik algısı sorgulanarak 5 seviyeli ölçek ile derecelendirilmiştir. Sonuçlara göre 6 hasta mükemmel (5/5), 11 hasta iyi (4/5), 3 hasta orta (3/5) not verirken zayıf (2/5) ve kötü (1/5) skor veren olmamış; hiçbir hastada lokal nüks veya uzak metastaz gözlenmemiştir. (126).

Huemer ve ark, elektif redüksiyon ameliyatlarında öncesinde 3 ay sigarayı bırakmış olma koşulu belirlemiş ancak onkolojik redüksiyon hastalarında bu süreyi beklemek mümkün olmadığından bu kurala uyulamadığını belirtmiştir (127). Yazarlar, sigara dışında obezite ve diyabetin de yara iyileşmesini geciktiren risk faktörleri olduğunu hatırlatırken özellikle inferior pediküllü mammoplasti ve Grisotti flebi gibi kompleks uygulamalarda çok dikkatli davranılması konusunda uyarılarda bulunmuşlardır (127).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eksizyonel meme biyopsisi kararı alınan hastalarda konvansiyonel biyopsi ile onkoplastik yöntemlerin karşılaştırıldığı çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve klinik değerlendirme sonrası eksizyonel meme biyopsisi kararı alınan 18 yaş ve üzeri kadın hastaları kapsamaktadır. Randomize bir klinik araştırma (Clinicaltrials.gov: NCT02452333) olan çalışmada hasta kabulüne ve kayıtların prospektif tutulmasına Mayıs 2015'te başlanmıştır. Meme kanserinin cerrahi yönetimini konu alan prospektif randomize çalışmaların örneklerine bakıldığında 25 seneye varan takiplerin olduğu bilinse de bu mezuniyet tezi için araştırma görevlisi eğitim süreci ile sınırlanacak bir plan yapılarak araştırmanın yalnızca 1 senelik bölümünün değerlendirmesi kapsama alınmıştır. (128). Bu süreçte protokol ihlali yapılan 4 hasta çalışmadan çıkartılarak kalan 64 hasta tanı, tedavi ve planlanan takip sürelerini tamamlamış ve mezuniyet tezi çalışmasına dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır: 1) Radyoloji doktorları tarafından malignite şüphesi taşıyan meme lezyonu varlığında eldeki tüm minimal invaziv biyopsi yöntemlerinin (İİAB, tru cut vs) etkisiz kalacağı kanaatine varılarak eksizyonel meme biyopsisi endikasyonu konulan hastalar. 2) Minimal invaziv biyopsi yöntemlerinin uygulanmasına rağmen kesin tanı konulamayan malignite şüphesi devam eden hastalar 3) Malignite şüphesi olmayan ancak çeşitli sebepler ile (ağrı, bası, kozmetik yakınmalar gibi) hastanın çıkartılmasını talep ettiği meme lezyonları. Çalışmadan çıkartılma kriterleri ise şu şekilde sıralanabilir: 1) Primer cerrahi girişimin mastektomi veya insizyonel biyopsi olması gerektiğine karar verilen hastalar 2) Daha önce meme operasyonu geçirenler 3) Eksizyonel meme biyopsisini reddedenler 4) Kozmetik değerlendirme için standart medikal fotoğraf çekimini kabul etmeyenler 5) Takip süresinde sekonder şüpheli meme lezyonları nedeniyle operasyon geçirenler 6) Klinik olarak şüphelenilen multisentrik lezyonların varlığı 7) Herhangi bir sebepten hastanın çalışmaya katılmak istememesi 8) Memenin gelişimsel malformasyonları 9) Deformite ile sonuçlanmış travma veya yaralanma öyküsü.

Literatürde onkoplastik uygulamaların sadece meme kanseri tanısı alan hastalarda yapıldığı bilindiğinden araştırmanın kurgusu da bu hastaların sonuçlarına dayanmaktadır. Farklı meme kadrantlarında yer alan meme kanseri lezyonlarına uygulanan farklı yöntemlerin (çoğunlukla retrospektif çalışmalar ile gösterilen) sonuçlarının derlenmesi ile oluşturulan araştırma protokolüne göre öncelikle Tezel yöntemi ile meme hacmi ölçülerek

radyolojik görüntüleme veya fizik muayene ile öngörülen çıkartılacak parankim hacminin meme hacmine oranı hesaplanmaktadır. Ardından lezyonun cilt üzerindeki iz düşümüne göre memenin medial, santral veya lateralinde olduğuna karar verilir. Çalışmada lokalizasyona göre sırasıyla %15, 20 ve 25 oranları; onkoplastik seviye I'den seviye II'ye geçiş sınırları olarak kabul edilmektedir. Memenin korunamayacağı sınırlar da yine lokalizasyona göre sırasıyla %45, 50 ve 55 olarak kabul edilmektedir. Filloides, juvenil fibroadenom ve benzeri meme hacmini arttıran lezyonlarda seviye II endikasyonu beklenmemekte, bu durumlarda oran hesabı yapılırken hacim fazlalığı da hesaba katılmaktadır.

Kanser tanılı hastalar için tarif edilen atlas ve bazı özel durumları netleştiren makalelerin ışığında, bu çalışmada eksizyonel meme biyopsilerinde onkoplastik yaklaşım (Onkapeks biyopsi) atlası tarif edilmektedir (Tablo 4) (57, 114, 115, 116, 122, 124). Çalışmada onkoplastik seviye ve lokalizasyonun belirlenmesini takiben bu atlasa göre cerrahi yöntem belirlenmiş ve hasta operasyona alınmıştır. Enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalar dışında (immünsupresan tedavi kullanımı, immün yetmezlik sendromları gibi) preoperatif antibiyotik profilaksisi yapılmamıştır.

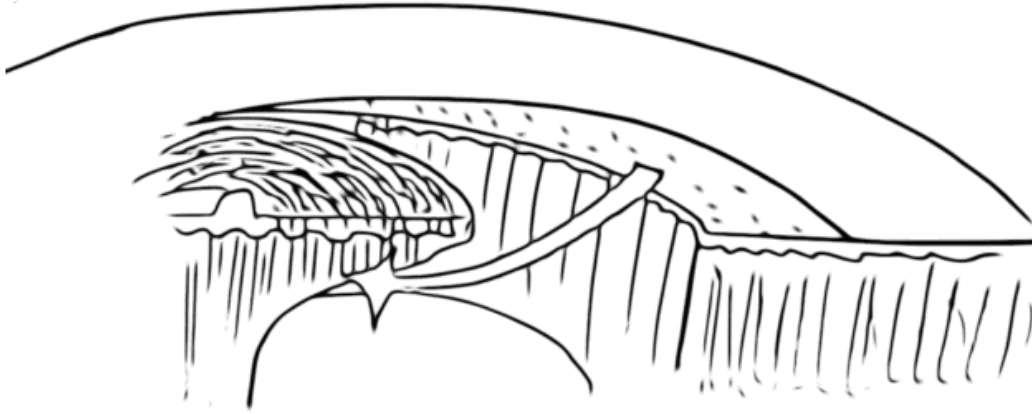
Eksizyonel meme biyopsilerinde kanser tanılı hasta grubuna göre rölatif olarak daha küçük hacimlerin eksize edildiği öngörüsünden hareketle semisirküler periareolar insizyon penceresinden cilt/cilt altı diseksiyonu (undermining) ve eksizyonu takiben derin pektoral diseksiyonla serbestlenen kavite duvarlarının saat yönü ve tersi yönünde (karşılıklı rotasyonel) kaydırılması ile çoğu hasta için yeterli onkoplastik rekonstrüksiyonu sağlayacağı düşünülmüştür. Dolayısıyla çalışmadaki bu yöntem, “basit mastopeksi” olarak adlandırılmakta (Şekil 8) ve periareolar çizginin altına uzanımlı eksizyon gerektirmeyen ve periferik olmayan ekstraareolar yerleşimli lezyonlar için uygulanmaktadır. Bir lezyonun periferik olarak tanımlanması da çalışmada şüpheli alan merkezinin periareolar çizgiden areola çapından daha uzakta kaldığı durumlar için kullanılmış; inframammaryan çizgi insizyonu ile ulaşılabilecek lezyonlar bu tanımın dışında bırakılmıştır. Çalışma yöntemi gereği bu lokalizasyonda lezyonu olan bir hasta için doku kaydırmaya elverişli parankim varlığında basit mastopeksi benzeri doku yer değiştirme tekniği planlanmış olsa da çalışmada böyle bir hasta ile karşılaşmamıştır. Eksizyonun periareolar çizginin altına uzatılması gereken durumlarda ise (retroareolar lezyonlar) areolayı kaldıran doku kolonu desteği kısmen ya da tamamen ortadan kalktığından yeni bir desteğin yaratılmasına ihtiyaç olacağı düşüncesi ile defektin olduğu yönde cilt üzerinde kresent dezepitelizasyon yapılmış

ve alttaki kresent şeklindeki glandular doku areolanın altına doğru kaydırılmıştır (Şekil 17). Dezepitelize edilmesi planlanan kresent bölgesi şüpheli alan içermekte ve areola altında karşı duvarın sütüre edileceği bir parankim olanağının kalmadığı durumlarda yöntem gereği round block planlanmış (taban bütünlüğü sağlandıktan sonra NAK'ın merkeze konuşlandırılması) ancak böyle bir hastayla da çalışmada karşılaşmamıştır. Yöntemde bu bölge lezyonlarının tümüne round block tercih edilmemesinin nedeni meme başı ve areola kompleksinin duyu kaybı riskini en aza indirme ve skar uzunluğunu azaltma gerekçesidir.

Tablo 5. Eksizyonel meme biyopsilerinde onkoplastik yaklaşımlar; Onkapeks biyopsi atlası.

	Lokalizasyon	Hacim	Onkoplastik yöntem
Onkoplastik Seviye - I *	Retroareolar		Kresent mastopeksi
	Ekstraareolar	Hacim farkı gözetilmez	Basit mastopeksi
	Periferik		Videoskopi-yardımlı mastopeksi
	İMK komşuluğu		İMK mastopeksi*
Onkoplastik Seviye - II	Segment I		İnferior pedikül mammaplasti
	Segment II-IV		Superior pedikül mammaplasti
	Segment V	Orta - Büyük Meme (>250cc)	Superolateral pedikül mammaplasti
	Segment VI-VII		Superomedial pedikül mammaplasti
	Segment VIII		İnferior pedikül mammaplasti
	Segment IX		Superolateral pedikül mammaplasti
	ÜDK ve ADK		Videoskopi-yardımlı LDF**
	ÜİK ve AİK	Küçük Meme (≤250cc)	Ksifoid Tünel Omental Flep**
	Segment I		VY LDF veya Miyokütanöz Tünelli LDF**

ÜDK: Üst dış kadran. ADK: Alt dış kadran. ÜİK: Üst iç kadran. AİK: Alt iç kadran. İMK: İntra mammaryan katlantı çizgisi. LDF: Latisimus dorsi flebi. VY: Videoskopi-yardımlı. *İnframammaryan çizgi insizyonu ile ulaşılacak lezyonlar periferik lezyon tanımının dışında bırakılarak İMK insizyonu ve karşılıklı glandular rotasyon uygulanmaktadır. **İlk seansta sadece periareolar veya İMK insizyonu ile eksizyon (periferik ise endoskopi yardımıyla) yapılmakta, parankim rekonstrüksiyonu hasta isteğine bağlı ikinci seans prosedür olarak gerçekleştirilmektedir.



Şekil 17. Kresent mastopeksi. Retroareolar lezyonun eksizyonu sonrası memenin meme başı hizasından alınan kesiti. Dokuların yaklaştırılması (ok) ile dezepitelize edilen bölge areolar tabana destek sağlamaktadır.

Yine çalışmanın protokolü kapsamında aynı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirilen primer cerrahi işlemi tamamlanan hastalar post operatif 15. gün patoloji sonuçlarını öğrenmek ve cerrahi alan muayenesi için kontrole gelmiştir. Patoloji sonuçları tartışılarak malignite sonucuna göre uygun onkolojik rehberlik yapılmış, re-eksizyon veya aksiler cerrahi girişim gereksinimi varsa tamamlanarak hasta gerekli bölümlere konsülte edilmiştir. Primer cerrahi girişimi takiben 3-6 ay arası onkolojik ve kozmetik değerlendirme için hastalar, yeniden kontrole çağrılarak standart medikal fotoğrafları (anterior, anterolateral ve lateralden) çekilmiş, kozmetik algıları 4 seviyeli Harris ölçeği ile derecelendirilmiştir (129). Aynı ölçek operasyonu gerçekleştiren doktor ve profesyonel bir gözlemci tarafından da fotoğraflar üzerinden derecelendirilmiştir.

Çalışmaya katılacak hasta sayısı belirlenirken geçmiş yıllardaki kliniğin bir senelik hasta kabul oranları ve istatistiksel gereklilikler göz önüne alınmış ve katılım 80 hasta olarak belirlenmiştir. Araştırma için ayrılan 1 yıllık sürede Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı polikliniğine başvuran çalışma kriterlerine sahip tüm hastaların çalışmaya dahil edilmesi hedeflenmiştir. Kozmetik sonuçların farklılık göstermesi sebebiyle lezyonların memedeki konumlarına göre (medial, santral ve lateral) 3 tabakaya ayrılması gerekli görülmüş ve bu yönde karar verilmiştir. Lezyonun memedeki konumu, işaretleme yapılanlarda lezyonun ciltteki izdüşümüne göre belirlenirken yapılmayanlarda fizik muayene ve radyolojik görüntü bulgularına göre belirlenmiştir.

Randomizasyon için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'na danışılmış tabakalarda kaç hasta olacağı önceden bilinmediği için, her bir tabakaya

ayrı randomizasyon sekansı hazırlanmasına karar verilmiştir. Yöntemde kapalı zarf usulüne uygun bloklu randomizasyonun kullanılmasına karar verilmiştir (130). Randomizasyon sekansı, bağımsız bir doktor tarafından Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA) kullanılarak oluşturulmuştur. Girişim kollarının (konvansiyonel ve onkoplastik), 3 tabaka içinde de ayrı ayrı 1:1 dengeli olduğu sekans, 2, 4, 6 ve 8’li rastgele bloklardan yararlanılan bir yöntem ile hazırlanmıştır. İşlem sonunda aynı genişlikteki bloktan 2 şer kez yararlanılarak toplamda her bir tabaka (medial, santral ve lateral) için 40 hastalık bir sekans ortaya çıkmıştır. Sekansa uygun tedavi kolu bilgilerini içeren etiketler numaralı opak zarflar içine yerleştirilmiş (örnek; L4 numaralı zarf, lateral lezyonu olan 4. hasta için) ve zarf yapıştırılmıştır. Toplamda 80 hasta için 120 zarf hazırlanarak işaretleme yapılanlarda işlemden, işaretleme yapılmayanlarda ise operasyondan hemen önce; tabakaya uygun sıradaki zarf, bağımsız hemşire tarafından açılmış ve maskeleme yapılmadan hem hasta hem de doktor hangi tedavi kolunun uygulanacağı konusunda bilgilendirilmiştir. Protokol ihlali yaşanan tüm durumlar gerekçeleri ile kayıt altına alınmıştır.

Çalışmanın primer çıkarım noktası kozmetik değerlendirmedir. Sekonder çıkarımlar ise cerrahi sınırlarda malignite pozitifliği, yine cerrahi sınırların radyolojik tutulumu, morbidite ve mortalite, tekrarlayan cerrahi girişimler (marjin veya morbidite sebebiyle), meme büyüklüğü, periferik lezyon varlığı, öngörülen spesimen hacmi ve gerçek spesimen hacmi olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. İki bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için bağımsız-örneklem t testi yapılmıştır. Kategorik ve sıralı değişkenlerin değerlendirmesinde en küçük teorik frekansa uygun olarak Pearson Ki-Kare Testi veya Fisher’in Kesin Testi (Fisher’s Exact Test) uygulanmıştır. Kozmetik benzerlik algısı skorları sıralı bir değişken kabul edilmiş aralıkların subjektif olabileceği gerekçesi ile bu verilerin ortalaması üzerinden bir çıkarım yapılmamış analizler her skorun ayrı bir kategori kabul edildiği değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi ve Fisher’in kesin testine (Fisher’s exact test) göre değerlendirilmiştir. Bağımlı değişkenler arasında doğrusal ilişki olup olmadığı Pearson korelasyon analizi ile saptanmıştır. Değişkenler gerektiğinde çalışma tabakalarına göre (lateral, santral ve medial) gruplanarak ayrıca değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde p değeri için 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir Tüm veriler SPSS programı kullanılarak analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 68 hastadan 3'ünde ameliyathane programında yaşanan sarkmalar nedeniyle tedavinin aksatılmamasına öncelik verilmiş ve hastalar farklı bir ekibe devredilmiştir. 1 hastada ise işaretleme sırasında olası multisentrik lezyon saptanması üzerine çalışmadan çıkartılmasına karar verilmiştir. Protokol ihlali olarak kabul edilen bu 4 hastanın çıkartılması ile kalan 64 hastanın (32 konvansiyonel, 32 onkoplastik kolda) verileri değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında, hastaların %28.1'inin 40 yaş altında, %31.3'ünün 40-49, %32.8'inin 50-59, %4.7'sinin 60-69 ve %3.1'inin 70 ve üzerinde olduğu görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması 45.0 ± 13.3 (20-74) ortanca yaş 49.0'dır.

Hastalar sigara içme ($p=0.376$), menopozal durum ($p=0.079$), diyabet ($p=0.740$), obezite ($BMI \geq 30$; $p=0.133$), ailede meme kanseri öyküsünün bulunması ($p=0.999$) ve eğitim düzeyi (ortaokul ve altı ile lise ve üzeri gruplarında; $p=0.206$) özelliklerine göre incelenmiş ve her iki çalışma kolunun bu özellikler açısından benzer olduğu saptanmıştır. Obezitenin menopoz öncesi ve sonrasında meme kanseri için zıt yönde risk oluşturulduğu bilinmektedir (131, 132). Bu sebeple, meme kanseri riskini arttıran menopozda obez olma ($p=0.073$) ve riski azaltan premenopozda obezite ($p=0.999$) dağılımlarına da bakılmış ve çalışma kolları arasında istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür.

Onkoplastik kolda 14 hastaya basit mastopeksi, 12 hastaya kresent mastopeksi, 2 hastaya videoskopî-yardımlı mastopeksi, 4 hastaya tanısal mammo-plasti yapılmıştır. Eksizyonel meme biyopsisi endikasyonunu her iki kolda da hastaların %78,1'inde tarama ile saptanan şüpheli bulgular belirlerken, %21,9'unda hastanın ele gelen kitle yakınması ile başvurusundaki klinik değerlendirme belirlemiştir ($p=0.999$).

Mammografik olarak saptanan malignite şüpheli lezyonlar içinde benign tanı alma oranı toplamda %30.8 olarak saptanmıştır; onkoplastik grupta %26.7, konvansiyonel grupta %36.4'tür. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.683$). Bu şüpheli lezyonlar içinde toplamda %23,1 olan invaziv kanser tanısı alma oranı gruplar arasında sırasıyla %26,7 ve %18,2 iken ($p=0.999$) toplamda %15.4 olan duktal karsinoma in situ tanısı alma oranı, gruplar arasında sırasıyla %20.0 ve %9.1'dir ($p=0.614$). Malignite tanısının eşlik etmediği lobüler karsinoma in situ ve/veya atipik hiperplazi varlığı toplamda %30.8 iken onkoplastik grupta %26.7 konvansiyonel grupta %36.4 olarak saptanmıştır ($p=0.683$); malignite birlikteliği toplamda %15.4 olarak hesaplanmıştır. Özetle, tanısı

mamografi ile konulan lobuler karsinoma in situ varlığında maligniteye rastlama oranı %50, atipik hiperplazi varlığında (flat epitelyal atipi, atipik duktal hiperplazi ve/veya atipik lobuler hiperplazi) %40 olarak saptanmıştır. LKİS saptanan 4 hastanın hepsi onkoplastik grupta iken atipik hiperplazi saptanan 10 hastanın 4'ü onkoplastik 6'sı konvansiyonel gruptadır.

Ultrason ile malignite şüpheli lezyon saptanan 30 hastanın eksizyonel biyopsi endikasyonları Tablo 5'te belirtilmektedir. US ile saptanan malignite şüpheli lezyonlar (Tablo 6) içinde benign tanı alma oranı toplamda %71.9 olarak saptanmıştır; onkoplastik grupta %78.6 konvansiyonel grupta %66.7'dir. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.694$). Bu şüpheli lezyonlar içinde toplamda %6.2 olan invaziv kanser tanısı alma oranı gruplar arasında sırasıyla %0 ve %11.1 iken ($p=0.492$) toplamda %6.2 olan duktal karsinoma in situ tanısı alma oranı, gruplar arasında sırasıyla %7.1 ve %5.6'dır ($p=0.999$). Hiçbir hastada LKİS saptanmamıştır. Malignite tanısının eşlik etmediği atipik hiperplazi varlığı toplamda %15.6 iken malignite birlikteliği toplamda %3.1'dir. Tanısı US ile konulan atipik hiperplazi varlığında (flat epitelyal atipi, atipik duktal hiperplazi ve/veya atipik lobuler hiperplazi) maligniteye rastlama oranı %16.7'dir.

Tablo 6. Ultrason ile saptanan malignite şüpheli lezyonların eksizyonel biyopsi endikasyonları

Ultrason ile saptanan malignite şüpheli lezyonların eksizyonel biyopsi endikasyonları	G(%)	O(%)	K(%)
Kitlenin boyutları ve/veya filloides şüphesi	9(30,0)	3(25)	6(33,3)
İntraduktal papillom veya duktal dilatasyon	5(16,7)	3(25)	2(11,1)
İntrakistik papillom veya şüpheli (vasküler sinyal gibi) intrakistik nodül	3(10,0)	1(8,3)	2(11,1)
Sonografik kalsifikasyon (intraduktal veya nodüler)	3(10,0)	2(16,7)	1(5,6)
Düzensiz sınırlı kitle	4(13,3)	0(0)	4(22,2)
Takipte natürü değişen şüpheli kist (basitten komplikeye)	1(3,3)	1(8,3)	0(0)
Takipli fibroadenomda boyut artışı	1(3,3)	1(8,3)	0(0)
Diğer (Papillom, şüpheli vasküler özellikler, düzensiz sınırlı kompleks kist, granüloamatöz mastit vs.)	4(13,3)	1(8,3)	2(16,7)

G: Genel yüzdelik dağılım; O: Onkoplastik grup, K: Konvansiyonel grup.

Klinik olarak malignite şüphesi olmayan ancak hastanın ağırlı, ele gelen kitle yakınması ile çıkartılmasını talep ettiği radyolojik olarak fibroadenom ön tanısı olan 6 hasta opere edilmiştir; onkoplastik grupta 3, konvansiyonel grupta 3 hasta. Bu hastaların tümünde patoloji fibroadenom olarak bildirilmiştir.

Tablo 7. Ultrason ile saptanan malignite şüpheli lezyonlara yapılan (23 hasta) eksizyonel biyopsi sonucunda alınan benign tanıların gruplar arası dağılımı.

Ultrason ile saptanan malignite şüpheli lezyonlarda benign sonuçlar	G(%)	O(%)	K(%)
Fibroadenom	7(30,4)	4(17,4)	3(13,0)
Fibrokistik değişiklikler	5(21,7)	2(8,7)	3(13,0)
Fillodes benzeri fibroadenom	2(8,7)	0(0)	2(8,7)
Duktal ektazi	2(8,7)	0(0)	2(8,7)
Epidermal kist	2(8,7)	0(0)	2(8,7)
İntraduktal papillom	2(8,7)	2(8,7)	0(0)
Mastit	2(8,7)	1(4,3)	1(4,3)
Sklerozan adenozis	2(8,7)	2(8,7)	0(0)
İntramammaryan lenf nodu	1(4,3)	0(0)	1(4,3)
Jüvenil fibroadenom	1(4,3)	1(4,3)	0(0)
Periferik papillom	1(4,3)	1(4,3)	0(0)
Psödoanjomatöz stromal hiperplazi (PASH)	1(4,3)	0(0)	1(4,3)

G: Genel yüzdelik dağılım; O: Onkoplastik grup, K: Konvansiyonel grup.

Çalışmada ADH, FEA, LKİS ve atipik lobüler neoplazi yüksek riskli lezyonlar olarak kabul edilmiştir (133). 14 hastada malignite (8 invaziv kanser, 6 duktal karsinoma in situ), 13 hastada ise yüksek riskli lezyon (1'inde atipik lobuler hiperplazi birlikteliği olan 2 LKİS, 1 atipik duktal hiperplazi, 8 flat epitelyal atipi, 2 ADH ve FEA birlikteliği) saptanmıştır. Tanı sonrası geriye dönük incelemelerde, malignite tanısı alan lezyonların %57,1'inde (8 hasta) klinik multifokalite düşünüldüğü anlaşılmıştır; onkoplastik grupta %62,5 konvansiyonel grupta %50 (p=0.999). Bu hastaların postoperatif patolojileri incelendiğinde tamamında patolojik multifokal lezyon varlığı ortaya konulmuştur. Malign lezyonların eksizyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği %42,9 olarak bildirilmiş; bu oran onkoplastik grupta %50 (4 hasta), konvansiyonel grupta %33,3 (2 hasta) olarak saptanmıştır (p=0.627).

İnvaziv kanser ve DKİS saptanan hastaların tanı süreçlerinin özeti sırasıyla Tablo 8 ve Tablo 9'da belirtilmektedir. Yüksek riskli lezyonlar ile mamografiyle saptanan, malignite şüpheli lezyonlara yapılan eksizyonel biyopsi sonucunda, tanısı benign gelen hastaların tanı süreci sırasıyla Tablo 9 ve 10'da belirtilmektedir.

Tablo 8. İnvaziv kanser saptanan hastaların tanı sürecinin özeti.

Kol (T)	Radyolojik (Cerrahi) Dx	Odak	Radyoloji Raporu (Özet)	Piyes (Meme) Hacmi	Patoloji Raporu (Özet)
O (L)	Mamografi (WSM)	Multi	Lateralden meme başına kadar kalsifikasyon kümesi	450 cc (1500)	İnvaz duktal ca (multipl odak en büyüğü 1 cm), yaygın DKİS. Her ikisi de posterior ve superior sınırdan +ve.
O (L)	Mammografi, USG ve MRG (WSM)	Multi	MR: ÜDK birbirine yakın 2 alanda segmental kontrastlanma, alt orta kadranda papillom	205 cc (1100)	İnvaziv lobuler ca (2,5 cm; sınır -ve), intraduktal papillom, nodüler adenozis
K (S)	Mammografi, USG (KE)	Multi	Retroaroller 2 alanda intraduktal kalsifikasyonlar	35 cc (550)	Mikroinvaziv duktal ca (0,9 cm; posteromedial sınırdan +ve: <1mm), DKİS
K (L)	USG (KE)	Tek	Düzensiz sınırlı hipoekoik heterojen lezyon izlenmiştir. (Kompleks kist?)	110 cc (800)	İnvaziv müsinöz karsinom (1,5 cm), DKİS. Tüm sınırlar -ve.
O (L)	Mammografi, USG (VYM)	Tek	~5 mm'lik düzensiz sınırlı lezyonda US ile yoğun vaskülerite	40 cc (875)	Mikroinvaziv lobuler ca (1 mm; superoposterior sınır +ve), DKİS, LKİS, intraduktal papiller ca (1cm; superior sınır +ve: <1 mm)
K (S)	Mammografi, USG (KE)	Multi	US: düzensiz şekilli (2 cm), düzensiz sınırlı MMG: distorsiyon	60 cc (650)	İnvaziv duktal ca (1 cm), flat epitelyal atipi; Tüm sınırlar -ve.
K (S)	USG (KE)	Tek	<1 cm düzensiz sınırlı solid lezyon	30 cc (300)	İnvaziv duktal ca (1 cm), DKİS; Tüm sınırlar -ve.
O (S)	Mamografi (KM)	Multi	Duktal yerleşimli ince lineer ve pleomorfik multifokal mikrokalsifikasyonlar	170 cc (1300)	İnvaziv duktal ca (multifokal; en büyüğü 1,5 cm; inferior sınır +ve: <1mm); mikroinvaziv duktal ca (posterior sınır -ve: 1mm); DKİS (1,5 cm: posteroinferior sınır +ve)

T: Tabaka, Dx: Tanı, O: Onkapeks biyopsi, K: Konvansiyonel biyopsi, L: Lateral, S: Santral, M: Medial, WSM: Wise insizyon superomedial pedikül, KE: Konvansiyonel eksizyon, VYM: Videoskopik-yardımlı mastopeksi, KM: Kresent mastopeksi.

Tablo 9. Duktal karsinoma in situ saptanan hastaların tanı sürecinin özeti.

Kol (T)	Radyolojik (Cerrahi) Dx	Odak	Radyoloji Raporu (Özet)	Piyas (Meme) Hacmi	Patoloji Raporu (Özet)
K (M)	Mamografi (KE)	Tek	Küme kalsifikasyon	35 cc (250)	DKİS (0,3 cm), atipik duktal hiperplazi, flat epitelyal atipi. Tüm sınırlar –ve
O (M)	Mamografi (VSL)	Multi	50x30x10mm'lik dallanma paterni gösteren zayıf, pleomorfik mikrokalsifikasyon	65 cc (325)	DKİS (12 farklı odakta; en büyüğü 4 mm) superior, lateral ve inferiorda sınır +ve
O (L)	Mammografi, USG (KE)	Tek	Mikrokalsifikasyon kümesi	70 cc (625)	DKİS (0,6 cm), LKİS, atipik duktal hiperplazi, flat epitelyal atipi, sklerozan adenozis. Tüm sınırlar –ve
O (L)	USG (SM)	Tek	Kistik kümenin komşuluğunda US ile yakalanan intraduktal kalsifikasyon	20 cc (200)	DKİS (2 odakta 0,3 ve 0,5 cm). Tüm sınırlar –ve
O (L)	Mammografi, USG (SM)	Multi	Dallanma gösteren mikrokalsifikasyonlar	120 cc (1800)	DKİS (ardışık dört blokta en büyüğü 5,5 mm). Tüm sınırlar –ve
K (S)	USG (KE)	Multi	İçerisinde mikrokalsifikasyonlar içeren hipoekoik lezyon (2 odakta kümelenme)	35 cc (1100)	DKİS (0,7 cm; posterior cerrahi sınır +ve), Atipik lobüler hiperplazi, flat epitelyal atipi.

T: Tabaka, Dx: Tanı, O: Onkapeks biyopsi, K: Konvansiyonel biyopsi, L: Lateral, S: Santral, M: Medial. VSL: Vertikal insizyon superolateral pedikül, KE: Konvansiyonel eksizyon, SM: Simple mastopeksi.

Tablo 10. Yüksek riskli lezyon saptanan hastaların tanı sürecinin özeti.

Kol (T)	Radyolojik (Cerrahi) Dx	Odak	Radyoloji Raporu (Özet)	Piyas (Meme) Hacmi	Patoloji Raporu
O (S)	Mammografi, USG (KM)	Tek	Pleomorfik mikrokalsifikasyon kümesi	30 cc (150)	Flat epitelyal atipi, sklerozan adenozis
O (S)	USG (KM)	Tek	Kistik küme ve duktal dilatasyon	25 cc (650)	Flat epitelyal atipi, intraduktal papillom, sklerozan adenozis
K (L)	Mamografi (KE)	Multi	Distorsiyon alanı	85 cc (1500)	Atipik duktal hiperplazi, flat epitelyal atipi, duktal epitelyal hiperplazi, periferik papillom
O (S)	USG (SM)	Tek	Düzensiz şekilli, düzensiz konturlu kitle	50 cc (700)	Sklerozan adenozis, flat epitelyal atipi, intraduktal papillom, duktal hiperplazi
K (L)	Mammografi, USG (KE)	Tek	Üst dış kadranda izlenen intramamarian lenf nodunun takip boyutlarında artış	90 cc (350)	Flat epitelyal atipi, benign Intramammaryan lenf nodu
K (L)	Mamografi (SM)	Multi	Segmental punktat mikrokalsifikasyonlar. Geniş eksizyon önerilir.	190 cc (1000)	Atipik duktal hiperplazi, duktal hiperplazi, periferik papillom, radial skar, sklerozan adenozis
O (L)	Mammografi, USG (VSM)	Multi	4 cm boyutlu distorsiyon alanı. Sklerozan adenozis vs invaziv duktal ayrımı	135 cc (800)	Flat epitelyal atipi, duktal hiperplazi, radial skar, sklerozan adenozis
K (S)	USG (KE)	Tek	Vasküler sinyal alınan İntrakistik mural nodül. İntrakistik papillom	50 cc (750)	Atipik duktal hiperplazi, flat epitelyal atipi, İntraduktal papillom
O (S)	Mamografi (SM)	Multi	Posterior ve inferiora uzanımı olan küme, duktal, punktat mikrokalsifikasyonlar.	95 cc (625)	LKIS, atipik lobüler hiperplazi
K (L)	Mamografi (KE)	Multi	Üst dış kadranda mikrokalsifikasyonlar	55 cc (350)	Flat epitelyal atipi
K (S)	USG (KE)	Tek	İç duvar düzensizliği izlenen mural komponenti olan intrakistik papillom.	190 cc (1700)	Flat epitelyal atipi, duktal ektazi
O (L)	Mamografi (SM)	Tek	Üst dışta mikrokalsifikasyon kümesi	15 cc (325)	LKIS, sklerozan adenozis
K (S)	USG (KE)	Tek	Düzensiz sınırlı yuvarlak solid kitle lezyonu <1cm	50 cc (375)	Flat epitelyal atipi, sklerozan adenozis, fibroadenomatöz hiperplazi

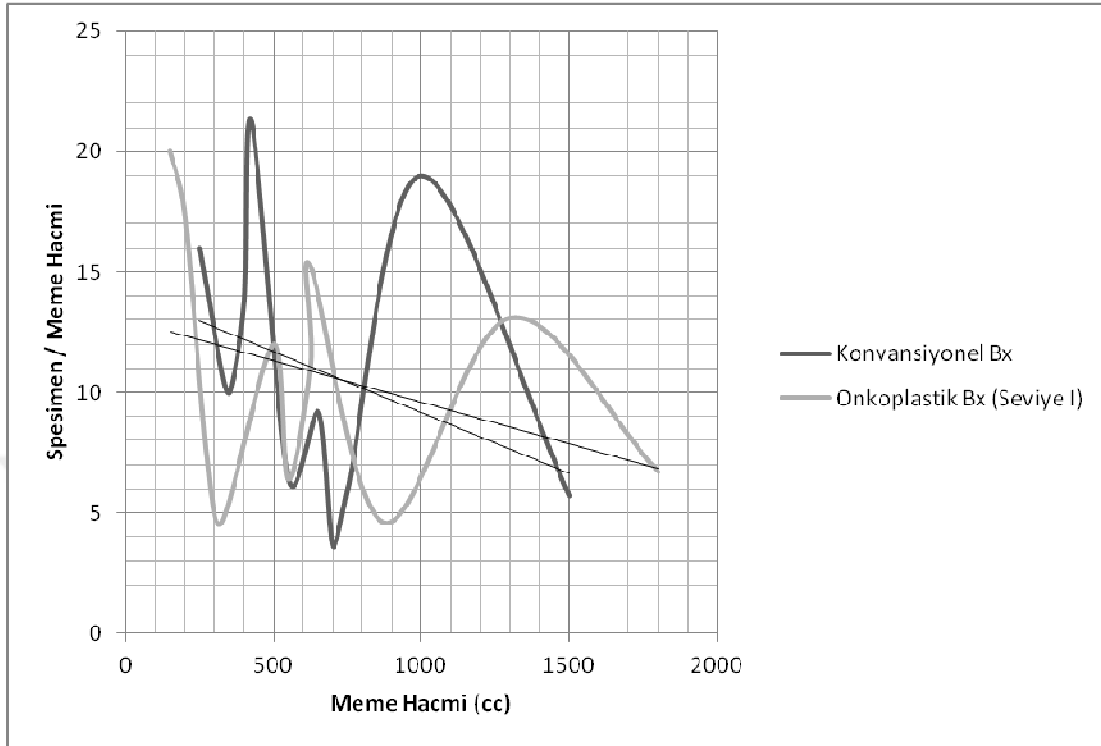
T: Tabaka, O: Onkapeks biyopsi, K: Konvansiyonel biyopsi, L: Lateral, S: Santral, M: Medial. VSM: Vertikal insizyon superomedial pedikül, KE: Konvansiyonel eksizyon, SM: Simple mastopeksi, KM: Kresent mastopeksi.

Tablo 11. Mammografi ile saptanan, malignite şüpheli lezyonlara yapılan eksizyonel biyopsi sonucunda, tanısı benign gelen hastaların tanı süreci.

Kol (T)	Radyolojik (Cerrahi) Dx	Odak	Radyoloji Raporu (Özet)	Piyes (Meme) Hacmi	Patoloji Raporu (Özet)
O (L)	Mamografi (SM)	Multi	Dış kadranda segmental kalsifikasyonlar	35 cc (200)	Kompleks sklerozan lezyon (3.5 cm), kollajenöz sferülozis
K (M)	Mamografi (KE)	Tek	Distorsiyon alanı	40 cc (250)	Parankim azalırken mezenkimal dokuda (yağ ve bağ dokusu) artış
K (S)	Mamografi (KE)	Tek	Üst - orta kadranda küme yapmış mikrokalsifikasyonlar	35 cc (250)	Fibrokistik değişiklikler
K (L)	Mammografi, USG (KE)	Multi	Üst dış kadranda mikrokalsifikasyonlar	45 cc (750)	Duktal hiperplazi, fibrokistik değişiklikler, medial kalsinozis
O (M)	Mammografi, USG (KM)	Tek	Az miktar pleomorfik içeren küme amorf kalsifikasyonlar	20 cc (275)	Fibroadenomatöz hiperplazi
O (L)	Mamografi (SM)	Multi	Segmental küme yapmış pleomorfik mikrokalsifikasyonlar	60 cc (500)	Sklerozan adenozis
O (L)	Mamografi (SM)	Tek	Pleomorfik küme kalsifikasyonlar	35 cc (550)	Olağan duktal hiperplazi, kolumnar hücre değişikliği ve hiperplazisi, sklerozan adenozis
K (L)	Mamografi (KE)	Multi	Dışta pleomorfik amorf, punktat, segmental mikrokalsifikasyonlar	25 cc (700)	Sklerozan adenozis, fibrokistik değişiklikler

T: Tabaka, O: Onkapeks biyopsi, K: Konvansiyonel biyopsi, L: Lateral, S: Santral, M: Medial. KE: Konvansiyonel eksizyon, SM: Simple mastopeksi, KM: Kresent mastopeksi,

Mammografi ile saptanan, malign şüpheli lezyonlara uygulanan eksizyonel biyopside çıkartılan piyes hacminin meme hacmine oranları gruplar arasında bağımsız örneklem T-testi ile kıyaslandı. Onkoplastik grubun hacim oranlarının ortalaması konvansiyonel gruptan daha yüksek bulunsa da (sırasıyla %13.6 ve %11.0) iki grup arasında istatistiksel bir fark olmadığı görüldü ($t = -0.97$; $p = 0.34$). Level-II onkoplastik grupta teknik nedenlerle bir miktar cilt ve onkolojik olarak şüphelenilmeyen parankim çıkartılması nedeniyle karıştırıcı hata (confounding bias) potansiyali taşıdığı düşünülerek aynı hesaplar bu hastalar çıkartılarak tekrarlandı ve ortalamalar onkoplastik grupta %10.8 konvansiyonel grupta %11.0 olarak bulundu (Grafik 1). Çalışma grubunun estetik sonuçlarının daha olumlu çıkması için daha az oranda doku çıkartılmış olma ihtimali tedavi amacına yönelik analiz (intention to treat analizi) kapsamında T-testi ile sorgulandı ve iki grup arasındaki bu farkın anlamlı olmadığı görüldü ($t = 0.12$; $p = 0.91$).



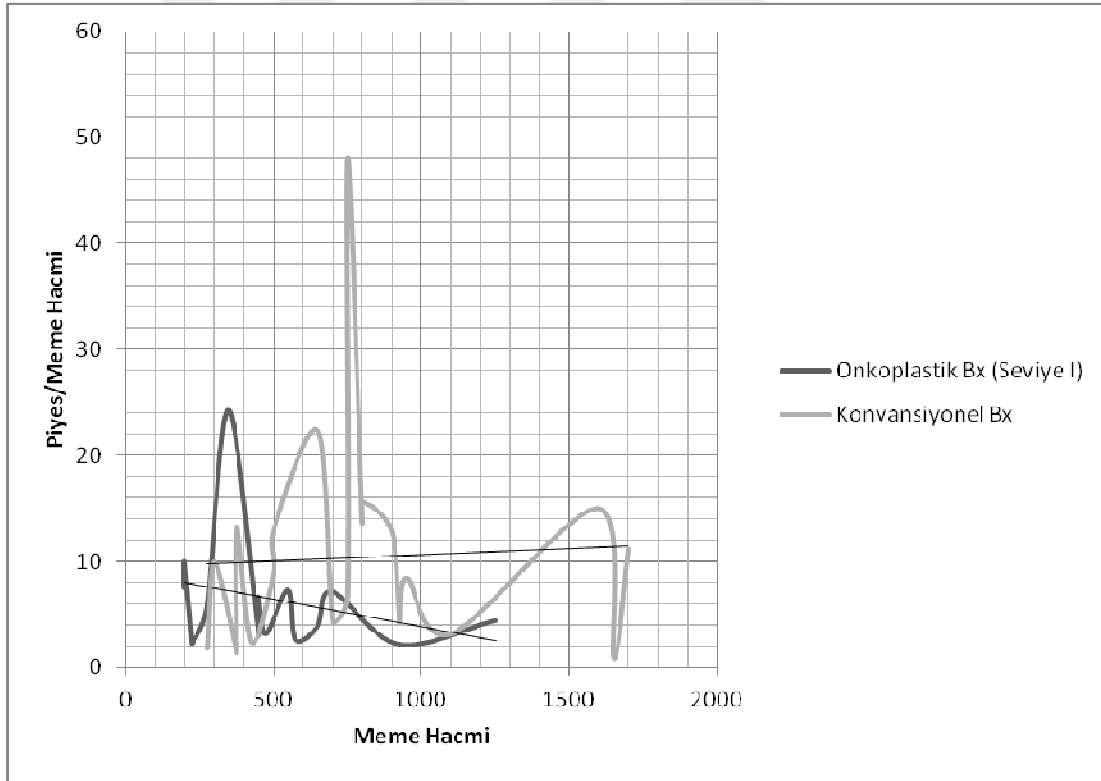
Grafik 1. Mammografi ile saptanan lezyonlarda (22 hasta) seviye I onkoplastik eksizyonel biyopsi ile konvansiyonel grubun meme hacimlerine göre çıkartılan doku oranlarının dağılım eğrileri (Pearson korelasyon analizi; $p>0.05$).

Tabakalara göre kıyaslama, yine karıştırıcı hatayı (confounding bias) önlemek üzere sadece seviye I onkoplastik grup ile konvansiyonel grup arasında yapıldı. Medial tabakada (onkoplastik grupta 1, konvansiyonel grupta 2) hasta sayısı analiz yapılamayacak kadar azdı. Santral tabakada (sırasıyla 3 ve 3 hasta) ortalamalar onkoplastik grupta %16.1 konvansiyonel grupta %8.8 olarak bulundu ($t=-3.02$; $p=0.04$). Santral tabakadaki lezyonların onkoplastik grupta anlamlı olarak daha geniş oranda çıkartıldığı saptandı. Lateral tabakada (sırasıyla 7 ve 6 hasta) oranlar sırasıyla %9.0 ve %11.5 bulundu ancak arada istatistiksel bir fark saptanmadı ($t=0.71$; $p=0.50$).

Grafik 1’de Seviye I onkoplastik eksizyonel biyopsi ile konvansiyonel grubun meme hacimlerine göre çıkartılan doku oranlarının dağılım eğrileri kıyaslandığında hacim arttıkça oranın azaldığı izlenimi alınsa da bu ilişkinin iki grup bir arada veya ayrı ayrı değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Toplamda Pearson korelasyon kat sayısı -0.32, p değeri 0.15 iken bu değerler sırasıyla onkoplastik grupta -0.33 ve 0.32; konvansiyonel grupta -0.32 ve 0.34 tür.

USG ve fizik muayene ile saptanan lezyonların (38 hasta) eksizyon oranlarında özellikle filloides ve benzeri meme hacmini arttıran lezyonlar ile çevre sağlam doku

eksizyonunda daha korumacı davranılan küçük papillomlarda yüksek oranda karıştırıcı (confounding) etki ile karşılaşmıştır (Grafik 2). Bu lezyonlarda çıkartılan doku oranlarının ortalaması onkoplastik grupta %6.6; konvansiyonel grupta %10.4 olduğu anlaşılmış ancak iki grup arasında yapılan kıyaslamada istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($t=1.36$; $p=0.18$). Tabakalara göre yapılan kıyaslamada oranlar medial tabakada sırasıyla %4.4 ve %8.4 ($t=0.45$; $p=0.69$); santral tabakada %4.7 ve %8.3 ($t=2.1$; $p=0.054$); lateral tabakada ise %10.1 ve %14.5 ($t=0.63$; $p=0.54$) olarak saptanmıştır. Grafik 2’de meme hacimlerine göre çıkartılan doku oranlarının dağılım eğrileri kıyaslandığında hacim arttıkça oranın onkoplastik grupta azaldığı, konvansiyonel grupta ise arttığı izlenimi alınsa da bu ilişkilerin pearson korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yaratmadığı görülmüştür ($p>0.05$).



Grafik 2. Ultrason veya fizik muayene ile saptanan lezyonlarda (38 hasta) seviye I onkoplastik eksizyonel biyopsi ile konvansiyonel grubun meme hacimlerine göre çıkartılan doku oranlarının dağılım eğrileri. (Pearson korelasyon analizi; $p>0.05$).

USG ve fizik muayene ile saptanan lezyonların sonuçları tedavi amacına yönelik (intention to treat) analizler kapsamında ele alındığında genel olarak onkoplastik grupta daha az oranda doku çıkartıldığı ve daha korumacı davranıldığı yönünde bir izlenime rastlansa da bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Ancak, yüksek oranda karıştırıcı (confounding) faktörlerin varlığı bu hususta sağlam, güvenilir bir yargıya varabilmeyi önlemektedir. Öte yandan, protokol ihlali kabul edilen, randomizasyon sonrası işaretleme sırasında bilateral olduğu anlaşılan 1 hasta ile farklı cerrahi ekibe devredilen 3 hasta (Tablo 12), preoperatif meme ve postoperatif spesimen hacimleri ölçülmediği için tedavi amacına yönelik (intention to treat) tüm oran analizlerinin dışında bırakılmıştır.

Tablo 12. Çalışmada protokol ihlali nedeniyle dışlanan hastaların eksizyonel biyopsi süreçleri.

Klinik endikasyon	Patoloji Raporu	Spesimen Ağırlığı
Ultrason ile retroareolar intraduktal solid lezyon	Fibrokistik değişiklikler	25,1 gr
Ultrason'da retroareolar ~5mm'lik düzensiz sınırlı kitle	Duktal hiperplazi, fibrokistik değişiklikler, intraduktal mikrokalsifikasyon	34.4 gr
Annede meme kanseri öyküsü. US'de 1,5 cm düzgün sınırlı septasyonlar ve lobülasyonlar içeren hipoekoik fibroadenom benzeri kitle. MRG'de kitlenin merkezinde giderek artan fokal kontrastlanma.	Fibroadenom, sklerozan adenozis, fibrokistik değişiklikler	8,1 gr
	Duktal hiperplazi, sklerozan adenozis, fibrokistik değişiklikler, fibroepitelyal hiperplazi, nonspesifik mastit	165 gr (sağ)
Bilateral üst dış kadrantlarda yaygın segmental kalsifikasyonlar.	Duktal hiperplazi, intraduktal mikrokalsifikasyonlar, fibrokistik değişiklikler fibroepitelyal hiperplazi, nonspesifik mastit, sklerozan adenozis	137 gr (sol)

Onkoplastik grupta 2, kontrol grubunda 1 hasta tanı sonrası kendi isteği ile başka bir merkezde reeksizyon veya mastektomi geçirmiştir. Bu 3 hasta ile kontrol grubundan cerrahi sınır pozitif gelen ve merkezimizde reeksizyon yapılan 2 hasta, seviye II onkoplastik eksizyonel biyopsi yapılan 4 hasta, yaygın dermatolojik mastositozu olan 1 hasta (Resim 1), meme başı areola kompleksinde konjenital olarak belirgin asimetri bulunan 1 hasta (Resim 2) ile kontrolüne gelmeyen 1 hasta estetik değerlendirmeden çıkartılmışlardır. 1 hastanın fotoğraf çekimi öncesinde ponksiyon yapıldığından çekilen

fotoğrafta meme üzerinde antiseptik solüsyon kalıntısı fark edilmiş (Resim 3) hasta fotoğraflık değerlendirmeden çıkartılmış kendi skorları kabul edilmiştir. Sonuç olarak hastaların kendi estetik değerlendirmeleri toplamda 52 hastanın skorlarına dayanmaktadır. Bu hastaların 23'ü (%44.2) onkoplastik, 29'u (%55.8) konvansiyonel protokol ile opere edilmiştir. Medial lezyonların oranı onkoplastik grupta %8.7, konvansiyonel grupta %13.8 iken santral lezyonlarda bu oran sırasıyla %43.5 ve %41.4; lateral lezyonlarda ise %47.8 ve %44.8'dir.

Fotoğraf çekiminden ve/veya sonraki akademik paylaşım sürecinden çekinmesi, rahatsızlık duyduğunu ifade etmesi veya çekim randevusuna gelmemesi nedeniyle 11 hastada fotoğraf çekimi yapılamamıştır. Bu nedenle, çalışmadaki estetik sonuçların fotoğraflık değerlendirmesi yalnızca 40 hastanın skorlanmasına dayanmaktadır. Onkoplastik kolda 16 hasta (%40.0), konvansiyonel kolda ise 24 hasta (%60.0) bulunmaktadır. Medial lezyonların oranı onkoplastik kolda %12.5, konvansiyonel kolda %8.3 iken santral lezyonlarda bu oran sırasıyla %56.2 ve %45.8; lateral lezyonlarda ise %31.2 ve %45.8'dir. Tanı ve tedavi sürecinde memesi korunabilen, reeksizyona gerek kalmadan radyoterapi görenlerin çalışma kollarındaki benzer dağılımı ($p=0.999$) sebebiyle fotoğraf çekimlerinde karşılaşılan radyoterapiye sekonder cilt değişiklikleri fotoğraflık skorlamadan çıkartılmamıştır (Resim 3). Ameliyatlarda primer operatör pozisyonundaki kıdemli genel cerrahi araştırma görevlisi tarafından ve kurum dışı, bağımsız bir plastik cerrahi uzmanı tarafından yapılan fotoğraflık değerlendirmeler ile hastaların kendi estetik algı skorları Tablo 13'te gösterilmektedir.



Resim 1. Estetik değerlendirmeden çıkartılan dermatolojik mastositozu olan hasta (a) ile opere edilen sağ memesinde antiseptik solüsyon kalıntısına rastlanan hasta (b).



Resim 2. Kozmetik değerlendirmeden çıkartılan meme başı areola kompleksinde konjenital belirgin asimetri bulunan hasta.



Resim 3. Radyoterapiye sekonder cilt değişiklikleri izlenen hastalar. Sağdakilerde onkoplastik, soldakilerde konvansiyonel eksizyonel biyopsi protokolü takip edildi.

Tablo 13. Harris ölçeğine göre gruplar arasında kozmetik sonuçlar.

HS	Değerlendirme p (R, K, S, G)	Konvansiyonel Bx R, K, S, G (%)	Onkoplastik Bx R, K, S, G (%)
1	Hasta	1, 0, 0, 0 (3.4; 0; 0; 0)	0, 0, 0, 0 (0; 0; 0; 0)
	Operatör	2, 1, 0, 0 (8.3; 4.2; 0; 0)	1, 0, 0, 0 (6.2; 0; 0; 0)
	Tarafsız	12, 8, 12, 12 (50.0; 33.3; 50.0; 50.0)	2, 2, 5, 5 (12.5; 12.5; 31.2; 31.2)
2	Hasta	1, 3, 2, 1 (3.4; 10.3; 6.9; 3.4)	1, 1, 2, 1 (4.3; 4.3; 8.7; 4.3)
	Operatör	7, 3, 0, 4 (29.2; 15.5; 0; 16.7)	0, 0, 0, 0 (0; 0; 0; 0)
	Tarafsız	6, 8, 4, 2 (25.0; 33.3; 16.7; 8.3)	5, 3, 3, 3 (31.2; 18.8; 18.8; 18.8)
3	Hasta	9, 18, 9, 18 (31.0; 62.1; 31.0; 62.1)	4, 6, 6, 5 (17.4; 26.1; 26.1; 21.7)
	Operatör	10, 6, 11, 7 (41.7; 25.0; 45.8; 29.2)	2, 4, 4, 2 (12.5; 25.0; 25.0; 12.5)
	Tarafsız	5, 1, 3, 4 (20.8; 4.2; 12.5; 16.7)	6, 5, 0, 0 (37.5; 31.2; 0; 0)
4	Hasta	18, 8, 18, 10 (62.1; 27.6; 62.1; 34.5)	18, 16, 15, 17 (78.3; 69.6; 65.2; 73.9)
	Operatör	5, 14, 13, 13 (20.8; 58.3; 54.2; 54.2)	13, 12, 12, 14 (81.2; 75.0; 75.0; 87.5)
	Tarafsız	1, 7, 5, 6 (4.2; 29.2; 20.8; 25.0)	3, 6, 8, 8 (18.8; 37.5; 50.0; 50.0)

Bx: Biyopsi; R: Renk; K: Kontur; S: Simetri; G: Genel kozmetik benzerlik.

Hastaların memnuniyet derecelendirmesi, çalışma kolları arasında karşılaştırılırken skorlar ikili alt gruplarda (1-2 ile 3-4; yarım skor ve <4 ile 4; tam skor analizi) kümelenerek analiz edilmiştir (Tablo 13). Kontural ve genel benzerlik için tam skor (<4 ile 4 kıyaslaması) dağılımı, çalışma kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmıştır. Onkoplastik kolda hastaların %66.7'si kontural benzerlik için 4 skoru verirken konvansiyonel kolda yalnızca %27.6 hasta tam skor vermiştir (p=0.004). Genel benzerlikte bu oranlar sırasıyla %70.8 ve %34.5'tir (p=0.008). Hastalar, lezyonun bulunduğu meme lokalizasyonuna göre sınıflandırılarak analizler tekrarlanmıştır. Santral tabakada renk, kontur ve genel benzerliğin tam skor dağılımı, çalışma kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmıştır. Onkoplastik grupta hastaların %90.9'u renk benzerliği için 4 skoru verirken konvansiyonel grupta yalnızca %41.7 hasta tam skor vermiştir (p=0.027).

Kontural benzerlikte bu oranlar sırasıyla %63.6 ve %0 ($p=0.001$) iken genel benzerlikte %63.6 ve %16.7'dir ($p=0.036$). Lateral tabakanın analizinde kontur benzerliği için tam skor dağılımı onkoplastik grupta %72.7, konvansiyonel grupta %38.5 ($p=0.093$); genel benzerlik için sırasıyla %81.8 ve %46.2 ($p=0.105$) olsa da aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Medial tabakada göreceli olarak daha az hasta bulunsada oranların çalışma kolları arasında yüksek skorların geleneksel tedavi lehine yön değiştirdiği izlenmekte ancak farkların yine de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0.05$). Bu tabaka için tam skor oranları renk ve kontur benzerliği için sırasıyla %50 ve %75; simetri ve genel benzerlik için yarı yarıyadır.

Tablo 14. Harris ölçeğine göre gruplar arasında kozmetik sonuçların yarım ve tam skor analizleri.

Harris Skoru	Değerlendirme p (R, K, S, G)	Konvansiyonel Bx R, K, S, G (%)	Onkoplastik Bx R, K, S, G (%)
1-2	Hasta	2 (6.9); 3 (10.3); 2 (6.9); 1 (3.4)	0 (0); 1 (4.3); 2 (8.7); 1 (4.3)
3-4	p (0.497; 0.621; 0.999; 0.999)	27 (93.1); 26 (89.7); 27 (93.1); 28 (96.6)	23 (100.0); 22 (95.7); 21 (91.3); 22 (95.7)
1-2	Operatör	9 (37.5); 4 (16.7); 0 (0); 4 (16.7)	1 (6.2); 0 (0); 0 (0); 0 (0)
3-4	p (0.032 ; 0.136; H/Y; 0.136)	15 (62.5); 20 (83.3); 24 (100.0); 20 (83.3)	15 (93.8); 16 (100.0); 16 (100.0); 16 (100)
1-2	Tarafsız	18 (75.0); 16 (66.7); 16 (66.7); 14 (58.3)	7 (43.8); 5 (31.2); 8 (50.0); 8 (50.0)
3-4	p (0.046 ; 0.028 ; 0.292; 0.604)	6 (25.0); 8 (33.3); 8 (33.3); 10 (41.7)	9 (56.2); 11 (68.8); 8 (50.0); 8 (50.0)
1-3	Hasta	11 (37.9); 21 (72.4); 11 (37.9); 19 (65.5)	5 (20.8); 8 (33.3); 8 (33.3); 7 (29.2)
4	p (0.177; 0.004 ; 0.728; 0.008)	18 (62.1); 8 (27.6); 18 (62.1); 10 (34.5)	19 (79.2); 16 (66.7); 16 (66.7); 17 (70.8)
1-3	Operatör	19 (79.2); 10 (41.7); 11 (45.8); 11 (45.8)	3 (18.8); 4 (25.0); 4 (25.0); 2 (12.5)
4	p (0.001 ; 0.279; 0.182; 0.027)	5 (20.8); 14 (58.3); 13 (54.2); 13 (54.2)	13 (81.2); 12 (75.0); 12 (75.0); 14 (87.5)
1-3	Tarafsız	23 (95.8); 17 (70.8); 19 (79.2); 18 (75.0)	13 (81.2); 10 (62.5); 8 (50.0); 8 (50.0)
4	p (0.283; 0.581; 0.054; 0.104)	1 (4.2); 7 (29.2); 5 (20.8); 6 (25.0)	3 (18.8); 6 (37.5); 8 (50.0); 8 (50.0)

Bx: Biyopsi; R: Renk; K: Kontur; S: Simetri; G: Genel kozmetik benzerlik; p: Frekanslara göre Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile hesaplanan p değeri; H/Y: Hesap yapılamaz.

Operatörün fotoğraflık derecelendirmesi, çalışma kolları arasında karşılaştırılırken skorlar yine aynı ikili alt gruplarda (yarım skor ve tam skor analizi) kümelenerek analiz edilmiştir (Tablo 13). Renk benzerliği hem yarım hem de tam skor analiziyle, genel benzerlik ise sadece tam skor analiziyle çalışma kolları arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Onkoplastik kolda operatör, %93.8 hastada renk benzerliği için 3 veya 4 skoru (yüksek yarım skor) verirken konvansiyonel kolda yalnızca %62.5 hasta için bu skorları vermiştir ($p=0.032$). Operatörün renk benzerliği için tam skor oranları ise sırasıyla %81.2 ve %20.8'dir ($p=0.001$). Genel benzerlik için tam skor dağılımında bu oranlar sırasıyla %87.5 ve %54.2'dir ($p=0.027$).

Hastalar, lezyonun bulunduğu meme lokalizasyonuna göre sınıflandırılarak analizler tekrarlanmıştır. Sadece lateral tabakadaki renk benzerliğinin tam skor dağılımı, çalışma kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmıştır. Operatör, renk benzerliği için onkoplastik kolda %80 hastaya tam skor verirken konvansiyonel kolda hiçbir hastaya tam skor vermemiştir ($p=0.003$). Medial tabakada operatör skorları hastalardan farklı olarak onkoplastik grubun lehine olsa da anlamlı bir istatistiksel fark bu analizde de saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tarafsız gözlemcinin fotoğraflık derecelendirmesi, çalışma kolları arasında karşılaştırılırken skorlar aynı ikili gruplarda (yarım skor ve tam skor analizi) kümelenerek analiz edilmiştir (Tablo 13). Bu değerlendirmede sadece renk ve kontur benzerliği için yapılan yarım skor analizi, çalışma kolları arasında istatistiksel olarak fark yaratmıştır ($p<0.05$). Onkoplastik kolda %56.2 hastada renk benzerliği için 3 veya 4 skoru verilirken bu oran konvansiyonel kolda %25.0'dır ($p=0.046$). Aynı skorların oranı, kontur benzerliği için sırasıyla %68.8 ve %33.3'dür ($p=0.028$). Tarafsız gözlemci, simetri benzerliği için onkoplastik kolun yarısı ile konvansiyonel kolun %20.8'ine tam skor verse de aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.054$).

Tabakalı kıyaslama, tarafsız gözlemci skorları için de tekrarlanmış, lateral tabakanın yarım skor analizinde renk ve kontur benzerliği açısından anlamlı istatistiksel fark olduğu görülmüştür. Onkoplastik kolun %80'ine renk için 3 veya 4 skoru verilirken bu skorlar konvansiyonel koldaki hiçbir hastaya verilmemiştir ($p=0.003$). Aynı oran, kontur benzerliği için sırasıyla %80 ve %18.2'dir ($p=0.036$). Medial tabaka skorlarının operatör skorları gibi onkoplastik kolun lehine olduğu görülse de istatistiksel fark burada da saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmada yaşanan komplikasyonlar analiz edildiğinde hiçbir hastada mortalite ile sonuçlanan bir komplikasyon gelişmemiştir. Bilinen Behçet hastalığı nedeniyle kolşisin tedavisi alan risk faktörü olması nedeniyle preoperatif sefazolin profilaksisi ve post operatif ampisilin sulbaktam idame tedavisi uygulanan 1 hastada (onkoplastik seviye I biyopsi) post operatif 9. günde operasyon sahasının cildinde kızarıklık ve ağrılı şişlik yakınması ile acil servise başvurmuştur. Abse ve eşlik eden selülit ön tanısı ile operasyona alınan hastaya abse drenajı, kültür alınması ve irrigasyon işlemleri uygulanmıştır. Operasyonda loja hemovak yerleştirilmiş 48 saatlik takip sonucunda kültür sonuçlarında bakteri ürememesi ve ciltteki selülit bulguları ile drenaj içeriğinin seröze dönmesi üzerine hasta ampisilin sulbaktam idame tedavisinin 1 hafta daha uzatılması kararı ile taburcu edilmiştir. Bilinen risk faktörü olmayan bir kontrol hastasında post op 6. günde enfekte hematoma saptanmış, ampisilin sulbaktam başlanmasını takiben operasyona alınarak abse drenajı, kültür alınması ve irrigasyon işlemleri bu hastaya da uygulanmıştır. Hastanın septik bulguları olması sebebiyle ($>38^{\circ}\text{C}$ ateş) yarası açık pansuman ile takip edilmiş belirgin iyileşme kaydedilmesi üzerine 48 saatlik takip sonucunda kültür sonuçlarına göre amoksisilin/klavulanik asit ve açık yara pansumanı ile hasta taburcu edilmiş 7. günde yara yeri yeniden sütüre edilmiştir. Onkoplastik seviye II girişim yapılan 1 hastada post operatif 5.gün cilt ve parsiyel pedikül nekrozu gelişmesi üzerine debridman yapılmıştır. 3 kontrol 2 onkoplastik biyopsi hastasında seroma (ponksiyonda 50 cc üzeri) gelişmiştir. Tüm komplikasyonlar patoloji sonuçlarının 15. günde bildirilmesinden önce tedavi edildiği için olası bir onkolojik tedavi planında gecikme sebebi olarak değerlendirilmemiş non-invaziv tanı yöntemlerine göre eksizyonel meme biyopsilerinin bu açıdan avantaj sağladığı düşünülmüştür.

5. TARTIŞMA

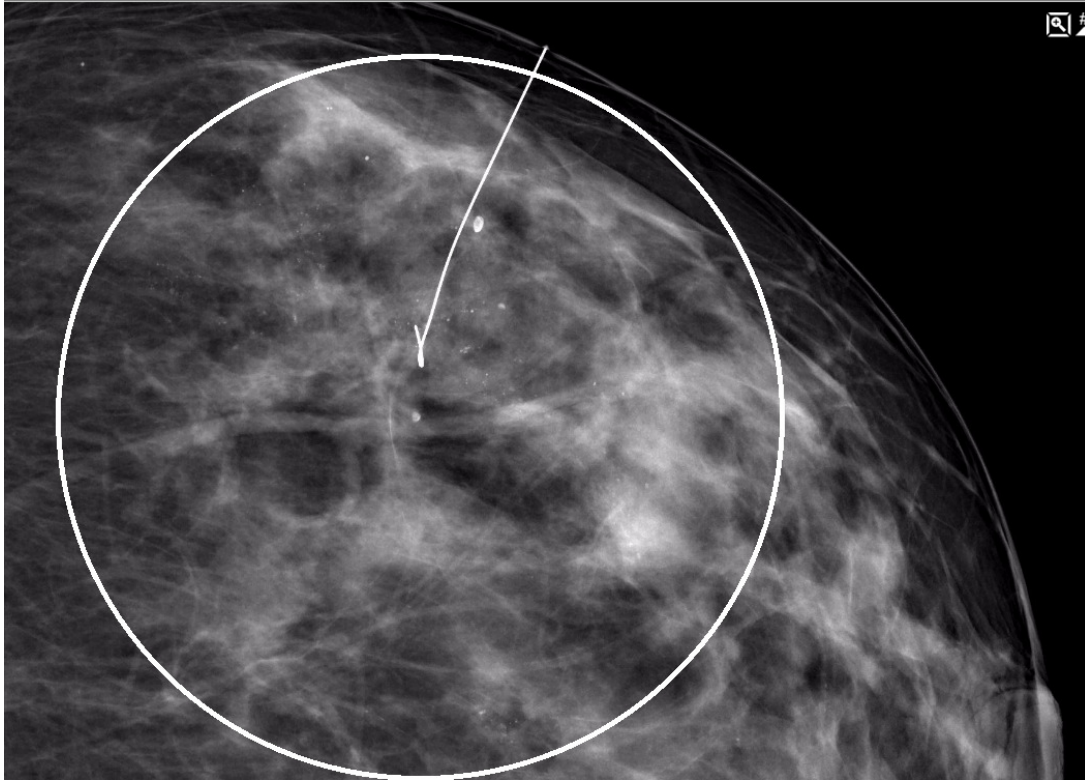
Bugüne dek meme kanserinin tanısını non-invaziv biyopsi yöntemleri ile koyabilmek için birçok yöntem geliştirilmiş olsa da cerrahi biyopsi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Yine de eksizyonel meme biyopsileri non-invaziv biyopsi yöntemlerinin başarılı sonuçlarının bildirilmesi ve yöntemlerin klinik pratikteki kullanımının yaygınlaşması ile giderek daha geri plana çekilmektedir.

Non-invaziv tanı yöntemlerinden olan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve klasik kesici iğne (tru cut veya kor) biyopsisine daha kolay erişebilmek mümkün iken MSGK kılavuzlarından da anlaşıldığı üzere daha ileri yöntemler olan stereotaktik klasik kor veya vakum yardımcı kor biyopsi yöntemleri daha üst düzey kaynak gerektirmektedir.

TMHDF'nin yayınladığı "Meme Hastalıkları Kitabı"nda (3) da belirtildiği gibi batı ülkelerinde yapılan maliyet etkinlik çalışmalarında vakum yardımcı biyopsiler maliyet etkin olarak bildirilse de ülkemizde halen pahalı bir işlem olarak görülmektedir. Hastanemizde bu doğrultuda vakum-yardımlı kor biyopsi yapılamamaktadır. Bu endikasyondaki lezyonlara ancak radyoloji birimimizde stereotaktik tel yerleştirilmesini takiben genel cerrahi birimimizde tel kılavuzluğunda cerrahi biyopsi yapılabilmektedir. Hastanemiz olanakları için en elverişli tanı stratejisi bu yöntem olsa da endikasyonu olan her hastaya durum izah edilmekte ve alternatif non-invaziv tanı yöntemlerinin başka merkezlerde mümkün olabileceği bilgisi kendilerine iletilmektedir. Çalışmaya katılan hastalarımızdan bu endikasyonu taşıyanlara da gerekli bilgilendirme yapılmış; hastaların başka bir merkez olanağını değerlendirmek istemediklerini ifade etmeleri üzerine tel ile işaretli eksizyonel biyopsi kararı alınmıştır.

Hastanemizin bu tanı stratejisi kapsamında çalışmanın sonuçları, stereotaktik kor veya vakum-yardımlı kor biyopsinin yapılamamış olması nedeniyle fazladan gereksiz cerrahi girişimlerin yapılmış olabileceği düşüncesiyle ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu doğrultuda, mamografi ile saptanan malignite şüpheli lezyonu olan 26 hastanın benign sonuç bildirilen 8'inin biyopsi endikasyonlarına bakıldığında 1'i şüpheli 5 hastanın mikrokalsifikasyon morfolojisinin pleomorfik özellikte olduğu (2'si segmental 3'ü küme dağılımlı), 2 hastanın ise mikrokalsifikasyon morfolojisine tam bildirilmese de dağılımın segmental olduğu, 1 hastada da distorsiyon olduğu görülmektedir. Bu lezyonların hepsi radyolojik olarak yüksek şüpheli lezyonlar olup kor biyopside benign tanı alsalar da eksizyonel biyopsi ile takip arasında arada kalınacağı ve kararın belki de hastaya

bırakılacağı durumlar olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi biyopsi tanısı premalign olarak bildirilen hastalarda, öncesinde minimal invaziv yöntemler uygulanmış olsaydı, yine de hepsinde eksizyonel biyopsinin gerekeceği; bu nedenle hiçbirinin gereksiz bir girişim olmadığı düşünülmüştür (Resim 4). Öte yandan, invaziv kanser veya duktal karsinoma in situ saptanan olgulardaki cerrahi sınır pozitifliği literatürdeki primer lumpektomi sonrası cerrahi sınır bilgisini bildiren randomize prospektif çalışmaların oranlarına benzer olduğu görülmektedir. Bu hastalarda meme kanseri tanısının cerrahi biyopsi ile konulmuş olması, tedavideki reeksizyon oranlarını değiştirmedeği ve üstüne üstlük minimal invaziv örnekleme sonuçları için beklenen süre kadar radyoterapi ve/veya adjuvan tedavinin erken başlamasını sağladığı yönünde yorumlanabilir.



Resim 4. Lateral tabakada segmental mikrokalsifikasyonları nedeniyle geniş eksizyon önerilen seviye II onkoplastik cerrahi için endikasyonu olan (tahmini spesimen hacmi 253 cc, meme hacmi 1000 cc) ancak kontrol grubunda olan hastanın tel yerleştirilmesini takiben çekilen CC mammografisi. Beyaz halka: eksizyon ile çıkartılması planlanan bölge.

Minimal invaziv tanı yöntemlerinin mammografik lezyonlarda açık cerrahi biyopsi ile karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma bildirilmemiştir. Ancak, non-randomize çalışmalara rastlamak mümkündür. Stereotaktik kor biyopsi ile açık cerrahi biyopsiyi

prospektif non-randomize klinik araştırma biçimiyle sorgulayan bir çalışmada, mamografi ile saptanan 1852 malignite şüpheli lezyonun (1150 hasta) yönetimi sorgulanmıştır (134). Çalışmada, mammografik görüntüye göre meme kanseri tanısı alma ihtimali %70 ve üzeri olan mikrokalsifikasyon veya kitle içeren lezyonlarda stereotaktik kor biyopsinin cerrahi girişimleri tek seansa düşürme başarısı gösterilmiştir ($p<0.001$). Aksiler girişim gerektirmeyen intraduktal kanser, mikroinvaziv kanser (bazal membranın 2 mm komşuluğunda tek invazyon ile tanımlanan) veya tek başına 1 cm'den ufak tübüler karsinom varlığında stereotaktik kor biyopsi yerine tel işaretli eksizyonel cerrahi biyopsinin tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır. Yine adjuvan tedavinin seyrinin değişmeyeceğine kanaat getirilen yaşlı hastalar ile tümör boyutu ufak olduğu için nodal hastalık riski çok düşük olan hastalara da aksiler girişim yapılmamıştır. Sonuç olarak, aksillaya dokunmadan sadece lumpektomi ile yönetilen hastaların tümü ele alındığında cerrahi sınır negatifliğinin stereotaktik kor biyopsi ile tanısı önceden saptanan gruba göre farklı olmadığı ve bu nedenle kor biyopsinin bu grupta gereksiz invaziv bir işlem olduğu savunulmuştur. Bizim çalışmamızın primer amacı, eksizyonel biyopsi ile kanser tanısı alan hastaların biyopsi sonrasındaki yönetimini sorgulamak olmasa da, benzer hasta grubunda cerrahi girişimin tek seansta tamamlanabildiği görülmektedir.

Eksizyondaki cerrahi sınırların kanser tanısı alan hastalardaki negatiflik oranları az sayıda çalışma ile sorgulanmıştır. Bu doğrultuda, Chagpar ve ark (88) standart lumpektomi sonrası sınır pozitifliğini, %34-36 olarak saptadıklarını bildirirken, EORTC 10801 çalışmasında ise bu oran %48 olarak açıklanmıştır (87). Bu çalışmada cerrahi sınırların pozitifliği %42,9'dur; onkoplastik grupta %50, konvansiyonel grupta %33. Onkoplastik gruptaki bu yüksek oran bu gruptaki daha yüksek oranda multifokal lezyon olmasından etkilenmiş olabilir (onkoplastik %62,5, konvansiyonel %50,0); yine de çalışma sonuçlarına göre ne cerrahi sınır pozitifliğinde ne de multifokalite oranlarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Cerrahi sınırların negatifliği kadar meme kanserinin lokal kontrolünde radyoterapinin desteği de önem arzeder. Literatürde onkoplastik yöntemlerde özellikle klip kullanılmadığında radyoterapinin meme kanserinin lokal kontrolünü olumsuz yönde etkileyebileceğini bildiren ve onkoplastik cerrahinin uzun dönem etkinlik tecrübesinden yoksun olduğunu belirten çekimser yayınlara rastlanmaktadır (135). Çalışmada bu tür kaygılar dikkate alınmış ve mutlaka her hastanın tümör yatağının pektoral tabanı ve kavite duvarı, meme içinde kaydırıldıysa, ilgili bölgeye titanyum klipler yerleştirilmiştir.

MSGK kılavuzlarına göre minimal invaziv tanı yöntemlerinin özellikleri cerrahi biyopsiden daha ucuz olmak, skar veya deformite yaratmamak, ameliyathane şartlarına ihtiyaç duymamak, erken evre meme kanserinde cerrahi girişimi iki aşamadan teke indirebilmek lokal ileri veya metastatik meme kanseri için de tedaviye başlamak için yeterli patolojik tanıyı sağlayabilmek olarak sıralanmaktadır. Vakum yardımcı kor biyopsi gibi tüm non-invaziv biyopsi yöntemlerinin cerrahi biyopsiden en belirgin üstünlüklerinden biri de MSGK tanımında da belirtildiği gibi kozmetik olarak hastada sekel bırakmadan tanı imkanı sağlayabilmesidir. Yine de bu minimal invaziv yöntemlerin de kozmetik sekel bıraktığı ve hastaların kozmetik algılarında hoşnutsuzluğa sebep olabileceği unutulmamalıdır (136). Chun ve ark'ın vakum yardımcı stereotaktik kor biyopsi (11-gauge; 3 mm cilt insizyonu; 5-9 biyopsi örneği), stereotaktik kılavuzlu eksizyonel biyopsi (15 veya 20 mm kanül; 1,5-2,5 cm cilt insizyonu) ve tel lokalizasyonlu eksizyonel biyopsiyi (2-5 cm cilt insizyonu) 2 yıl önceki işlemde sonra gelişen ciltteki skar dokusuna yönelik retrospektif olarak karşılaştırdıkları çalışmada hastaların %95'inin ilk iki yöntemde skar için mükemmel skor verdiklerini (3/3), telli cerrahi biyopsi için ise ancak %25'inin bu skoru verdiğini bildirmiştir (137). Çalışmada lezyon özelliklerinden bahsedilmese de stereotaktik kılavuzlu eksizyonel biyopsi grubunda en kalın olan 20 mm kanül kullanılmış bile olsa segmental dağılımlı pleomorfik mikrokalsifikasyonlar içeren bir lezyonun bu yöntem ile eksize edilebilme olasılığı tartışmalıdır. Çalışma sonuçlarımızın ışığında bu yöntemin <5 mm'lik bir küme kalsifikasyon için daha uygun olabileceği ön görülebilir. Ancak, sağlıklı bir karşılaştırma yapılabilmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Öte yandan vakum yardımcı stereotaktik kor biyopside 5-9 doku örneği alınmaktadır. Bu yöntemde ciltte skarın minimum olması beklenen bir sonuçken doku alınan bölgede parankim defektine bağlı meme konturlarında sekel gelişebilme ihtimali vardır. Bu nedenle kozmetik değerlendirmenin sadece skar üzerinden yapılmaması gerekir. Nitekim, kozmetik meme cerrahisini konu alan çalışmalarda hastaların kozmetik algısını belirlemede insizyon skarından çok kontural bütünlüğün daha etkili olduğu bildirilmektedir (138).

Bu çalışmanın kozmetik sonuçlarına bakıldığında da genel benzerlik skorları onkoplastik grupta daha yüksek bulunurken bu durum en belirgin olarak santral tabakanın kontural benzerliği ile açıklanmıştır ($p<0,01$). Onkoplastik kolda çoğunlukla vücudun kendi çizgisini kullanmış olmanın etkisi renk ölçeğinin sonuçlarında görülmektedir. Meme

tabakalarının ayrı ayrı değerlendirilmesinde medial tabaka için hiçbir kategorik kıyaslamada çalışma kolları arasında fark oluşmadığı görülmüştür. Bu durum, bölgenin Grisotti tarafından hiç kimsenin toprağı, “no mans land”, olarak da ifade ettiği ve Zaha’nın omental flep ile çözüm önerisinde bulunduğu üst iç kadran lezyonlarını içermesi ile ilişkilendirilebilir (139, 140).

Kozmetik sonuçları etkileyecek en önemli faktörlerden biri de şüphesiz ki yaşanan komplikasyonlardır. Çalışmada komplikasyon gelişmeyen hastalar için geleneksel eksizyonel biyopsi ve onkoplastik biyopsi için birer örnek Resim 5 ve 6’da gösterilmektedir. Meme dokusunda gelişecek bir hematoma ise memenin konturunu bozabilir (141). Açık biyopsilerde gözle görünür kanama kontrolü sağlandığından kontur bozukluğuna sebep olacak bir kanama ile karşılaşma ihtimali perkütan tekniklerde daha fazla olabilir. Klasik kor biyopside çoklu doku örneği alımı ile kanama komplikasyon riski ve doku defektine bağlı kontural kozmetik bozulmanın artacağı öngörülebilir. Hangi yöntem olursa olsun biyopsi sırasında memeyi besleyen ana arterlerde bir yaralanma gelişirse bu durum takip eden süreçte onkoplastik rekonstrüksiyon için kullanılacak pedikülü tehlikeye sokabilir. Öte yandan açık cerrahide cerrahi alan enfeksiyonu riski kor biyopsilere göre artmakta ve bu durum meme konturunu bozup kozmetik başarıyı düşürebilmektedir (4).



Resim 5. Konvansiyonel eksizyonel biyopsi



Resim 6. Onkoplastik eksizyonel biyopsi

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1- Eksizyonel biyopsilerin onkoplastik yaklaşımlar ile meme tabakalarına göre yönetimini hedefleyen onkapeks protokolü özellikle seviye I onkoplasti endikasyonu olan hastalarda konvansiyonel eksizyonel biyopsiler ile benzer onkolojik cerrahi sınır başarısını gösterirken santral ve lateral tabakalarda daha yüz güldürücü kozmetik başarılar elde edebilmiştir.

2- Gelecekte hasta katılımının daha yüksek olduğu çalışmalar ve metaanalizler ile desteklenebilirse onkapeks protokolü meme kanserinin tanısında altın standart yöntem kabul edilen konvansiyonel eksizyonel biyopsinin yerini alabilir.

3- Non-invaziv tanı yöntemlerinin randomize prospektif kontrollü çalışmalarda ekizyonel biyopsiler ile kıyaslanmasına ihtiyaç vardır. Bu kıyaslamada mutlaka meme tabakalarına göre lezyonun konumu, olası klinik multifokalite ve çıkartılan dokunun meme hacmine oranlarının değerlendirilmesi gerekir.

4- Onkoplastik yöntemlerin meme kanseri tanı ve tedavisinde kullanılması radyoterapi için bazı avantaj ve dezavantajlara sebep olabilir. Özellikle tüm meme ışımasındaki boost aşaması ve akselere parsiyel meme ışıması için eksizyon kavite duvarlarının birbirine yaklaştırılması prosedürü radyoterapi dozunun tümör yatağına odaklanması için avantaj oluşturabileceği öngörülürken seviye II girişimlerde ilgili doku segmentinin meme içinde göreceli olarak daha uzun mesafe katettiğinden lokal kontrolü güçleştirebileceği utulmamalıdır. Bu tür engellerin kontrollü yönetimi için titanyum kliplerin işaretlemeye kullanılması ve multidisipliner kurullarda hastaya özel tedavi stratejisinin geliştirilmesinin önemi büyük olacaktır.

5- MSGK'nın meme kanserinin tanısı için yayınladığı kılavuzlarda patoloji ve radyoloji için azami seviyedeki önerilerinde sırasıyla iki farklı patolog ve iki farklı radyoloğun görüşünün alınması gerektiği ifade edilir. Cerrahi eksende de onkoplastik yöntemlerin kullanılması, genel cerrah ve plastik cerrahın bir arada yönettiği makul bir azami seviye önerisi olarak değerlendirilebilir.

7. ÖZET

Onkoplastik meme cerrahisi, malignite tanısı bilinen hastalarda yaygın kullanımı olan rezeksiyon sonrası kalan meme dokusunun şeklini düzenlemeye yönelik bir uygulamadır. Birçok onkoplastik yöntem ile meme kanseri tedavisinde kozmetik etkinlik ve onkolojik başarının birlikte sağlanabildiği bildirilmiştir. Çalışmada bu yöntemler, meme kanserinin cerrahi tanısına uyarlanmakta; yöntemlerin estetik başarısıyla onkolojik sonuçları prospektif randomize araştırma biçimiyle sorgulanırken geleneksel eksizyonel biyopsi, onkoplastik yaklaşımla karşılaştırılmaktadır.

Çalışmanın ön hazırlık döneminde, eksizyonel meme biyopsisi kararı alınan hastalarda meme yapısı ve lezyon özelliklerine göre hangi yöntemin kullanılacağı literatür derlenerek belirlenmiş ve kanıta dayalı onkoplastik yaklaşımlı eksizyonel meme biyopsisi protokolü belirlenmiştir; onkapeks protokolü. Meme büyüklüğü ve lezyon konumuna özel, seçilmiş prosedürler, çıkartılması planlanan piyesin meme hacmine oranıyla belirlenen iki düzeyli onkoplasti protokolüne uygun bir çizelgede toplanmaktadır.

Farklı lokalizasyonlarda farklı kozmetik sonuçların bildirildiği bilindiğinden çalışmada meme dokusu 2 sagittal plan ile 3 tabakaya ayrılarak incelenmiştir; medial, santral ve lateral. Santral ve lateral tabakaların kozmetik sonuçlarının onkoplastik grupta daha iyi olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Meme kanserinin lokal kontrolü açısından cerrahi sınırlar sorgulanmış ve iki grup arasında cerrahi sınır pozitifliği açısından fark olmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$).

Tüm radyoloji ve patoloji raporlarının uyumluluğu sorgulanarak cerrahi tanı süreci gereksiz biyopsileri belirlemek üzere hasta düzeyinde mercek altına alınmıştır. İleri non-invaziv biyopsi yöntemleri ile saptanabilecek olan lezyonların olası klinik seyri üzerine çıkarımlarda bulunulmuştur.

Gelecekte hasta katılımının daha yüksek olduğu çalışmalar ve metaanalizler ile desteklenebilirse onkapeks protokolü meme kanserinin tanısında altın standart yöntem kabul edilen konvansiyonel eksizyonel biyopsinin yerini alabilir. Böyle bir durumda multidisipliner kurullarda hastaya özel tedavi stratejisinin geliştirilmesinin önemi daha da fazla olacaktır.

8. ABSTRACT

Oncoplastic breast surgery is a common surgical procedure that relies on reshaping the remaining breast tissue after resection in patients with a known diagnosis of malignancy. Reportedly, cosmetic efficacy and oncologic success in breast cancer treatment are likely to be achieved simultaneously by many oncoplastic procedures. Here in this study, these procedures are adapted to the surgical diagnosis of breast cancer and oncologic outcomes with the aesthetic success of these methods were investigated, using a prospective randomized clinical trial design comparing conventional excisional biopsy with the oncoplastic approach.

During the preliminary phase of the study, literature was reviewed to establish an evidence-based oncoplastic approach to excisional breast biopsies, oncapex protocol, for different breast and lesion characteristics of patients who are decided to be suitable for excisional breast biopsy. Specifically, selected procedures varying according to the breast size and lesion site, were tabulated in the bilevel oncoplastic protocol determined by calculating the anticipated volume ratio of the resection specimen.

Since it is known that different cosmetic results reported for different segment lesions, breast tissue is divided into 3 blocks with 2 sagittal planes; medial, central and lateral blocks. Central and lateral blocks yielded better cosmetic results ($p < 0.05$). Involvement of surgical margins were compared with the intention of promoting better local management. However, it was understood that there was no statistical difference between the two groups ($p > 0.05$).

All the pathology reports and radiology were reviewed to identify discordance for all lesions and the complete diagnostic process is scrutinized to expose any unnecessary biopsies. Potential implications of advanced non-invasive biopsy methods on the clinical course of detectable lesions are discussed. If supported by future large-scale studies, this approach is likely to revolutionize breast cancer diagnosis and oncapex biopsy could be the new gold standart diagnostic method.

9. KAYNAKLAR

1. Özmen V, Arıbal E, Atalay C, Güler N, Özbaş S, Tuzlalı S, Yıldız F. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF) Meme kanseri eğitim modülleri. <http://www.tmhdf.org.tr/icerik/egitim-modulleri-26.html>.
2. Fechner RE. Frozen section examination of breast biopsies: practice parameter. *Am J Clin Pathol* 1995;103: 6-7
3. Gökgöz Ş. “Cerrahi Biyopsi”. Editörler: Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, Müslümanoğlu M, Utkan Z. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF), Meme Hastalıkları Kitabı. Güneş Tıp Kitapevi; 2012; Sayfa:335-338.
4. Hoorntje LE, Peeters PH, Mali WP, Borel Rinkes IH. Vacuum-assisted breast biopsy: a critical review. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1676-83.
5. Parker SH, Burbank F. A practical approach to minimally invasive breast biopsy. *Radiology* 1996;200(1):11-20.
6. Hatmaker AR, Donahue RM, Tarpley JL, Pearson AS. Costeffective use of breast biopsy techniques in a Veterans health care system. *Am J Surg.* 2006;192:37-41.
7. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/03/20100325m1.htm>
8. Rosen PP, ed. Papilloma and related benign tumors. In: Rosen’s Breast Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.85-100.
9. Lipshy KA, Neifeld JP, Boyle RM, Frable WJ, Ronan S, Lotfi P, Bear HD, Horsley JS 3rd, Lawrence W Jr. Complications of mastectomy and their relationship to biopsy technique. *Ann Surg Oncol* 1996;3:290-4.
10. http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf
11. <http://www.euref.org/downloads?download=46:supplement-4th-edition-european-guidelines>
12. <http://seer.cancer.gov>
13. https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/index.php
14. https://www.breastsurgeons.org/statements/QM/ASBrS_Concordance_Assessment_Following_Image_Guided_Breast_Biopsy.pdf
15. https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/Image-Guided_Percutaneous_Biopsy_Palpable_Nonpalpable.pdf

16. Linebarger JH, Landercasper J, Ellis RL, Gundrum JD, Marcou KA, De Maiffe BM, Hudak JM, Andersen JJ. Core needle biopsy rate for new cancer diagnosis in an interdisciplinary breast center: evaluation of quality of care 2007-2008. *Ann Surg*. 2012 Jan;255(1):38-43.
17. https://www.breastsurgeons.org/statements/QM/ASBrS_Preoperative_diagnosis_of_breast_cancer.pdf
18. https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/PerformancePracticeGuidelines_ExcisionalBreastBiopsy.pdf
19. Vargas HI, Anderson BO, Chopra R, Lehman CD, Ibarra JA, Masood S, Vass L; Global Summit Diagnosis Panel. Diagnosis of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J*. 2003;9:S60-6.
20. Shyyan R, Sener SF, Anderson BO, Garrote LM, Hortobágyi GN, Ibarra JA Jr, Ljung BM, Sancho-Garnier H, Stalsberg H; Breast Health Global Initiative Diagnosis Panel. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: diagnosis resource allocation. *Cancer*. 2008 Oct 15;113:2257-68.
21. Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, Smith RA, Yip CH, Bese NS, Chow LW, Masood S, Ramsey SD, Carlson RW. Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. *Breast J*. 2006;12:S3-15.
22. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, Azavedo E, Harford J. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 2008 ;113:2221-43.
23. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document (Review). *Annals of Oncology* 2008; 19: 614–622..
24. Ettinger DS, Agulnik M, Cates JM, Cristea M, Denlinger CS, Eaton KD, Fidias PM, Gierada D, Gockerman JP, Handorf CR, Iyer R, Lenzi R, Phay J, Rashid A, Saltz L, Shulman LN, Smerage JB, Varadhachary GR, Zager JS, Zhen WK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult primary. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(12):1358-95.

25. Anderson BO, Braun S, Carlson RW, Gralow JR, Lagios MD, Lehman C, Schwartzmann G, Vargas HI. Overview of breast health care guidelines for countries with limited resources. *Breast J.* 2003;9:S42-50. Review.
26. Shyyan R, Masood S, Badwe RA, Errico KM, Liberman L, Ozmen V, Stalsberg H, Vargas H, Vass L; Global Summit Diagnosis and Pathology Panel. Breast cancer in limited-resource countries: diagnosis and pathology. *Breast J.* 2006;12:S27-37.
27. Yip CH, Smith RA, Anderson BO, Miller AB, Thomas DB, Ang ES, Caffarella RS, Corbex M, Kreps GL, McTiernan A, Anyanwu S, Cabioglu N, Caffarella R, Corbex M, Kovtun A, Kreps G, McTiernan A, Murillo R, Myakynkov V, Nyström L, Ozmen V, Remennick L, Russell C, Sener SF, Sepulveda C, Shastri S, Smith RA.; Breast Health Global Initiative Early Detection Panel. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: early detection resource allocation. *Cancer* 2008;15;113:2244-56.
28. Distelhorst SR, Cleary JF, Ganz PA, Bese N, Camacho-Rodriguez R, Cardoso F, Ddungu H, Gralow JR, Yip CH, Anderson BO; Breast Health Global Initiative Global Summit on Supportive Care and Quality of Life Consensus Panel Members.. Optimisation of the continuum of supportive and palliative care for patients with breast cancer in low-income and middle-income countries: executive summary of the Breast Health Global Initiative, 2014. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3): e137-e147.
29. Özmen V, Anderson BO. The Challenge of Breast Cancer in Low- and Middle-income Countries—Implementing the Breast Health Global Initiative Guidelines. *US Oncology* 2008, 76-79.
30. Cardoso F, Bese N, Distelhorst SR, Bevilacqua JL, Ginsburg O, Grunberg SM, Gralla RJ, Steyn A, Pagani O, Partridge AH, Knaul FM, Aapro MS, Andersen BL, Thompson B, Gralow JR, Anderson BO. Supportive care during treatment for breast cancer: resource allocations in low- and middleincome countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. *Breast* 2013; 22: 593–605.
31. Ganz PA, Yip CH, Gralow JR, Distelhorst SR, Albain KS, Andersen BL, Bevilacqua JL, de Azambuja E, El Saghir NS, Kaur R, McTiernan A, Partridge AH, Rowland JH, Singh-Carlson S, Vargo MM, Thompson B, Anderson BO. Supportive care after curative treatment for breast cancer (survivorship care):

- resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. *Breast* 2013; 22: 606–15.
32. Morris KT, Pommier RF, Vetto JT. Office-based wire-guided open breast biopsy under local anesthesia is accurate and cost effective. *Am J Surg*. 2000 May;179(5):422-5.
 33. Chaiwun B, Settakorn J, Ya-In C, Wisedmongkol W, Rangdaeng S, Thorner P. Effectiveness of fine-needle aspiration cytology of breast: analysis of 2,375 cases from northern Thailand. *Diagn Cytopathol*. 2002;26(3):201-5.
 34. Pisano ED, Fajardo LL, Caudry DJ, Sneige N, Frable WJ, Berg WA, Tocino I, Schnitt SJ, Connolly JL, Gatsonis CA, McNeil BJ. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. *Radiology*. 2001;219(3):785-92.
 35. Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2012;1(4):533-57.
 36. Sternlicht MD. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res*. 2006;8(1):201.
 37. Onat T, Ertem B. İstanbul kız çocuklarında seksüel gelişme: II. Göğüs gelişimi ve bunun belirme yaşının vücut ölçüleri, kemik yaşı, menarş, göğüs gelişme süresi ve sosyo-ekonomik seviye ile ilişkileri. *Cerr. Tıp Fak. Der*. 1974; 5: 18-35
 38. Russo J, Rivera R, Russo IH. Influence of age and parity on the development of the human breast. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;23(3):211-8.
 39. Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas*. 2004 Sep 24;49(1):2-15.
 40. Nisticò P, Di Modugno F, Spada S, Bissell MJ. $\beta 1$ and $\beta 4$ integrins: from breast development to clinical practice. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):459.
 41. Jindal S, Gao D, Bell P, Albrektsen G, Edgerton SM, Ambrosone CB, Thor AD, Borges VF, Schedin P. Postpartum breast involution reveals regression of secretory lobules mediated by tissue-remodeling. *Breast Cancer Res*. 2014 Mar 28;16(2):R31.
 42. Russo J, Gusterson BA, Rogers AE, Russo IH, Wellings SR, Van Zwieten MJ. Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis. *Lab Invest* 1991;62:1–32.

43. Milanese TR, Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Degnim AC, Vachon CM, Reynolds CA, Thompson RA, Melton LJ 3rd, Goode EL, Visscher DW. Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(22):1600-7.
44. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Shairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1879-86,
45. Coumaré R, Bouten L, Barbier F. Influence of the menstrual cycle on breast skin elasticity. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2015;18:1912-3.
46. John Neylon, Katelyn Hasse, Ke Sheng, Anand P. Santhanam. Modeling and simulation of tumor-influenced high resolution real-time physics-based breast models for model-guided robotic interventions. *Proc. SPIE 9786, Medical Imaging 2016: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling, 97860X* (March 18, 2016).
47. Regnault P. Breast ptosis. Definition and treatment. *Clin Plast Surg.* 1976;3(2):193-203.
48. Kirwan L. A classification and algorithm for treatment of breast ptosis. *Aesthet Surg J.* 2002;22(4):355-63.
49. Brown MH, Somogyi RB. Surgical Strategies in the Correction of the Tuberous Breast. *Clin Plast Surg.* 2015;42(4):531-49.
50. Costagliola M, Atiyeh B, Rampillon F. Tuberous breast: revised classification and a new hypothesis for its development. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37(5):896-903.
51. Quieregatto PR, Hochman B, Ferrara SF, Furtado F, Liebano RE, Sabino Neto M, Ferreira LM. Anthropometry of the breast region: how to measure? *Aesthetic Plast Surg.* 2014;38(2):344-9.
52. Hochman B, Castilho HT, Ferreira LM. Padronização fotográfica e morfométrica na fotogrametria computadorizada do nariz. *Acta Cir Bras [serial online]* 2002;17(4).
53. Westreich M. Anthropomorphic breast measurement: protocol and results in 50 women with aesthetically perfect breasts and clinical application. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(2):468-79.

54. Smith DJ Jr, Palin WE Jr, Katch VL, Bennett JE. Breast volume and anthropomorphic measurements: normal values. *Plast Reconstr Surg.* 1986;78(3):331-5.
55. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al-Ghazal SK, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg.* 2003;90(12):1505-9.
56. Rose M, Manjer J, Ringberg A, Svensson H. Surgical strategy, methods of reconstruction, surgical margins and postoperative complications in oncoplastic breast surgery. *Eur J Plast Surg.* 2014;37:205-214.
57. Clough KB, Ihrai T, Oden S, Kaufman G, Massey E, Nos C. Oncoplastic surgery for breast cancer based on tumour location and a quadrant-per-quadrant atlas. *Br J Surg.* 2012;99(10):1389-95.
58. Clough KB, Oden S, Ihrai T, Massey E, Nos C, Sarfati I. Level 2 oncoplastic surgery for lower inner quadrant breast cancers: the LIQ-V mammoplasty. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(12):3847-54.
59. Tezel E, Numanoglu A. Practical do-it-yourself device for accurate volume measurement of breast. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(3):1019-23.
60. Kovacs L, Eder M, Hollweck R, Zimmermann A, Settles M, Schneider A, Endlich M, Mueller A, Schwenzer-Zimmerer K, Papadopulos NA, Biemer E. Comparison between breast volume measurement using 3D surface imaging and classical techniques. *Breast.* 2007;16(2):137-45.
61. Brown RW, Cheng YC, Kurtay M. A formula for surgical modifications of the breast. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106(6):1342-5.
62. Henseler H, Smith J, Bowman A, Khambay BS, Ju X, Ayoub A, Ray AK. Investigation into variation and errors of a three-dimensional breast imaging system using multiple stereo cameras. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(12):e332-7.
63. Osman NM, Botros SM, Ghany AF, Farid AM. Contralateral breast volume measurement during chest CT for postmastectomy breast reconstruction. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2015;10(2):141-7.
64. Probst H, Choppin SB, Wheat JS, Harrison M, Goyal A. The development of a low cost 3D surface imaging system to measure breast volume: Defining minimum standards using an adapted Delphi consensus study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(12):1770-2.

65. Rose M, Manjer J, Ringberg A, Svensson H. Surgical strategy, methods of reconstruction, surgical margins and postoperative complications in oncoplastic breast surgery. *Eur J Plast Surg.* 2014;37:205-214.
66. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, Saffer E, Wickerham DL, Lerner H, Glass A, Shibata H, Deckers P, Ketcham A, Oishi R, Russell I. Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy With or Without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 312:665-673, 1985.
67. Fisher B, Redmond C, Brown A, Fisher ER, Wolmark N, Bowman D, Plotkin D, Wolter J, Bornstein R, Legault-Poisson S, Saffer EA. Adjuvant Chemotherapy With and Without Tamoxifen in the Treatment of Primary Breast Cancer: 5-Year Results from the NSABP Trial. *Journal of Clinical Oncology* 4:459-471, 1986.
68. Cecchini RS, Costantino JP, Cauley JA, Cronin WM, Wickerham DL, Bandos H, Weissfeld JL, Wolmark N. Baseline Mammographic Breast Density and the Risk of Invasive Breast Cancer in Postmenopausal Women Participating in the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR). *Cancer Prev Res (Phila).* 2012; 5(11):1321-29.
69. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, Martino S, Mamounas EP, Kaufman PA, Wolmark N. Four-Year Follow-up of Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3366-73.
70. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Wickerham DL, Wolmark N. Comparison of the Prognostic and Predictive Utilities of the 21-Gene Recurrence Score Assay and Adjuvant! for Women with Node-Negative, ER-Positive Breast Cancer: Results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):133-42.
71. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, Saffer E, Wickerham L, Lerner H, Glass A, Shibata H, Deckers P, Ketcham A, Oishi R, Russell I. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy

- with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665-673
72. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E, Deutsch M, Caplan R, Pilch Y, Glass A, Shibata H, Lerner H, Terz J, Sidorovich L. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-828[Erratum, *N Engl J Med* 1994;330:1467.]
 73. 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* 1995;333:1456-1461
 74. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
 75. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
 76. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985;56(5):979-90.
 77. Holmberg L, Tabár L, Gad A. Screening for breast cancer in Sweden. II. Treatment; past and future. In: FeigAS, McLellandR, eds. *Breast Carcinoma: Current Diagnosis and Treatment*. New York: Masson Publishers, 1983; 627-631.
 78. Wolmark N, Fisher B. Surgery in the primary treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1981; 1: 339-348.
 79. Radiotherapy and adjuvant CTX/5-FU-MTX following radical or limited surgery for breast carcinoma, Nr. 1.0087. In: *Compilation of Experimental Cancer Therapy Protocol Summaries: Cancer Research Data Bank*, ed. 7, 1983.

80. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6–11.
81. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer*. 1995;75(6):1310-9.
82. Fisher ER, Land SR, Saad RS, Fisher B, Wickerham DL, Wang M, Costantino JP, Wolmark N. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(1):86-91.
83. Kanumuri P, Hayse B, Killelea BK, Chagpar AB, Horowitz NR, Lannin DR. Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2475-82.
84. Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology* 2000;214(1):59-66.
85. Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, Kühn T, Kümmel S, Rezai M, Loibl S, von Minckwitz G. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1118-27.
86. Silverstein MJ, Savalia N, Khan S, Ryan J. Extreme oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy. *Breast J*. 2015 Jan-Feb;21(1):52-9.
87. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):412-9.
88. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavrakis K, Li F, Yao X, Bossuyt V, Harigopal M, Lannin DR, Pusztai L, Horowitz NR. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 ;373(6):503-10.

89. Chagpar AB; Trial investigators. Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2187-8.
90. De Lorenzi F, Loschi P, Bagnardi V, Rotmensz N, Hubner G, Mazzarol G, Orecchia R, Galimberti V, Veronesi P, Colleoni MA, Toesca A, Peradze N, Mario R. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery for Tumors Larger than 2 Centimeters: Is it Oncologically Safe? A Matched-Cohort Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Feb 2. [Epub ahead of print]
91. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, Paiar F, Scotti V, De Luca Cardillo C, Bastiani P, Orzalesi L, Casella D, Sanchez L, Nori J, Fambrini M, Bianchi S. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):451-63.
92. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, Julian TB, Marks LB, Todor DA, Vicini FA, Whelan TJ, White J, Wo JY, Harris JR. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):987-1001.
93. Massa M, Meszaros P, Baldelli I, Bisso N, Franchelli S. Aesthetic evaluation in oncoplastic and conservative breast surgery: a comparative analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(3):e339.
94. Petit JY, De Lorenzi F, Rietjens M, Intra M, Martella S, Garusi C, Rey PC, Matthes AG. Technical tricks to improve the cosmetic results of breast-conserving treatment. *Breast*. 2007;16(1):13-6.
95. Yang JD, Bae SG, Chung HY, Cho BC, Park HY, Jung JH. The usefulness of oncoplastic volume displacement techniques in the superiorly located breast cancers for Korean patients with small to moderate-sized breasts. *Ann Plast Surg*. 2011;67(5):474-80.
96. Stevenson J, Macmillan RD, Downey S, Renshaw L, Dixon JM. Factors affecting cosmesis after breast conserving surgery. *Eur J Cancer* 2001; 37: S31
97. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al-Ghazal SK, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg*. 2003;90(12):1505-9.

98. Carstensen L, Bigaard J. Management of central breast tumours with immediate reconstruction of the nipple-areola complex; a suggested guide. *Breast*. 2015;24(1):38-45.
99. Franceschini G, Terribile D, Magno S, Fabbri C, Accetta C, Di Leone A, Moschella F, Barbarino R, Scaldaferrì A, Darchi S, Carvelli ME, Bove S, Masetti R. Update on oncoplastic breast surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(11):1530-40.
100. Emiroğlu M, Sert İ, İnal A. Meme Kanseri Tedavisinde Onkoplastik Meme Cerrahisinin Yeri. *J Breast Health* 2015; 11: 1-9
101. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*. 2003;237(1):26-34.
102. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol*. 2005;6(3):145-57.
103. Holmes DR, Schooler W, Smith R. Oncoplastic approaches to breast conservation. *Int J Breast Cancer*. 2011;2011:303879.
104. Alexandre Mendonça Munhoz. Periareolar Techniques. Chapter Oncoplastic and Reconstructive Breast Surgery pp 127-138 Date: 13 February 2013
105. Benelli L. A new periareolar mammoplasty: the "round block" technique. *Aesthetic Plast Surg*. 1990;14(2):93-100.
106. Masetti R, Di Leone A, Franceschini G, Magno S, Terribile D, Fabbri MC, Chiesa F. Oncoplastic techniques in the conservative surgical treatment of breast cancer: an overview. *Breast J*. 2006 Sep-Oct;12(5):S174-80.
107. Zaha H, Onomura M, Unesoko M. A new scarless oncoplastic breast-conserving surgery: modified round block technique. *Breast*. 2013;22(6):1184-8.
108. B.O. Anderson, R. Masetti, M.J. Silverstein. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol* 2005;6(3):145–157.
109. Rutgers EJ. Guidelines to assure quality in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Aug;31(6):568-76.
110. Pezzi CM, Kukora JS, Audet IM, Herbert SH, Horvick D, Richter MP. Breast conservation surgery using nipple-areolar resection for central breast cancers. *Arch Surg*. 2004;139(1):32-7;

111. Galimberti V, Zurrada S, Zanini V, Callegari M, Veronesi P, Catania S, Luini A, Greco M, Grisotti A. Central small size breast cancer: how to overcome the problem of nipple and areola involvement. *Eur J Cancer* 1993; 29:1093-1096.
112. Della Rovere GQ, Pillarisetti RR, Bonomi R, Benson J. Oncoplastic surgery for retro areolar breast cancer - a technical modification of the Grisotti flap. *Indian J Surg.* 2007;69(4):160-2.
113. Kristine E. Calhoun, Benjamin O. Anderson. Chapter Oncoplastic and Reconstructive Breast Surgery Oncoplastic Surgery: Central Quadrant Techniques pp 117-126 Date: 13 February 2013.
114. Mcculley SJ, Macmillan RD. Planning and use of therapeutic mammoplasty-- Nottingham approach. *Br J Plast Surg.* 2005;58(7):889-901.
115. Rose M, Manjer J, Ringberg A, Svensson H. Surgical strategy, methods of reconstruction, surgical margins and postoperative complications in oncoplastic breast surgery. *Eur J Plast Surg.* 2014;37:205-214.
116. Leff DR, Vashisht R, Yongue G, Keshtgar M, Yang GZ, Darzi A. Endoscopic breast surgery: where are we now and what might the future hold for video-assisted breast surgery? *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(3):607-25.
117. Ballard TN, Momoh AO. Advances in breast reconstruction of mastectomy and lumpectomy defects. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(3):525-48.
118. Ellsworth WA, Rizvi M, Lypka M, Bass BL, Friedman JD. Breast Implant Salvage with the Use of Acellular Dermal Matrix following Partial Mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(4):189e-190e.
119. Tansini I. Nuovo processo per l'amputazione della mammaella per cancre. *Reforma Med.* 1896;12:3-5.
120. Fernando Hernanz, Sonia Sánchez, María Pérez Cerdeira, Carlos Redondo Figuero. Long-term results of breast conservation and immediate volume replacement with myocutaneous latissimus dorsi flap. *World J Surg Oncol.* 2011; 9: 159.
121. Koichi Tomita, Kenji Yano, Akimitsu Nishibayashi, Megumi Fukai, Miwako Miyasaka, Ko Hosokawa. The Role of Latissimus Dorsi Myocutaneous Flaps in Secondary Breast Reconstruction After Breast-Conserving Surgery. *Eplasty.* 2013; 13: e28.

122. Chae Eun Yang, Tai Suk Roh, In Sik Yun, Young Seok Kim, Dae Hyun Lew. Immediate Partial Breast Reconstruction with Endoscopic Latissimus Dorsi Muscle Flap Harvest. *Arch Plast Surg.* 2014; 41(5): 513–519.
123. Raja MA, Straker VF, Rainsbury RM. Extending the role of breast-conserving surgery by immediate volume replacement. *Br J Surg.* 1997;84(1):101-5.
124. Zaha H, Inamine S. Laparoscopically harvested omental flap: results for 96 patients. *Surg Endosc.* 2010;24(1):103-7.
125. McCulley SJ, Macmillan RD, Rasheed T. Transverse Upper Gracilis (TUG) flap for volume replacement in breast conserving surgery for medial breast tumours in small to medium sized breasts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 ;64(8):1056-60.
126. Santos G, Urban C, Edelweiss MI, Zucca-Matthes G, de Oliveira VM, Arana GH, Iera M, Rietjens M, de Lima RS, Spautz C, Kuroda F, Anselmi K, Capp E. Long-Term Comparison of Aesthetical Outcomes After Oncoplastic Surgery and Lumpectomy in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(8):2500-8.
127. Huemer GM, Schrenk P, Moser F, Wagner E, Wayand W. Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(2):390-8.
128. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed by Irradiation. *New England Journal of Medicine* 2002;347(8):567-575
129. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:257-61.
130. Jimmy Efird. Blocked Randomization with Randomly Selected Block Sizes. *Int J Environ Res Public Health.* 2011; 8(1): 15–20.
131. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, Stanczyk FZ, Stephenson HE Jr, Falk RT, Miller R, Schatzkin A, Allen DS, Fentiman IS, Key TJ, Wang DY, Dowsett M, Thomas HV, Hankinson SE, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Berrino F, Muti P, Micheli A, Krogh V, Sieri S, Pala V, Venturelli E, Secreto G, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K, Land CE, Cauley JA, Kuller LH, Cummings SR, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Comstock GW,

- Gordon GB, Miller SR, Longcope C; Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(16):1218-26.
132. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000;152(6):514-27.
 133. Fisher ER, Land SR, Saad RS, Fisher B, Wickerham DL, Wang M, Costantino JP, Wolmark N. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(1):86-91.
 134. Monica Morrow, Luz Venta, Tamy Stinson, Charles Bennett. Prospective Comparison of Stereotactic Core Biopsy and Surgical Excision as Diagnostic Procedures for Breast Cancer Patients. *Ann Surg.* 2001; 233(4): 537–541.
 135. Elisabeth Arrojo, Alvaro Martinez, Michael Ghilezan, James Fontanesi, Frank Vicini. (P031) effects of oncoplastic surgery on delivery of standard adjuvant radiotherapy. *Oncology (Williston Park).* 2015 Apr 21;29(4 Suppl 1). pii: 205171.
 136. Weber WP, Zanetti R, Langer I, et al. Mammotome: Less invasive than ABBI with similar accuracy for early breast cancer detection. *World J Surg* 2005;29(4):495-499.
 137. Chun K, Velanovich V. Patient-perceived cosmesis and satisfaction after breast biopsy: comparison of stereotactic incisional, excisional, and wire-localized biopsy techniques. *Surgery.* 2002;131(5):497-501.
 138. Mallucci P, Branford OA. Concepts in aesthetic breast dimensions: analysis of the ideal breast. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(1):8-16.
 139. Grisotti A, Calanbrese C. Conservative treatment of breast cancer: reconstructive problem. In: Spear SL, Willy SC, Robb GL, et al. eds. *Surgery of the breast. principles and art.* 2nd ed. Phila Gland Surg. 2015;4(3):263-9.
 140. Zaha H. Oncoplastic volume replacement technique for the upper inner quadrant using the omental flap. *Gland Surg.* 2015;4(3):263-9.
 141. Acea Nebril B, Cereijo Garea C, García Novoa A. Cosmetic sequelae after oncoplastic surgery of the breast. Classification and factors for prevention. *Cir Esp.* 2015;93(2):75-83.