

T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MEMENİN BENİGN VE MALİGN LEZYONLARINDA CA 15-3' ÜN KLİNİK
YARARLILIĞI

Hazırlayan
Dr. Abdullah ATLIHAN

Danışman
Doç. Dr. Hamit Sinan HATİPOĞLU

Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Bitirme Tezi

Eylül 2018
ADYAMAN

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Yapılan bu çalışmadaki bütün verilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmayı ve sonuçlarını tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Arş. Gör. Dr. Abdullah ATLIHAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan ilgi, alaka ve anlayışını bir an olsun eksik etmeyen, desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, benim için yaptıklarıyla hayatım boyunca bende çok ayrı yeri olacak, çok kıymetli danışman hocam Sn. Doç. Dr. Hamit Sinan Hatipoğlu' na;

Bilgi ve tecrübelerini hoşgörüyü aktaran, desteklerini her zaman hissettiğim, katkılarını esirgemeyen çok değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Elmir Bayramoğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Göksu' ya;

Beş yıllık cerrahi eğitimimde birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum, zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, birçok sıkıntılı durumdan güzellikler çıkardığımız, birbirimizi ailelerimizden fazla gördüğümüz değerli asistan arkadaşlarıma;

Birbirimize saygı, sevgi ve yardımlarımızı hiçbir zaman esirgemediğimiz çalıştığım bütün hemşire hanımlar, sağlık memurları ve yardımcı sağlık personellerine;

Çok kıymetli çalışma arkadaşlarım Veysi İzci ve Mustafa Fırat'a;

Ayrıca tüm hayatım boyunca hep yanımda olan, destek veren ve yaptıkları fedakarlıklarla bugünlere gelmemi sağlayan biricik anneme, fedakar babama, çok kıymetli aileme ve çalışmalarım boyunca hep yanımda olan neşe kaynağım, motivasyonum olan Sakine Sağnak ' a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
1.1. GEREÇ VE YÖNTEM.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MEME.....	3
2.1.1. Meme Yapısı	3
2.1.2. Meme Anatomisi.....	4
2.1.3. Memenin Embriyolojisi	5
2.1.4. Meme Fizyolojisi	6
2.1.5. BENİGN MEME HASTALIKLARI	8
2.1.5.1. Fibrokistik Hastalık.....	8
2.1.5.2. Fibroadenom.....	9
2.1.5.3. Juvenil Fibroadenom.....	9
2.1.5.4. Sistosarkoma Filloides.....	9
2.1.5.5. İntraduktal Papillom.....	10
2.1.5.6. Lipom.....	10
2.1.5.7. Fibroadenolipom (Hamartoma)	11
2.1.5.8. Memenin Yağ Nekrozu	11
2.1.5.9. Hematom.....	11
2.1.5.10. Mastit ve Apse.....	11
2.1.5.11. Adenozis.....	12
2.1.5.12. Galaktosel.....	12
2.1.5.13. Fibrom ve Leiomyoma.....	13
2.1.5.14. Duktal Ektazi (Plazma Hücreli Mastit).....	13
2.1.5.15. Hemanjiyom.....	13
2.1.5.16. Radyal Skar ve kompleks sklerozan lezyonlar(Benign Sklerozan Duktal Lezyon).....	13
2.1.5.17. Fokal Meme Fibrozisi.....	14
2.1.5.18. Lenfatik Filariasis.....	14
2.2. MEME KANSERİ	14
2.2.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi	14

2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	15
2.2.2.1. Yaş	16
2.2.2.2. Kişisel Meme Kanseri Hikayesi	16
2.2.2.3. Fertil Çağ Süresi	16
2.2.2.4. Ailesel Meme Kanseri Öyküsü.....	16
2.2.2.5. Daha Önce Meme Biyopsisi Yapılmış Olması.....	16
2.2.2.6. Doğurganlık Hikayesi.....	17
2.2.2.7. Sosyo-Ekonomik Seviyenin Yüksekliği.....	17
2.2.2.8. Östrojen Alınması ve Doğum Kontrol Hapı Kullanılması.....	17
2.2.2.9. Doğum Kontrol Hapı Kullanılması.....	17
2.2.2.10. Alkol Kullanılması.....	17
2.2.2.11. Sigara Kullanılması.....	18
2.2.2.12. Şişmanlık ve Yağlı Beslenme.....	18
2.2.3. Meme Kanseri Belirtileri	18
2.2.4. Meme Kanseri Patolojisi.....	19
2.2.4.1. Lobuler Karsinoma İn Situ.....	20
2.2.4.2. Duktal Karsinoma İn Situ.....	20
2.2.4.3. İnvaziv Duktal Karsinom.....	20
2.2.4.4. Medullar Karsinoma.....	20
2.2.5. Meme Kanseri Tanımlanması ve Meme Kanseri Erken Tanı	20
2.2.6. Meme Kanseri Tarama Yöntemleri.....	24
2.2.6.1. Kendi Kendine Meme Muayenesi Yapılması	25
2.2.6.2. Klinik Meme Muayenesi Yapılması	28
2.2.6.3. Mamografi Çektirilmesi.....	29
2.2.7. Meme Kanseri Evreleme	31
2.3. MEME KANSERİ TEDAVİSİ.....	34
2.3.1. Lokal Tedavi	34
2.3.1.1. Cerrahi Tedavi.....	35
2.3.1.1.1. Mastektomi.....	35
2.3.1.1.2. Meme Koruyucu Cerrahi.....	38
2.3.1.1.3. Onkoplastik Cerrahi.....	39
2.3.1.2. Radyoterapi	39
2.3.2. Meme Kanseri Sistemik Tedavi	41
2.3.2.1. Kemoterapi.....	41
2.3.2.1.1. Kemoterapinin Verilme Şekilleri	42
2.3.2.1.2. Kanser Kemoterapisi İlaçları ve Özellikleri.....	43
2.3.2.1.3. Kemoterapinin Potansiyel Yan Etkileri.....	52

2.3.2.2. Endokrin Tedavi.....	53
2.3.2.2.1. Selektif östrojen modölatörleri.....	55
2.3.2.2.2. Aromataz inhibitörleri.....	59
2.3.2.2.3. Antiandrojenler	61
3. BULGULAR	62
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	71
KAYNAKLAR	75



TABLO LİSTESİ

Tablo 10.1	USG Sonuçlarına göre kitlelerin tipleri.....	62
Tablo 10.2	15-3'ün kadranlara göre pozitif görülme sıklığı.....	63
Tablo 10.3	Kadranlara Göre Dağılım.....	63
Tablo 10.4	Reaktif Lenf Nodlarının Dağılımı.....	64
Tablo 10.5	Aksiler Lenf Nodları Dağılımı.....	64
Tablo 10.6	Taraflara Göre Dağılım.....	64
Tablo 10.7	CA 15-3'ün taraflara göre görülme sıklığı.....	65
Tablo 10.8	CA 15-3'ün genel görülme sıklığı.....	65
Tablo 10.9	CA 15-3'ün kitlelerde görülme sıklığı.....	66
Tablo 10.10	CA 15-3 ile hastalıkların ilişkisi.....	66
Tablo 10.11	CA 15-3'ün kadranlara göre pozitifliği.....	67
Tablo 10.12	Boyut-Taraf ilişkisi.....	67
Tablo 10.13	Boyut-Kadran ilişkisi.....	68
Tablo 10.14	Boyut-Pozitif Lenf Nodu ilişkisi.....	68
Tablo 10.15	Boyut-Aksiller Tutulum ilişkisi.....	68
Tablo 10.16	Boyut-Meme Hastalıkları ilişkisi.....	69
Tablo 10.17	Boyut-CA 15-3 ilişkisi.....	69
Tablo 10.18	Boyut-CA 15-3 ilişkisinin grafiği.....	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 9.1. Meme Anatomisi	4
Şekil 9.2. Meme Anatomisi.....	5
Şekil 9.3. Memenin Aksiler Lenf Nodları.....	22
Şekil 9.4. Memenin biyopsi iğneleri.....	23
Şekil 9.5. Kendi Kendine Meme Muayenesi.....	26
Şekil 9.6. Kendi Kendine Meme Muayenesi.....	27
Şekil 9.7. Mamografide Kitle.....	29
Şekil 9.8. Erken evre meme kanseri (DCIS).....	32
Şekil 9.9. Memenin Lenf Nodları.....	35
Şekil 9.10. Memenin Basit Eksizyonu.....	36
Şekil 9.11. Sentinel Lenf Bezi Eksizyonu.....	37
Şekil 9.12. Meme eksizyonu tipleri.....	38
Şekil 9.13. Lumpektomi ve Parsiyel Mastektomi.....	39
Şekil 9.14. Kadınlarda en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları.....	71
Şekil 9.15. Memedeki kitlelerin sayısal ve oransal olarak kadranlara göre dağılımı.....	73

KISALTMALAR

LCIS	Lobular karsinoma in situ
DCIS	Duktal karsinoma in situ
AKD	Amerikan Kanser Derneği
HRT	Hormon replasman tedavisi
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results Program
HDL	High-density lipoprotein
ER	Östrojen
İDK	İnvaziv duktal karsinom
İLK	İnvaziv lobuler karsinom
KKMM	Kendi kendine meme muayenesi
KMM	Klinik meme muayenesi
SB	Sağlık Bakanlığı
SERM	Selektif östrojen reseptörleri
LH	Lüteinleştirici hormon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
CMF tedavisi	Cyclophosphamide + Methotrexate + Fluorouracil
CAF tedavisi	Cyclophosphamide + Fluorouracil.+Doksorubisin
AC tedavisi	Cyclophosphamide + Doksorubisin
ADK	Alt Dış Kadran
AİK	Alt İç Kadran
ÜİK	Üst İç Kadran
ÜDK	Üst Dış Kadran
RA	Retroareola

MEMENİN BENİĞN VE MALİĞN LEZYONLARINDA CA 15-3' ÜN KLİNİK**YARARLILIĞI****Abdullah ATLIHAN****Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi****Uzmanlık Tezi, Eylül 2018****Danışman: Doç. Dr. Hamit Sinan HATİPOĞLU****1.GİRİŞ**

Dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen malign tümör, meme kanseri olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık olarak %30'unu oluşturmaktadır. Meme kanseri; akciğer kanserinden sonra, dünyada görülme sıklığı en yüksek olan kanser türü olup erkeklerde de görülmekle beraber, kadın vakaları erkek vakalarından 100 kat fazladır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeniyle oluşmakta olup; akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırayı almaktadır (1, 2).

Meme kanseri, meme dokusunu oluşturan hücrelerde başlayan kanser türü olup memedeki süt bezlerinden veya bezlerde üretilen sütü meme başına taşıyan kanalları oluşturan hücrelerden köken alır. Histolojik olarak ise in situ ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İn situ karsinomda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, İnvaziv (infiltratif) karsinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon gösterir.

Erken tanı konulduğunda ve uygun tedavi planıyla bu hastalıktan tamamen kurtulmak mümkün olabilir. Meme kanserinin bugün bilinen en etkin tedavisi tümörün ve tümörden kopan hücrelerin yayıldığı lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bununla birlikte kanser hücrelerini öldürmek veya çoğalmalarını engellemek için yüksek enerjili x-ışınları veya diğer türde radyasyonun kullanıldığı bir kanser tedavisi türü olan radyoterapi ile antikanser ilaçlarının kullanılarak tümörlerin büyümesinin önlenmesi ya da kontrol altına alınmasını sağlayan kemoterapi kullanılan tedavi türleridir. Meme kanseri başta olmak üzere bazı kanserlerin gelişiminde hormonların önemli rolü vardır. Meme kanseri gelişiminde başlıca etkili olan hormonlar östrojen ve progesterondur. Meme kanseri tedavisinde en yeni tedavi biçimi endokrin tedavidir.

Özellikle son 20 yılda gelişen teknolojik yöntemlerin ışığında, meme kanserinin öncelikle tanısında ve bunu izleyerek tedavisinde yaşanan bilgi değişiklikleri ve ilerlemeler; hastaların sağkalımlarına, hastalıksız yaşama sürelerine önemli katkılarda bulunmuşlardır. Tedavi modalitelerinin artması, özellikle de meme kanserinin tanısından itibaren sistemik bir hastalık olarak algılanmaya başlanması ile “neo-adjuvan” ve “adjuvan sistemik” tedaviler gündeme girmiş ve bu

tedavilerin hangi hastalara uygulanacağı sorusunu da beraberlerinde getirmişlerdir. Böylece hastalar evrelendirilmeye başlanmış, sağkalımla ilgili prognostik faktörler bulunmuş, bunların klinik gözlem ve tedavilere yansımaları sağlanmıştır.

Günümüzde dünya sağlık örgütü tarafından meme kanseri için oluşturulan tarama, tanı ve takip protokolleri içinde en önemli yeri klinik ve kendi kendine meme muayenesi oluşturmaktadır. Tanısal açıdan meme dokusu; muayene ederken göz ve elle ulaşılması en kolay organlardan biri olduğundan bu organda ortaya çıkan patolojik değişiklikler ilk çağlardan beri insanların ve hekimlerin dikkatini çekmiş dolayısıyla da önemli gözlemlerin yapılmasını sağlamıştır.

Meme kanserinin gerek hastanın gerekse yakınlarının sağlığı üzerinde fiziksel, sosyal ve ruhsal etkilerinin bulunması ve ilerleyen evrelerinde tedavi edilme şansının azalması; hastalığın erken evrede teşhis edilmesi için, memede görülen olası belirtilerin dikkate alınmasını ve herhangi bir şikayetle karşılaşıldığında zaman kaybedilmeden hekime başvurulmasını gerekli kılmaktadır. Meme kanserinin insan hayatı açısından taşıdığı riskler göz önüne alındığında; kendi kendine meme muayenesi yapılmasının, klinik meme muayenesi yapılmasının, mamografi çektirilmesinin ve gerekli görüldüğü hallerde de ultrasonografi ile manyetik rezonans gibi ilave tarama yöntemlerinin kullanılmasının önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Ancak bir başka karşılaştığımız problemse, erken dönemde metastaz bulunan hastaların çoğunluğunun asemptomatik olması ve görüntüleme yöntemlerinin bu dönemde yalancı negatif sonuçlar verebilmesi, bazı biyokimyasal belirleyicilerin önemini gündeme getirmektedir. (2) Meme kanserinin erken dönemde teşhis edilmesinde büyük önem taşıyan bu yöntemlerin uygun bir şekilde kullanımının, meme kanserinin tedavi olanağını yükseltmekle birlikte, bu hastalığa bağlı olarak görülen ölümlerin azaltılmasında da etkili olacağı düşünülmektedir.

Meme kanseriyle ilgili çok çeşitli biyokimyasal ve klinik çalışmalar mevcut olup son yıllarda bu çalışmaların kliniğe yansımaları da olmaktadır. Bu tez çalışmamda, Karbonhidrat Antijen (CA 15-3) ‘ün, semptomatik meme ağrısı olan hastalarda, meme kanserinin tanısında, tedavisinde ve takibindeki klinik yararlanımını inceleyeceğiz.

1.1 GEREÇ VE YÖNTEM

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurul başkanlığının 21.03.2017 tarih 2017/2-16 karar sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olan bu çalışmanın planlanması yapıldı. Benign ve malign meme hastalıklarının tanı ve tedavisi amacıyla, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ‘Cerrahi’ ve ‘Dahili’ branşlardaki polikliniklere

başvuran hastalardan istenen Karbonhidrat Antijen (CA 15-3) sonuçları mevcut hasta muayene kayıtları ve tetkikleri ile birlikte retrospektif olarak değerlendirildi.

Polikliniklere başvuran 990 hasta randomize olarak seçildi. Hastaların yaş aralıkları 17-89 arasında değişmekle beraber; sadece kadın hastalar değil, aynı zamanda erkek hastalar da çalışmaya dahil edildi. Meme muayene bilgileri ve radyolojik inceleme kayıtları olmayan hastalar çalışma dışına alındı.

Tüm hastaların demografik özellikleri kaydedildi. CA 15-3 analizi elektrokemilüminesans immünassay yöntemi kullanılarak yapıldı. CA 15-3 için laboratuvar normal değerleri 0-25 U/ml olarak alındı.

İstatistik çalışmaları için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik bölümünde independent t testi, One way ANOVA, Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve R²(R KARE) testi uygulanarak yapıldı.

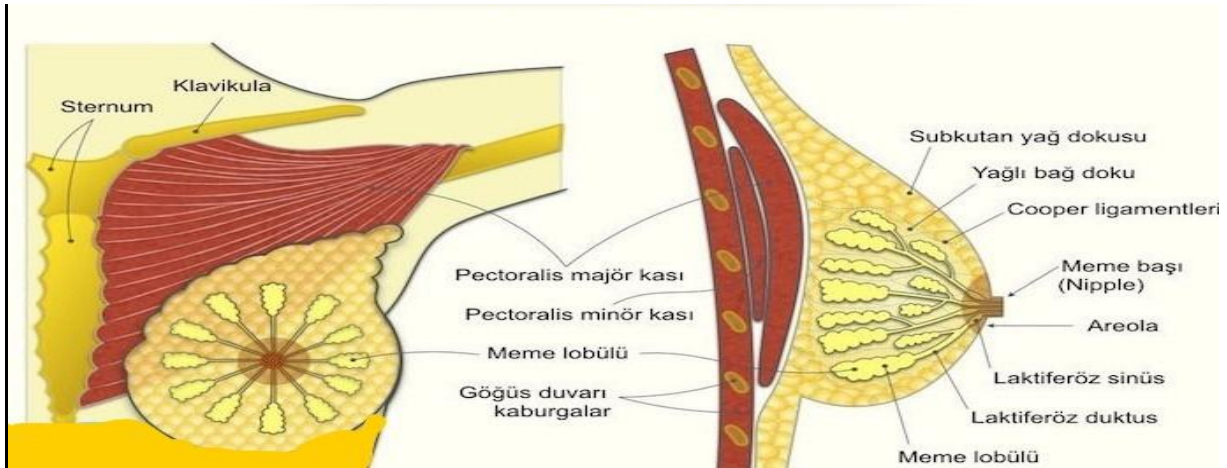
2.GENEL BİLGİLER

2.1.MEME

2.1.1. Meme Yapısı

Her bir meme yaklaşık 20 adet lobdan oluşur ve bunların her biri de birkaç lobülünden meydana gelir. Erişkin bir kadında meme, sternumun medial ve lateralinde olmak üzere, 2-3. ve 6-7. kostalar arasında yer alır. Meme; pektoralis major ve pektoralis minör kasları üzerinde seyredip serratus ile external oblik kas da etrafını sarar. Önde yüzeysel fasya, arkasında derin fasya bulunur. Meme derisinden derin fasyaya doğru cooper ligamentleri uzanır. Bunlar memeyi baştan sona saran asıcı bağlardır, memeyi yerine tespit ederler. Kanserin ilk belirtilerinde ve yayılım sürecinde extra önem arzederler.

Lobüller (süt bezleri) ve Duktuslardan (süt kanalları) oluşan meme dokusunda, bu iki yapı arasındaki boşluğu bağ ve yağ dokusu doldurmaktadır (3). Süt salgılayan kısım olan lobüller, ductuslar ile memenin tam ortasında bulunan areola denilen koyu renkli pigmentlerce yoğun olan bölgede, meme başına açılırlar.



Şekil 9.1. Meme Anatomisi (Simmons RM, Rubin E. Pisch J (1996) *Breast Cancer, Cancer Surgery* (Derleyen Harvey JC, Beattle EJ), s.525-561, W. B. Saunders Company. NY USA).

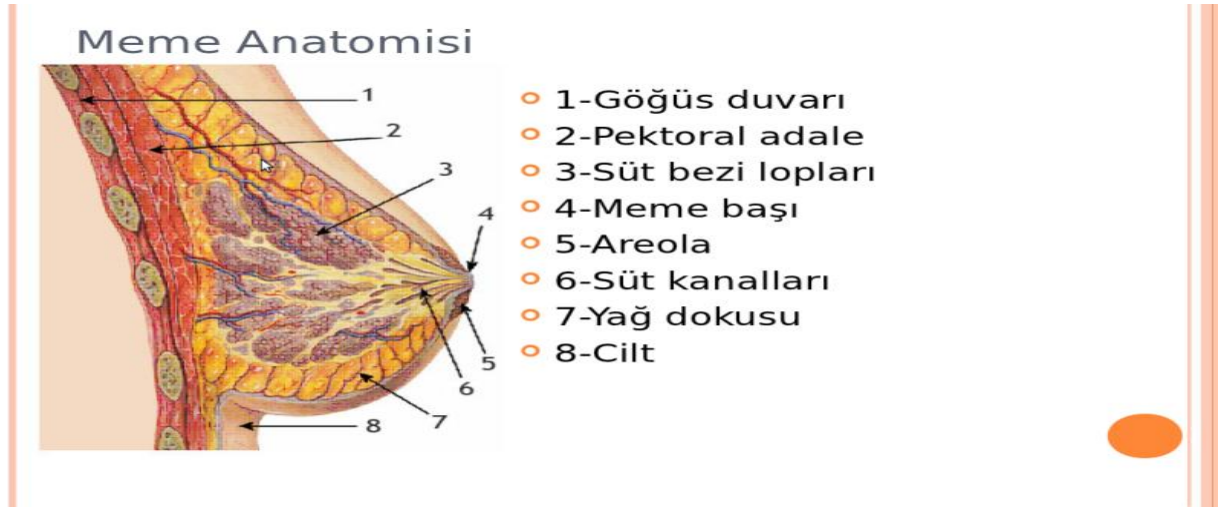
Areola kompleksi pigmentlidir, ergenlikte koyu ve kabarık bir hal alır. Gebelikte areola genişleyerek pigmentasyonda artar. Epitelinde küçük tüyler, yağ ve ter bezleri ile aksesuar meme bezleri (montgomery tüberkülleri) bulunur (3). Çeşitli duysal uyarılar meme başının dikleşmesine yol açar. Burdaki papillerde sayısız duysal sinir ucu ve Meisner korpüskülleri bulunur.

Meme hacimsel olarak en fazla üst dış kadranda bulunur. Bu durum, tümörlerin bu bölümde daha fazla oluşmasına neden olur. Gebelik ve laktasyon sırasında östrojen, progesteron ve prolaktinin etkisi ile memeler büyür (3,5).

2.1.2. MEME ANATOMİSİ

Meme glandının boyutları kişiden kişiye değişiklik gösterir. Laktasyon döneminde olmayan ortalama bir meme 150-225 gr ağırlığındadır. Laktasyon dönemindeki bir memenin ağırlığı ise 500 gr'ı geçebilir. Matur kadın memesi, superiorda ikinci ya da üçüncü kaburgalar seviyesinden, inferiorda altıncı ya da yedinci kaburgalar seviyesindeki kıvrıma kadar uzanır. Lateral tarafında, mid-aksiller çizgi, medial kısmında ise sternumun lateral sınırı yer alır.

Memenin aksilladaki kuyruğu "Spence" diye isimlendirilir. Aksiller kuyruk anterior aksillaya dek uzanır. Memenin üst yarımı, özellikle de üst dış kadranı diğer kadrnlara göre daha fazla glanduler doku içerir (7).



Şekil 9.2 Meme Anatomisi ([turkcerrahi/makaleler/meme/meme-anatomisi](#))

Erişkin bir kadında memeler koni şeklindedir. Memelerin şekil ve büyüklükleri, içerdikleri yağ dokusunun miktarına bağlı olarak farklılık gösterir (9). Her iki meme arasında asimetri çok sık görülür. Altta yatan endokrin bir anomali olmamakla birlikte etyolojide tümör muhakkak ekarte edilmelidir. Menstrual siklus öncesinde kadınların çoğunun meme büyüklüğünde, yoğunluğunda ve nodüleritesinde bir artış saptanır. Bunun en önemli sebebi meme dokusundaki sıvı birikimidir. Toplam meme hacmi siklusun 1. ve 2. Haftaları arasında en düşük düzeydedir (10).

Memenin çapı ortalama 10-13 cm ve merkezinde maksimum kalınlığı yaklaşık 4-7 cm'dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 200 gr civarında, laktasyonda ise yaklaşık 500 gr kadardır (10).

2.1.3. Memenin Embriyolojisi

Embriyonel hayatın 5-6. haftasında aksilladan inguinal bölgeye doğru ektodermal bir kalınlaşma oluşur. Süt çizgisi diye adlandırılan bu yapının üstte kalan kısmı asıl memenin ilk yapısını oluştururken, altta kalan daha büyük kısmıysa atrofiye uğrar. Bu esnada epitelyal tomurcuklar da gelişmeye başlar. Gebelikte plasentaya ait seks hormonları son trimestrda fetal dolaşıma girer, bu sayede buraya epitelyal dokuların yerleşmesini sağlar (11). Bunlar memenin ana duktal sistemini oluşturur. İlerleyen dönemlerde bu yapıların da dallanması sonucu duktus ve asiniler oluşur. Parenkimin farklılaşması gebeliğin 32. ile 40. haftasında lobüler ve alveoler yapıların gelişmesiyle oluşur. Meme glandı kitlesinde bir artış olurken, meme başı-areola kompleksi gelişir ve pigmente hale gelir.

Kolostrum denen salgı, yeni doğanda meme dokusunun uyarılmasıyla oluşur ve bu salgı meme başının sıkılmasıyla ilk 1 haftaya kadar gelebilir. Bu salgı plasentadan geçen annenin hormonlarına yanıt olarak meydana gelir ki; plasental hormonların inaktive olmasıyla memenin involüsyonu sonucu yaklaşık 1 ay içerisinde kolostral sekresyon kesilir. Bebeklik döneminde mezenşim proliferasyona uğrayarak meme çukurunu, meme başına dönüştürür. Çukur deri yüzeyini aşamazsa burada ters meme başları oluşur ki bu da yaklaşık olarak doğumsal malformasyonların % 4' ünü oluşturur. Çocukluğun ilk dönemlerinde ise meme glandına ait çeşitli değişimler devam ederek duktal yapılar gelişir, puberteye kadar gözle görülebilecek çok büyük değişikliklere bu aşamadan sonra pek rastlanmaz (11,12).

Dişilerde ergenlik çağına kadar gelişmemiş olarak kalan meme dokusu ergenlikle beraber overdeki östrojen ve progesterona yanıt olarak büyümeye başlar ve gebeliğe kadar bu büyüme devam eder. Amasti olarak adlandırılan memenin olmaması nadir görülmekle beraber patogeneğinde 6. fetal haftada oluşan meme hattındaki gelişmede kopukluğun olması suçlanmaktadır. Aynı şekilde Poland Sendromu da memenin hipoplazisi ya da tamamen yokluğudur.

2.1.4. Meme Fizyolojisi

Meme dokusunun fonksiyon görmesi ve gelişmesi birçok hormonal uyarıların neticesinde olur. Özellikle östrojen, progesteron ve prolaktinin meme gelişiminde çok hayati önemi mevcuttur. Östrojen duktus gelişimini, progsteron lobüllerin gelişi, prolaktin ise gebeliğin son evresi ve doğum sonrasında fonksiyon gösterir. Bununla birlikte oksitosin, tiroid hormonu, kortizol gibi başka hormonların da meme dokusunun gelişmesi ve fonksiyon görmesinde görevleri vardır (13).

Erişkin bir kadında gebelikte, menstrüel dönemde, laktasyonda ve menapozda çeşitli hormonal uyarıların etkisiyle meme dokusunda çeşitli farklılıklar meydana gelmektedir. Bunun sebebi meme dokusunun sıkı bir hormonal kontrol mekanizması altında olmasındandır. Bu değişikliklerin bilinmesi, memedeki patolojik değişiklikleri ayırt etmede çok büyük olanak sağlar.

Üç aşamada meme dokusu gelişir. Birinci aşama doğum ile puberte arasındaki zamanda olur. Bu aşamada glandüler doku ve stromadaki artış göze çarpar. Memenin gelişiminin diğer aşamaları ise menstrüel siklus ve menopoz dönemi olarak adlandırılır.

Meme boyutu, menstrüel siklus boyunca çeşitli değişiklikler gösterir. Bununla ilgili yapmış olan bir çalışmada Vogel ve ark. menstrüel siklus ile bağlantılı olarak memede meydana gelen dönemsel değişikliklerin beş bölümde olduğunu tanımlamışlardır (13). Proliferasyon fazında veya siklusun ilk günlerinde (3 - 7. günler) epitelyal proliferasyona neden olan yüksek düzeyde östrojen vardır ve bu durum lümenin daralmasını sağlar. Bu faz boyunca stroma yoğun seyredir, fibroblast ve

plazma hücreleri artmıştır. Foliküler dönem denilen menstrüel siklusun 8-14. günleri arasında ise farklı üç hücre tipi görülür (13). Myoepitelyal hücrelerin oluşturduğu birinci hücre tipi en fazla bazal tabakada bulunur. İlk proliferatif fazda bulunan B hücreleri karakteristik olarak yuvarlak hücre nükleusuna sahip, belirgin nükleolleri olan, homojen açık eozinofilik stoplazmalı poligonal şekilde hücrelerdir. Üçüncü tip epitelyal hücreler A hücreleridir ve bunlar kolumnar şekildedir. Lümeni çevreleyen yoğun bir bazal nükleusu, bazofilik stoplazması, yüksek yoğunlukta ribonükleik asit ve ribozom içeriğine sahiptir. Bu foliküler faz proliferatif faza göre daha az enflamatuvar infiltrasyon içerir.

Luteal faz denen dönem ise menstrüel siklusun 15-20. günleri arasında ovulasyon ile birlikte progesteron artışıyla olur. Bu fazın en önemli bulgusu myoepitelyal hücrelerin glikojen deposunun artışından ötürü bazal hücrelerde şişmesidir. Bununla beraber lobüllerin boyutunda ve terminal kanal yapılarının sayısında artma görülür.

Sekretuar faz ise 21-27. günler arasındaki dönemdir ve östrojen, progesteron ve prolaktinin baskısı altındadır. Steroid üretimiyle korele olarak prolaktin seviyesi de artış gösterir. Metabolik hormonlar hücre içerisinde yağ damlacıklarının oluşmasına neden olur. Bu da stroma içerisinde su tutulmasına bağlı olarak meme hacmi 15-30 ml kadar arttırır. Bu östrojen aktivitesinin sonucu olarak histaminin mikrosirkülasyon üzerindeki etkisiyle oluşur. Progesteron etkisine bağlı olarak lümen içerisindeki epitel hücrelerinden apokrin sekresyonu olur. Bu fazda stroma proliferatif fazın yoğunluğundan değişikliğe uğrayarak, sıvı dolu alanlar ve venöz konjesyonun belirgin olduğu ödematöz doku oluşur.

Menstrüel siklusun 28. günden sonraki son fazı östrojen ve progesteronun geri çekilmesi ile ilişkilidir. Apokrin tomurcuklanma biter, fakat lümenler eozinofilik granüler sekresyonla genişlemiştir. Stroma artmış plazma hücre infiltrasyonu ile iyi sınırlanmış bir önceki yoğun haline geri döner.

Gebelik memenin boyut ve yapısında artışla karakterize seyreden bir süreçtir. Bu yapısal artışın sebeplerinden over ve plasenta kaynaklı östrojen ve progesteron artışı sorumlu tutulmaktadır. Duktuslar, lobüller ve areoladaki bezler belirginleşir (13). Gebelik boyunca prolaktin salgısı artmasına rağmen, bu durum progesteron tarafından antagonize edilir.

Menapoza doğru meme dokuları gittikçe atrofiye uğrar, lobüller ve alveolar yapıların ilerlemesi durup gerilemeye başlar. Östrojen ve progesteronda belirgin bir azalma görülür ki, buna karşılık androjenler daha baskın hale gelirler. Menapozal sonrası memedeki değişiklikler devam eder. Epitel ve stroma dokusu, lipid dokusuyla yer değiştirir. Duktus ve lobüllerin anjiyogenezinde azalma görülürken, bu azalmaya lenfosit azalması da eşlik eder.

2.1.5. BENİGN MEME HASTALIKLARI

Benign meme hastalıkları tüm meme hastalıklarının yaklaşık olarak % 90'ını oluştururlar. Benign meme lezyonları palpe edilebilir olmaları ya da radyografik bulgu vermelerinin yanı sıra bu lezyonları takiben gelişecek meme kanseri riskinin belirlemeleri nedeniyle de önemlidir.

2.1.5.1. Fibrokistik Hastalık

En sık görülen meme hastalığıdır. Kadınların büyük bir kısmında puberteden sonra gelişen parankimal bir değişikliktir. Klinik spektrumu oldukça geniştir. Asemptomatik olabilir veya hasta ağrı, hassasiyet veya değişik boyutlarda memede ele gelen kitle şikayeti ile gelebilir. Fibrokistik hastalıkta fibröz bağ dokusunda aşırı bir proliferasyon, duktus epitelinde ve lobüllerde hiperplazi gibi değişiklikler görülebilir. Bunlar ayrı ayrı veya hepsi bir arada bulunabilir.

Fibrokistik hastalıktaki mammografi bulguları şu şekillerde görülür; Kistlerin ön planda olduğu formlarda; kistler radyolojik olarak düzgün, yuvarlak, ovoid şekilli ve keskin konturludur. Multiloküle kistler ise lobüle konturludur. Çok sayıda küçük kist, epitelial ve fibröz proliferasyonla birlikte olduğu zaman mammografilerde nodüler bir pattern oluştururlar. Kistlerin duvarında yarımay biçiminde kalsifikasyonlar izlenebilir. Ultrasonografide basit kistler, keskin konturlu, tümüyle anekoik, ince duvarlı, internal eko veya septa içermeyen lezyonlardır (2).

Meme kistleri kompresyonla şekil değişikliği gösterebilir. Kistlerde posterior akustik şiddetlenme izlenir. İçerisinde ekoların görülmesi komplike kist olduğunu düşündürür. Bu görünüm proteinöz materyale, enfeksiyona veya kanamaya bağlı olabilir. Kist içerisinde solid komponent olması intrakistik papillom, papiller karsinom veya hemorajik kisti düşündürür. Böyle lezyonlarda ince iğne aspirasyon biopsisi veya tru-cut biyopsi endikasyonu vardır. Meme kistleri 35-50 yaş arasında perimenapozal dönemde oldukça sık görülen lezyonlardır. Meme kistleri meme lobüllerinden kaynaklanan içi sıvı dolu lezyonlardır. Fibrokistik hastalığın en sık komponenti olduğu gibi, soliter kistler de görülür. Fibröz değişikliklerin ön planda olduğu şekillerde meme parankimi homojen ve yoğun görülür.

Epitelyal hiperplazinin belirgin olduğu şekillerde (terminal duktal hiperplazi ve lobüler hiperplazi) sklerozan adenozis denilen ileri aşamasında memede diffüz nodüler yoğunluk artışının eşlik ettiği dağınık küçük kalsifikasyonlar mevcuttur. Bu form daha az sıklıkta görülür. Çoğunlukla bilateral ve simetrik olmasına rağmen lokalize formuda vardır ve maligniteyi taklit edebilir.

2.1.5.2. Fibroadenom

Fibrokistik hastalıktan sonra en sık görülen meme hastalığıdır. Fibroadenomlar puberteden sonra ve genellikle 25-30 yaşından önce ortaya çıkan östrojene duyarlı yavaş büyüyen benign tümörlerdir. 30-35 yaşından küçük kadınlarda en sık rastlanılan meme kitleleridir. Olguların % 10-20 si multipl olup, bilateral olabilir. Gebelik ve laktasyon sırasında boyutları artarken, menapozdan sonra geriler. Fibroadenomların histolojik olarak iki tipi vardır. Bağ dokusunun duktus lümenine doğru proliferasyon gösterdiği intrakanaliküler tip, stromal doku proliferasyonun duktus lümeni dışında kaldığı perikanaliküler tip.

Mammografilerde fibroadenomlar düzgün ve keskin konturludur. Küçük olduklarında (1-2 cm) yuvarlaktırlar ve kistlerden ayıramazlar. Daha büyük boyutlu fibroadenomlar nodüler, oval veya lobüle konturludur , % 10-20 oranında birden fazladır. Fibroadenomlar dejenere olmaya başladıktan sonra stromal dokunun mukoid dejenerasyona ve hyalinizasyona gitmesi ile birlikte kaba kalsifikasyonlar görülür. Yumuşak doku komponenti kaybolunca geriye dejenere fibroadenomlar için tipik olan pop-corn tipi amorf ve kaba kalsifikasyonlar kalır.

Ultrasonografide fibroadenomlar düzgün ve keskin konturlu, izo veya hipoekojen görünümde, homojen yapıda ve oval kitlelerdir. Bazen posterior akustik şiddetlenme gösterirler. Fibröz komponenti fazla olan fibroadenomlar daha hiperekojen yapıdadırlar, posterior akustik gölgelenme izlenebilir. Kalsifikasyon içerdikleri takdirde heterojen eko patterni gösterirler .

2.1.5.3. Juvenil Fibroadenom

Puberteden hemen sonra görülen ve çok hızlı büyüyen dev fibroadenomlardır. Histolojik ve radyolojik özellikleri diğer fibroadenomlara benzer. Bazen dev boyutlara ulaşp tüm memeyi kaplayabilirler, hızlı büyüme göstermelerine karşın malign potansiyel taşımazlar.

2.1.5.4. Sistosarkoma Filloides

Malign potansiyel taşıyan, büyük, lobüle keskin sınırlı, homojen-heterojen eko yapısında solid kitledir. İntrakanaliküler fibroadenomun dev bir formudur. Fibroadenom ile farkı boyut ve hücre sayısıdır. Sistosarkoma filloides büyük kavernoöz yapılar şeklinde kistik alanlar, dejenerasyon ve kanama odakları içerir. Çoğu benign karakterde olup % 5 den az oranda malign transformasyon gelişebilir. Malign türlerinde tümör stroması fibrosarkoma çok benzer. Sistosarkom , küçük boyutlarda

olduğu zaman kliniği ve radyolojisi aynı fibroadenom gibidir. Ayırıcı tanıda boyut dışında belirgin radyolojik bir kriter yoktur. Fibroadenoma benzer bir tümörün boyutu 6-8 cm yi aşıyorsa sistosarkoma filloides akla gelmelidir.

2.1.5.5. İntraduktal Papillom

Papillom en sık subareolar alandaki geniş duktusların içerisinde gelişir. Memenin papiller lezyonları biyopsi yapılan benign meme neoplazmlarının % 10' undan daha azı ve meme karsinomlarının % 1-2 sine karşılık gelir. Memenin papiller lezyonları benign veya malign olabilirler. En sık görülen benign papiller meme neoplazmı papillomadır. Soliter intraduktal papillom sıklıkla meme başı akıntısıyla ortaya çıkan, memenin yaygın benign neoplazmıdır. Klasik olarak konvansiyonel galaktografi ile tesbit edilir. Malign papiller lezyonlar ise papiller DCİS ve invaziv papiller karsinomadır. İntraduktal papillomlar hiperplastik yapıda diffüz papiller oluşumlardır. Duktus içerisinde epitel proliferasyonu ile karakterize lezyonlardır. Her yaşta ancak en sık geç reproduktif ve postmenapozal dönemde görülürler.

İntraduktal papillom serösanginöz meme başı akıntısının en önemli nedenidir. Duktal epitelin hiperplastik proliferasyonu olup duktal sistem içinde her yerde ve çok sayıda görülebilirler. Tek veya çok sayıda olabilirler. Tek intraduktal papillomun en belirgin semptomu meme başı akıntısıdır. Genellikle subareolar bölgedeki büyük duktuslara yerleşmiştir. Geniş tabanlı ve pedinküllü olduklarında büyük duktusları genişletip tıkayabilirler. İleri derecede duktal dilatasyon kist ve intrakistik papillom formasyonuna neden olabilir. İntraduktal papillomun postmenapozal dönemde malign dejenerasyon riski vardır. Papillomlar bazen küçük punktate kalsifikasyonlar içerirler. Bu küçük kalsifikasyonlar malign mikrokalsifikasyonlarla karışabilir. Galaktografide intraduktal papillomlar dilate duktusların içinde dolum defektleri ve duvar düzensizliği olarak ultrasonografide de intraluminal vejetasyonlar şeklinde görülürler.

2.1.5.6. Lipom

Lipomlar asemptomatik, yavaş büyüyen, düzgün konturlu, mobil kitlelerdir. Mammografide ince yoğun bir kapsül ile çevrili düzgün konturlu radyolusen lezyon olarak görülür. Tamamen yağlı memelerde lipomu seçebilmek zordur. Lipomlarda kalsifikasyon çok nadir izlenir. Ultrasonografik olarak düzgün ve keskin konturlu, çok az posterior akustik şiddetlenme gösteren, orta derecede homojen yapıda ve yağ ile eş ekojenite gösteren lezyonlardır.

2.1.5.7. Fibroadenolipom (Hamartoma)

Lipomun oldukça nadir bir varyantıdır. Lipomatöz dokunun içerisinde fibröz ve adenomatöz doku proliferasyonları mevcuttur. Lezyon ince bir kapsülle çevrilidir. Mammografik olarak yuvarlak veya ovoid, keskin sınırlı ve düzgün konturlu, nonhomojen, iç yapısı salam dilimine benzer, stromal meme lezyonlarıdır. Ultrasonografide konturları düzgün, içerdiği yağ ve glandüler komponentlere bağlı olarak heterojen eko patterninde kitleler olarak izlenirler.

2.1.5.8. Memenin Yağ Nekrozu

Memede yağ nekrozu genellikle travmaya sekonder gelişir. Biyopsi veya operasyon geçirmiş memelerde sıklıkla görülür. Böyle durumlarda hücrelerden lipidin salınımına sekonder gelişen yağ içeren bir kavite ve etrafında fibröz doku oluşur. Meme stromasının lezyonudur. Yağ nekrozunun mammografik görünümü çeşitlilik gösterir. Düzgün konturlu yağ kistinden düzensiz konturlu kitleye kadar değişiklik gösteren formları vardır. Yağ kistlerinin kapsülü yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyonlar içerir. Yağ nekrozunun neden olduğu düzensiz konturlu lezyon ciltte kalınlaşma retraksiyon ve parankimal distorsiyona sebebiyet vererek meme kanserini taklit edebilir. Yağ nekrozu ultrasonografide düzensiz sınırlı posterior akustik gölge ve şiddetlenme gösteren, heterojen yapıda , yağ ile eş ekojenitede küçük fokal lezyon şeklinde görülür .

2.1.5.9. Hematom

Hematomlar en sık memeye yapılan cerrahi müdahale veya biyopsilerden sonra görülür. Mammografide düzensiz konturlu bir kitle ile çevresindeki stromal dokuda yoğunluk artışı izlenir. Daha ileri aşamalarında ise düzgün konturlu kitleye veya hemorajik kiste dönüşür. Beraberinde cilt kalınlaşması trabeküler patternde kabalaşma da görülebilir. Hematomlar genellikle bir kaç hafta içinde yerinde skar dokusu veya distorsiyon bırakarak kaybolurlar. Hematomlar veya kalan skar dokusu nadiren kalsifiye olur. Ultrasonografik görünüm hematomun evresine göre değişir. Erken dönemde belirgin kontur çizmeyen hiperekojen alandır. Geç dönemde ise düzgün konturlu posterior akustik şiddetlenme gösteren eko yapısı homojen olan ve seviyelenme gösteren anekoik bir lezyona dönüşür.

2.1.5.10. Mastit ve Apse

Akut mastit genellikle laktasyonda görülen memenin enfeksiyonudur. Apse ve diğer kronik hastalıklarla da ilişkilidir. Radyolojik görünümü inflamatuvar karsinomu taklit eder. Yaygın parankimal

yoğunluk artışı, cilt kalınlaşması ve aksiller LAP bulguları saptanır. Akut apse antibiyotik tedavisine hızlı bir şekilde yanıt verir. Mammografik olarak apse düzensiz konturlu kitle, çevresinde distorsiyon ve cilt kalınlaşması şeklinde görülür (2). Ultrasonografide apse düzensiz konturlu, solid ve kistik komponentler içeren posterior akustik gölgelenme veren, heterojen yapıda, ekojen ve anekojen alanlar içeren bir lezyondur.

Kronik mastit, yaşlı kadınlarda görülen memenin aseptik enflamatuvar bir lezyonudur. Bu hastalığa plazma hücreli mastit adı verilir. Olaylar duktuslar içerisindeki sekresyonun, periduktal bağ dokusuna sızması sonrası ortaya çıkar. Radyolojik olarak tipik kaba, lineer, yuvarlak ve oval kalsifikasyonlar görülür. Aynı zamanda subareolar bölgede yoğunluk artışı vardır.

Granülatöz mastit (granülatöz lobülit) etyolojisi bilinmeyen, klinik olarak meme kanserini taklit eden, memenin nadir görülen inflamatuvar bir hastalığıdır. Çoğunlukla genç kadınlarda ve hamilelikten sonra 6 yıl içinde görülür. Mammografik olarak meme kanserini taklit eden hastalığın ultrasonografik görüntüsü (multipl gruplar halinde tubuler hipoeoik lezyonlar, bazen de geniş hipoeoik kitleler) tanıyı düşündürür.

Meme absesi de genellikle laktasyondaki hastalarda oluşur, çoğunlukla retroareoler yerleşimlidir. Ultrasonografide düzensiz sınırlı, mikst eko patterninde ya da nisbeten düzgün konturlu, düşük ekolu ve posterior akustik güçlenmesi bulunan kitle şeklinde izlenir.

2.1.5.11. Adenozis

Adenozis memenin glandüler elemanlarını ilgilendiren bir lezyonu tarif eder. Mammografilerinde benign kalsifikasyonlar izlenir. Sklerozan adenozis ve mikroglandüler adenozis olmak üzere iki tipi vardır.

2.1.5.12. Galaktosel

İçerisinde süt dolu meme kistleridir. Süt veren veya hamile kadınlarda palpable kitle izlenir, laktasyondan sonra yıllarca görülebilir. Multiple, uni ya da bilateral olabilirler. Tanı aspirasyondan sonra konur. Mammografide değişik dansitede düzgün yuvarlak kitleler şeklinde izlenir. Ultrasonografide iyi sınırlı anekoik kist görünümündedir. Posteriorunda akustik kuvvetlenme ve gölgelenme vardır.

2.1.5.13. Fibrom ve leiomyoma

Fibroma iyi huylu ve düzgün konturludur ve memenin glandüler dokusunda yer alırlar. Leiomyoma memenin nadir görülen nonepitelyal tümörlerinden biridir. Meme başında gelişen nipple leiomyomaların damar çeperindeki (vasküler leiomyom) ya da derideki düz kaslardan (yüzeysel-kütanöz leiomyom) geliştiği düşünülmektedir. Meme parankimindeki leiomyomlar çok nadirdir .

2.1.5.14. Duktal Ektazi (Plazma Hücreli Mastit)

Memenin subareoler bölgesindeki toplayıcı kanallarının dilatasyonu ve etraflarında iltihabi reaksiyon ve fibrozis ile karakterizedir. İlk şikayet meme başı akıntısıdır. Koyu-renkli bir akıntı oluşur. Hastalık ilerledikçe periduktal fibrozis ve iltihabi lenfosit infiltrasyonu oluşur. Genişleyen duktuslar palpasyonla hissedilebilir. İleri dönemlerde gelişen fibrozise bağlı meme başı retraksiyonu görülebilir. Ultrasonografide dilate subareoler duktuslar ve hiperekoik periduktal fibrozis izlenir.

2.1.5.15. Hemanjiom

Memenin stromal vasküler lezyonudur. Mammografide iyi sınırlı, makrolobüle kitle ile beraberinde punktat kalsifikasyonlar izlenir, % 1,2-11 oranında görülür.

2.1.5.16. Radyal Skar (Benign sklerozan duktal lezyon) ve kompleks sklerozan lezyonlar

Radyal skarın sklerozan adenozisin bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Santral skleroz ve değişen derecelerde epitelyal proliferasyon, apokrin metaplazi ve papilloma formasyonu ile karakterizedir. Radyal skarlar 1 cm üzeri büyüklükte ise kompleks sklerozan lezyon adını alır. Sklerotik bir merkeze uzanan tubüler çizgisel yapılardan oluşur. Lezyonun periferindeki duktuslar fibrokistik değişiklikler gösterirler.

Radyal skarın önemi radyolojik olarak tubuler meme kanserine çok benzemesinden kaynaklanır. Bazı yayınlarda bu iki patolojinin beraber olduğunu ve radyal skarların mutlaka çıkarılması gerektiğini savunmaktadır.

Radyal skarın diğer spiküle malign lezyonlardan ayırıcı özellikleri santral radyolusend alan içermesi, cilt ve meme başı retraksiyonu yapmamasıdır. Ancak bunlar malignite yönünden klinik şüphe varlığında biyopsi gereğini ortadan kaldırmaz.

2.1.5.17. Fokal Meme Fibrozisi

Memenin fokal fibrozisi skarlar veya diabet mastopatisi ile ilgilidir. Memeye yönelik girişimsel işlemlerden sonra oluşabilir. Fibrozis sıklıkla mammografi ve ultrasonografilerde nonkalsifiye lezyon şeklinde görülür.

2.1.5.18. Lenfatik Filariasis

Lenfatik filaryasis bir nematod paraziti olan Wuchereria Bancrofti tarafından meydana gelir. Memede çok nadir görülmektedir. Ancak meme alışılan tutulum yeri değildir (14).

2.2. MEME KANSERİ

2.2.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen malign tümör olup, 40-44 yaş arası kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Kadınlarda görülen tüm kanserlerin % 33'ünden, kansere bağlı ölümlerin ise %20'sinden sorumlu tutulmaktadır.

Türkiye'de de bu durum aynı şekilde göze çarpmaktadır. Aynı şekilde meme kanseri kadınlarda görülen en yaygın kanser türü olarak birinci sıradadır. Sağlık Bakanlığı'nın 1999 yılı istatistiklerine göre görülme oranının % 24.1 olduğuna işaret edilmektedir (15).

Avrupa'da yılda 180 bin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 184 bin yeni olgu saptanmaktadır (15, 16). Ülkemizdeki duruma bakıldığında 1991 yılında yapılan bir çalışmada 1985-1990 yılları arasında görülen kanserlerin % 20'sinin meme kanseri olduğu ve 1985-1987 yılları arasında ikinci sıradayken, 1988-1990 yılları arasında birinci sıraya yükseldiği görülmüştür. (17). Meme kanseri görülme sıklığı 1973'den itibaren ABD'de yılda % 1,8, dünyanın çeşitli ülkelerinde de % 1-2 oranında artış göstermekte olup, dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni olguya tanı konulmaktadır. (15). Amerikalı bir kadında yaşam süresi boyunca meme kanseri gelişme olasılığı % 12,5, meme kanserinden ölüm olasılığı ise % 3,4 olarak hesaplanmıştır. (15). Hastalık gelişme riski, yaş ile doğrudan alakalı olup, yaş ilerledikçe hastalık görülme sıklığı giderek artar. 30 yaşından önce nadir görülen meme kanseri, bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir, menopoz dönemindeki hafif bir azalmayı takiben menopoz sonrası yıllarda yavaş bir eğimle sürekli devam eden artış göze çarpar.

Meme kanseri görülme sıklığı dünyada ülkeden ülkeye farklılık arz etmektedir. Hawaii, Kaliforniya ve Kanada yılda yüz binde 80-90 görülme sıklığı ile ilk sıralarda yer alırken, aynı değer Japonya'da sadece yüz binde 12-15 arasındadır (18). Bu farklılık özellikle menopoz sonrası kadınlarda daha fazla göze çarparken, menopoz öncesi dönemde çok çok daha azdır (19). Bu farklılık aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında da göze çarpmaktadır; ki bu fark çevresel etkenlere, yaşam tarzlarına ve sosyoekonomik duruma bağlanmaktadır (20). Başka ülkeye göç eden ailelerde meme kanseri görülme sıklığının dramatik olarak, birkaç nesil sonra göç ettikleri ülkenin görülme sıklığına ulaştığını göstermiştir (21). Bu tablo hastalığın ortaya çıkışında çevresel etkenlerin ve yaşam tarzının ne kadar önemli olduğunu bir kez daha ortaya çıkarmıştır. Hem meme kanseri görülme sıklığında, hem de mortalite oranlarında yıllar ilerledikçe bir artış göze çarpmaktadır, ancak bu artış görülme sıklığında daha çok göze çarpmaktadır. Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER) verilerine göre 1980'den 1989'a kadar meme kanseri sıklığında bir artış ve 5 yıllık genel sağ kalım değerlerinde de bir artış saptanırken, mortalitede herhangi bir değişiklik bulunamamıştır (16).

Erkeklerde bu durum biraz daha farklı olarak gözümüze çarpmaktadır. Erkeklerde meme kanseri görülen tüm organ kanserlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır. ABD'de yılda yaklaşık 1500 yeni olgu bildirilmekte ve Avrupa'da ise prevalansın 1/100.000 olduğu belirtilmektedir (22). Literatürde olguların en sık 60-70 yaşları arasında tanı konulduğu bildirilmesine rağmen, az da olsa 30 yaş altında hatta çocukluk çağında görülen vakalara da rastlanmaktadır. Erkek meme kanserleri klinik seyir ve patolojik özellikleri açısından kadın meme kanserleri ile benzer özellikler gösterir (23). Sık rastlanmadığından dolayı bazen ayırıcı tanıda düşünülmez.

2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Kanser toplumlarında en çok korkulan hastalık terimi olarak karşımıza çıkmaktadır. Nitekim bir kanser hücresinin büyüyerek ve sayısını artırarak şahısların hastaneye başvuracak düzeyde belirti ve bulguları ortaya çıkartması için uzun yılların geçmesi gerekmektedir. Etraf organ ve dokulara invaze olması, bu haliyle yayılabilmesi, hatta ana dokusundan ayrılıp uzak yerleri istila etmesi, kanserlerin ve kötü huylu tümörlerin en önemli özelliğidir. Böyle ilerleyen kanser hücreleri bu bölgelerde metastaza ya da sekonderler adı verilen yeni tümörlere sebebiyet vermektedir (24). Kanser çeşitleri açısından bakıldığında da, meme kanserinin kadınlarda en sık görülen kanser çeşidi olduğu karşımıza çıkmaktadır. Türkiye'de de, kadınlar arasında en sık görülen kanser, meme kanseri olarak birinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde kadınlarda meme kanseri Sağlık Bakanlığı (SB) 1997 yılı sağlık istatistiklerine göre, 1995 yılında %23. 5, (25) 1998 yılında %23. 1, 1999 yılı itibariyle de %24.1 oranında görülme sıklığı ile ilk sırada yer almaktadır (26). Bu durum gerek dünyada gerekse Türkiye'de meme kanserinin ehemmiyetini göstermektedir (27).

Meme kanseri bilinen özelliklerinin yanında hala yeni bilgilerle karşımıza çıkan, oldukça büyük gelişmelerin hali hazırda yaşanmaya devam ettiği bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm bu gelişmelere rağmen meme kanserinin hala tam olarak neden kaynaklandığı tam bilinmemekte, tüm dünyada yapılan çalışmalar neticesinde, bazı özellikleri pozitif olan kadınlarda meme kanseri görülme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmekte ve bu özelliklere de “risk faktörü” adı verilmektedir. Birçok risk faktörü ile bağlantılı olan meme kanserinin, risk faktörlerinin azalıp artmasına göre, görülme sıklığı da değişiklik arz edebilmektedir. Bu riski arttıran faktörleri çeşitli başlıklar altında sıralamak mümkündür. (28).

2.2.2.1. Yaş

İleri yaş meme kanserine yakalanmada önemli risk faktörlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (29, 30). Tanı konulmuş vakaların, %70 'inin 50 yaş ve üzerinde olduğu izlenmektedir. 50 yaş ve üzerinde olan kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı, 50 yaşın altındaki kadınlara göre 4 kat daha fazladır.

2.2.2.2. Kişisel Meme Kanseri Hikayesi

Daha önce meme kanseri geçirmiş kadınların diğer memelerinde kanser gelişme ihtimali, normal popülasyondaki kadınlara göre 3-4 kat daha fazladır (28, 31).

2.2.2.3. Fertil Çağ Süresi

Kadınların erken yaşta adet görmesi, ileri yaşta menopoza girmesi bilindiği üzere fertil çağı uzatmaktadır. Bu dönemde kadınlar daha uzun dönem östrojene maruz kalırlar ki östrojen de meme kanseri gelişme riskini arttıran etmenlerdendir (31, 32).

2.2.2.4. Ailesel Meme Kanseri Öyküsü

Ailede meme kanserine yakalanmış herhangi bir bireyin bulunması o ailede meme kanserine yakalanma ihtimalini arttırır. Özellikle kız kardeşi veya annesi meme kanserine yakalanan bir kadının, meme kanserine yakalanma riski, diğer kadınlara nazaran 2 ila 5 kat daha yüksektir. Bu kadınların diğer kadınlara göre daha iyi takip edilmeleri; meme kanseri genetik danışmanlığının yapıldığı kliniklere başvurarak risklerini hesaplattırmaları gerekmektedir (31, 33).

2.2.2.5. Daha Önce Meme Biyopsisi Yapılmış Olması

Memede kitle nedeniyle biyopsi yapılan kadınların biyopsi sonuçları benign olsa dahi, bu durumun bu kadında az da olsa meme kanseri riskini arttırdığı belirtilmektedir. Unutulmamalıdır ki bu kadınlarda patoloji benign çıkmış ve hastada meme kanseri o aşamada saptanmamıştır (34, 36).

2.2.2.6. Doğurganlık Hikayesi

30 yaşından önce ilk çocuğu doğuran kadınların, 20 yaşından önce çocuk doğurmuş kadınlara oranla meme kanserine yakalanma ihtimalleri 2 misli daha fazladır. Bundan dolayıdır ki kadınların ilk çocuğunu doğurma yaşları meme kanserine yakalanma riski bakımından oldukça anlamlıdır. Bu bağlamda ‘nullipar’ denilen, hiç çocuk doğurmayan kadınlarda ise bu risk çok çok daha yükselmektedir (31, 33).

2.2.2.7. Sosyo-ekonomik Seviyenin Yüksekliği

Sosyo-ekonomik düzeyle meme kanseri arasında bir ters orantı vardır. Şöyle ki sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan kadınlarda, meme kanseri görülme sıklığının daha fazla olduğu yapılan bir çok çalışmada ortaya konulmaktadır. Çünkü sosyo-ekonomik düzeyi yüksek ailelerin kızlarında beslenme ve gelişme daha iyi olabildiği için, erken yaşta adet görme kaçınılmaz olmaktadır. Bunu takip eden dönemde, eğitim, iş ve dolayısıyla kariyer nedeniyle geç evlenmekte, nitekim geç çocuk sahibi olmaktadır (35).

2.2.2.8. Östrojen Alınması ve Doğum Kontrol Hapı Kullanılması

Menopozdan dolayı 10 yıldan daha uzun süreyle östrojen tedavisi alan kadınlarda meme kanseri görülme riskinin yükseldiği belirtilmektedir (30).

2.2.2.9. Doğum Kontrol Hapı Kullanılması

Doğum kontrol haplarının meme kanseri görülme riskini yükselttiği ifade edilmektedir. Ancak muhalif görüşler de mevcuttur. Her ne kadar bu hapları kullanan kadınlarda meme kanseri görülme riskinin yüksek olduğu belirtilse de, bu hapı tamamen bırakmış, geçmişte kullandığı halde en az 10 yıldır bu hapı almamış kadınlarda, bu haplardan dolayı potansiyel oluşabilecek meme kanseri görülme riskinin tamamen ortadan kalktığı ifade edilmektedir (31).

Tüm bu sayılanlara rağmen, aşağıda belirteceğimiz hususlar da meme kanseri görülme riskini arttırmaktadır.

2.2.2.10. Alkol Kullanılması

Bu konu tam anlamıyla netliğe kavuşmamış olsa da, alkol kullanımının kadınlarda meme kanseri görülme riskini az da olsa arttırdığını belirten çeşitli çalışmalar mevcuttur (30).

2.2.2.11. Sigara Kullanılması

Bu konuyla alakalı henüz net bir konsensüs oluşturulamamıştır. Ancak sigaranın sağlık yönündeki olumsuz etkilerinden dolayı, sigarayı bırakmakta, kullanmamakta fayda olduğu ifade edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalardaysa sigaranın meme kanseri oluşumunda bir risk faktörü olduğuna dair veriler mevcuttur (36).

2.2.2.12. Şişmanlık ve Yağlı Beslenme

Yapılan bazı çalışmalarda kilolu olmanın ve yağlı beslenmenin özellikle ileri yaştaki kadınlarda meme kanserine yakalanma riskini arttırdığına dair bazı veriler mevcuttur (37).

Tüm bunlara ek olarak; sedanter hayat, beyaz ırk radyasyona maruziyet, emzirmeme, fazla kırmızı et tüketimi, rahim kanseri geçirmiş olma, over kanseri geçirmiş olmak gibi çeşitli durumların da meme kanseri riskini arttırdığı ifade edilmektedir (38).

Burada ifade edildiği gibi meme kanserine neden olan tek bir neden bulunmamakta, tam aksine birden çok neden bulunmaktadır. Tüm bu nedenlerin meme kanserine yakalanma ve ilerleme sürecinde etkin rol oynadığı, hatta süreci hızlandığı ifade edilmektedir.

2.2.3. Meme Kanserin Belirtileri

Meme kanserinin belirtileri bireyden bireye farklılıklar arz etmektedir. İlk başlarda ağrı vermeyen meme kanseri çeşitli bulgularla kendini ortaya çıkarır. Bu bulgular saptandığında zaman kaybetmeden hekime başvurmak gerekir (39).

Meme kanseriyle ilgili en önemli noktalardan bir tanesi, memede oluşabilecek değişikliklerin bir çok nedeninin olabildiğidir. Yani karşınıza çıkan bir durum çok normal bir bulgu olabileceği gibi, çok kötü bir meme kanserinin ilk belirtileri de olabilir. Bundan dolayı her kadının meme konusunda neyin normal, neyin anormal olduğunu bilmesi; ve kendisine anormal gelecek bir durumda muhakkak hekime başvurması, ayrıca kadınlar için hali hazırda mevcut olan tarama programlarına eksiksiz riayet etmesi, meme kanseriyle mücadelede çok önem teşkil etmektedir (40). Meme kanserinde önemli bulgular şunlardır:

- Memede kitle
- Memenin portakal kabuğu şeklini alması
- Meme başının içe çekilmesi (konjenital olmaksızın),
- Lenfadenopati (Aksiller)
- Meme derisinde kızarıklık , ülseratif lezyonlar, ileri derece ödem

- Meme başı akıntısı,
- Kolda şişlik ve ödem (41,42).

Memede her ele gelen kitle malign değildir. Kadınlar memelerinde bir kitle fark ettikleri anda zaman kaybetmeksizin hekime başvurmaları gerekmektedir. Zira memelerine kitle veya sertlik fark etmelerine rağmen birçok kadın çeşitli sebeplerle hekime gitmeyi geciktirmektedir (43).

Meme kanseri önce bölgesel lenf bezlerine yayılır ki burada en sık aksiller lenf bezleri tutulum gösterir. Eğer bölgesel lenf bezlerini aşarsa kanser hücreleri kan dolaşımına yayılır ve sırasıyla akciğer, plevra (akciğer zarı), kemik (kaburga, bel omurları, kafatası, kol kemikleri), karaciğer, periton (karın zarı), böbrek üstü bezleri, beyin ve yumurtalıklara yayılım gösterebilir.

Kanserin bulunduğu organdan başka alana yayılmasına metastaz denmektedir. Meme kanserinin ileri evrelerinde de metastaz denilen bu durumla karşılaşmaktadır. Gelişmiş ülkelerde dahi yapılan onca tarama programlarına, etkin tedavi metodlarına rağmen metastazın hala ciddi bir sorun olduğu yadsınamaz bir gerçektir (44).

Meme kanserinin önlenmesi veya erken fark edilmesi için ülkemizde çeşitli tarama programları yapılmaktadır. Zira meme kanseri kadınlar için hayati derecede önem arz etmektedir.

Yapılan bu tarama programları;

- Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)
- Klinik Meme Muayenesi (KMM)
- Mamografi çektirilmesidir

Bunlar meme kanserinin erken tanısında kullanılan tarama yöntemleri olarak hayati önem arz etmektedir (45, 46).

2.2.4. Meme Kanserinin Patolojisi

Meme kanserinde prognoz ve tedavi tayininde patoloji sonucu oldukça önem arz eder. İnvaziv tümörlerin yaklaşık %80'ini invaziv duktal karsinom (İDK), %5-14'ünü invaziv lobuler karsinom (İLK) oluşturur. Bunlar haricinde daha iyi prognoza sahip olan meduller, tubuler, musinöz kanser gibi daha nadir rastlanan tümör grupları da vardır. Memede tarama ve tanı metodlarının ilerleme kaydetmesiyle birlikte non-invaziv (in-situ) kanserlerin sıklığında artış saptanmıştır (47).

2.2.4.1. Lobuler karsinoma in situ:

Mikroskopik bir lezyon olduğu için palpabl bir tümör değildir, insidansı tam olarak bilinmemektedir. Tüm meme karsinomlarının yaklaşık %16'sını, invaziv olmayan karsinomlarının ise yaklaşık % 30-50'sini oluşturur. Olguların % 30-40'ında bilateral, %70'inde multisentriktir (48).

2.2.4.2. Duktal karsinoma in situ:

Heterojen bir lezyon grubunu ifade etmektedir (49). Tüm bunların ortak özelliği malign karakterdeki hücrelerin ön planda duktuslar olmak üzere, membranla çevrili boşluklar içerisinde sınırlı proliferasyondur.

2.2.4.3. İnvaziv duktal karsinom:

Memenin en sık görülen, ancak kategori olarak tamamen ayrı olan malign tümördür. Meme karsinomlarının yaklaşık % 47-75'ini oluşturan tipidir. Nadiren nekroz görülür. İn situ komponentle birlikteliği sıktır. Olguların yaklaşık % 60'ında kalsifikasyon mevcuttur (50).

2.2.4.4. Medullar karsinoma:

Tüm meme karsinomlarının yaklaşık % 5-7'sini oluşturur. Makroskopik görünüm olarak iyi sınırlı, yumuşak kıvamlı, kesit yüzeyi homojen ve gri renkte tümörlerdir. Nekroz ve kanama ise sık görülür (51). Klasik tipinde tümör her ne kadar büyük boyutlu olsa da prognozu iyidir.

2.2.5. Meme Kanserinde Tanımlanması ve Meme Kanserinde Erken Tanı

Meme kanserinin tanımlanması memenin yapısından yola çıkılarak yapılmaktadır. Memede salgı yapan hücreler tarafından oluşturulan lobül adı verilen birimler bulunmakta, lobüllerin birleşmesiyle de loblar oluşmaktadır. Lobüller birbirlerine süt kanalları ile bağlanmakta ve bu süt kanalları da meme başına doğru birleşmektedir. Meme kanseri, lobülleri ya da süt kanallarını oluşturan hücrelerin kontrolsüz çoğalmaları ile gelişmektedir. Süt kanallarından kaynaklanan kansere duktal karsinom, lobüllerden kaynaklanan kansere de lobüler karsinom adı verilmektedir. Bu tanımdan da anlaşılacağı üzere meme kanseri memenin yapısında meydana gelen kötü huylu bir gelişimdir.

Meme kanserinde tanı anamnez, fizik muayene, mamografi ve biyopsi yardımıyla konur.

Anamnez:

- Yaş
- Ailenin sağlık öyküsü
- Menarş yaşı ve düzeni

- Menopoz yaşı
- Doğum yaşı
- Meme ile ilgili geçirdiği hastalıklar

Fizik muayene :

- Meme palpasyonu hasta sırtüstü yatarken yapılır
- Hasta muayene edilecek taraftaki elini başının altına koyar. Özellikle büyük memelerde sırta küçük bir yastık konursa daha iyi olur
- Palpasyon, parmakların palmar yüzü ile yapılır.
- Meme göğüs duvarına doğru bastırılarak tüm meme palpe edilir
- Meme dokusu parmakların arasına alınarak tutulmaz
- Palpasyon dıştan içe radial yada spiral olarak yapılabilir.
- Memede dolgunluk-yoğunluk artışı ve nodülerite olan bölgeler diğer tarafla karşılaştırılarak önemli olup olmadığına karar verilir
- Belirtmek istenen kitle ve nodüler yapılar, areolaya uzaklıkları, saat kaç hizasında oldukları, büyüklükleri (en-boy cm,mm) belirtilmelidir.
- Kitlelerin Yapısı;

1. Yumuşak, orta sert (lastik kıvamında), sert olarak kaydedilir
2. Yüzeyi; düzgün, düzensiz belirtilir.
3. Mobil, fikse belirtilir.
4. Benzediği lezyon belirtilir;

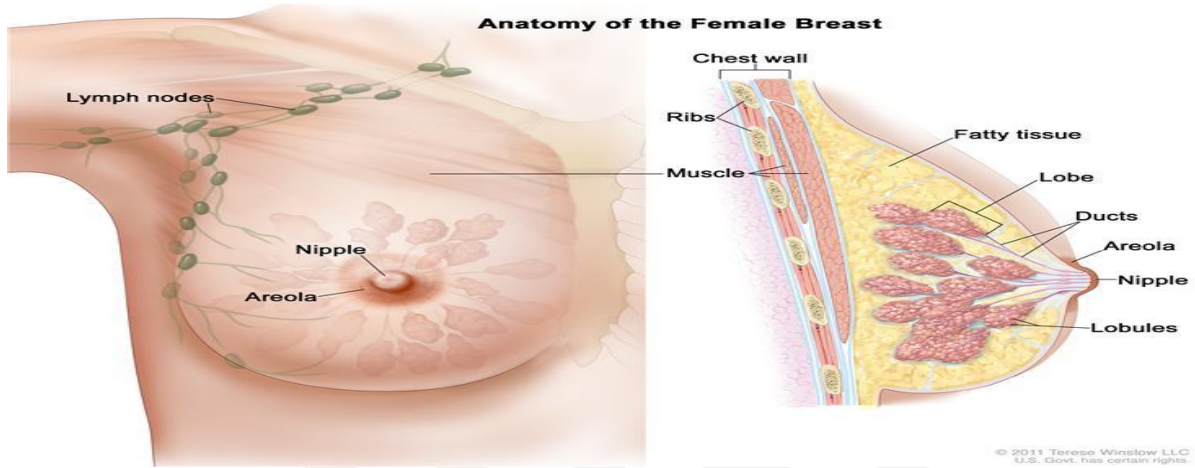
- A. Kist natüründe; sınırları düzgün, oval ya da küresel, sert, mobildir.
- B. Malign özellikte; sert, sınırları düzensiz (çevre dokudan sınırı net ayıramayan), fikse olabilir, düzensiz şekilli (yani küresel ya da oval değil).
- C. Lipomatoz; yumuşak, lobüle sınırlı ancak sınırları net ayrılır ve mobildirler.

- Meme başı ve areola hafifçe sıkıştırılarak muayene edilir. Areola arkasında kitle aranır. Meme başı akıntısı aranır.
- Meme başı akıntısı varsa, akıntının rengi, kanlı olup olmadığı, akıntının olduğu duktusun tespiti yapılır.

İnspeksiyon: Memelerin büyüklüğü, memelerin simetrisi, deride renk değişikliği, meme başlarının retraksiyonu, ödem, ülserasyon, meme başlarının konumu göze çarpan önemli bulgulardandır.

Palpasyon:

Hasta ilkin oturur pozisyonda muayene edilir, sonrasında yatar pozisyonda da muayeneye devam edilebilir. Kitle hissedildiği anda; kitlenin büyüklüğü, şekli, içeriği, kıvamı, mobil olup olmaması , sınırları, bulunduğu lokalizasyon tespit edilir. Meme muayenesi tamamlandıktan sonra lenf bezleri muayenesine geçilir. Bu anlamda aksiller ve supraklaviküler lenf nodları muayene edilir.



Şekil 9.3 Memenin aksiler lenf nodları (*Development of an Image Guidance System for Breast Cancer Surgery*)

Sitoloji:

Meme başı akıntısından malign karakterde hücrelerin aranması amacıyla yapılan mikroskopik bir yöntemdir.

Ultrasonografi:

Meme muayenesi sonrası en sık kullanılan tetkiklerdendir. Kistik lezyonlarının ortaya konmasına yardımcıdır. İnceleme, hasta yatar pozisyonda iken yapılır. Herhangi bir şüpheli bulgu saptandığında; kitlenin solid veya kistik olmasına, şekline, sınırlarına, büyüklüğüne ve kenarlarının düzgün olup olmamasına göre değerlendirip gerektiğinde renkli Doppler adı verilen ve damarların görüntülenmesini sağlayan bir teknikle incelenir.

Biyopsi:

Meme hastalıklarında kesin teşhise biyopsi ile varılır. Her kitleye biyopsi yapılamayacağı gibi, her biyopsiden de net sonuç elde edilemeyebilir. Ancak biyopsinin yapılmaması gereken bazı durumlar vardır. Onlardan bir kısmı gebelik ve laktasyondur.

Sık uygulanan meme biyopsileri:

• İnce iğne biyopsisi:

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sadece birkaç dakika süren basit bir operasyondur. Bu işlemde ince bir iğne memeye sokularak sıvı ve hücre örneği alınır. Kist dediğimiz, içi sıvı dolu lezyonlarda, sıvıyı boşaltmak ve örnek almak için kullanılır. Buradaki önemli nüans ise şudur, normalde memede kanser şüphesi taşıyan kitlelerden örnek alınması için bu yöntem tercih edilmez.

• Kalın iğne (trucut) biyopsisi:

Kalın iğne biyopsisinde iğne kullanılarak meme dokusundan örnek alınır. Alınan bu örnekler pirinç tanesi büyüklüğündedir. Lokal anestezi altında ultrasonla görerek yapılan ağrısız bir işlemdir. Biyopsi birkaç dakikada tamamlanır ve hasta bir süre gözlendikten sonra taburcu edilebilir. Meme biyopsisi hasta açısından son derece rahat, tanı değeri çok yüksek ve riski son derece düşük bir yöntemdir. Operasyonun yapıldığı alanda hafif morarma görülebilir, ancak yara izi olmaz. Bu yöntem meme biyopsileri için en çok tercih edilen yöntemdir.

• Vakumlu biyopsi:

Vakumlu biyopside vakum cihazına bağlı bir sonda ile meme dokusundan örnek alınır. Memede açılan küçük kesi cerrahi biyopsidekinden çok daha küçüktür. Bu operasyon çok az bir yara izi bırakır ve dikiş gerektirmez.



Şekil 9.4. Memenin Biyopsi İğneleri (kanserdeyenitedaviler/biyopsiler)

• **Cerrahi biyopsi:**

Cerrahi biyopsi kitlenin bir kısmı veya tamamının alınma işlemidir. Alınan parça laboratuvar ortamında incelenerek kanserin olup olmadığı sorgulanır. Bazen cerrahi biyopsi ilk adım olarak uygulanır. Bazen de iğne biyopsisinden yeterli bilgi alınamadığında cerrahi biyopsi kullanılabilir. Sadece meme dokusundan örnek alındığında bu işleme insizyonel biyopsi denir. Kitlenin veya şüpheli alanın tamamı alındığında bu işlem eksizyonel biyopsi olarak adlandırılmaktadır. Bu yöntem ise artık çok az tercih edilen yöntemlerdendir. Meme kanserine erken dönemde tanı konması, tedavi seçeneklerinin sayısını, tedavinin başarıya ulaşma ve hayatta kalma şansını önemli oranda arttırır (6). Meme kanserinde ilerlemiş olan olgularda 5 yıllık yaşam olasılığı %10 oranında iken, erken dönemde yakalanmış olgularda ise %80'e çıkmaktadır (55).

A.B.D.'de tarama programları Halk Sağlığı Enstitüleri ve diğer özel kurumlar tarafından sağlanmaktadır. Bu tarama programlarının bazıları hemşireler tarafından koordine edilmektedir.

Amerikan Kanser Derneği'nin, tarama programı için önerileri şunlardır:

- 20 yaşını geçen her kadın aylık KKMM yapmalı
- 20- 40 yaş arasındaki her kadın 3 yılda bir fiziksel meme muayenesi yaptırmalı
- 40 yaşını geçen her kadın, her yıl fiziksel meme muayenesi yaptırmalı
- 35-39 yaş arasındaki kadınlar ilk mamografilerini yaptırmalı
- 40-50 yaş arasındaki kadınlar 2 yılda bir mamografilerini yaptırmalı
- 50 yaşın üzerindeki kadınlar her yıl mamografilerini yaptırmalıdır.

2.2.6. Meme Kanseri Tarama Yöntemleri

Meme kanserinin erken tanısında kullanılan tarama yöntemlerinin önem kazanmasının en önemli nedeni; meme kanserinin tarama yöntemlerine ve tedaviden sonra yapılan kontrol programlarına bağlı olarak mortalitesi ve morbiditesi azaltılma olasılığı bulunan birkaç kanser türünden biri olmasıdır (56).

Ayrıca, meme kanserinin erken aşamada teşhis edilmesi daha etkin ve daha verimli tedavi şansının elde edilmesini de beraberinde getirmektedir (45, 57, 58).

Meme kanserinde farkındalık ve erken evrede teşhis ve tedavi kavramı son yıllarda çok sık dile getirilen; hatta ülkelerin sağlık politikalarına giren kuram olagelmıştır. Zira vakalarının birçoğunun engellenemez bir özellik taşımaktadır, bu durum da meme kanserinden olan ölümlerin artmasına veyahutan memenin alınması ile sonuçlanmaktadır.

Her yıl dünya genelinde birçok kadının meme kanseri nedeni ile hayatını kaybettiği düşünüldüğünde, sözü edilen bu tarama yönteminin kullanılmasının meme kanserinden olan ölümlerin azaltılması konusunda ne kadar etkili olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

Tüm bunlarla beraber sağlık kaynaklarının artan maliyeti de, meme kanserinde önleyici ve erken tanıya yönelik çalışmaların daha da artırılmasını zorunlu hale getirmiştir (59). Tarama yöntemlerinin en önemli faydası; tartışmasız farkındalık olarak ifade edilse de; hastalığın erken evrede teşhisini sağlayarak; kişilerin hayatta kalma olasılığını veyahut daha kaliteli bir hayat yaşamasına imkan tanınmasıdır.

Tarama yöntemleri kanseri henüz başlangıç aşamasında yakaladıkları için de son derece faydalı olarak nitelendirilmektedir. Bunun sonucunda, hastalığın toplumda yapacağı hasarın minimize edilerek, yaşam kalitesinin önemli ölçüde yükseltilebileceği ifade edilmektedir. Batı ülkelerine bakıldığında; sivil toplum örgütlerinin çalışmaları ve hükümetlerin sağlık politikaları sonucu, meme kanseri ile ilgili toplum bilincinin oldukça yüksek bir seviyeye geldiği ve bunun sonucunda da meme kanserinin erken tanısında kullanılan tarama yöntemlerinin yaygınlık kazandığı görülmektedir. Bunun aksine erken tanı ve tarama yöntemlerinden uzak olan ve bu yöntemleri kullanmayan kadınların büyük birçoğunda, uygulanacak tedavi seçeneklerinin de fazla olmadığı altı çizilmektedir (60, 61).

2.2.6.1. Kendi Kendine Meme Muayenesi Yapılması

Kendi Kendine Meme Muayenesi Yapılması (KKMM), meme kanseri tarama yöntemleri arasında yer alan ve yapılması önerilen bir yöntemdir. Bu önerinin altında yatan en önemli neden, düzenli olarak yapılan meme muayenesi sayesinde olası bir meme kanserinin erken farkındalığıdır. Bu sayede meme kanserinin erken tanısının konulması, erken teşhis edilmesi ve dolayısıyla erken tedavi edilmesi sağlanmış olur. (62).

Bu nedenle her bilinçli kadının KKMM yapmayı öğrenmesi ve bu muayeneyi düzenli olarak alışkanlık haline getirmesi önerilmektedir.

Bu bakış açısı ile KKMM önemli bir sağlık alışkanlığı ve davranışı olarak literatürde yerini almıştır.

Literatür göstermektedir ki; gerek iyi gerekse kötü huylu meme kitlelerinin %80 'inin, kadınlar tarafından ya tesadüfen (duş alırken, giyinirken) ya da bilinçli olarak yapılan KKMM' de keşfedildiğine işaret edilmektedir (64).



Şekil 9.5. Kendi Kendine Meme Muayenesi (*iyibircerrah/meme/kendi kendine meme muayenesi*)

Bununla birlikte tesadüfen keşfedilen kitlelerin genellikle büyük kitleler olduğu, usulüne uygun olarak yapılan KKMM sonucunda ise, daha ufak çaptaki kitleleri ve meme kanserine işaret edebilecek bazı bulguları keşfetme imkanı doğacağı bildirilmektedir. KKMM usulünü kavrayarak aylık olarak uygulandığında, erken tanındığında tedavi şansı yüksek olan bu kanser türü ile başa çıkma şansının yüksek olacağına değinilmektedir (65). Düzenli olarak KKMM yapılması, kadının memesinin normalde nasıl olması gerektiği konusunda fikir sahibi olmasına, normal durumun ne olduğunu öğrenmesine ve herhangi bir değişiklik gelişince kısa sürede belirlenmesine imkan tanımaktadır.

Meme muayenesi için en uygun zaman, adet gören kadınlar için adetinin bitiminden sonraki ikinci ya da üçüncü gün olarak belirtilmektedir. 20 yaşından itibaren her ay düzenli olarak bu muayenenin gerçekleştirilmesi beklenmektedir. Adet görmeyen kadınların ise, ayın belirli bir gününü seçip her ay gün atlamaksızın KKMM yapmaları tavsiye edilmektedir.

Diğer tarama yöntemlerinde hekimlere başvurulması gerekirken, KKMM’de böyle bir durum söz konusu olmamakta, bu muayene, sağlık merkezleri ve hizmet sunucuları ile kurulan ilişkilerin dışında kalmakta ve kadınların kendi kontrolleri altında olan bir yöntem olarak nitelendirilmektedir. (66).

KKMM Yapacak Kişinin Bilmesi Gerekenler Şunlardır:

- Doğru duruş
- Muayene edilecek alan
- Palpasyon tekniği
- Araştırma şekli

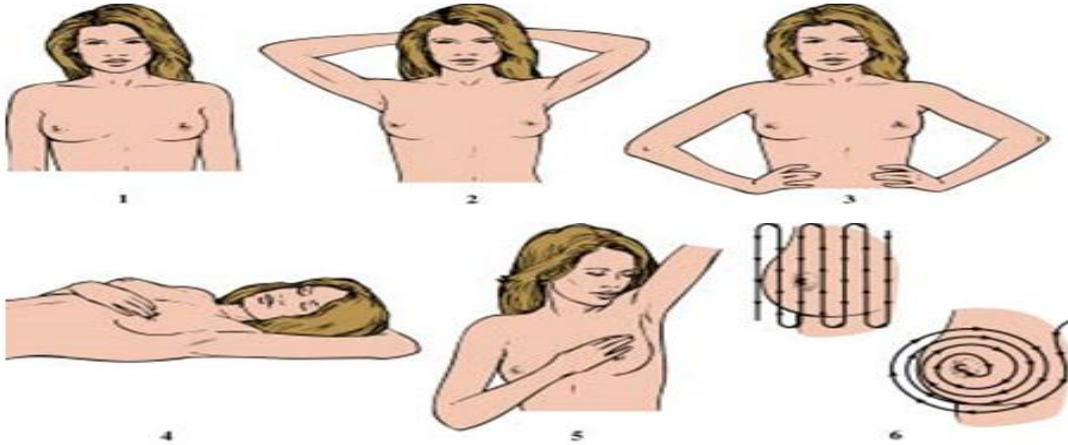
Kendi kendine meme muayenesinin üç ayrı aşaması vardır ;

- Memelerin gözle değerlendirilmesi
- Memelerin yatar pozisyonda elle değerlendirilmesi
- Memelerin ayakta elle değerlendirilmesi

Memelerin Gözle Değerlendirilmesi

Bu değerlendirme yönteminde;

- Memelerde belirgin şişlik
- Meme ucunun içe doğru çekilmesi
- Meme başında şekil değişikliği
- Meme başında renk değişiklikleri
- Kızarıklık
- Yüzeysel damarlarda önceden var olmayan bir belirginleşme hali
- Ciltte "portakal kabuğu" görünümüne benzeyen bulguların olup olmadığı 'na bakılmaktadır.



Şekil 9.6. Kendi Kendine Meme Muayenesi (*kadinvehastaliklari/kendikendinemememuayenesi/kkmm*)

Memelerin gözle değerlendirilmesinden sonra elle değerlendirilme muayenesi uygulanmakta ve aşağıda yer alan şekillerde gösterilen muayene işlemleri ile meme dokusunda olmaması gereken bir doku ve anormal kitlenin varlığı belirlenmeye çalışılmaktadır. Bunun için de meme dokusu tümü ile taranmakta, memenin koltukaltından göğüs kemiğine, köprücük kemiğinden memenin alt sınırına kadar olan tüm alanları dikkatlice hissedilerek değerlendirilmektedir.

Memelerin Yatar Pozisyonunda Elle Değerlendirilmesi

Memelerin yatar pozisyonunda elle değerlendirilmesi için sırtüstü uzanıp, sağ omzun altına bir yastık veya katlanmış herhangi yumuşak bir bez parçası konulması gerekmektedir. Bu işlemten sonra sağ el başın altına yerleştirilerek yukarıda açıklanan elle tarama yöntemleri kullanılıp, sağ meme tümü ile taranmaktadır. Sağ memenin değerlendirilmesi tamamlandıktan sonra aynı işlemler sol meme için de uygulanmaktadır.

Memelerin Ayakta Elle Değerlendirilmesi

Bu muayene duş alınırken yapılan muayenedir. Bu esnada muayenenin sabunlu elle yapılması önerilmektedir. Bu sayede meme dokusundaki potansiyel kitleler daha kolay bir biçimde seçilir ve varlığından emin olunur.

2.2.6.2. Klinik Meme Muayenesi Yapılması

Kendi kendine meme muayenesi, meme kanserinin erken tanısında önem arz eden yöntemlerden bir tanesi olmakla birlikte, kullanılan tek yöntem de değildir. Daha önce de belirtildiği üzere, kendi kendine meme muayenesinin haricinde, her yetişkin kadın düzenli olarak, hekim kontrolünde meme muayenesi yaptırmalı ve tarama amaçlı mamografi de çektirmelidir. Literatürde hekim tarafından yapılan meme muayenesinin ve mamografi çektirilmesinin, meme kanserinden dolayı meydana gelen ölüm oranlarının azaltılmasında etkili olabileceği yönünde bilgiler bulunmaktadır (67, 68, 69).

Tüm bunlara ek olarak meme kanseri ile ilgili rehber yayınlayan kuruluşlar tarafından; klinik meme muayenesi yaptıрма yaşı ve tarama aralıkları konusunda geniş ve birbirinden farklı kılavuzların mevcut olduğu görülmektedir.

Bu açıdan bakıldığında genel kabul gören görüşe göre;

- Kadınlardan yaşları 20 ile 39 arasında olanların her 3 yılda 1,
- 40 ve daha yukarı olanların ise, yıllık olarak bu muayeneyi olmaları tavsiye edilmektedir (45).

Memenin tamamının filminin çekilmesinin bezen mümkün olamadığı durumlar olabilmekte olup kadınlardan yaşı genç olanlarda mamografinin etkililiğinin tartışmalı olduğu da bilinmektedir. Bu durumda klinik meme muayenesi yapılmasının olumlu sonuçlar vereceğine işaret edilmektedir (70).

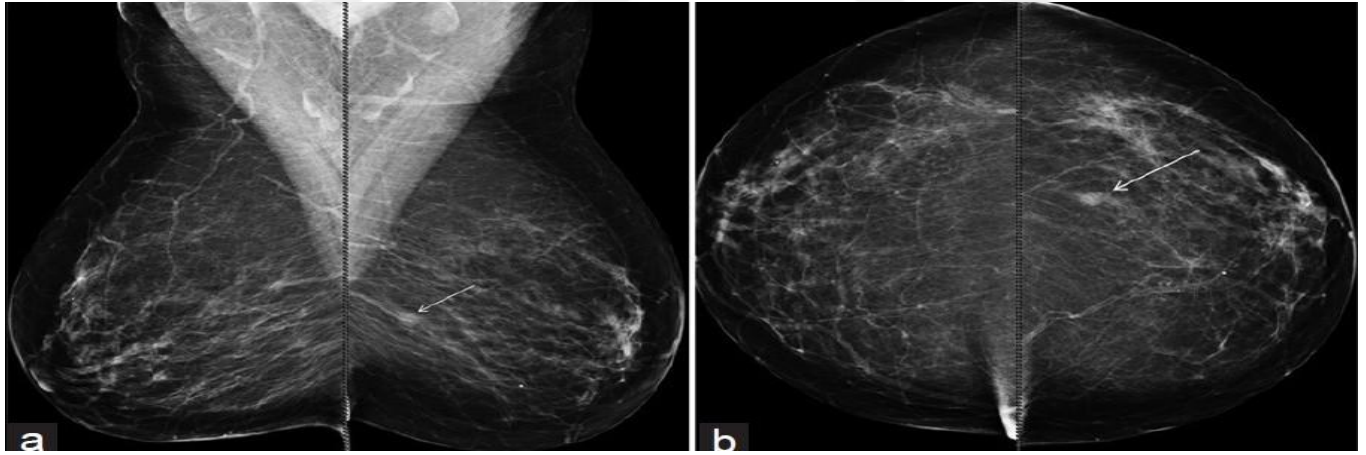
Ayrıca yukarıda ifade edilen nedenlerden dolayı yanıltıcı olabilecek mamografi sonuçlarının kişilerin yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerinin , klinik meme muayenesi ile ortadan çok kolay

bir şekilde kaldırılabilceği de düşünülmektedir. Bu nedenle düzenli olarak klinik meme muayenesi yapılması tavsiye edilmekte, böylelikle de meme kanserinin erken evrelerde teşhis edilme imkanının doğacağı belirtilmektedir (70).

2.2.6.3. Mamografi Çektirilmesi

Mamografi kaba tabirle memenin röntgenini çekme işlemidir. Daha açık bir ifadeyle memenin radyolojik olarak x-ışını ile görüntülenmesidir. Bu sayede memenin yapısı daha net ortaya konmaktadır. Mamografi, tarama yöntemlerinden bir tanesi olarak kullanılmaktadır, zira bu yöntem meme kanserinin erken dönemde teşhis edilmesinin iyi ve doğru bir yöntemi olarak ifade edilmektedir. Mamografinin, meme kanserine bağlı olarak ortaya çıkan ölümlerin azaltılmasında etkili bir yöntem olduğunun altı çizilmekte ve bu oranın da %30 ila %40 arasında değiştiği ifade edilmektedir. (71).

Tüm bu anlatılanlardan hareketle, Amerikan Kanser Derneği-AKD (American Cancer Society) tarafından da kadınların 40 yaşından itibaren düzenli olarak mamografi çektirmeleri tavsiye edilmektedir. Bu sayede ailede meme kanseri görülen ve risk altında bulunan kadınların, hekim tarafından bu yaşlardan daha önce kontrol altına alınıp, izlenmesi mümkün olabilmektedir.



Şekil 9.7. Mamografide kitle (*hekimoglugoruntuleme/dijital-mamografi*)

Meme için yapılmış özel aygıtlar ile memenin filmlerinin çekilmesi olarak ifade edilen mamografi; tarama ve teşhis amaçlı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tarama amaçlı mamografide, her iki memenin üstten ve yandan filmleri çekilmekte, gerek duyulması halinde değişik pozisyonlarda ek filmler istenmektedir. Bu yöntem kısaca “kanser taraması veya tarama amaçlı mamografi” şeklinde ifade edilmektedir (72). Tarama amaçlı mamografinin en önemli faydası, meme kanserini erken safhada yakalayıp tedavi edilmesini sağlayarak bu hastalıktan olan ölümlerin azaltılabilmesidir.

Meme kanserinin görülme sıklığının yaştan yükselmesi ile birlikte artması; bilim çevrelerinde yıllık düzenli mamografi taramasının hayat kurtarıcı olduğu yönünde fikir birliğine varılmasına da yardımcı olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kansere Araştırma Merkezi'nce (The World Health Organization's International Agency for Research on Cancer-IARC) yapılan ve toplam 11 ülkeden 24 uzmanın katıldığı toplantı sonucunda, tarama amaçlı mamografinin meme kanserinden olan ölümlerin azaltılmasında oldukça etkili bir yöntem olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışma programı tarafından meme kanseri tarama programları değerlendirilmiş ve özellikle yaşları 50-69 arasında olan kadınların meme kanserinden olan ölümlerinin %35 oranında azaltıldığına dikkat çekilmiştir (73).

Bunun dışında memede kitle ve ağrı, meme başı akıntısı gibi semptomlara sahip olan kişilere erken evre meme kanseri teşhisi konulan kişiler ile, tarama mamografisi ve SPKMM yapılması sırasında anormal bulguların bulunduğu kişilere de hekimin tavsiye etmesi üzerine mamografi çekilebilmekte bu yöntem de "teşhis amaçlı mamografi" olarak ifade edilmektedir. Teşhis amaçlı olarak çekilen bu mamografi sonucunda şüpheli bir bulgu olması durumunda meme ultrasonografisi yapılmakta ve tespit edilen kitlenin kist (içi sıvı dolu kitle) olup olmadığı araştırılmaktadır. Memedeki kitlenin kist olmadığı anlaşıldığında ise, bu kitleden iğne ile parça alınıp inceleme yapılmaktadır ki bu yöntemde de "biyopsi" adı verilmektedir. Bir kimsenin meme kanserine yakalanıp yakalanmadığı konusundaki kesin sonuca da biyopsi yöntemi sayesinde ulaşılmaktadır (42).

Özel bir röntgen tekniği olarak nitelendirilen mamografinin en önemli avantajı, kanser olarak ifade edilebilecek olan memede meydana gelen değişiklikleri, fiziksel semptomların ortaya çıkmasından çok daha önce belirleyebilmesidir. Bu durumda da erken dönemde teşhis edilen meme kanserinde, tümörün boyutu küçük olacağı gibi metastaz riski de azalacaktır (74). Ancak bununla birlikte unutulmaması gereken bir diğer nokta da, mamografinin bazı kanserleri gözden kaçırmaması nedeni ile her zaman mükemmel olarak nitelendirilemeyeceğidir. Bu nedenle hekimler, zaman zaman mamografide bulunan değişikliklerin kanser olup olmadığını belirleyebilmek için düzenli mamografiye ilave olarak birtakım testlerin yapılmasını da tavsiye etmektedir.

Ayrıca 35 yaşın altındaki kadınların meme yapısının daha yoğun olması nedeni ile memede meydana gelen değişiklikleri belirlemede yetersiz kalan mamografi genellikle 35 yaşın üzerindeki kadınlar için uygun bir yöntem olarak ifade edilmektedir. Tüm bunlara rağmen mamografi, meme kanserinden olan ölümlerin azaltılmasında oldukça faydalı ve etkili bir araç olarak önem arz etmektedir. Çektirilen mamografilerden maksimum faydanın sağlanabilmesi için, mamografi öncesinde klinik olarak meme muayenesi yapılması tavsiye edilmektedir. Bu durum, yapılacak olan taramaların güvenilirliği açısından da ayrı bir önem arz etmektedir. Tam da bu noktada belirtilmesi gereken bir diğer konu da, mamografinin direkt olarak kanser yaptığına yönelik çeşitli bilgilerin kanıt noktasında yetersiz olduğudur.

Ancak; yoğun radyasyona maruz kalınmasının, mamografi çekiminin olması gerekenden daha sık yaptırılmasının kuramsal olarak kadınlar için tehlikeli olabileceği bilinmelidir (75).

2.2.7. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinde de tedavi seçenekleri diğer kanserlerde olduğu gibi bir çok değişkene göre farklılık gösterir. Bunlardan bir kısmı şunlardır :

- Tümörün büyüklüğünün memenin büyüklüğüne oranı
- Laboratuvar testlerinin sonuçları
- Menopoz olup olmadığı
- Genel sağlık durumu

EVRE 0

Evre 0 Meme kanseri

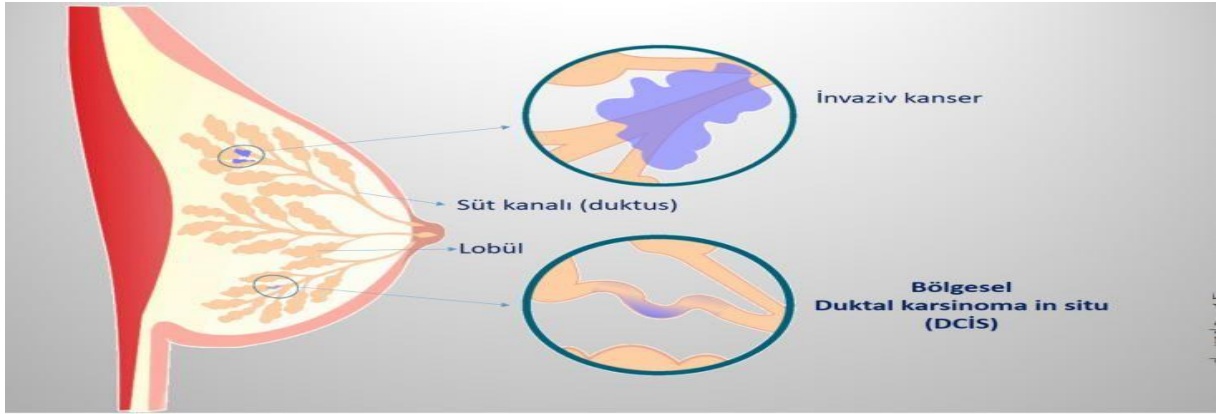
- Lobular karsinoma in situ (LCIS)
- Duktal karsinoma in situ (DCIS) :

LCIS : (Meme lobüllerinde bulunan anormal hücreler)

Lobular karsinoma in situ olan çoğu kadınlar başka tedaviye ihtiyaç duymazlar. Bu hastalara genellikle meme kanseri belirtileri için düzenli takip önerilir. Tek memede Lobular karsinoma in situ olması her iki meme içinde kanser riskini artırır. Bu yüzden Lobular karsinoma in situ olan bazı hastalarda öteki memedeki potansiyel kanser riskine karşın her iki memenin de alındığı ameliyat önerilebilir.

DCIS

Meme kanserinin en yaygın tipidir. Süt kanallarını çevreleyen hücrelerde başlar. Duktal karsinoma in situ olan çoğu kadın memenin alınmadığı ameliyatı takiben radyoterapi görürler. Bazıları total mastektomi olmayı tercih ederler. Koltuk altındaki lenf bezleri genellikle alınmaz.



Şekil 9.8. Erken evre meme kanseri (duktal karsinoma insitu) (Ernst M.F., Roukema J.A., Coebergh J.W.W., Van Driel O.J.R., Van Beek M.W.P.M., Va Der Sangen M.J.C., Voogd A.C. “Breast Cancers Found by Screening: Earlier Detection, Lower Malignant Potential or Both?”, *Breast Cancer Research and Treatment*; 2002).

1,2 ve 3A EVRELERİ

- 1,2 yada 3A evrelerinde, meme kanseri olan kadınlar kombine tedavi görebilirler
- Bazıları meme alınmayan ameliyatı takiben radyoterapi görürler
- Diğerlerinde mastektomi gerekebilir.
- Her iki yaklaşımda da kadınların genelde koltuk altı lenf bezi alınır.

Meme alınmayan ameliyat ile mastektomi arasındaki seçim birçok faktöre bağlıdır :

- Tümörün boyutu
- Tümörün yeri
- Tümörün evresi
- Memenin boyutu
- Mastektomi nedeniyle hastada post-op oluşabilecek psikososyal durum
- Hastanın radyoterapi istememesi
- Evre; yayılabilen meme kanserinin başlangıç safhasıdır.
- 1. evre tümörün 2 cm ‘den fazla geniş olmadığını ve kanser hücrelerinin meme haricinde yayılmadığı durumdur.

2. Evre

Evre 2A:

- Memede tümör yoktur ancak koltuk altı lenf bezlerinde kanser vardır. ; veya

- Tümör 2 cm veya daha küçüktür ve koltuk altındaki lenf bezlerine yayılmıştır ; veya
- Tümör 2 cm ‘ den büyük , 5 cm ‘ den küçüktür ve koltuk altı lenf bezlerine yayılmamıştır.

Evre 2B :

- Tümör 2 cm ‘ den büyük , 5 cm ‘ den küçüktür ve koltuk altı lenf bezlerine yayılmıştır ; veya
- 5 cm’ den büyüktür ancak koltuk altı lenf bezlerine yayılmamıştır.

Evre 3A :

- Memede tümör yoktur ancak koltuk altı lenf bezlerinde birbirine veya çevre dokulara yapışık kanser vardır ; veya
- Tümör 5 cm’ den küçüktür ve çevre dokulara veya birbirine yapışık koltuk altı lenf bezlerine yayılmıştır ; veya
- Tümör 5 cm’ den büyüktür ve koltuk altı lenf bezlerine yayılmıştır.

3B ve 3C EVRELERİ

3B evresindeki ve 3C evresindeki kadınlar genellikle kemoterapi görürler. Eğer kemoterapi tümörü küçültürse; önerilebilecek ek tedavi seçenekleri şunlardır;

- Mastektomi
- Meme Koruyucu Cerrahi
- Radyoterapi

Evre 3B:

- Tümör memeye karşı dokulara yayılmıştır ve
- Meme içindeki lenf nodlarına veya kolun altındaki lenf nodlarına yayılabilir.

Evre 3C :

- Klavikula altındaki ve boyundaki lenf nodlarına yayılmıştır
- Tümör kolun altındaki ve meme içerisindeki lenf nodlarına ve memeye komşu dokulara yayılabilir.

4. EVRE

Çoğu vakada 4. evredeki kadınlar, hormon tedavisi, kemoterapi veya her ikisini birlikte görür. Bazıları biyolojik tedavi de görebilir. Radyasyon vücudun belli bölümlerindeki tümörü kontrol etmek

amacıyla kullanılabilir. Bu tedaviler hastalığı iyileştirmez ancak hastanın daha uzun süre yaşamasını sağlayabilir. Birçok kadın antitümör tedavi ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatan destek tedavisi görürler. Bazıları belirtileri kontrol etmek için sadece destekleyici tedavi görürler. Destekleyici tedavi kadının hem fiziksel hem de duygusal olarak kendini iyi hissetmesine yardımcı olur. Bu tip tedavinin amacı hastanın yaşamını uzatmaktan ziyade, hastanın ağrısını mümkün mertebe asgariye indirip, diğer belirtilerini kontrol etmek ve tedavinin olası yan etkilerini azaltmaktır. (77).

2.3. MEME KANSERİ TEDAVİSİ

Meme kanserinin tedavisi ve iyileşme şansı hastalığın ne derece ilerlemiş olduğuyla, yani evresi ile yakından alakalıdır. Meme kanseri biyopsi ile teşhis edildikten sonra hastaların çoğunda cerrahi operasyonla tümörün çıkarılması gerekir. Bu operasyonla aynı zamanda tümörün olduğu taraftaki koltuk altı bezleri de çıkarılır. Ameliyatla alınan tümör ve lenf bezleri mikroskop altında incelenerek patoloji raporu yazılır.

Alınan kanserli dokuda östrojen ve progesteron reseptörlerini tayin etmek gereklidir, çünkü bu test hastanın hormon tedavisinden faydalanıp faydalanamayacağını gösterir. Patoloji raporunda yazılan tümöre ait özellikler tedavi planını belirlemede yol göstericidir. Bu özellikler ; tümörün boyutu, kanser hücrelerinin görünümü, lenf bezlerinin kanser hücreleri tarafından tutulup tutulmadığı, östrojen ve progesteron reseptörlerinin var olup olmaması olarak sıralanabilir. Ki bu özellikler aynı zamanda hastalığın evresini de belirler.

Medikal onkologlar, genel cerrah ve radyasyon onkologları tarafından oluşturulan bir kurul hastanın patoloji raporundaki özelliklerini, yaşını, menopoza girip girmediğini ve genel durumunu göz önüne alarak ameliyat sonrasında ek tedaviye gerek olup olmadığına, olacaksa hangi tedavinin verilmesi gerektiğine karar verir.

Meme Kanseri Tedavi Yöntemleri

1. Lokal tedavi

- Cerrahi Tedavi
- Radyoterapi

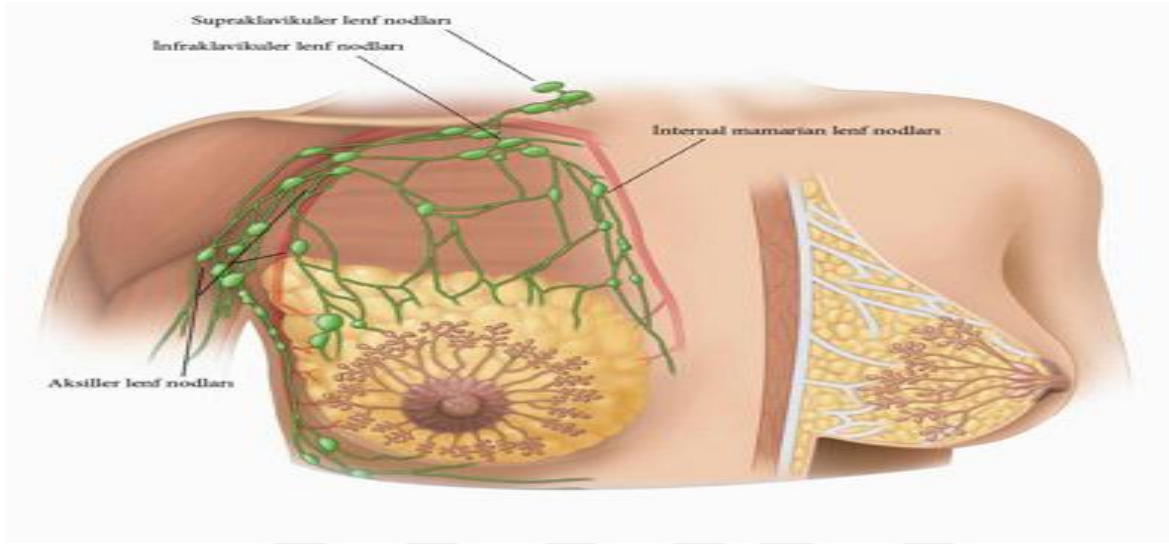
2. Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

- Kemoterapi
- Endokrin tedavi

2.3.1. Lokal Tedavi

2.3.1.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanseri tedavi edilebilir bir hastalıktır. Erken yakalandığında tamamen bu hastalıktan kurtulmak mümkün olabilir. Bugün bilinen en etkin tedavisi, tümörün ve tümör hücrelerinin yayıldığı lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılma yöntemidir.



Şekil 9.9. Memenin Lenf Nodları (*Netter Anatomi Atlası*)

Tümör erken evrede yakalanmışsa, bu durumda erken evrede meme kanseri tedavisinde izlenecek yol;

- Tümörün cerrahi olarak çıkarılması + Koltuk altı lenf bezlerinin temizlenmesi
- Kemoterapi ve/veya Radyoterapi
- Tümörün Cerrahi Olarak Çıkarılması

1. Memenin tamamen alınması (Total mastektomi)

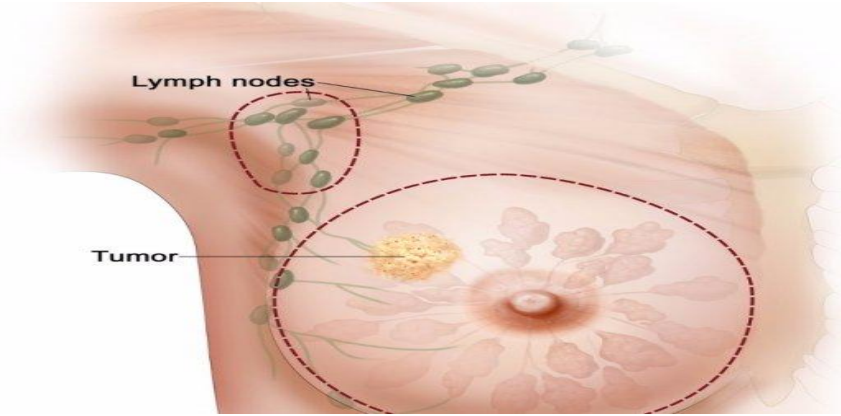
2. Meme koruyucu cerrahi

3. Onkoplastik cerrahi

2.3.1.1.1. Mastektomi

Basit Mastektomi:

Memenin çevresindeki yağ dokusu ve üzerindeki deri ile beraber çıkarılmasıdır, genellikle aynı seansta koltuk altı lenf bezleri de çıkarılır.



Şekil 9.10. Memenin Basit Eksizyonu (*antalyamemecerrahisi/memekanserindecerrahi/mastektomiler*)

Modifiye Radikal Mastektomi:

Meme kanserinde en yaygın yapılan ameliyat türüdür. Tüm memenin, aynı taraftaki koltuk altı lenf bezleri, göğüs kaslarını saran ince zar ve bazen de göğüs duvarı kaslarının da bir bölümü ile birlikte çıkarılmasıdır.

Günümüzde yaygın olarak tercih edilmesinin nedenleri;

- Morbidite oranının düşük olması
 - Kozmetik açıdan daha iyi sonuç vermesi
 - Ameliyat süresinin daha kısa olması
 - Rekonstrüksiyon için daha uygun olması
- olarak sıralanabilir. (80,81).

Ameliyat sonrasında radyoterapi verilip verilmeme kararı patoloji raporundaki tümöre ait özelliklere göre belirlenmektedir. Meme koruyucu cerrahi sonrası memede nüks gelişmesi durumunda mastektomi seçkin tedavi yöntemidir (79).

Radikal Mastektomi:

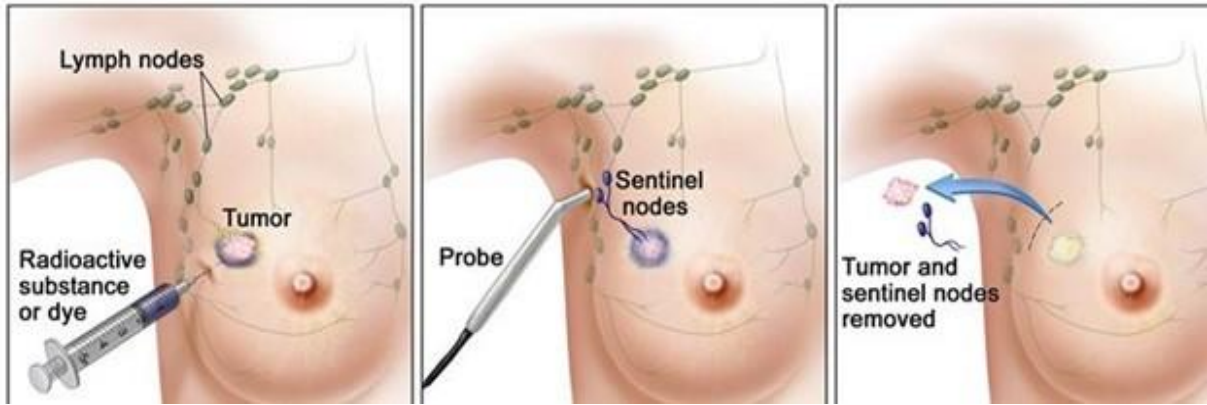
Memenin göğüs kasları ve koltukaltı lenf bezleri ile birlikte alınmasıdır. Radikal mastektomi ile meme kanserinde yaşam süresi ve lokal nüks bakımından çok önemli gelişmeler sağlandığının görüldüğü bildirilmiştir (82, 83). Uzun yıllar boyu en sık yapılan ameliyat tekniği olmasına karşın günümüzde bu operasyonlarda bariz bir azalma mevcut olup, ancak sadece tümör göğüs kaslarına sığmadığında yapılan bir teknik olarak kalmıştır.

Koltuk Altı Lenf Bezlerinin Temizlenmesi

Koltuk altı lenf bezlerinin temizlenmesi, uzak yayılım yapmamış tümörlü hastalarda koltuk altı bölgesinde kanserin kontrolü ve hastalığın yaygınlığının anlaşılması için yapılmalıdır. Bu işlemde total olarak koltuk altındaki tüm lenf bezleri ve lenf kanalları çıkarılır.

Sentinel Lenf Bezi Biyopsisini Takiben Cerrahi

Sentinel lenf bezi biyopsisi, cerrahi sırasında sentinel lenf bezinin alınmasıdır. Sentinel lenf bezi, bir tümörün lenf akımının gittiği ilk lenf bezidir. Kanser yayılma olasılığının en yüksek olduğu lenf bezidir. Tümörün yakınına radyoaktif madde ve / veya mavi boya enjekte edilir. Madde veya boya lenf kanallarından lenf bezlerine doğru akar. Radyoaktif maddeyi veya boyayı alan ilk lenf bezi çıkarılır.



Şekil 9.11. Sentinel Lenf Bezi Eksizyonu (*meme-kanserini-tedavi-secenekleri*)

Patolog dokuyu mikroskopla inceler ve tümör hücrelerini arar. Eğer tümör yoksa daha fazla lenf bezinin çıkarılmasına gerek olmayabilir. Sentinel lenf bezi biyopsi işleminden sonra; tümör de tamamiyle eksize edilir (86).

Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi

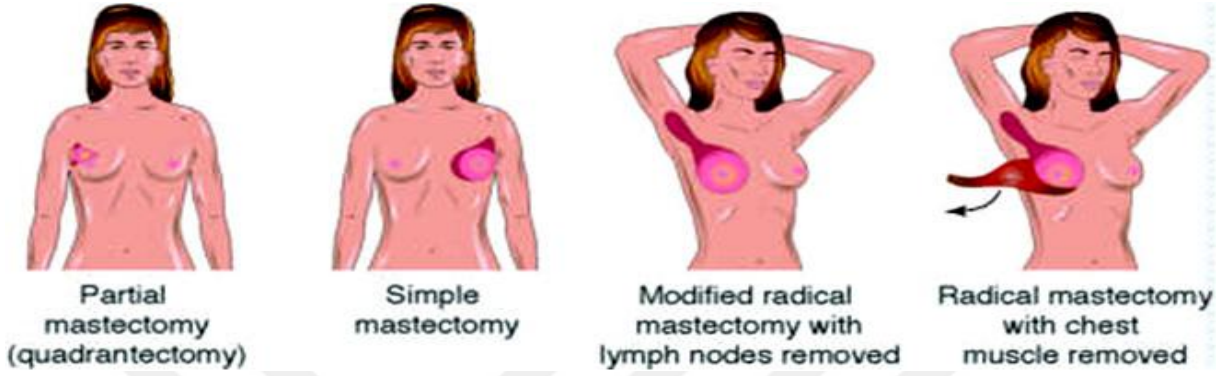
Memenin tamamen alınmadığı bu operasyonda, memedeki tümör ve etrafındaki tümörün ulaşmadığı sağlam bazı dokular alınır. Bu işlemde tümörün çevresindeki sağlıklı meme dokusu da tümörün beraberinde birlikte çıkarılır.

Total Mastektomi

Total mastektomide memenin tamamı alınır. Koltuk altındaki bazı lenf nodları da alınabilir.

Modifiye radikal mastektomi

Modifiye radikal mastektomi de, cerrah göğsün tümünü, koltuk altındaki lenf nodlarının tümünü veya çoğunu alır (87).



Şekil 9.12. Meme Eksizyonu Tipleri (*mehmetokuducu/meme/meme-kanseri-tedavisi/*)

2.3.1.1.2. Meme Koruyucu Cerrahi

I. ve II. Evrede bulunan meme kanserli hastalarda uygundur. Meme koruyucu tedavinin uygulanması için hastada;

- Klinik ya da mamografik olarak rezidüel kanser bulgusu saptanmayacak biçimde çıkarılabilecek soliter bir kanser bulunmalıdır
- Radyoterapi uygulanması için bir kontrendikasyon bulunmamalıdır
- Hasta meme koruyucu cerrahiyi tercih etmelidir (89).

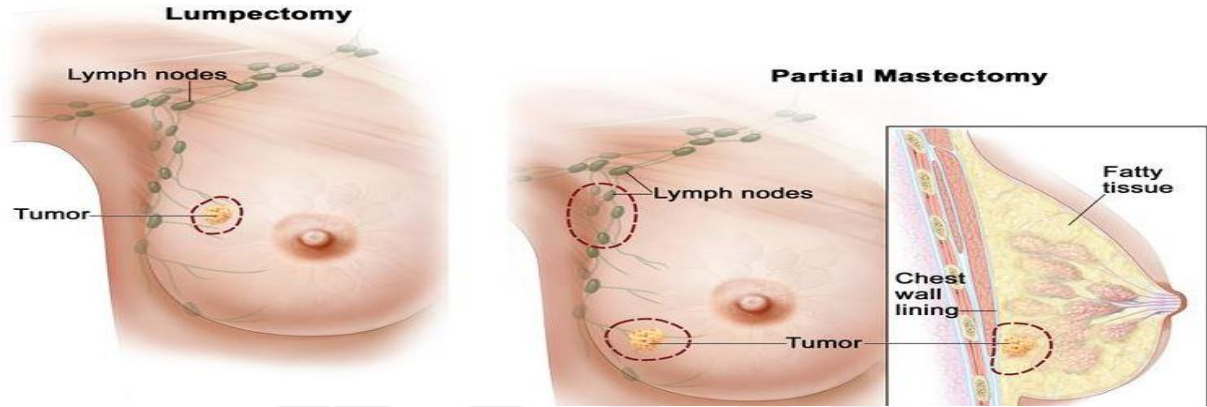
Tümör; çevresindeki bir miktar hastalıksız meme dokusu ile birlikte çıkarılır. Böylece meme korunmuş olur. Bu tarz bir cerrahi yapılması için meme /tümör oranının uygun olması gerekir. Yani meme büyük tümör küçük olmalıdır. Bu sayede tümör çıkarıldıktan sonra memede şekil bozukluğu olma olasılığı azalır. Ayrıca tümör çıkarıldıktan sonra geride tümör hücresi bırakılmamış olmalıdır. Tedavinin tamamlanabilmesi için koruyucu cerrahi yapılan memeye radyoterapi verilir. Radyoterapi verilmeyen hastalarda tümör nüksünün yüksek olduğu bulunmuştur (81).

Lumpektomi:

Yalnızca tümörün ve çevresindeki meme dokusunun çıkarılmasıdır. Genellikle geriye kalan meme dokusuna radyoterapi verilir ve aynı taraftaki koltuk altı lenf bezleri çıkarılır.

Segmental Mastektomi:

Memedeki kitlenin çevresindeki meme dokusu, tümörün altındaki göğüs kaslarını saran ince zarla birlikte çıkarılmasıdır. Genellikle aynı taraftaki koltuk altı lenf bezleri de çıkarılır ve ameliyat sonrası radyoterapi verilmesi gereklidir.



Şekil 9.13. Lumpektomi ve Parsiyel Mastektomi (bahadirege/meme-kanserini-tedavi-secenekleri)

2.3.1.1.3. Onkoplastik Cerrahi

Meme kanseri tedavi ederken plastik cerrahi teknikleri kullanılarak yapılan cerrahidir. Memedeki tümör çıkarıldıktan sonra meme estetik olarak tekrar yapılır. Eğer tüm meme alınmış ise yerine diğer memeye benzer bir meme yapılır.

2.3.1.2. Radyoterapi

Radyoterapi, kanser hücrelerini öldürmek veya çoğalmalarını engellemek için yüksek enerjili x-ışınları veya diğer türde radyasyonun kullanıldığı bir kanser tedavisi türüdür. Bu tedavideki temel amaç tümörlü dokuyu tahrip ederken sağlam dokulara minimal zarar vermektir (90). Radyoterapinin iki çeşidi vardır. Eksternal (harici) radyoterapide vücut dışındaki bir makineden kanserli bölgeye ışın gönderilir. İnternal (dahili) radyoterapide ise, doğrudan kanserli doku içine veya yanına, içinde radyoaktif madde bulunan iğne, tel, çekirdek veya kateter yerleştirilir.

Radyoterapi uygulama yolu, kanserin türüne ve evresine göre değişmektedir. Radyoterapide kanser hücrelerini öldürmek amacıyla yüksek enerjili ışınlar kullanılır. Birçok kadın meme koruyucu cerrahiden sonra radyoterapi almaktadır. Bazıları ise mastektomi sonrasında radyoterapi görmektedir.

Tedavi tümörün büyüklüğüne ve bazı diğer faktörlere bağlı olarak tedavi değişebilmektedir. Uygulanan radyasyon o bölgede kalmış olabilecek kanser hücrelerini yok etmektedir. Bazı kadınlara

ise cerrahiden önce kanser hücrelerini yok etmek için radyoterapi uygulanarak tümörün küçülmesi sağlanmaktadır. Tümörün büyük olduğu veya çıkarılmasının güç olduğu durumlarda bu yaklaşım tercih edilebilir. Bazı kadınlara cerrahiden önce kemoterapi veya hormon tedavisi de uygulanabilir.

Radyoterapi ne zaman uygulanır?

Radyoterapi meme cerrahisini takiben 6 ay içerisinde yapılmalıdır. Daha fazla gecikme olması işlemin başarı şansını düşürür. Bu sırada kemoterapi yapılıyorsa ya bitmesi beklenir ya da kemoterapiye ara verilerek radyoterapi yapılır ve daha sonra kemoterapi devam eder. Radyoterapi ortalama 3 hafta sürer. Hafta içi hergün sıklıkla hastanede yatmaya gerek kalmadan ayaktan yapılır ve hafta sonları ara verilir.

Radyoterapinin yan etkileri :

- Halsizlik ve bitkinlik
- İştahsızlık
- Memede ödem ve ağırlık hissi
- Meme cildinde güneş yanığı benzeri değişiklikler
- Nötropeni (akyuvar sayısında azalma)
- Uzun dönemde meme hacminde ufalma

Halsizlik ve yorgunluk % 61-99 oranında bildirilen kanserin en yaygın ve genel semptomudur (91). Meme radyoterapisi sırasında oluşan akut yan etkiler çoğunlukla cilt reaksiyonlarına bağlıdır. Yan etkilerde kişinin cilt yapısı, hassasiyeti, vücut yapısı, yaşı, kullanılan ışınların tipi ve enerjileri, radyoterapi alanları etkin rol oynar (92).

Radyoterapinin oluşturduğu komplikasyonları en aza indirmek için radyoterapi cihazlarının kalitesine, uygun ışınlarla tedaviyi yapmaya dikkat edilmelidir. Böylece uygun radyoterapi tekniğinin kullanılmasıyla mortalite ve komplikasyonlar azalacaktır (93).

İleri Teknoloji Radyoterapi

Radyoterapide ‘lineer hızlandırıcı’ olarak adlandırılan tedavi cihazları yaklaşık 50 yıldır kullanılmakta. Bu cihazların en önemli özellikleri;

- Tümörün bulunduğu yere uygulanması
- Yüksek enerjili olması
- Vücuda hızla girmesi
- Tüm vücuda uygulanabilmesi

Son yıllarda radyoterapi tedavisinde bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerden yararlanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografiden elde edilen görüntüler, vücuttaki tümörleri göstermektedir. Bu sayede radyasyon onkologları tümörleri ve sağlam dokuları kesit kesit işaretleyip, üç boyutlu olarak elde edilen görüntülerin yardımıyla radyasyon fizikçileri ile birlikte tedavi planı yapmaktadır.

Tedavide tümöre farklı bölgelerden giren ışınların belli bir emniyet sınırı ile hastalıklı bölgeye verilmesi sağlanmakta olup tedavinin amacı hastalıklı bölgeye tümörü zararsız hale getirmek için mümkün olan en yüksek dozu vermektir. Bu arada diğer önemli nokta; ışın verirken sağlıklı dokuyu ya da organları ışından korumak. Çünkü radyasyon normal doku için zararlı olabilmektedir.

Eğer normal dokular ısınlanmışsa yan etkilerin görülme oranı da yükseliş gösterecektir. Son yıllarda yan etkileri azaltan üç boyutlu konformal tedavi ve IMRT geliştirildi. Bu yöntemlerle tedavi alanındaki radyasyonun yoğunluğu ayarlanarak istenen doz dağılımı, ideale yakın olmakta, bu sayede yan etkiler minimize edilmektedir.

2.3.2. Meme Kanseriinde Sistemik Tedavi

2.3.2.1. Kemoterapi

Kemoterapi, antikanser ilaçlarının kullanılarak tümörlerin büyümesinin önlenmesi ya da kontrol altına alınmasıdır. Kemoterapi, özellikle çoğalan hücrelere karşı seçici öldürücü etkileri olan, doğal veya sentetik kimyasal, biyolojik ajanlar ve hormonlarla yapılan tedavi şeklidir (95).

Kemoterapi prensiplerini ve nasıl etki ettiklerini anlamak için öncelikle normal yaşam döngüsünün (hücre siklusu) bilinmesi çok önemlidir.

Aslında kanser hücreleri ve normal hücreler benzer hücre sikluslarına sahiptirler. Kanser hücresiyle normal hücre arasındaki en önemli fark, kanser hücrelerinde proliferasyonu frenleyen mekanizmanın bulunmaması ve organizmayı ölüme götüren duraksız bir proliferasyon içinde olmasıdır. Kemoterapötik ajanlar en fazla hücreler proliferatif dönemde iken etkilidirler. Bu bilgi ilaçların geliştirilmesi sırasında önem taşımaktadır. Çünkü yaşam döngüsünün bir fazına spesifik etki eden ilaçlar (faz spesifik ilaçlar) yada bütün fazlara etkili (faz spesifik olmayan ilaçlar) geliştirilebilir.

Yaşam döngüsünde faz spesifik olmayan kemoterapötik ilaçlar, özellikle alkilliyici ilaçlar ve Platinum deriveleridir ki G0 fazındaki hücrelere karşıda etkilidirler ve sadece aktif olarak bölünen hücrelere değil yavaş büyüyen tümörlere de kısmen etkili bulunmuşlardır.

Kemoterapinin amacı kanser hücrelerinin öldürülmesi, metastazın önlenmesi ve kanserin neden olduğu şikayetleri azaltmaktır (96). Kemoterapi genellikle diğer tedavi yöntemlerini tamamlamak amacı ile yapılır, bu tip kemoterapiler adjuvant kemoterapi olarak adlandırılırlar. Öncelikli olarak yapılan ameliyat yada radyoterapi tedavileri meme kanserinin bölgesel (göğüs) tedavisini amaçlar.

Kemoterapi genellikle el ya da koldaki küçük damarlara geçici iğneler aracılığı ya da daha büyük damarlara takılan port adı verilen vücut içi araçlar yardımı ile verilir. Bazı kemoterapi ilaçları hap ya da şurup formunda oral olarak verilebilir. Bunun yanı sıra kas yada deri altına veya tümör bölgesine doğrudan enjeksiyon şeklinde verilen kemoterapi ilaçları da vardır.

Kemoterapi sistematik bir tedavi şeklidir, başka bir deyişle, kan dolaşımı aracılığı ile vücudun tüm bölgelerine yayılır, vücuttaki tüm doku ve organları etkiler. Bu açıdan bakıldığında, kemoterapi ameliyat ve radyoterapi gibi lokal tedavi amaçlayan tedavilerden farklıdır. Her hastanın özellikleri incelenerek, kanserin en etkin tedavisi hem lokal hem de sistematik tedavilerin uygun bir karışımının uygulanması ile sağlanır (95).

2.3.2.1.1. Kemoterapinin Verilme Şekilleri

Kemoterapi alan meme kanseri hastaları, bir ilaç alabilecekleri gibi birden fazla ilacın birden verildiği karışımları da alabilirler. Çoğu zaman birden fazla ilacın karıştırılarak birden verildiği kombinasyon tedavisi tek ilaçla yapılan tedaviden daha etkili olmaktadır. Kombinasyon tedavisi, karışımında bulunan ilaçların her birinin daha az oranda alınmasına rağmen kanser hücrelerinin kontrol altına alınmasında daha iyi sonuçlar vermiştir. Daha yüksek dozda verilen tek ilaçlık kemoterapi tedavileri ile karşılaştırıldığında kombinasyon kemoterapisi daha iyi sonuçlar vermesinin yanı sıra daha az yan etkilere yol açmaktadır.

Günümüzde, farklı kanser türlerinin tedavisinde kullanılan 90 dan fazla kemoterapi ilacı vardır. Kemoterapi meme kanseri hastalarının alabileceği tek tedavi olabileceği gibi ameliyat gibi diğer tedavilerden önce ya da sonra da uygulanabilir. Ameliyat öncesi yapılan ve tümörün boyutunu küçültmeyi amaçlayan kemoterapilere neoadjuvant kemoterapi adı verilir.

Bunun yanı sıra, neoadjuvant kemoterapi hastanın tümörü üzerindeki en etkin ilacın ve dozajın bulunması amacı ile de kullanılabilir. Bu amaçla tedavi süresince tümörün gelişimi gözlemlenir. Ameliyat gibi yerel tedavilerin sonrasında yapılan kemoterapiye adjuvant kemoterapi adı verilir.

Çalışmalar göstermiştir ki mastektomi ya da kitlenin alınması lumpektomi operasyonlarının ardından yapılan adjuvant kemoterapi meme kanserinin yeniden oluşması riskini önemli bir ölçüde azaltmaktadır.

Kemoterapi ilaçları ve veriliş şekilleri genellikle her hasta için ayrıca düzenlenir. Kemoterapi planlanırken, hastanın yaşı, genel sağlık durumu, kanserin durumunu gösteren aşama (stage) ve sınıfı (grade) gibi parametreler, diğer sağlık problemleri, geçmişte yapılmış ve gelecekte yapılması planlanan tedaviler göz önünde tutulmalıdır.

Meme kanseri tedavisinde uygulanan kemoterapi genellikle üç ila altı ay sürer. Bu süre içinde ilaçlar günlük, haftalık, aylık ya da hastanın ilaçlara gösterdiği tepkiler göz önüne alınarak başka aralıklarla verilebilir. Kemoterapi seansları genellikle sürekli olmaz, çünkü kemoterapi ilaçları kanserli hücreler kadar sağlıklı hücreleri de etkiler. Kemoterapinin hastalar üzerindeki etkilerini gözlemlemek için uygulanan pek çok yöntem vardır. Bunların arasında, fiziksel muayeneler, kan testleri, bilgisayarlı tomografiler, MR taramaları ve röntgen çekimleri vardır (95).

2.3.2.1.2. Kanser Kemoterapisi İlaçları ve Özellikleri: Etkilerine göre iki grupta inceleyeceğiz.

1. Hücre siklusuna bağımlı ilaçlar.

S fazına dönük ilaçlar (Antimetabolitler): Hücre metabolizmasını ve DNA sentezini bozarak etki ederler. Methotrexate, 5Flourouracil, Cytarabine, Procarbazine, 6 Tyoguanin, 6 Mercaptopurine gibi.

M fazına dönük ilaçlar (Bitki alkaloidleri): Ana hücreden iki yavru hücre oluşmasını engellerler. Vincristine, Vinblastine bu gruptandır.

G2 fazına dönük ilaçlar (Antitümör antibiyotikler): RNA, DNA ve protein sentezini etkilerler. Bleomisin, Acytnomycin-D, Daunorubisin gibi.

2- Hücre siklusuna bağımsız ilaçlar

Alkilleyici ajanlar: Hücre çekirdeğini, DNA ve RNA sentezini etkilerler. Hızlı çoğalan hücrelerin ölümüne yol açarlar. Nitrojen mustard, Cisplatin, Cyclophashamide, Procarbazine gibi

Hormonlar: Tümör ortamını değiştirerek büyüme ve çoğalmayı engellerler, protein sentezini bloke ederler. Estrojenler, Kortikosteroidler gibi.

Antibiyotikler: DNA replikasyonunu bozarlar. Adriamisin gibi. (97).

Ayrıca kanser kemoterapisi ilaçları kimyasal yapıları ve hücre aktivitesine göre 6 sınıfa ayrılmaktadırlar:

1. **Alkilleyici ajanlar:** Sitotoksik etkileri, bünyelerindeki elektrofilik alkil kökü ile target makromoleküllerin nükleofilik parçasının geri dönüşsüz bir kombinasyon yapması ile olmaktadır. Bu gruptaki ilaçlar arasında, Busulfan, Carboplatin, Carmustine, Clorambusil, Cyclophosphamide, Dacarbazine, İfosfamide, Lomustine, Melphalan, Nitrojen mustard, Procarbazine, Tiotepa yer almaktadır.
2. **Antimetabolitler:** Hücrenin normal metabolitleri ile benzerlik gösterdiklerinden onların yerine, enzimler için benzerlik gösterdikleri metabolitlerin yerine geçer veya aynı rolü alarak aktiviteyi bloke eder, azaltır yada makromoleküllerin içine girerek, fonksiyonu olmayan bir makromolekül yaratırlar. Bu grupta; Cytrabine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine yer almaktadır.
3. **Bitki alkaloidleri:** Podofilotoksinler'den ve vinca alkaloidlerinden semisentetik olarak elde edilen ilaçlardır. Hücre bölünmesini mitoz safhasında durdururlar. Bu grupta; Vincristine, Vinblastine, Etoposide, Teniposide yer almaktadır.
4. **Antitümör antibiyotikler:** Hücrede DNA ve RNA transkripsiyonunu durdurup, dokularda uzun süre kaldıklarından DNA sentezi boyunca hücre ölümüne yol açarlar. Radyasyonla birlikte verildiklerinde toksisiteyi arttırırlar. ActinomycinD, Adriamycin, Bleomycin, Epirubicin, İdarubicin bu gruptadırlar.
5. **Diğer çeşitli yapıda ilaçlar:** L-Asparaginase bu grupta yer almaktadır. Escherichia coli veya Erwinia kültürlerinden elde edilen bir enzimdir. Blastik hücrelerde DNA ve RNA sentezini inhibe eder. Bu grup içinde yer alan kortikosteroidler pasif difüzyonla hücre içine girip, glukokortikoid reseptörleri ile bağlanarak çekirdeğe geçer, orada DNA ile bağlanıp transkripsiyon olayını bozarlar.

BCNU (Carmustine):

- Kullanımı damar içine 15 ila 45 dakika arasında değişmektedir.
- Daha kısa süreli infüzyonlarda; damarda şiddetli yanma ve kabarma görülmektedir.
- Yan etkileri arasında kemik iliği baskılanması görülmekte ve bu yan etki genellikle geç ortaya çıkmaktadır.
- Diğer yan etkileri, uygulanan damar boyunca yanma ve ağrı, yüzde kızarma, bulantı ve kusmadır.

- Az rastlanan yan etkiler arasında ise, çoğunlukla geri dönüşümlü olan karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmektedir.
- Uzun dönem tedavi olarak uygulandığı takdirde akciğerlerde hasar (toksisite) oluşmasına sebep olabilmekte (nefes darlığı yaratmakta) ve bu durumda ölüm riski yaratabilmektedir.

Busulfan:

- Oral olarak kullanılmaktadır.
- Yan etkileri; düşük doz uygulandığında düşük lökosit sayısı, yüksek dozda uygulandığında ise pansitopenidir.
- Akciğerde nefes darlığına yol açan fibroza sebep olabilmekte fakat bu nadiren ölümcül olmaktadır.
- Hormonal olarak, jinekomasti (meme dokusunda büyüme), testislerde hasar veya işlevsizlik, iktidarsızlık ve amenoreye neden olabilmektedir.
- Böbrek üstü bezi işlevlerinde bozulma ve deride siyahlaşma görülen yan etkileri arasındadır.

Cyclophosphamide (Endoksan):

- Damar içi yada ağız yoluyla kullanılmaktadır.
- Yan etkileri; kemik iliği baskılanması, hemorajik sistit (kanlı idrarla birlikte mesanede şiddetli yanma hissi), saç kaybı, elektrolit dengesizlikleri (özellikle sodyum), bulantı ve kusmayla ortaya çıkan gastrointestinal hasar ve nadir karaciğer fonksiyon bozukluklarıdır.
- Akciğerlerde hasarlanması görülebilir.
- Cinsel olarak; adet atlaması, testislerde ve yumurtalıklarda fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir.
- Kısırlık yapabilir.

Ifosfamide (Haloksan):

- Uygulaması damar yoluyla kısa süreli şekilde ve 30 dakika civarında olmasına rağmen uzun süreli uygulamalara (120 saate kadar) çıkılabilmektedir.
- Mesna kullanımı ve sıvı desteği yüksek doz ifosfomid kullanımından kaynaklanan hematüriyi (kanlı idrar) önlemek amacıyla gereklidir.
- Saç kaybı, bulantı kusma ve kemik iliği baskılanması bildirilen yan etkiler arasındadır.
- Ifosfamid yüksek dozda kullanıldığında nörolojik toksisite ortaya çıkabilmektedir.
- Nöbet geçirme, yürümede zorluk çekme ve güçsüzlük gibi komplikasyonlarla da karşılaşmıştır.

Melphelan (Alkeran):

- Uygulaması oral yoldandır.
- Emilim en iyi aç karnına gerçekleşmektedir.
- Başlıca yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır.
- Uzun dönem kullanıldığında miyelodisplazi ve lösemi (kan kanseri) riskini artırmaktadır.
- Diğer yan etkileri, saç kaybı, stomatit (ağızda yaralar), dermatit (ekzema) ve Akciğer fibrozisidir.
- Bunların yanında, düşük kan basıncıyla şiddetli allerjik reaksiyonlar, terleme ve kalp rahatsızlıkları bildirilmiştir.

Chlorambucil (Leukeran):

- Ağız yoluyla kullanılmaktadır.
- Kan hücrelerinden eritrosit, lökosit ve trombositlerin düşmesine sebep olan kemik iliği baskılanması doz kısıtlayıcı yan etkisidir.
- Yüksek dozda uygulandığında, merkezi sinir sistemi üzerinde nöbet ve koma gibi bazı etkileri görülmüştür.
- Çok sık olmasa da mide barsak sistemde ağrı ve kasılmalar ortaya çıkabilmektedir.
- Uzun dönem tedavi olarak kullanıldığında akciğerde hasar oluşumuna sebep olabilmektedir.
- Son olarak bu ajanın kullanılmasıyla sperm oluşumu baskılanabilmektedir.

Bleomisin:

- Kullanımı damar içi, kas içi, derialtı veya intrakavital (Akciğer zarı, karın zarı içine) olarak değişmektedir.
- Yan etkileri arasında şiddetli ateş ve deri reaksiyonlarının (deride siyaha çalan renk değişimi) yanı sıra deride yanma ve iltihaplanma, tırnak yuvasında şişme ve kalınlaşma görülmektedir.
- Saç kaybı, kaşıntı ve baş ağrısı da görülebilecek yan etkiler arasındadır.
- 400U' dan daha yüksek toplam doza ulaşılması durumunda yüksek akciğer toksisitesi riski gözlenmektedir.

Doxorubicin (Adriamycin):

- Uygulaması damar yoluyla yapılır.
- Yan etkileri; kemik iliği baskılanması, stomatit (ağızda oluşan yara), bulantı, kusma ve nadiren ishaldir.

- Deride hiperpigmentasyon (deri renginde koyulaşma) ve tırnaklarda renk değişiklikleri yanı sıra, gözlerde yanma ve aşırı yaşlanma görülebilecek olası yan etkiler arasındadır.
- Fark edilebilir saç kaybına sebep olur.
- Radyoterapi almış hastalarda yenileyen yumuşak deri reaksiyonları görülmektedir.
- Damar dışına sızması durumunda (Ekstravazasyon) sızıntı olan bölgede derin doku hasarına yol açabilir.
- Ekstravazasyon görülen hastaların %33'ünde ciltte derin yara oluşumu görülmüştür. Oluşan yaranın iyileşmediği durumlarda bazen cerrahi müdahale gerekebilmektedir.
- Doksorubisin Uygulamasının en önemli yan etkisi kalp hasarı gelişimidir. Uygulanan doza bağımlı gelişen kalp hasarının tıbbi tedavisi oldukça zordur.
- Bu komplikasyonun ortaya çıkmasında etkili olan risk faktörleri; maksimum doz olan 550mg/m² doza ulaşılması, hastanın 70 yaş ve üzeri olması, kalp bölgesinden radyoterapi almış olması ve geçmişte kalp krizi yada yüksek kan basıncı gibi kalp hastalıklarına sahip olmasıdır.

Mitoxantrone (Novantrone):

- Uygulaması damar yolundandır.
- İlacın ekstravazasyona (damar dışına ilaç sızması) yol açmaması için çok dikkatli olunmalıdır.
- Doz kısıtlayıcı yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır.
- Diğer yan etkileri; bulantı, kusma ve stomatittir (ağızda yaralar).
- Nadir görülen yan etkileri arasında ise; kabızlık ve saç kaybı bulunmaktadır.
- Kalbe yönelik yan etkileri oluşabilmektedir. Bunu önlemek için uygulanan maksimum dozun (toplamdozun) 160mg/m²'yi geçmemesi gerekmektedir.

Cytarabine (Ara-C):

- Kullanımı derialtı, kas içi veya damar içi olarak yapılabilir.
- Doz kısıtlayıcı toksisitesi, genellikle geç ortaya çıkan kemik iliği baskılanmasıdır.
- Uygulanan yüksek toplam dozlar kalıcı merkezi sinir sistemi hasarına yol açabilmektedir.
- Beyincikte meydana gelebilecek hasar; konuşmada zorluk, yürümede zorlanma, görme mekanizmasında bozulma ve bazı nörolojik sorunlara yol açabilir.
- Beyincikte oluşan hasar genellikle 50 yaş üstü hastalarda ortaya çıkmaktadır.
- Diğer ortaya çıkabilecek yan etkiler, deride kızarıklık, bulantı ve kusma, ishal, iştah kaybı, ağızda oluşan yaralar, geçici karaciğer fonksiyon bozukluğu, ateş, vücut ağrısı, deride kızarıklık ve gelişebilecek soğuk algınlığı benzeri tablodur.
- Nadiren akciğerlerde sıvı tutulumu meydana gelebilmektedir.

5-Flourouracil (5-FU):

- Damar yoluyla ve bazı vücut boşluklarına uygulanabilmektedir.
- Yan etkileri; bulantı, kusma, stomatit, özefagus ve mide ülserleridir.
- Lökopeni, saç kaybı ve tırnaklarda renk değişimi ortaya çıkabilmektedir.
- Cilt güneşe duyarlı hale geldiği için güneşten sakınma önerilmektedir.
- Baş ağrısı, görme bozuklukları ve serebellar ataksi nadir görülen yan etkileridir.
- Göğüs ağrısı, ani ölüm ve düzensiz kalp atışları şeklinde bildirilen kalp hasarı vakaları mevcuttur fakat mekanizması bilinmemektedir.
- Ayrıca, deride kızarıklık ve kabarma, el-ayaklarda yanma hissine neden olabilmektedir.

Gemcitabine (Gemzaar):

- Uygulaması damar yoluyla 30 dakika civarındadır.
- Yan etkileri, kanama riskini artıran kemik iliği baskılanmasıdır (azalmış trombosit sayısı).
- Diğer yan etkileri; deride kızarıklık, ateş , bulantı- kusma ve grip benzeri tablodur.

Methotrexate :

- Ağız yoluyla, kas içine, damar içine veya intratekal (beyni çevreleyen zar bölgesinin içine) uygulanabilmektedir.
- Kemik iliği baskılanması (enfeksiyon riskini artırır),bulantı, kusma, iştah kaybı görülen yan etkileridir.
- Dişeti enfeksiyonu, faranjit, mukozal ülser oluşumu diğer yan etkileridir.
- Karaciğer yetmezliği, deride kızarıklık, kaşıntı, renk değişiklikleri, saç kaybı ve ışığa duyarlılık gibi yan etkiler bildirilmiştir.
- Yüksek doz kullanıldığında böbrek yetmezliğine neden olabilir.
- Baş dönmesi, bulanıklık, üşüme, ateş, akciğer fibrozu gibi yan etkilerle de karşılaşmıştır.

Docetaxel (Taxotere):

- Kullanımı damar yoluyla yapılır.
- Doz kısıtlayıcı yan etkileri nötropeni (düşük kan akyuvar sayısı) ve nadiren düşük trombosit (kanda pıhtılaşmayı sağlayan hücre sayısında azalma) sayısıdır.
- Allerjik reaksiyonlara, akciğerde ve bacaklarda şişliklere neden olabilmektedir.
- Ellerde ve ayaklarda karıncalanma ve hissizlik yaratan sinir hasarı yapabilir.
- Önerilen uygulama şeması 60-100 mg / m² bir saatlik infüzyondur.(95).

Etoposide (VP-16, VePesid):

- Kullanımı damar yoluyla en az 30 dakika şeklindedir.
- İlaç çok hızlı verildiği takdirde şiddetli hipotansiyon (düşük kan basıncı) ortaya çıkabilmektedir.
- Etoposid aynı zamanda ağız yoluyla da verilebilmektedir.
- İlacın damar dışına kaçmasından kaçınılmalıdır.
- Başlıca yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır.
- Bulantı, kusma ve iştah kaybı ortaya çıkabilir.
- Diğer yan etkiler, saç kaybı, baş ağrısı, ateş ve düşük kan basıncıdır.
- Nadiren kalp krizi, kalp yetmezliği, sinir hasarı, yorgunluk, uyku, ve eller-ayaklarda karıncalanma ortaya çıkabilir.
- Ayrıca lösemi (kan kanseri) gelişim riskinde artış olabileceği görülmüştür.

Paclitaxel (Taxol):

- Uygulaması damar yoluyla yapılır.
- İlacın uygulaması sırasında allerjik şok ve diğer allerjik reaksiyonlara raslanabilmektedir.
- Bu reaksiyonlar; hırıltı, nefes darlığı, yüzde kızarma, şişme ve hipotansiyondur.
- Taxol' ün doz kısıtlayıcı yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır.
- Hissizlik, karıncalanma ve ağrıyla ortaya çıkan nöropati görülebilen yan etkileridir.
- Nöropati ilacın kullanımı kesildiğinde geri dönebilmektedir. Fakat şikayetlerin kaybolması genellikle birkaç ay sürmektedir.
- Diğer yan etkileri; bulantı, kusma, ishal, ağız yarası, saç kaybı, ateş, deride kızarıklık, baş ağrısı ve yorgunluktur.
- Monoterapide 135-175 mg / m² üç saatlik infüzyon biçiminde üç haftada bir verilmesi önerilmektedir.(98).

Vinblastine:

- Uygulaması toplam dozun 1 dakika içinde damardan verilmesi şeklindedir.
- Bu ilaç şiddetli tahriş edici özeliğe sahip olduğu için deri atına yada kas içine verilmemelidir.
- Başlıca yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır.
- Bu yan etki kandaki lökosit, eritrosit ve trombositlerin sayılarında düşmeye sebep olmaktadır.
- Bu düşüşler; enfeksiyon ve kanama riskini artırdığı gibi, egzersiz toleransının düşmesine ve nefes darlığına da neden olmaktadır.
- Nadiren bulantı, kusma, kabızlık ve karın ağrıları görülür.

- Sıkıntı, baş ağrısı, kırıklık, çenede oluşan ağrılar, idrar sorunları ve konvülsiyon olarak ortaya çıkan nörotoksisite bildirilen yan etkilerindendir.
- Diğer yan etkileri, hafif saç kaybı, ağızda yara oluşumu ve deride güneşe karşı gelişen hassasiyettir.

Vincristine (Oncovin):

- Uygulaması damar yoluyla yapılır.
- Vinkristin bazen şiddetli ağrı, nöbet, kabızlık ve mesanede fonksiyon bozukluğuna yol açan nörotoksisiteye sebep olur.
- Ekstravazasyondan kaçınılmalıdır.

Vinorelbine (Navelbine):

- Genellikle 20 ila 30 dakika civarında damardan uygulanmaktadır.
- Başlıca yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır.
- Bu yan etki düşük lökosit (kandaki akyuvar hücrelerindeki azalma) ve anemiye kapsamaktadır.
- Nörotoksisite hastaların %30'unda, kabızlık ve el-ayaklarda oluşan hissizlik ve karıncalanma gibi şikayetler şeklindedir.
- Hastaların ¼'ünde saç kaybı görülür.

Carboplatin (Paraplatin):

- Damar içine kullanılmaktadır.
- Yan etkileri, kemik iliği baskılanması ve özellikle kanama riskini artıran trombositopenidir.
- Bunların yanı sıra, bulantı, kusma ve nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisite de görülebilen yan etkiler arasında olsa da bunlar sisplatine göre nispeten daha azdır.
- Nadir görülen yan etkiler ise(%3'den daha az) saç kaybı, deride kızarıklık, ağızda yara oluşumu ve soğuk algınlığı benzeri durumdur (ateş, üşüme, titreme, baş ağrısı, eklem ağrısı, kas ağrısı).

Cis-platinum:

- Damar yoluyla veya vücut boşluklarına kullanılmaktadır.
- İlacı kullanacak hastanın sıvı dengesinin iyi olması gerekmektedir.

- Sıvı dengesinin yetersiz kalması durumunda, yan etkilerin daha şiddetli şekilde ortaya çıktığı kanıtlanmıştır.
- Böbrek fonksiyonları yetersiz olan, duyma güçlüğü çeken, daha önceden nöropatiye maruz kalmış veya cis-platin alerjisi olan hastalarda uygulanırken son derece tedbirli davranılmalıdır.
- Yan etkileri; bulantı-kusma, anafilaktik reaksiyonlar, böbrek fonksiyonlarında bozulma, işitme zorluğu, ellerde ve ayaklarda karıncalanma ve hissizlik yaratan sinir hasarı, kanama ve enfeksiyona sebep olan kemik iliği baskılanması, elektrolit (sodyum, potasyum, magnezyum) dengesizlikleri ve kalp rahatsızlıklarıdır.

Procarbazine (Natulan):

- Uygulaması ağız yoluyla yada damar yolundandır.
- Procarbazine'nin bazı gıdalar ve ilaçlarla etkileşimi vardır.
- Bu nedenle bu gıdalar ve ilaçlar tedavi süresince alınmamalıdır.
- Bu yan etkiye sebebiyet verebilecek bazı ilaçlar etanol (alkol), efedrin, epinefrindir.
- Bu ilaçlarla, bulantı ve kusma, görsel rahatsızlıklar ve baş ağrısının yanı sıra, göğüs ağrısı ve anormal nabız gibi kalp rahatsızlıklarına da sebep olabilmektedir.
- Bira, peynir, şarap, muz gibi gıdalarla yüksek kan basıncı, titreme, eksitasyon göğüs ağrısı, anormal nabız düzeni gibi kalp rahatsızlıklarına neden olabilir.
- Kemik iliği baskılanması bu ilacın doz kısıtlayıcı yan etkisidir (kanama ve enfeksiyon riskini artırır).
- Diğer yan etkiler, bulantı, kusma, ateş, üşüme, terleme, eklem ve kaslarda ağrı yaratan soğuk algınlığı şikayetleridir.
- Saç kaybı, kaşıntı ve deride kızarıklık bildirilmiştir. Sinir sistemi toksisitesi (yan etkisi) baş dönmesi, yürümede bozukluk, ellerde ve ayaklarda hissizlik ve karıncalanmadır. Işığa karşı duyarlılık ve kadınlarda adet atlaması ve erkeklerde kısırlık yapabilir. (99).

2.3.2.1.3. Kemoterapinin Potansiyel Yan Etkileri

Meme kanserinin tedavisi için kemoterapi gören hastalarda, bu tedaviye bağlı olarak görülen yan etkiler bazı faktörlere bağlı olarak oldukça fazla farklılık gösterebilir. Bu faktörlerin arasında, kullanılan ilaçların tipleri, dozajları, ve verilme süreleri vardır. Bu açıklanan yan etkiler olası yan etkilerdir ve bazı hastalar bu yan etkilerden hiç etkilenmezken bazı hastalar bir ya da bir kaçından etkilenir.

Pek çok durumda, meme kanserinin kemoterapi ile tedavisinin yararları, kemoterapinin riskleri, verdiği rahatsızlıklar ve yan etkileri ile karşılaştırılamayacak kadar büyüktür. (100).

2.3.2.1.3. Kemoterapinin en yaygın yan etkileri:

- Mide bulantısı ve kusma
- Saç kaybı (alopecia)
- Yorgunluk

Bazı kemoterapi ilaçları midenin ve bağırsakların iç yüzeyini oluşturan dokuları hassaslaştırabilir. Sisplatin, siklofosfamid, doksorubisin ve yüksek dozlarda verildiğinde etoposide mide bulantısı ve kusmaya yol açması daha yüksek olan kemoterapi ilaçlarıdır.

Bazen mide bulantısı ve kusma tedavinin hemen ardından ya da tedaviye başlanması ile başlar. Bazı durumlarda da hastalar beklentilerinden etkilenerek mide bulantısı yaşayabilirler, bu hastaların mide bulantısı ile tedavi arasında kurdukları psikolojik ilişkilendirmenin bir sonucudur. Pek çok durumda, kemoterapinin yan etkisi olarak görülen bulantı ve kusmanın önüne geçilmesi için ilaçlar verilebilir (100).

Alopesi kemoterapinin diğer bir yaygın yan etkisidir. Oluşan saç kaybı geçicidir ve bazı kadınlarda saç köklerinin kemoterapi ile zayıflayarak daha hızlı saç dökülmesine yol açması nedeni ile oluşur. Saçlarını kaybeden kadınlarda saç kaybı ikinci kemoterapi civarında oluşur. Kemoterapinin bitmesi ile saçlar geri gelir, ancak bazı hastalarda saçlar hastanın kemoterapi öncesi sahip olduğundan farklı olarak geri gelebilir (Düz yada kıvrıkcık saçlar gibi). Akyuvarlar ve alyuvarlar ile plateletlerin sayısının azalması kemoterapinin diğer bir olası yan etkisidir.

Akyuvarlar vücudun bağışıklık sisteminin temel taşlarındandır. Normalde bir milimetre küp kanda 4,000 ila 10,000 arasında akyuvar bulunur. Akyuvar sayısının bu normal değerlerin altına inmesine lökopeni denir. Bir kaç çeşit akyuvar hücresi vardır, nötrofil adı verilen akyuvar hücreleri vücudun enfeksiyonlarla savaşmasına yardım ederler. Bu hücrelerin sayısının çok fazla azalmasına nötropeni adı verilir. Nötropeni kemoterapi tedavisi boyunca kontrol edilmesi gereken bir yan etkidir, ve genellikle bağışıklık sistemini güçlendiren ilaçlar yardımı ile tedavi edilebilir.

Kemoterapi kandaki alyuvar sayısının azalmasına da neden olabilir. Normalde, bir milimetre küp kanda 4 ila 6 milyon alyuvar hücresi vardır. Alyuvar sayısının normal değerlerin altına düşmesi ile anemi oluşur. Yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı, nabızda ve soluma hızında artış, anemisi olan hastalarda görülebilen şikayetler arasındadır (101).

Anemi bazı durumlarda ilaçlarla tedavi edilebileceği gibi, alyuvar sayının çok azalması kan naklini gerektirebilir. Kemoterapi gören hastaların bazılarında platelet sayısı normal değeri olan millimetre küpte 150 ila 450 bin adetten daha aza inebilir. Bunun bir sonucu olarak hastalar da küçük

ve büyük berelenmelere olan yatkınlığın artması, kesilmeler sonucunda normalden uzun süren kanamalar, burun ve diş eti kanamaları görülebilir. Platelet sayısı aşırı şekilde azalan hastalarda iç kanamalar da görülebilir. Bu gibi durumlarda hastalara platelet aktarımı yapılır. Bunun yanı sıra bazı durumlarda operlvekin (Neumega) gibi ilaçlarda verilebilir.

Kemoterapi alan kanser hastaları, kemoterapinin erken menopoza ya da kısırlığa yol açabileceğini bilmelidirler. Kemoterapiye başlandığında doğal olarak menopoza girmeye yakın olan kadınların kemoterapinin sonucu olarak daha erken menopoza girme olasılığı daha fazladır. Kemoterapi alan kadınların bir kısmı da menopoza girmekte olan kadınlarda görülen belirtiler görülebilir, bunların arasında ani terlemeler, vajinal kuruluk ve adet dönemlerinde düzensizleşmeler vardır. Bu şikayetler seyrek görülen şikayetler değildir ve genellikle ilaçla yada kemoterapi tedavisinde yapılan değişikliklerle tedavi edilebilirler.

Kemoterapi ilaçları hamilelikte alındıklarında sakat doğumlara neden olabilirler, bu nedenle kadınların kemoterapi boyunca hamile kalmamaları önerilir. Yapay dölleme veya benzeri yöntemlerde kullanılmak amacı ile sperm veya yumurtanın tedavi öncesi alınarak saklanması gibi yöntemler yüksek risk grubundaki kadınlara önerilebilir.

Kemoterapinin Bunlar Dışındaki Yan Etkileri Arasında:

- Enfeksiyon riskinin artması
- Ağız yaraları
- Tat alma duygusunda değişimler
- İştah azalması
- İshal ya da Kabızlık
- Karıncalanma veya yanma hisleri
- Ellerde ve ayakta uyuşma hissi
- Deri rahatsızlıkları (kızarıklık, döküntü, akne)
- Tırnaklarda koyulaşma, kırılma ya da çatlama
- Böbrek ve mesane enfeksiyonları
- Kemoterapinin hemen ardından gelen nezle benzeri belirtiler (101).

2.3.2.2. Endokrin Tedavi

Meme kanseri başta olmak üzere bazı kanserlerin gelişiminde hormonların önemli rolü vardır. Meme kanseri tedavisinde en yeni tedavi biçimi endokrin tedavidir (102). Meme kanserinde endojen hormon etkisini gösteren birçok epidemiyolojik veri vardır. Meme kanseri gelişiminde başlıca etkili olan hormonlar östrojen ve progesterondur.

Risk Attıran Faktörler

- Erken menarş
- Geç menopoz
- <50 yaşında ooferektomi
- Geç (<30 yaşı) doğum
- Hiç doğum yapmamak
- Uzun süre Oral kontraseptif (>8-10 yıl) kullanımı

Tümörün hormonal tedaviye duyarlı olup olmadıklarını belirleyen en önemli kriter tümör dokusunda hormon reseptörlerinin varlığıdır. Tedavi planlamasında immünohistokimyasal olarak bakılmış östrojen ve progesteron reseptörü önemli rol oynamakta; adjuvan endokrin tedaviye yanıtın belirleyicisi olmaktadır (103). Hormonal tedavi, hormon reseptörü-pozitif meme kanserlerine etkilidir.

Bazı kadınlara menopoz sırasında veya sonrasında uygulanan hormon replasman tedavisinden (HRT) oldukça farklıdır. HRT bir meme kanseri tedavi yöntemi değildir; ayrıca meme kanseri tanısı almış hastalarda HRT göreceli olarak güvensiz kabul edilmektedir. Hormonal tedavi östrojen hormonunu bloke ederek, hormonun aktif duruma geçmesini ve meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını uyarmasını engeller. Hormonal tedavinin amacı; cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi ile gerçekleştirilen ilk tedaviden sonra vücudun herhangi bir yerinde kalmış olabilecek kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasıdır.

Hormonal tedavi;

- Yüksek risk taşımakla birlikte meme kanseri hastası değilseniz, riski azaltmak için,
- İnvazif olamayan meme kanserlerinde (DCIS) kanserin tekrarlamam riskini azaltmak için,
- Cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi gibi ilk tedavilerin ardından meme kanserinin yineleme ve yeni kanser oluşuma riskiniz azaltmak için,
- İnvazif meme kanserlerinde herhangi bir tedaviden önce büyük tümörlerin küçültülmesi için
- İleri hastalıkların tedavisi için uygulanabilir.

Hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası dönemdeki kadınlar için hormonal tedavi bulunmaktadır. Eğer, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi birçok tedavi türünü almanız gerekiyorsa, genellikle diğer tedavi tamamlandıktan sonra en son olarak hormon tedavisi verilir. İlk tür tedaviden sonra verilen her tedavi ‘ adjuvan ’ olarak adlandırılır. Ancak cerrahiden önce de, büyük tümörlerin küçültülmesi için hormonal tedavi uygulanabilir. Eğer herhangi bir tedaviden önce hormonal tedavi verilirse bu da ‘ neoadjuvan ’ tedavi olarak adlandırılır. (103).

Kanser tedavisinde kullanılan hormon ve hormon antagonisti ilaçlar meme kanserinin tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır.

Hormonal tedavi de kullanılan ilaçlar selektif östrojen modülatörleri :

- (SERMs),
- Aromataz inhibitörleri,
- LHRH analogları,
- Antiandrojenler

olmak üzere 4 grupta incelenmektedir.

2.3.2.2.1. Selektif östrojen modülatörleri

- Östrojen reseptörünü bloke ederler.
- SERM östrojen reseptöründe östrojenin gelmesi gereken yere gelir ve böylece östrojen reseptörüne bağlanamaz ve hücre çoğalmasını uyarmaz.

Tamoksifen

- Östrojen reseptör blokeridir.
- Tamoksifen 1973 yılında Nolvadex piyasa adıyla ilerlemiş meme kanserinin tedavisi amacıyla İngiltere'de piyasaya çıktı.
- İlaç 1977'de ABD'de FDA onayı aldı ve bugün 110' dan fazla ülkede milyonlarca kadın tarafından meme kanseri tedavisi amacı ile kullanılmaktadır. (104).

Etki Mekanizması

1- Meme kanseri hücrelerine lokal antitümör etkisi :

Meme kanseri hücrelerinin östrojen reseptörüne bağlanan tamoksifen östrojen tarafından uyarılan replikasyonu engeller ve reseptöre bağlı kaldığı sürece bu hücrelerde DNA replikasyonu olmaz. Sonuç olarak kanser hücreleri ölmeye başlar ve tümör küçülür.

2- Periferik anti-tümör etkisi :

Tamoksifen östrojen tarafından regüle edilen proteazların yapımını azaltarak invazyonu önler, lokal stimulan büyüme faktörlerinin yapımını engelleyerek mikrometastazları azaltır ve mikrometastazların damarlanma potansiyelini düşürür.

3- Fizyolojik etkileri:

Meme dokusuna antiöstrojenik etkisi olan tamoksifenin postmenopozal kadınlarda kemik ve kan lipidleri düzeylerine östrojenik etkisi vardır. En sıra dışı etki postmenopozal uterusu görülür. Bazı kadınlarda östrojenik etki oluşurken bazılarında tamamen antiöstrojenik etki görülür ve endometrial atrofi olur. Tamoksifenin premenopozal uterusu pek etkisi yoktur. (105).

Yan Etkisi

Meme kanseri olan vakalarda, yan etkiler genellikle hafiftir ve nadiren tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar ciddidir.

Metastatik Meme Kanseri:

Bazen tümörün olumlu yanıt vermesine bağlı kemik ve tümör ağrısında ve lokal hastalık belirtilerinde artış oluşabilir. Kemik ağrısı olan hastalarda analjezik kullanımı gerekebilir. Yumuşak doku hastalığı olan hastalarda önceki lezyonlarda boyut artışı, lezyonun çevresinde eritem ve/veya yeni oluşumlar gözlenebilir. Tamoksifen tedavisinden kısa süre sonra ortaya çıkabilen kemik ağrısı veya hastalığın alevlenmesi genellikle kısa sürede azalır.

Bu tip hastalarda en sık gözlenen yan etki sıcak basmalarıdır. Ayrıca ;

- Hiperkalsemi
- Periferik ödem
- Tad alma bozukluğu
- Vulva kaşıntısı
- Depresyon
- Sersemlik hissi
- Baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Saçlarda incelme ve/veya kısmi saç dökülmesi
- Vajinal kuruluk

diğer sık olmayan yan etkilerdir.

Premenopoz:

- Sıcak basması
- Amenore

- Adet düzensizliği
- Oligomenore
- Kemik ağrısı
- Bulantı
- Öksürük
- Ödem
- Halsizlik
- Eklem adale ağrısı
- Ağrı
- Ovaryum kisti
- Depresyon
- Karın krampları
- Anoreksi

kllinik çalışmalarda %2'nin üzerindeki sıklıkta görülen yan etkilere.

Erkek meme kanseri:

Meme kanseri bulunan erkekler tamoksifen genellikle iyi tolere ederler. Verilere göre erkeklerde gözlenebilen yan etkiler kadınlardakine benzerlik gösterir. Tamoksifen tedavisinin kesilmesi ile libido kaybı ve impotans gözlenebilir. Ayrıca oligospermi bulunan erkeklerde LH, FSH, testosteron ve östrojen seviyeleri yükselmiştir. Bunların klinikteki etkisi bildirilmemiştir.

Adjuvan meme kanseri:

Klinik çalışmalarda plaseboya kıyaslandığında sıcak basmaları, vajinal akıntı ve düzensiz adet tamoksifen grubunda daha fazla gözlenebilen yan etkilere. Trombotik durumlar dışındaki yan etkiler her iki grupta farklılık göstermemiştir. Diğer hastalık gruplarında gözlenebilen en belirgin yan etkiler; sıcak basması, hafif bulantı ve kusmadır.

Diğer yan etkiler arasında; kilo artışı veya azalışı, ödem, vajinal kanama, vajinal akıntı, vulvada kaşıntı, deri kaşıntısı, kuru deri, alopesi, midede hassasiyet, gastrointestinal ağrı, metastaz ağrısı, tümör ağrısı ve alevlenmesi, baş dönmesi, baş ağrısı, depresyon, konfüzyon, yorgunluk ve kas krampları yer alır.

Yüksek risk grubu kadınlarda meme kanseri olasılığının azaltılması:

Tamoksifen tedavisi sırasında belirgin olarak endometrial kanser, pulmoner emboli, derin ven trombozu, inme, katarakt oluşumu ve katarakt cerrahisi gibi yan etkiler rapor edilmiştir. Meme kanseri tedavisi için tamoksifen alan hastalarda trombosit sayısında geçici düşüşler ve lökopeni bildirilmiştir.

Kabızlık, eritema multiforme, Stevens Johnson Sendrom'u, bülloz pemfigo, interstisyel pnömoni, nadiren serum trigliserid seviyelerinde yükselme, pankreatit gibi çok daha nadir yan etkilere rastlanabilir. Yan etkilerin ciddiyeti durumunda, bunları kontrol altına alabilmek için; hastalığın kontrolü kaybedilmeden, basit dozaj azaltılmalarına gidilebilir. Eğer, yan etkiler buna cevap vermezse, tedavinin durdurulması gerekebilir. (106).

İlaç Etkileşimleri

Tamoksifen, eğer birlikte kullanılırsa, kumarin tipi antikoagülanların etkisini potansiyalize edebilir. Kumarin tipi antikoagülan alan hastalar, tamoksifen tedavisinin başlanması ya da bırakılması sırasında yakından izlenmeli, serum protrombin zamanı dikkatle gözlenmelidir.

Bromokriptin ile birlikte kullanılması durumunda serum tamoksifen ve N-desmetil tamoksifen seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir.

Birkaç postmenopozal hastada tiroid bağlayıcı protein artışına bağlı serum T4 seviyelerinde yükselme tespit edilmiştir. Daha önce hiperlipidemisi olan hastalarda kan lipid ve kolesterol değerlerinin periodik olarak ölçülmesi önerilmektedir. (107).

Gebelik Kategorisi

- ABD-D
- Avustralya-B3

Toremifen

Toremifen, tamoksifenin klorlanmış analogudur. Tamoksifen ile aynı spesifik etki ve yan etkileri gösterirler (108). Preklinik çalışmalar, toremifenin endometriumda tamoksifenden daha az DNA hasarına neden olduğunu göstermektedir.

DNA'da oluşan bu değişiklik, genetik değişikliklerin ve hücresel düzeyde kanser ilerlemesinin önemli bir mediatörü olabilir. Bununla birlikte, toremifenin farelerde tamoksifen ile aynı derecede insan endometrial kanserinin gelişimini stimule ettiği gösterilmiştir.

Toremifen ve tamoksifen benzer değişikliklere neden olmakla birlikte toremifen serum HDL düzeylerinde %14'lük bir yükselmeye neden olur iken tamoksifen %5'lik azalmaya neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalar, metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde toremifenin tamoksifen kadar etkili olduğunu göstermiştir. Toremifen östrojen reseptörü (ER) (+) ya da ER ekspresyonu bilinmeyen metastatik meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi olarak da kullanılabilir.

Sıcak basması, terleme, bulantı ve/veya kusma, vajinal akıntı, baş dönmesi, ödem, vajinal kanama, karaciğer fonksiyonlarında anormallik, görme değişiklikleri, tromboembolik olaylar gibi yan etkiler her iki ajanla da eşit sıklıkta oluşmaktadır (109).

Raloksifen

Raloksifen ER'ne bağlanabilen bir benzotiofen derivesidir. Kemik dokusu ve kolesterol metabolizması üzerine olan östrojenik ve uterus ve meme dokusu üzerine olan antiöstrojenik etkileri nedeniyle SERM grubunun bir üyesidir.

Tamoksifen'e dirençli metastatik meme kanseri hastalarında raloksifenin etkilerinin incelendiği FazII çalışmaları bildirilmiştir.

Raloksifen'in kemik dansitesi serum lipidleri üzerine olan etkileri nedeniyle, meral kanseri öyküsü olmayan ancak meme kanseri riski taşıyan postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisine alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak denenmiştir.

Aromataz inhibitörleri bugün hormon reseptörü – pozitif meme kanserli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Menopoz öncesi kadınların hormonal tedavisinde ise antiöstrojenler tercih edilen tedavi seçeneğidir (110).

2.3.2.2.2. Aromataz inhibitörleri

Hormon reseptörü-pozitif meme kanserli post – menopozal kadınlarda üretilen östrojen miktarını azaltır. Östrojen hormonu, hormon reseptörlerin çoğalma sinyali gönderir. Vücutta daha az östrojen olduğu zaman, hormon reseptörleri daha az çoğalma sinyali alacak ve kanser büyümesi yavaşlatılacak veya durdurulabilecektir.

Aromataz inhibitörleri, androjenin östrojene dönüşmesini sağlayan aromataz adlı enzimi durdurmakta ve böylece yumurtalıklar dışında üretilen östrojen miktarı azaltılmaktadır. Bu da kan dolaşımında daha az östrojen olması, östrojen reseptörlerine daha az östrojen ulaşması ve daha az kanser hücresi çoğalması anlamına gelir.

Aminoglutetimid ilk olarak bulunan aromataz inhibitörüdür, megestrol asetat ile yapılan metastatik meme kanserlerinin ikinci basamak tedavisi ile karşılaştırıldığında metastatik meme kanserinin tedavisinde %20 -40 oranında yanıt oluşturur.

Anastrozol ve letrozol adlı aminoglutetimidden daha güçlü aromataz inhibisyonuna neden olan iki yeni aromataz inhibitörleri postmenopozal metastatik meme kanserli kadınların ikinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır (111).

Anastrozol

Anastrozol, aminoglutetimide benzeyen bir triazol derivativesidir. Anastrozol, aromataz enzimi için daha selektif olduğu ve adrenal steroid sentezini bozmadığı için aminoglutetimid ile kıyasla kortikosteroid tedavisi desteği gerekmemektedir.

Letrozol

Letrozol, bir triazol derivativesidir. Postmenopozal metastatik meme kanseri nedeni ile tedavi amaçlı tamoksifen kullanımı esnasında hastalığın ilerlemesi ya da relaps göstermesi halinde kullanılan letrozol ile ilgili faz III çalışmalar vardır.

Eksemestan

Yeni geliştirilen bir aromataz inhibitörüdür. Bu ilaç formestan ile benzer yanıt oranına sahiptir.

Goserelin

Hormonal müdahaleye uygun prostat kanserinde ve menopoz öncesi ve menopoza yaklaşmış kadınlarda görülen meme kanserinde kullanılır. Endometriozisin, semptomlarının hafifletilmesinde ve

endometriyal lezyonların büyüklük ve sayısını azaltarak kontrol altına alınmasında; uterus fibroidleri (miyoma uteri) endikedir.

Fibroidlerin tedavisinde kullanıldığında goserelin lezyonları küçültür, hastanın hematolojik durumunu iyileştirir ve ağrı dahil olmak üzere semptomları azaltır. Operasyon tekniğini kolaylaştırmak ve operasyondaki kan kaybını azaltmak amacıyla cerrahiye adjuvan olarak ta kullanılmaktadır.

2.3.2.2.3. Antiandrojenler

Flutamide

Flutamide, nonsteroidal güçlü bir antiandrojendir. Hücrelere androjen girişini inhibe ederek veya hedef organlarda androjenlerin reseptöre bağlanmasını engelleyerek bu antiandrojenik etkiyi oluşturur. Androjen sekresyonu üzerinde etkisi yoktur. En sık rastlanan yan etkileri, diyare ve abdominal şişlik, sıcak basması, libido kaybı, empotans, bulantı, kusma ve jinekomastidir. İlacın standart dozu sekiz saatte bir 250 mg' dır. Oral kullanılır.

Bicalutamide

Bir diğer nonsteroidal antiandrojendir. Flutamid benzer etki gösterir. Diyare daha az görülür.

Cyproterone Acetate

Progesteron etkisi de olan steroidal bir antiandrojendir. Androjen reseptörlerine bağlanarak androjene duyarlı dokularda antiandrojen etki yapar.

3. BULGULAR

Çalışmamız, memede kitle ve/veya mastodini nedeni ile dahiliye veya cerrahi polikliniğine başvuran hastalardan istenen ve venöz kandan ölçülen CA 15-3 parametre değerlerinin retrospektif olarak analizi ile yapıldı.

Toplam 990 hasta üzerinde retrospektif çalışma yapıldı. Kadınların %72'si premenopozal, %28'i postmenopozal bulunmuştur.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
FA	150	15,2	15,2	15,2
Kist	110	11,1	11,1	26,3
Malign	40	4,0	4,0	30,3
Diğer	690	69,7	69,7	100,0
Total	990	100,0	100,0	

Tablo 10.1. *USG Sonuçlarına Göre Kitlelerin Tipleri*

990 hasta üzerinde yapılan çalışmada, hastalardan CA 15-3'e ek olarak USG sonuçları da değerlendirildi. Değerlendirilen USG sonuçlarına göre; 150 hasta Fibroadenom, 110 hasta Fibrokistik Hastalık olarak değerlendirilirken; 40 hastanın USG sonucu malign olarak değerlendirildi. Gene bu sonuçlara göre 40 hasta malign olarak düşünülüp, 950 hasta benign olarak değerlendirildi (Tablo 10.1.).

CA 15-3 parametresi bakımından kadınlar arasında belirgin farklılığın olup olmadığını tespit etmek amacıyla 'One way ANOVA' testi yapıldı. Yapılan analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.151$).

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
ADK	160	19,1494	9,24300	2,31075	14,2241	24,0746	8,40	42,40
AİK	190	19,1358	8,28209	1,90004	15,1439	23,1276	6,90	42,80
ÜİK	210	15,5271	7,05263	1,53901	12,3168	18,7375	5,50	27,50
ÜDK	240	14,9208	6,05086	1,23513	12,3658	17,4759	4,60	25,70
Retroareola	190	19,2905	7,57712	1,73831	15,6385	22,9426	6,07	33,40
Total	990	17,3804	7,68097	,77197	15,8485	18,9123	4,60	42,80

Tablo 10.2. CA 15-3 'ün kadranslara göre pozitif görülme sıklığı

Meme bilindiği üzere kabaca 4 kadrana ayrılmıştır, bunlara ek olarak retroareola ile birlikte 5 kısım olarak değerlendirilecek olursa; 990 hastadaki kitlelerin en yoğun olduğu bölüm üst dış kadrans olarak görülürken, en az alt dış kadrans olarak göze çarpmaktadır (Tablo 10.2. , 10.3.).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
ADK	160	16,2	16,2	16,2
AİK	190	19,2	19,2	35,4
ÜİK	210	21,2	21,2	56,6
ÜDK	240	24,2	24,2	80,8
Retroareola	190	19,2	19,2	100,0
Total	990	100,0	100,0	

Tablo 10.3. Kadranslara Göre Dağılım

CA 15-3 parametresi bakımından reaktif lenf bezleri arasında farklılığın olup olmadığını incelemek için 'independent t testi' uygulandı ve reaktif lenf bezleri CA 15-3 bakımından bir farklılığın olmadığı belirlendi (p=0.486).

Değerlendirilen hastalara yapılan USG sonucunda, hastaların 140'ında Reaktif Lenf Bezi pozitifliği izlenirken, kalan 850'sinde bu sonucun negatif geldiği görüldü (Tablo 10.4.).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Var	140	13,9	13,9	13,9
Yok	850	86,9	86,9	100,0
Total	990	100,0	100,0	

Tablo 10.4. *Reaktif Lenf Nodlarının Dağılımı*

CA 15-3 parametresi bakımından taraf, aksilla ve meme usg'ler arasında gruplar arasında bir farklılığın olup olmadığını incelemek için 'One way ANOVA' testi uygulandı. Üç parametre içerisinde CA 15-3 bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü ($p=0.498$) ($p=0.358$) ($p=0.75$) (Tablo 10.5.).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Normal	850	85,9	85,9	85,9
Malign	20	2,0	2,0	87,9
Reaktif	120	12,1	12,1	100,0
Total	990	100,0	100,0	

Tablo 10.5. *Aksiller LAP Dağılımı*

USG ve Fizik Muayene sonuçlarına göre yapılan değerlendirmede; 990 hastanın 140'ında aksiler lenf bezi tutulumu izlenmiş. Bunların 120'sinin benign natürde, kalan 20'sinin malign natürde olduğu görüldü (Tablo 10.5.).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Sağ	530	53,5	53,5	53,5
Sol	420	42,4	42,4	96,0
Her ikisi	40	4,0	4,0	100,0
Total	990	100,0	100,0	

Tablo 10.6. *Taraflara Göre Dağılım*

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Sağ	530	16,8442	6,72321	,92350	14,9910	18,6973	4,90	35,10
Sol	420	18,3219	8,72312	1,34601	15,6036	21,0402	4,60	42,80
Her ikisi	40	14,6000	8,71894	4,35947	,7262	28,4738	6,90	24,80
Total	990	17,3804	7,68097	,77197	15,8485	18,9123	4,60	42,80

Tablo 10.7. CA 15-3 ' ün taraflara göre görülüm sıklığı

Yapılan fizik muayene ve tetkikler sonucunda, memede görülen kitlelerin, 530 hastada sağ memede, 420 hastada sol memede; bunlara ek olarak da 40 hastada her iki memede olduğu görülmüştür.(Tablo 10.6. , Tablo 10.7.).

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Var	130	15,9892	5,97376	1,65682	12,3793	19,5991	5,50	25,92
Yok	860	17,5907	7,91465	,85346	15,8938	19,2876	4,60	42,80
Total	990	17,3804	7,68097	,77197	15,8485	18,9123	4,60	42,80

Tablo 10.8. CA 15-3' ün genel görülme sıklığı

Yapılan tetkikler göstermiştir ki, memede kitlesi bulunan her hastada CA 15-3 pozitifliği görülmemiştir. Ancak aynı şekilde CA 15-3 pozitifliği görülen her hastadaki kitle de malign görülmemiştir (Tablo 10.8.).

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Normal	850	17,6741	7,92350	,85942	15,9651	19,3832	4,60	42,80
Malign	20	10,1000	,56569	,40000	5,0175	15,1825	9,70	10,50
Reaktif	120	16,5133	5,91899	1,70867	12,7526	20,2741	5,50	25,92
Total	990	17,3804	7,68097	,77197	15,8485	18,9123	4,60	42,80

Tablo 10.9. CA 15-3'ün kitlelerde görülme sıklığı

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
FA	150	15,6593	6,64423	1,71553	11,9799	19,3388	4,60	24,80
Kist	110	18,0636	8,87269	2,67522	12,1029	24,0244	8,50	35,10
Malign	40	15,5250	8,56675	4,28337	1,8934	29,1566	6,70	25,70
Diğer	690	17,7532	7,74915	,93289	15,8916	19,6147	5,50	42,80
Total	990	17,3804	7,68097	,77197	15,8485	18,9123	4,60	42,80

Tablo 10.10. CA 15-3 ile hastalıkların ilişkisi

Tetiklerin sonuçlarında memede görülen kitlelerin büyük oranda benign karakterde olduğu izlendi. Yalnızca 40 hastada malign olarak izlendiği görülürken, benign karakterde olanların sıklıkla fibroadenom olduğu izlendi.

Bu durumun bir benzeri aksilla için de görüldü. Aksillada yalnızca 40 hastada malign lenfadenopati görülürken, 120 hastada reaktif karakterde olduğu izlendi; kalan hastalarda aksiler tutulum görülmedi (Tablo 10.9. , Tablo 10.10.).

Kategorik tablolarda kadrana göre frekans tabloları oluşturuldu. Hangi kadranda , ne kadar pozitif olduğu belirlendi. Buna göre kümülatif oran oluşturuldu. Kadrana göre yüksek ve düşük CA 15-3 (25 referans değeri sınır alınarak; 25 ve altı düşük, 25 üstü yüksek olarak belirlendi) frekanslarına bakıldı (p=0.37),(p=0.62),(p=0.52),(Tablo 10.11.).

Boyut bakımından kadrana, taraflar, aksillalar, meme usg ler arasında bir farklılığın olup olmadığını incelemek için ‘Kruskal Wallis Testi’ uygulandı. Taraflar arası yoğunluk belirlendi. Bu sonuca göre sol memede CA 15-3 seviyelerinin yüksek olduğu, bunun da sebebinin çalışmamızda sol memede daha çok malignitenin görülmüş olmasından kaynaklandığı düşünüldü. (Tablo 10.12.).

Meme usg parametresi hariç diğer parametrelerin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edildi (*Tablo 10.13. , Tablo 10.14. , Tablo 10.15. , Tablo 10.16.*).

Kadran			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
ADK	Valid	Yüksek	30	18,8	18,8	18,8
		Düşük	130	81,3	81,3	100,0
		Total	160	100,0	100,0	
AİK	Valid	Yüksek	40	21,1	21,1	21,1
		Düşük	150	78,9	78,9	100,0
		Total	190	100,0	100,0	
ÜİK	Valid	Yüksek	30	14,3	14,3	14,3
		Düşük	180	85,7	85,7	100,0
		Total	210	100,0	100,0	
ÜDK	Valid	Yüksek	10	4,2	4,2	4,2
		Düşük	230	95,8	95,8	100,0
		Total	240	100,0	100,0	
Retroareola	Valid	Yüksek	50	26,3	26,3	26,3
		Düşük	140	73,7	73,7	100,0
		Total	190	100,0	100,0	

Tablo 10.11. CA 15-3' ün Kadranlara göre pozitifliği

Taraf	Median	Minimum	Maximum
Sağ	8,0000	2,00	30,00
Sol	12,0000	3,00	35,00
Her ikisi	8,5000	4,00	15,00
Total	9,0000	2,00	35,00

Tablo 10.12. Boyut-Taraf ilişkisi

Memedeki kitlelerin boyut bakımından değerlendirilmesi neticesinde, fiziken en büyük kitlelerin, her iki memede de üst iç kadrantlarda olduğu görülmüştür, tam aksi en küçük olarak da alt iç kadrantlarda olduğu görülmüştür. (*Tablo 10.13.*).

Bu durum aksiler lenfadenopati için değerlendirildiğinde de, malign karakterde olanların boyut olarak daha büyük olduğu görülmüştür. (*Tablo 10.15.*).

Kadran	Median	Minimum	Maximum
ADK	7,0000	4,00	27,00
AİK	9,0000	3,00	22,00
ÜİK	12,0000	2,00	35,00
ÜDK	11,0000	4,00	29,00
Retroareola	11,0000	4,00	30,00
Total	9,0000	2,00	35,00

Tablo 10.13. *Boyut-Kadran İlişkisi*

Reaktif	Median	Minimum	Maximum
Var	7,0000	3,00	18,00
Yok	10,0000	2,00	35,00
Total	9,0000	2,00	35,00

Tablo 10.14. *Boyut-Reaktif Lenf Nodu İlişkisi*

Aksilla	Median	Minimum	Maximum
Normal	9,0000	2,00	35,00
Malign	10,5000	6,00	15,00
Reaktif	7,5000	3,00	18,00
Total	9,0000	2,00	35,00

Tablo 10.15. *Boyut-Aksiller tutulum ilişkisi*

Meme_USG_yeni	Median	Minimum	Maximum
FA	8,0000	5,00	29,00
Kist	6,0000	4,00	30,00
Malign	16,5000	6,00	35,00
Diğer	11,0000	2,00	27,00
Total	9,0000	2,00	35,00

Tablo 10.16. Boyut-Meme hastalıkları ilişkisi

İstatiksel değerlendirmede; CA 15-3 ve boyut parametrelerinin normallik testi yapıldı. Normal dağılım sergileyip sergilemediği incelendi. CA 15-3 değerlerinin hastalar arasında normal dağılım sergilediği, boyut değişkeninin ise normal dağılım sergilemediği görüldü ($p=0.797$, $p=0.008$) (Tablo 10.16.).

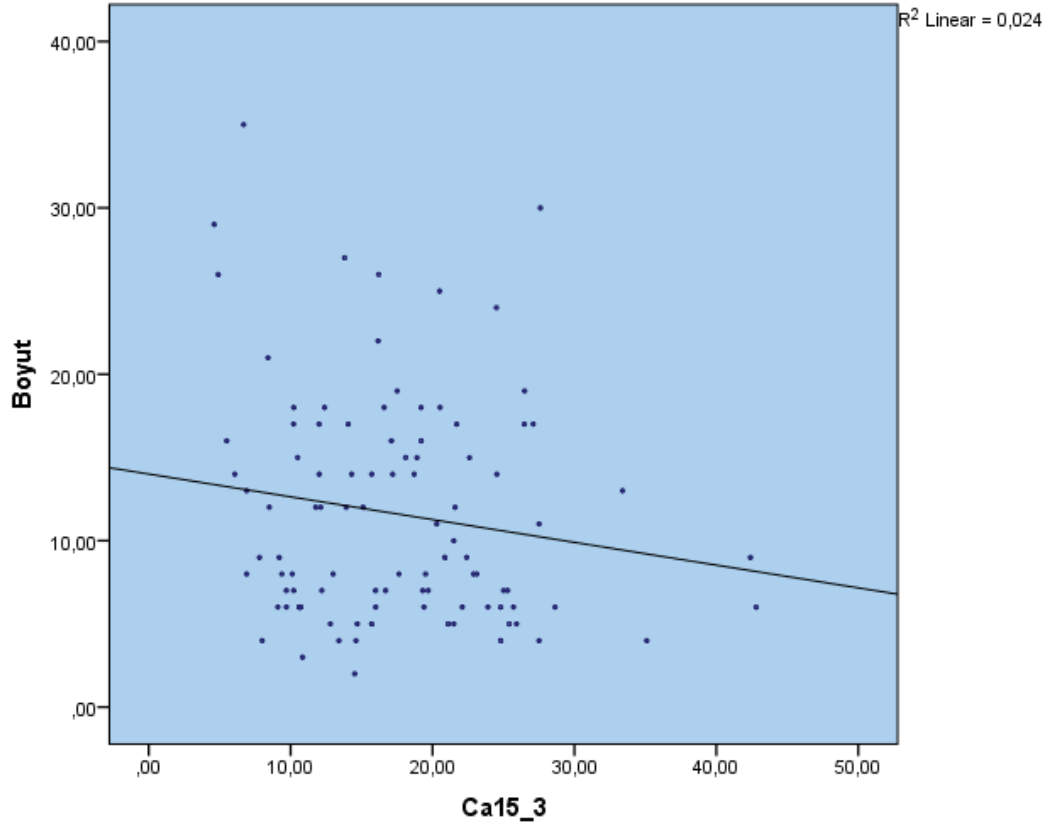
CA 15-3 parametresinin normal dağılım sergilemesinden dolayı grup karşılaştırmalarında ‘independent t testi’ veya ‘One way ANOVA’ testi kullanıldı. Boyut parametresinin normal dağılım sergilememesinden dolayı ise grup karşılaştırmalarında ‘Mann Whitney U’ veya ‘Kruskal Wallis’ testleri kullanıldı. Bu sonuçlara göre benign kitlelerde CA 15-3 yüksekliğinin görece olarak düşük olduğu gözlemlenirken, yanlış pozitiflik oranının da azımsanmayacak derecede olduğu görüldü (Tablo 10.17.).

Ca15_3_Kategorik	Median	Minimum	Maximum
Yüksek	7,0000	4,00	30,00
Düşük	10,0000	2,00	35,00
Total	9,0000	2,00	35,00

Tablo 10.17. Boyut-CA 15-3 ilişkisi

CA 15-3 ile boyut parametrelerinin birbirleriyle olan ilişkileri regresyon analizi ve korelasyon analizi ile incelendi. Boyut bağımlı değişken, CA 15-3 bağımsız değişken olarak alınarak CA 15-3 parametresinin boyut parametresini $R^2=0.024$ yüzdelik ile açıkladığı görüldü.Yapılmış olan korelasyon

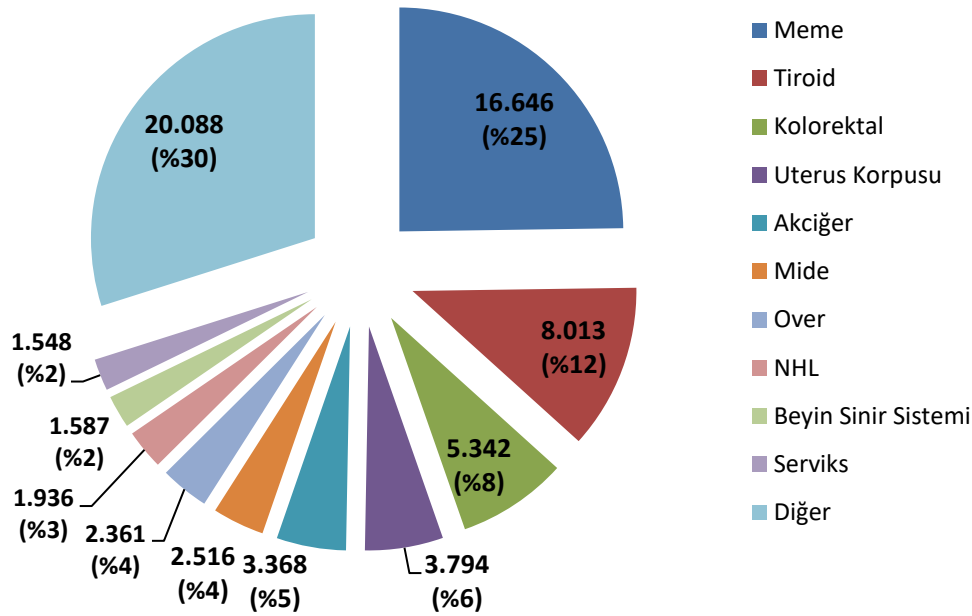
analizi sonucunda ise doğrusal negatif yönde bir ilişki olduğu ve aralarındaki korelasyon katsayısının ise $r=-0.153$ olup düşük bir ilişki olduğu görüldü. Bu anlamda kitlenin büyüklüğü ile Ca 15-3 değerinin yüksekliği arasında doğrusal bir ilişki olmadığı görüldü (*Tablo 10.18.*).



Tablo 10.18. *Boyut-CA 15-3 ilişkisinin grafiği*

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri; genetik, endokrin, diyet gibi faktörlerin hastalığın başlama, gelişme ve yayılmasında kritik rol oynadığı çok basamaklı bir hastalık olup dünya çapında kadınlarda en sık ölümle sonuçlanan kanser türü olmaya devam etmektedir. Erkeklerde bu oran daha düşük olmakla birlikte, kadınlarda % 25 oranı ile en sık görülen kanser türü olmaya devam etmektedir. Bir yıl içerisinde 16.646 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur. Teşhisi konulan bu hastaların 3.853'ü meme kanserine bağlı ölmüştür (122).



Şekil 9.14. Kadınlarda En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (*Sağlık Bakanlığı 2015 istatistiksel verileri*)

CA 15-3, 300-450 kDa ağırlığında heterojen müsin glikoprotein yapısında bir meme kanseri antijenidir. CA 15-3 'ün normal değeri 0-25 U/ml 'dir. Tek zincirli bir yapıya sahiptir. İki monoklonal antikorla reaksiyon verir. Meme kanserindeki artışı yaştan ve menapozal durumdan etkilenmez. Yarı ömrü 2-3 aydır (113,114). Meme kanseri dışında akciğer ve prostat kanserinde de yükselebilmektedir. Ayrıca benign meme, böbrek ve over hastalıkları, endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalıklarda, hepatitte yükselebilmektedir.

Bu çalışmada; benign ve malign meme hastalıklarında CA 15-3 değerleri açısından klinik tanı, takip ve tedavi planlanması açısından fark olup olmadığını kendi klinik deneyimlerimizle yorumlamak istedik.

CA 15-3 ile ilgili yapılmış olan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda göze çarpan en önemli unsur metastatik hastalarda CA 15-3 seviyesinin anlamlı olarak yüksek görünmesidir. Biz de bu çalışmalardan bir kısmına değineceğiz.

Hayes ve arkadaşları metastatik meme kanserinde hastalığın seyriyle ilgili CA 15-3 ve CEA serum seviyesi arasındaki ilişkiyi karşılaştırarak, CA 15-3 seviyesindeki yükselmenin CEA 'ya oranla daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (115).

Kerin ve arkadaşları meme kanserinde evre ile CA 15-3 seviyesinin ilişkisini araştırmışlardır. Benign meme hastalığı olanlar ile evre I ve II arasında CA 15-3 seviyesi için fark görülmezken, evre III'de belirgin olarak yükseldiği saptanmıştır. CA 15-3 seviyesi metastatik saptanan olgularda önemli derecede yüksek bulunmuştur (116).

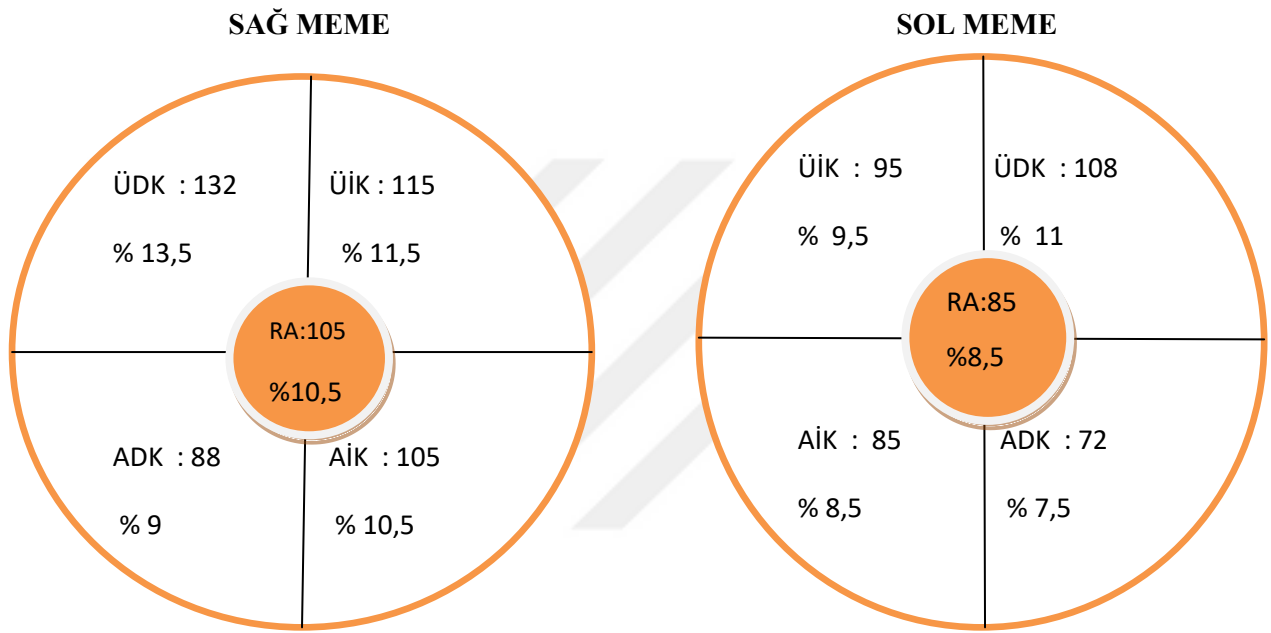
Safi ve arkadaşları, CA 15-3 seviyesini benign meme hastalıklarında %9, meme kanserli hastalarda %31 oranında sınır değerinin üzerinde; benign meme hastalıklarında %0.2, meme kanserinde %13 oranında sınır değerin iki katının üzerinde bulmuşlardır. CA 15-3 seviyesi ile meme kanseri evresi arasında kuvvetli bir korelasyon gösterilmiştir. CA 15-3 seviyesinin evre I' de %0, evre II'de %2, evre III'te %13, evre IV'te %73 oranında 50 U/ml 'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (117).

Tomlinson ve arkadaşları CA 15-3 'ün genel bir tümör belirteci olarak kullanımını değerlendirmişlerdir. Metastaz pozitif hastalarla, 30 U/ml üzerindeki CA 15-3 seviyeleri arasında yüksek anlamlılıkta korelasyon tespit edilmiştir. CA 15-3 'ün sensitivitesi %70, spesifitesi %96, pozitif tanı değeri %87 bulunmuştur (118).

O'Hanlon ve arkadaşları evre I meme kanserli hastaların izlenmesinde CA 15-3 'ün seyrini araştırmışlardır. Benign meme hastalıklı grupla karşılaştırıldığında primer meme kanseri ölçümleri daha yüksek bulunmuştur. Metastatik meme kanseri ölçümleri belirgin olarak daha yüksektir (119).

Duncan ve arkadaşları, primer meme kanserli olguların sadece %7'sinde serum CA 15-3 seviyelerini sınır değerin üzerinde bulmuşlardır. Metastatik hastalığı bulunan grupta CA 15-3 seviyesinin geniş bir dağılım göstermesinden dolayı, meme kanserini takipte sensitif bir belirteç olmadığı rapor edilmiştir. Ancak metastaz saptanan grupta CA 15-3 seviyeleri için kesme değeri saptanması ve kesme değerine dayalı sensitiviteden yeterince söz etmemişlerdir (120).

Lenf nodu pozitifliği veya büyük tümör gibi kötü prognostik özellikleri olan hastalarda CA 15-3 veya CEA ‘nın herhangi birinin sınır değerin iki katını aşması metastaz işareti olarak kabul edilebilir. Bu hastalar saptanır saptanmaz, erken cerrahi tedavinin hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebileceği düşünülerek, yüksek duyarlılığa sahip radyolojik yöntemler kullanılarak araştırılmalıdır (117,121).



Şekil 9.15. Memedeki kitlelerin sayısal ve oransal olarak kadrantlara göre dağılımı

990 hasta üzerinde yapmış olduğumuz çalışmada, memedeki kitlelerin %55’inin sağ memede, %45’inin sol memede olduğunu gördük. Her iki memede de kitlelerin en sık üst dış kadrantlarda olduğu, 2. sırada yoğunlukta kitlelerin üst iç kadrantlarda olduğu gözlemlendi. En az sıklıkta kitlelerin %16,5 ile alt dış kadrantlarda olduğu görülürken, fizik muayenede olasılıkla en sık gözden kaçan alan olan retroareolada görülen oranın ise % 19 ile azımsanmayacak derecede olduğu görüldü.

Bütün bu oranlar bir yana, meme muayenesi yapılırken her kadranın özenle muayene edilmesi, muayene esnasında olası kitlelerin gözden kaçırılmaması, retroareolanın muhakkak değerlendirilmesi, ayrıca görsel olarak şekilde belirtmediğimiz ama tablolarımızda mevcut olan aksillaların da muayeneye katılması, meme kanseri erken tanısı açısından oldukça önem arz etmektedir. Zira her ne kadar bazı kadrantlarda kitleler daha yoğun olarak görülsede, oranların hemen hemen tüm kadrantlarda birbirine oldukça yakın olduğu net bir şekilde görülmektedir.

Şekilde belirttiğimiz oran ve yüzdelerin memedeki kitleleri ifade ettiği unutulmamalı, hepsinin malign karakterde olduğu düşünülmemelidir. Meme kanserinde CA 15-3 ile ilgili yapılan çok daha farklı çalışmalar da mevcuttur. Biz de kendi çalışmamıza ek olarak, yapılan bu çalışmaların bir kısmına değinmeye çalışacağız.

Sonuç olarak çalışmamızda, benign meme hastalıklarında CA 15-3 değerlerinde anlamlı bir yükseklik bulunmadı. Ancak yapılan çalışmalara göre bu durum meme kanseri tanısı alan ve metastatik hastalar için farklılık göstermektedir. Bu nedenle benign meme hastalıklarında CA 15-3 'ün tanı, takip ve tarama amaçlı kullanılmasının herhangi bir anlam ifade etmeyeceğini düşünüyoruz.

Bir başka açıdan değerlendirecek olursak; CA 15-3 düzeyinin laboratuarda ölçüm maliyeti hasta başına 23 tl gibi bir maliyete neden olmaktadır. Yaptığımız analizde 990 hastada bu maliyet 22.770 TL olarak görülmüştür. Ülkemizdeki fertil kadın nüfusunun 27 milyon olduğu düşünülürse, her hastadan bu tetkikin istenmesi durumunda oluşacak maliyetin 621 milyon türk lirasına denk geleceği unutulmamalıdır. Ülkemiz sağlık bütçesinin 37 milyar türk lirası olduğu düşünülürse, sadece bir tetkik için ülke sağlık bütçesinin %2'ye yakını kullanmanın sosyo-ekonomik açıdan çok ciddi problemler doğuracağı unutulmamalıdır. Çalışmamızda zaten tanı, takip ve tedavide kullanılmasının herhangi bir anlam ifade etmediğini düşünüyorken; bu tetkiki istemenin sadece ekstra külfet olacağını, rutin marker taramasında istenmesinin gereksiz olduğu, aile öyküsü pozitif vakalarda istenebileceğin uygun olacağı kanaatindeyiz (129,130).

Yaptığımız çalışmada bulduğumuz değerler literatür ile uyumlu bulundu. CA 15-3 geleneksel yöntemlere göre fiyat açısından uygun olması, non-invazivliği, kolay yapılabilmesi ve hasta tarafından kolay tolere edilebilirliği nedeniyle primer meme kanserli veya uzak metastazlı hastalarda bir belirteç olarak kullanılabilir.

Tüm bu çalışmalar benign meme hastalıklarında CA 15-3 'ün benign meme hastalıklarının tanısında belirgin bir anlamlılık ortaya koyamadığını; ancak meme kanserinin takibinde duyarlı ve klinik yararlılığı yüksek bir biyokimyasal belirteç olduğunu, metastaz açısından yüksek risk taşıyan hastaların tespiti ve prognozunda kullanılmasının yeterli olabileceğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Baring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics 1993. CA Cancer J Clin. 1993; 43: 4-26.
2. Simmons RM, Rubin E, Pisch J (1996) Breast Cancer, Cancer Surgery (Derleyen Harvey JC, Beattle EJ), s.525-561, W. B. Saunders Company. NY USA
3. Lemone P., Burke K:M., “Medical Surgical Nursing -Critical Thinking in Client Care”, California, 1996, s 2039-2057
4. <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-anatomisi/>
5. Carpenter L.C., “Nursing Care of Clients with Breast Disorders” Clinical Management for Continuity of Care-5,Edi: Black J.M., Jacobs E.M., W.B. Saunders Comopany, London 1998
6. <https://mehmetferahman.wordpress.com/2016/03/10/meme-anatomisi/>
7. Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevi. 2003, 1.
8. Netter Anatomi Atlası
9. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. Diseases of the breast. 3th Ed., London: Saunders Co, 1986:1-46.
10. Ross MH, Romrell LJ. Histology. A text and atlas. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989
11. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, Eds. Diseases of the breast. New York: Lippincott-Raven, 1996:1-14.
12. Spratt JS, Tobin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, Eds. Cancer of the breast. 4th Ed., London: Saunders Co, 1995: 22-42.
13. McCarthy K, Carpenter SA, Georgiade GS. The breast: embryology, anatomy, and physiology. In: Georgiade NG, Georgiade GS, Riefkohl R, Eds. *Aesthetic Surgery of the Breast*. New York: Saunders Co, 1990: 3-17.
14. <http://www.uzunhayat.net/kadin-hastaliklari/meme-hastaliklari-memenin-benign-ve-malign-tum-hastaliklari.html>
15. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 2000. Cancer J Clin 2000;50:7-33.
16. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1993. Cancer J Clin 1993;43:4-26.
17. Burgut R, Tuncer, Bozdemir N. Türkiye’de 16 merkezin kanser verilerinin değerlendirilmesi. In: Tuncer, Burgut R, Bozdemir N, Eds. TUB TAK ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, 1994.
18. Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al. Cancer incidence in five continents. International Agency for Cancer Research, Lyon: Scientific Publication, 1987;5.
19. Seer J. Cancer statistics review 1973–1990. In: Miller B, Gloeckler R, Hankey B, Eds. Breast. Bethesda: NIH publication, 1992. 85

20. Freeman HP. Cancer in the socio-economically disadvantaged. C.A. Cancer J Clin 1987;39:267-287.
21. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese Amerikan women. JNCI 1974;51:479-487.
22. Bitiren M, Özardalı İ, Baba F, Eraslan H. Erkek meme kanserleri: Anadolu tıp dergisi 2003; 5(1): 35-39.
23. Alıcı S, Kösem M, Çalka Ö, Kotan Ç, Mercan R. Erkek meme karsinomu (Olgu Sunumu). Türkderm 2003; 37(2): 17-119.
24. Koçoğlu, H. “Sorular ve Cevaplarla Kanser: Kanser Üzerine Bilmeniz Gereken Herşey” (Çeviri) Speechley, Val and Rosenfield, Maxine. Ankara 2000.
25. Karayurt Ö. Meme Kanseri www.saglik.gov.tr Erişim Tarihi: 2012.
26. Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri www.saglik.gov.tr (Son Erişim: Eylül 2012)
27. Çöl M., Erçevik E., Genç Y. Bor Madenlerinde Çalışan İşçiler ve Ailelerinde Kanser Araştırması. Sağlık ve Toplum Ocak-Mart; 2000, 10(1):15-20.
28. Campbell J.B. Breast Cancer-Race, Ethnicity, and Survival: Aliterature Review. Breast Cancer Research and Treatment; 2002, 74:187-192.
29. Çevikbaş U. “Neoplazi” (çeviri:Kumar V., Cotran R., Robbins S.) Basic Pathology. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2003, 166-210.
30. Clavel-Chapelon F., Gerber M. Reproductive Factors and Breast Cancer Risk. Do They Differ According to Age At Diagnosis? Breast Cancer Research and Treatment; 2002, 72:107-115.
31. Manjer J, Berglund B.L, Garne J.P, Janzon L, Malina J. Breast Cancer Incidence in Relation to Smoking Cessation. Breast Cancer Research and Treatment. 2000; 61: 121-129.
32. Bentley J.R., Delfino R.J., Taylor T.H., Howe S., Anton-Culver H. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis Between Non-Hispanic White and Hispanic Populations, San Diego County 1988-1993. Breast Cancer Research and Treatment; 1998, 50:1-9.
33. Özdemir O. ve Çalışkan D. Meme Kanserinin Erken Tanısında Kullanılan Yöntemler. Sağlık ve Toplum; 2002, 12(4):10-14.
34. Ülgey N.A. “Meme Kanseri Cerrahisinde Meme Koruyucu Girişimler ve Sonuçları”. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara 1999.
35. Wang D.Y., DeStavola B.L., Allen D.S., Fentiman I.S., Bulbrook R.D., Hayward J.L., Reed M.J. Breast Cancer Risk is Positively Associated with Height. Breast Cancer Research and Treatment; 1997, 43:123-128.
36. Remennick L.I. Preventive Behavior Among Recent Immigrants: Russian- Speaking Women and Cancer Screening in Israel. Social Science and Medicine; 1999, 48: 1669-1684.
37. Cuzick J. Epidemiology of Breast Cancer. The Breast; 2003, 12: 405-411.
38. Evrücke C. (2001) Meme Kanseri Risk Faktörleri <http://www.cu.edu.tr/content/shtml/Turkish/basin/2001/0520010052.shtml>. Son Erişim: Ağustos 2012.
39. Causes of Breast Cancer (Erişim Tarihi: 2012).

40. National Health Services Breast Screening Programmes (Erişim Tarihi: Mart 2012).
41. Demirtař T. Meme Kanserinin Erken Tanısında Kendi Kendine Meme Muayenesinin Önemi ve Meme Kanseri Hakkında Üniversitemiz Medikal ve Paramedikal Son Sınıf Kız Öğrencilerinin Bilgi Düzeylerinin Karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemřirelik Ana Bilim Dalı, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Erzurum, 1995.
42. Kutluk T., Kars A. Kanser Konusunda Genel Bilgiler. Türk Kanser Araştırma ve Savař Kurumu Yayınları, 1992.
43. Reuters “Why Women Delay Reporting Breast Cancer Symptoms”, British Journal of General Practice; 2001, 51: 967-971
44. Bartelink H., Benz C., Cleveland D., Dorn R., Gralow J., Gradishar W.J., Grant K., Heimann R., Hellman S., Hudis C., Kerbel R., Lippman M., Lung J., Posner M.C., Steeg P., Vestal R., Weichselbaum R.R., Zetter B. “Expedition Inspiration Fund for Breast Cancer Research Meeting 2003”, Breast Cancer Research and Treatment; 2003, 80: 139-144.
45. American Cancer Society Guidelines for The Early Detection of Cancer. CA Cancer Journal for Clinicians; 2001, 51: 87-88.
46. Isaacs C., Peshkin B.N., Schwartz M., DeMarco T.A., Main D., Lerman C. “Breast and Overian Cancer Screening Practices in Healthy Women with A Strong Family History of Breast or Ovarian Cancer”, Breast Cancer Research and Treatment; 2002, 71: 103-112.
47. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA et al: A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. J Am Coll Surg; 1998;186:416-422.
48. Engin K, Çetintař SK: Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri. 2005:172.
49. Pathefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD et al: Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. Cancer 6, 1989;3:731-741.
50. Fisher ER: Ultrastructure of the human breast and its disorders. Am J Clin Pathol 1976; 66:291-374.
51. Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevi. 2003: 251. Kon-Consensus Development Panel: Consensus statetement: teratment of earlystone breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 1992; 11:1.
52. Hossfeld D.K., Sherman C.D., “Klinik Onkoloji” , Ulualararası Kanserle Savař Birlięi-5, Ed. Kars A, Sarılioğlu F, Fırat D., Ankara, Başbakanlık Basım Evi, 1992, 236
53. 2011 terese winslow LLC U.S. Gos has certain rigts book
54. <http://www.memesaglik.com/goruntuleme-merkezi/dijital-mamografi.html>
55. Bilir N. Türkiye’de ve Dünya da Kanser Sorunu. Birinci Kanser Sempozyumu, Panel ve Bildiriler Kitapçığı, Sağlık Bakanlığı Kanser Savař Daire Başkanlığı, Ankara. 1991, 1–9.
56. Siahpush M., Singh G.K. “Sociodemographic Variations in Breast Cancer Screening Behavior Among Australian Women: Results from The 1995 National Health Survey”, Preventive Medicine; 2002, 35: 174-180.

57. Baum M. "The Changing Face of Breast Cancer-Past, Present and Future Perspectives", *Breast Cancer Research and Treatment*; 2002, 75: S1-S5.
58. Liu X., Sennett C., Legorreta A.P. "Mammography Utilization Among California Women Age 40-49 In A Managed Care Environment", *Breast Cancer Research and Treatment*; 2001, 67: 181-186.
59. Trief P.M., Khan S. "Assessing Emotional Distress of Women With Breast Cancer: A Survey of Surgical Oncologists", *Breast Cancer Research and Treatment*; 1997, 42: 275-281.
60. Giuliano A., Papenfuss M., Zapien J.G., Tilousi S., Nuvayestewa L. "Breast Cancer Screening Among Southwest American Indian Women Living On- Reservation", *Preventive Medicine*; 1998, 27: 135-143.
61. Schaler R.R., Rose D.P. "Mammography Screening and Breast Cancer Biology in African American Women-A Review", *Cancer Detection and Prevention*; 2002, 26: 180- 191.
62. Strickland C.J., Feigl P., Upchurch C., King D.K., Pierce H.I., Grevstad P.K., Bearden J.D., Dawson M., Loewen W.C., Meyskens F.L. "Improving Breast Self- Examination Compliance: A Southwest Oncology Group Randomized Trial of Three Interventions", *Preventive Medicine*, 1997, 26, 320-332.
63. <http://www.iyibircerrah.com/meme/23-kendi-kendine-meme-muayenesi-kkmm>
64. Haji-Mahmoodi M., Montazari A., Jarvandi S., Ebrahimi M., Haghighat S., Harirchi I. "Breast Self-Examination:Knowledge, Attitudes, and Practices Among Female Health Care Workers in Tehran, Iran", *The Breast Journal*; 2002, 8(4): 222-225
65. Anna C., Purdy R.N. "Breast Cancer". <http://healthlink.mcw.edu/article/939872938.html> (Erişim Tarihi: 2012).
66. Tang T.S., Solomon I.J., McCracken L.M. "Cultural Barriers to Mammography, Clinical Breast Exam, and Breast Self_Exam Among Chinese-American Women 60 and Older", *Preventive Medicine*; 2000, 31: 575-583.
67. Iannotti R.J., Finney L.J., Sander A.A., De Leon J.M. "Effect of Clinical Breast Examination Training on Practitioner's Perceived Competence", *Cancer Detection and Prevention*; 2002, 26: 146-148.
68. Lampic C., Thurfjell E., Sjöden P.O. "The Influence of A False-Positive Mammogram On A Woman's Subsequent Behaviour for Detecting Breast Cancer", *European Journal of Cancer*; 2003, 39: 1730-1737.
69. Lane D.S., Zapka J., Breen N., Messina C.R., Fotheringhams D.J. "A Systems Model of Clinical Preventive Care: The Case of Breast Cancer Screening Among Older Women", *Preventive Medicine*; 2000, 31: 481-493.
70. Oestreicher N., White E., Lehman C.D., Mandelson M.T., Porter P.L., Taplin S.H. "Predictors of Sensitivity of Clinical Breast Examination (CBE)", *Breast Cancer Research and Treatment*; 2002, 76: 73-81.
71. Baldi V., Cicalese A., Coppala G., Scarano M., Gatto E. (2003) Results of Mammographic Screening 1994-1997 Parallel Session Friday 2 October 1998 (<http://www.sciencedirect.com>).
72. Sadıkoğlu, G. "1. Basamakta Meme Kanseri Hastaya Yaklaşım". <http://ailehekimligi.uludag.edu.tr/seminer17.html>. (Erişim Tarihi: Aralık 2003).
73. Beaton D.E., Schemitsch E. "Measures of Health-Related Quality of Life and Physical Function", *Clinical Orthopaedics and Related Research*; 2003, 413: 80-89.
74. Ernst M.F., Roukema J.A., Coebergh J.W.W., Van Driel O.J.R., Van Beek M.W.P.M., Van Der Sangen M.J.C., Voogd A.C. "Breast Cancers Found by Screening: Earlier Detection, Lower Malignant Potential or Both?", *Breast Cancer Research and Treatment*; 2002, 76: 19-25.

75. Feig S.A., Hendrick R.E. “Radiation Risk From Screening Mammography of Women Aged 40-49 Years”, Journal of The National Cancer Institute Monographs; 1997, 22: 119-124.
76. <https://www.drozdogan.com>
77. American Joint Committee on Cancer. Breast in Bears, O.H. et al(eds) *Manual for staging of Cancer* Philadelphia J.B. Lippincott, 1992
78. antalyamemecerrahisi/meme-kanserinde-cerrahi/mastektomiler
79. Bland KI, Vezeridis MP, Copeland III EM. Breast in Schwartz SI, Principles of Surgery, Sewenth Edition, International Edition, McGraw- Hill, US, 1999.
80. İğci A. Erken Evre Meme Kanseri Cerrahi Tedavi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi, 2002, 7:67-77.
81. Ünal G. Meme Hastalıkları in Ünal G, Ünal H. Erken Evre Meme Kanseri Meme Koruyucu Ameliyatlar. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001.
82. Robinson JO. Treatment of breast cancer through the ages. Am J Surg. 1986, 151:317-333.
83. Fisher B. A commentary on the role of the surgeon in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1981, 1:17-26.
84. bakirkoygoruntulememerkezi.com/saglik-rehberi/meme-kanseri/195-memekanserinasiltedaviedilir
85. <http://www.bahadirege.com/meme-kanserini-tedavi-secenekleri>
86. Morrow M, Strom EA, Basett LW, et al. , Standart for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. CA Cancer J Clin. 2002, 52:277- 300.
87. Sener SF. Sentinel Lymphadenectomy for breast cancer. A standart of surgical care? Cancer pract. 2000, 8:195-196.
88. <http://mehmetokuducu.com/meme/meme-kanseri-tedavisi/>
89. Bland KI, Vezeridis MP, Copeland III EM. Breast in Schwartz SI, Principles of Surgery, Sewenth Edition, International Edition, McGraw- Hill, US, 1999.
90. Rubin P, Special issue: Late effects of normal tissues LENT Consensus conference; including RTOG/EORTC SOMA scales, San Francisco, California. August 26-28, 1992. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 31:1035-1360
91. Pinto BM, Maruyana NC. Exercise in the rehabilitation of breast cancer survivors. Psychooncology 1999; 8:191-206
92. Perez C, Brady L. Principles and Practice of Radiation Oncology, 4 th edition, Raven-Lippincott; 2004
93. Brennan M J, DePompolo R W, Garden F. H: Cardiovascular, pulmonary and cancer rehabilitation. 3. Cancer Rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77:52-58.
94. Gibson F, Ewans M. Pediatric Oncology Acute Nursing Care. London, Whurr Publisher, 1999.
95. http://www.kanser.org/toplum/pdf/Kemoterapi_Rehberi. (Erişim Tarihi: 2012)
96. Devita VT (1997) Principles of chemotherapy, in Devita VT, Hellman S, Rosenberg S, Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott.

- 97.** Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third ed. (1997). Lippincott & Raven, 215-272
- 98.** Esteve FJ, Valero V, Pusztai L, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer : what to expect in 2001 and beyond. *The Oncologist* 2001; 6:133-146
- 99.** Kanseroğlu, <http://www.kanseroğlu.com/94> Erişim Tarihi: 2012
- 100.** Onkoloji hastaları için kemoterapi el kitabı, druchanuslu.com/pdf/elkitabi.pdf, Erişim Tarihi 2012
- 101.** Tükel S. , Meme tarama ve tanı merkezi, Erişim Tarihi: 2012
- 102.** Piccart MJ, Cardoso F, Atalay G, Biganzoli L. Progress in systemic therapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38(supl:3):S23-S24
- 103.** Buzdar AU, Hortobagyi G. Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 1998;4(3):527-34
- 104.** Lerner LI, Holthaus F J, Thompson CR: A nonsteroidal estrogen antagonist 1-p-2 diethylaminoethoxyphenyl -1-phenyl 2-p- methoxy phenylethanol. *Endocrinol*, 63:215-318, 1958.
- 105.** Jordan VC: Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. pp. 257- 264, PRR Inc. New York, 1999.
- 106.** Lippman ME, Bolan G: Oestrogen responsive human breast cancer in long -term tissue culture. *Nature*, 1975, 256: 592- 593.
- 107.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet*, 1998, 351: 1451– 1467.
- 108.** Hemminki K, Rajaniemi H, Lindahl B, et al. Tamoxifen induced DNA adducts in endometrial samples from breast cancer patients. *Cancer Res.*, 1996, 56:4374–7.
- 109.** Holli K, Joensuu H, Valavaara R, et al. Interim results of the Finnish toremifene vs tamoxifen adjuvant trial. *Breast Cancer Res Treat.*, 1998, 50:283–5.
- 110.** Black U, Şato M, Rowley ER, et al. Raloxifene (LY139481 HCl) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest*. 93:63-9, 1994. 33. Buzdar AU, Marcus C, Holmes F, et
- 111.** Harvey HA. Emerging role of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Oncology*. 1998, 12(suppl 5):32
- 112.** <https://kadinvehastaliklari.com/kendi-kendine-meme-muayenesi-kkmm/>
- 113.** Torney. D.C. Davis, T.E. Waalkes, P.T. (1982) Tumor Markers. Principles of cancer Treatment (Derleyen : Carter, S.K. Glatstein, E. Livingston, R.B.). s.170-178, Mc Graw-Hill Book Company, Philadelphia USA.
- 114.** Poeschla, E.M. Stall, F.W, Yuspa, S.H, Shield, P.G, Hall E.J, Henderson, B.E. (1997) Etiology of cancer .*Cancer Principles and Practice Oncology*. (Derleyen : De Vita, V.T, Hellman, S, Rosenberg. S.A.) s.153-259, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia USA.

- 115.** Tondini, C, Hayes, D.F. Gelman, R. (1988) Comparison of CA 15-3 and CEA Monitoring the Clinical Course of Patients with Metastatic Breast Cancer. Cancer Res. Sci.48(14).4107-4112
- 116.** Kerin, M.J, Mc Anena, O.J. O'Malley, V.P.(1989) CA 15-3 : It's Relationship to Clinical Stage and Progression of Metastatic Disease in Breast Cancer. Br Jour Surg. Sci.76(8), 838-839
- 117.** Safi, F, Kohler, J, Rottinger, E.(1989) Comparison of CA 15-3 and CEA Diagnosis and Monitoring of Breast Cancer, Int J Biol Markers, Sci.4(4),207-214
- 118.** Tomlinson, I.P, Whyman, A, Barrett, J.A. (1995) Tumor Marker CA 15-3 ; Possible Uses in the Routine Management of Breast Cancer. Eur J Cancer. Sci.180(2),210-212
- 119.** O'Hanlon, D.M. Kerin, M.J, Kent, PJ(1995) A Prospective Evaluation of CEA, CA 15-3 in Stage I Carcinoma of the Breast, J Am Coll Surg. Sci. 180(2),210-212
- 120.** Duncan J.L, Price A, Rogers, K.(1991) The Use of CA 15-3 as a Serum Tumor Marker in Breast Carcinoma. Eur j Surg Oncol, Sci. 17(1),16-19
- 121.** O'Dwyer, P.J, Duffy, M.J, O'Sullivan, F. (1990) CEA and CA 15-3 in Primary and Recurrent Breast Cancer, World J Surgery. Sci 14(5),562-565
- 122.** Sağlık Bakanlığı 2015 istatistiksel verileri
- 123.** Prof. Dr. Saim Yılmaz “https://kanserdeyenitedaviler.com/dt_portfolio/biyopsiler/”
- 124.** <http://www.yuzde100saglik.com/kendi-kendine-meme-muayenesi-n173176/>
- 125.** <https://www.hekimoglugoruntuleme.com/dijital-mammografi/>
- 126.** Giresun halk sağlığı müdürlüğü “ <https://slideplayer.biz.tr/slide/2770690/>”
- 127.** Neolife Onkoloji “ <https://neolife.com.tr/meme-kanseri-evreleri-nelerdir/>”
- 128.** Dr Erkan Beyatlı “ <http://www.ertanbeyatli.com/meme-kanserinin-tani-ve-evreleri/>”
- 129.** Sağlık Bakanlığı Bütçe Verileri Plan Bütçe Sunumu 14.112017
- 130.** TÜİK 2017 Nüfus Verileri