

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Meme Koruyucu Cerrahi Yapılan Hastalarda Tümörün Klipslenmesi İle Cilt İzdüşümünün İşaretlenmesi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdullah Kut

Tez danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Tükenmez

İSTANBUL

(HAZİRAN 2021)



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Meme Koruyucu Cerrahi Yapılan Hastalarda Tümörün Klipslenmesi İle Cilt İzdüşümünün İşaretlenmesi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdullah Kut

Tez danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Tükenmez

İSTANBUL

(HAZİRAN 2021)

Teşekkür

Yuvamız İstanbul Tıp Fakültesi' nde 2007' den itibaren geçen her günümde eğitimime katkısı olan tüm hastalara, sınıf arkadaşlarıma, asistan arkadaşlarıma ve en önemlisi hocalarıma derinden bağlılığımı öncelikle bildirmek isterim. Sizlerin bana katmış olduğu tüm bilgilerin ayrı ayrı değerinin asla paha biçilemez ve ödenemez olduğunu büyük bir saygı içerisinde söylemeyi borç bilirim. Yazdığım tez bana Doç. Dr. Mustafa Tükenmez ağabeyimi, hocamı daha yakından tanıma şansı verdi. Verdiği tüm destek için kendisine gönülden teşekkür ederim.

Meme cerrahisi kliniği öğretim üyesi değerli hocalarım Prof. Dr. Vahit Özmen, Prof. Dr. Abdullah İğci, Prof. Dr. Mahmut Müslümanoğlu, Prof.Dr. Neslihan Cabioğlu' na cerrahi eğitimime yüksek katkılarından dolayı minnettarım.

Hastaların tanısı ve takibinde titizlikle çalışan, desteğini esirgemeyen Meme Cerrahisi Kliniği başasitanımız Op. Dr. Selman Emiroğlu ağabeyime, meme tümörlerinin klipslenme işlemini büyük bir ustalıkla yapan meme radyolojisi üzerine çalışmalarını yürüten Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ravza Sümeyye Yılmaz' a minnettarım. Çalışmamın istatistiksel hesaplamarını titizlikle yapan Atilla Bozdoğan' a ayrıca teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık döneminde eğitimime katkılarının yanında dostluğunu, arkadaşlığını benden esirgemeyen sevgili ağabeyim Endokrin Servisi başasistanımız Op. Dr. Ahmet Yalın İşcan' a derinden sevgi duyuyorum, kalben teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, hayatımın her evresinde benim yanımda olan annem Emine Kut, babam Haşim Kut, rahmetli ablam Asiye Kut ve sevgili ablalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Gerçek bir dost olarak saydığım ve beni asla yalnız hissettirmediği için manevi annem Gül Ulukök' a, beni kendisiyle tanıştıran sevgili Emel Aydın' a sonsuz teşekkür ederim.

Varlıkları için Allah' a hergün şükr ettiğim eşim Işıl Betül ve oğlum Hasan' a sevgilerle,

Abdullah Kut

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR II

KISALTMALAR LİSTESİ IV

TABLO LİSTESİ V

ŞEKİL LİSTESİ VI

RESİM LİSTESİ VII

GRAFİK LİSTESİ VIII

ÖZET 1

ABSTRACT 5

I. GİRİŞ 9

II. GENEL BİLGİLER 12

A. TARİHÇE 12

B. EMBRİYOLOJİ VE ANATOMİ 14

1. EMBRİYOLOJİ *14*

2. ANATOMİ *14*

C. HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ 16

1. HİSTOLOJİ *16*

2. FİZYOLOJİ *18*

D. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ 19

E. MEME KANSERİ HİSTOPATOLOJİSİ 23

F. MEME KANSERİNDE TANI 29

G. MEME KANSERİNİN EVRELEMESİ VE ALT TİPLENDİRİLMESİ 35

H. MEME KANSERİNİN TEDAVİSİNDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM 44

I. MEME KANSERİNİN TEDAVİSİNDE CERRAHİ TEKNİKLER 45

İ. MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ 54

J. MEME KANSERİNDE TÜMÖRAL KİTLENİN YERİNİN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER 61

III. HASTALAR VE YÖNTEM 67

IV. BULGULAR 79

V. TARTIŞMA VE SONUÇ 87

VI. KAYNAKLAR 91

VIII. ÖZGEÇMİŞ 127

KISALTMALAR LİSTESİ

İÜ: İstanbul Üniversitesi

GCAD: Genel Cerrahi Anabilim Dalı

NAK: Neoadjuvan kemoterapi

MKC: Meme koruyucu cerrahi

AJCC: The American Joint Committee on Cancer

AJCC 8: The American Joint Committee on Cancer 8 th Edition

HER-2 , ErbB-2, c-erbB2 veya Her2/neu: İnsan epidermal büyüme faktörü-2

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

BI-RADS: Breast Imaging-Reporting and Data System

TDLU: Terminal duktolobüler ünite

LCIS: Lobüler karsinoma in situ

DCIS: Duktal karsinoma in situ

NST: Non spesifik tip

USG: Ultrasonografi

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

AC-T: Antrasiklin, siklofosfamid -Taksan

ILK: İnvaziv lobüler karsinom

IDK: İnvaziv duktal karsinom

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Herediter meme kanserleri

Tablo 2: Meme kanseri risk faktörleri

Tablo 3: Meme kanserinin histolojik alt tipleri

Tablo 4: BIRADS sınıflaması

Tablo 5: Meme kanserinin farklı şekillerde subtiplendirilmesi

Tablo 6: Meme kanserinde TNM evreleme sistemi, AJCC 8.versiyon

Tablo 7: Meme kanserinde TNM evrelerinin grupları

Tablo 8: Mastektomi fleplerinde iskemi riskini artıran etkenler

Tablo 9: Prepektoral implant yerleştirilmesi ile parsiyel subpektoral kas ile desteklenmiş implant yerleştirilmesinin karşılaştırılması

Tablo 10: Neoadjuvan kemoterapi endikasyonu olan meme kanseri hastaları

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterleri

Tablo 12: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 13: Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Tablo 14: Hastaların cerrahi işlem özellikleri

Tablo 15: Hastalarda görülen komplikasyonlar

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Meme kanseri risk belirleme stratejisi

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Spesmen mamografisi örneği

Resim 2: Haritalama yöntemi ile neoadjuvan tedavi öncesinde tümörün yerinin belirlenmesi yöntemi

Resim 3: Sol meme üst dış kadrandaki palpabl kitle üzerine dövme ile iz düşüm işaretlenmesi

Resim 4: Dövme boyası, boya kabı veya pota, çubuk dövme iğnesi, steril cilt işaretleme kalemi

Resim 5: Lokal anestezik madde, insülin enjektörü

Resim 6: Steril eldiven, cerrahi steril örtü, katı vazelin, steril gaz

Resim 7: Lokal anestezik maddenin cilde uygulanması

Resim 8: Katı vazelin sürülmesini takiben çubuk dövme iğnesi ile dövme boyasının steril kalem ile çizilmiş şablon üzerinden subepidermal alana uygulanması

Resim 9: Çubuk dövme iğnesinin istenilen bir çizgi boyunca ard arda uygulanmasıyla bir çizginin oluşturulması

Resim 10: Dövme tekniğiyle tümöral kitlenin cilt izdüşümünde çiçek şekilli bir desen

Resim 11: Dövme tekniğiyle cilt izdüşümü işaretlenmiş tümör, ayaktayken görünüm

Resim 12: Ameliyat öncesi cilt izdüşümü işaretlenmiş meme tümörü

Resim 13: Tatuajı içine alacak insizyon steril cilt kalemi ile belirlenir

Resim 14: Tatuajı içerecek şekilde cilt insizyonu

Resim 15: Çıkarılan piyes ölçekli taşırma kabına konularak volüm ölçülür

Resim 16: Piyes tümüyle sıvıya batmaz ise bir çubuk(örneğin enjektör) yardımıyla suya tam batması sağlanarak gerçek volüm ölçülmesi

Resim 17: Klips ile işaretleme sonrası ekimoz ve hematomu olan bir hasta.

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Gruplara göre ameliyatta çıkarılan tümör hacim (cc) grafiği

Grafik2: Reeksizyon yüzde grafiği

Grafik 3: Hastaların meme cup size yüzde grafiği

Grafik 4: Çalışma gruplarına göre komplikasyon oranları

Grafik 5: Çalışma gruplarına göre ağrı oranları

ÖZET

Amaç:

Meme kanseri kadınlarda en fazla görülen kanser olup ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümlerin 2. sık sebebidir. Dünya genelinde sıklığı ve mortalitesi giderek artmaktadır (1-3). Meme kanseri, biyolojik alt tipleri ve tanımlanan genetik mutasyonları nedeniyle oldukça heterojendir. Meme kanserinin güncel tedavisinde neoadjuvan tedavi önemli bir yer teşkil etmektedir. Neoadjuvan tedavi hastalığın evresinde düşüş, meme koruyucu cerrahi oranlarında artış, verilen sistemik kemoterapötiklere yanıtı belirleme, aksiller diseksiyon oranlarında azalma gibi birçok klinik avantaj sağlar. Neoadjuvan sistemik tedavi ile memedeki primer tümöral kitle fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle değerlendirildiğinde aynı boyutta kalabilir, küçülebilir ya da tamamen kaybolabilir, nadiren de büyüyebilir. Klinik olarak tam yanıt alınan hastalarda %30 oranında patolojik tam yanıt gelişmediği bilinmektedir (4). Klinik-patolojik diskordansın olduğu kanıtladığından dolayı neoadjuvan tedavi alan hastalar fizik muayenede ve radyolojik olarak tam yanıtlı olsa da ameliyat edilmelidirler. Neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi planlanan hastalarda primer kitle metalik klips ile ya da cilt izdüşümü kalıcı boya(dövme, tatuaj) veya haritalama yöntemi ile işaretlenir. Standart yöntem metalik klips ile işaretlemedir. Klips ile işaretli olan, neoadjuvan tedavi sonrası tümörü palpe edilemeyen hastalarda klipsin yeri ameliyat gününde bir görüntüleme eşliğinde tel ile işaretlenir. Bu ek invaziv girişim genellikle bir radyolog tarafından ultrasonografi eşliğinde yapılır. Meme koruyucu cerrahi prensiplerine uyularak tel ile işaretli alan eksize edilir. Neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt oranını ortalama %50 kadar olsa da %65' e kadar bildiren çalışmalar vardır (5, 6). Neoadjuvan tedavi sonrası kitlelerin birçoğu nonpalpabl hale geldiğinden metalik klips sonrası tel ile işaretleme de sık uygulanır. Bu durumda tedavi maliyetleri ve invaziv işleme bağlı komplikasyonlar artmaktadır. Klips ile işaretleme tekniğinde dislokasyon (migrasyon), tümör hücrelerinin ekilmesi, hematom, ekimoz, ağrı, enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu invaziv girişim yerine noninvaziv alternatif olarak tatuajın uygulanabilirliğini belirlemek üzere karşılaştırmalı bir çalışma planlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler:

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Meme Hastalıkları ve Meme Cerrahisi Kliniği' nde Ocak 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında cT1-T3, cN-/+, M0 meme kanseri tanısı almış, neoadjuvan tedaviye uygun ve neoadjuvan tedavi sonrası meme koruyucu cerrahi planlanan 18 yaşından büyük kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Planlanan çalışma kapsamında lokal ileri meme kanseri tanısıyla neoadjuvan kemoterapi alan ve meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda meme işaretlemesinde kullanılan "kalıcı boya ile dövme veya tatuaj" yönteminin etkinliğinin belirlenmesinde kullanılacak örneklem büyüklüğü hesaplanırken, standart yöntemde komplikasyon oranı %20 iken tauaj yönteminde bu oranın %0' a ineceğini hipotezledik ve etki boyutu d=0,34, α=0,05 ve power ($1-\beta$) = %80 olacak şekilde örneklem büyüklüğü toplam 68 hasta olarak hesapladık. Pandemi koşulları nedeniyle her grupta 20 hasta olmak üzere çalışma toplam 40 hasta *(deney:20, kontrol:20)* ile tamamlandı. Çalışmamızın standart yönteme göre komplikasyonu azaltmadaki etki büyüklüğü d=0,5 ve gücünün (power) %88 olduğu saptandı.

Toplam 40 hastaya randomizasyon, başvuru anındaki dosya numarasının tek veya çift sayı olmasına göre eşit iki grup olarak planlandı. Tek sayılara klips çift sayılara tatuaj uygulandı. Metalik klips meme radyolojisi bölümünde ultrasonografi eşliğinde yapıldı. Tatuaj ise kitlenin cilt izdüşümüne kalıcı boya injeksiyonu şeklinde uygulandı.

Hastaların %98' ine (n=39) neoadjuvan sistemik kemoterapi olarak AC+T ± Anti-Her2 protokolleri uygulandı. Neoadjuvan sistemik kemoterapi sonrasında klips ile işaretli olan grupta nonpalpabl olan hastalara ameliyat öncesi görüntüleme eşliğinde tel ile işaretleme yapılarak meme koruyucu cerrahi uygulanırken; tatuaj grubunda tatuajı içeren cilt ile birlikte meme koruyucu ameliyat yapıldı. Ameliyat sırasında çıkarılan piyes volümü su taşırma kabı yardımıyla cm^3 cinsinden ölçüldü. Frozen incelemede cerrahi sınırlar belirlendi. Gereklilik halinde reeksizyon yapılarak bu dokunun da volümü ölçüldü. Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik incelemede cerrahi sınır yakınlığı ve ikincil cerrahi gereksinimi her iki grup arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) yararlanıldı. Gruplar arasındaki oransal farklılıklar Ki-Kare testi, niceliksel farklılıklar ise Mann-Whitney *U* testi ile analiz edildi. $p<0.005$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Çalışmaya alınan 40 hastanın ortanca yaşı 52,5 (34-76), %32,5'i (n=13) premenopozal, 27' si (%67,5) postmenopozal idi. Hastaların 6' sını (%15) beden kitle indeksi normal, 17' si (%42,5) kilolu ve kalan 17' si (%42,5) ise obez kategorisinde olduğu saptandı. Demografik özellikler yönünden iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tümör 3 hastada (%7,5) cT1, 37 hastada (%92,5) cT2 idi, 28 (%70) aksilla klinik pozitifti. Yirmi iki (%55) hastada tümör invaziv duktal karsinom idi. Tümörler 24 hastada (%60) üst dış kadran yerleşimliydi. Hastaların 33' ünde (%82,5) östrojen reseptörü, 16' sında (%72,5), progesteron reseptörü, 14' ünde (%35) HER-2 ekspresyonu ve 32' sinde (%80) Ki67 ekspresyonu pozitifti (≥%20). Klinikopatolojik özellikler yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların 39' unda (%98) neoadjuvan sistemik kemoterapi olarak AC-T±Anti-Her2 protokolleri uygulanırken; neoadjuvan tedavi sonrası hastaların 15' inde (%37,5) memede patolojik tam cevap saptandı. Hastaların meme cup size sınıflaması 7 hastada (%17,5) "B", 29 hastada (%72,5) "C" ve 4 hastada (%10) "D" idi. Radyolojik olarak tümörün meme cildine olan uzaklığı ortalama 18,1±8,8 mm olarak hesaplandı. Hastaların tamamına (n=40) meme koruyucu cerrahi, 8' ine (%20) telle işaretleme, 18' ine (%45) intraoperatif cerrahi sınır incelemesi (frozen) ve onuna (%25) eş seanslı re-eksizyon yapıldı. Hastaların nihai tümör cerrahi sınırı 4 hastada (%10) 1-2 mm arasında ve 36 hastada (%90) 2 mm ve üzerindeydi. Tümörün radyolojik olarak cilde uzaklığı dövme tekniği ile işaretleme yapılan hasta grubunda, klips yapılan hasta grubuna göre (dövme:15,7±7,4 *vs* klips:20,7±9,5) anlamlı ölçüde düşüktü ($p=0,045$). Dövme grubunda reeksizyon gereksinimi daha düşüktü (%35' e karşı %15, $p=0,273$). Tümörün cerrahi sınır yakınlığı 1-2 mm olarak saptanan 4 hastanın tamamı klips grubundaydı ($p=0,106$). Klips grubunda hastaların 6' sında (%15) komplikasyon (hematom/ekimoz) ve 5' inde (%12,5) ağrı görüldü. Komplikasyon saptanan tüm hastaların klips ile işaretleme yapılan grupta olduğu saptandı. Klips ile işaretlenen hastaların 3' ünde (%15) klips migrasyonu görüldü. Tatuaj grubunda herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

Çalışmada klips uygulanan hastalarda hasta başına birim fiyat olarak bir hasta için 900 TL, toplamda ise 18.000 TL (20*900) maliyet olurken, dövme ile işaretleme yapılan hastalarda hasta başına birim fiyat yaklaşık 4 TL olmak üzere toplamda 80 TL (20*4) maliyet olduğu saptandı. Bu bulgular toplam maliyet etkinlik analizi ile kanıtlanamamakla beraber dövme yönteminin maliyet açısından daha uygun olduğu öngörülmüştür.

Sonuç:

Neoadjuvan tedavi uygulanan meme kanseri hastalarında meme koruyucu cerrahi yapılması durumunda kitlenin günümüzde standart kabul edilen metalik klips ile işaretlenmesi yöntemine alternatif olan tatuajın daha az komplikasyonla kolay ve daha ucuz bir şekilde uygulanabilir yöntem olduğu saptanmıştır.

ABSTRACT

Objective:

Breast cancer is the most common cancer in women and is also the second most common cause of cancer-related deaths in women. Its frequency and mortality are increasing worldwide (1-3). Breast cancer is highly heterogeneous due to its biological subtypes and identified genetic mutations. Neoadjuvant therapy occupies an important place in the current treatment of breast cancer. Neoadjuvant therapy provides many clinical advantages such as a decrease in the stage of the disease, an increase in breast conserving surgery rates, determination of the response to systemic chemotherapeutics, and a decrease in axillary dissection rates. When the primary tumoral mass in the breast is evaluated by physical examination and imaging methods with neoadjuvant systemic therapy, an unresponsive, partial or complete response may develop, and rarely it may progress. It is known that 30% of patients with complete clinical response do not develop a pathological complete response (4). Patients who receive neoadjuvant therapy should be operated on, even if they have complete responses in physical examination and radiology because of clinical-pathological discordance. In patients scheduled for breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy, the primary mass is a metallic clip mark, and the skin projection should be marked with permanent paint (tattoo, tatuage) or mapping method. The standard method is marking with metallic clip markers. In patients whose tumors cannot be palpated after neoadjuvant treatment, which is marked with a clip marker, the location of the clip is marked with a wire on the day of surgery with an imaging. The area marked with a wire is excised in accordance with the principles of breast conserving surgery. There are studies reporting the pathological complete response rate to neoadjuvant therapy up to 65% (5, 6). Since the mass becomes non-palpable clinically after neoadjuvant treatment, wire marking is frequently applied after metallic marker marking. In this situation, the treatment costs and complications due to the invasive procedure increase. Complications such as dislocation (migration), implantation of tumor cells, hematoma, ecchymosis, pain, and infection may occur in clip marking technique. In this procedure, additional invasive interventions such as radiologist need, preoperative wire marking are also required. Instead of this invasive intervention, we aimed to prevent complications that may occur in the standard technique and reduce the cost of the treatment by using the non-invasive technique of marking the skin projection method.

Patients and Methods:

Female patients older than 18 years of age, diagnosed with cT1-T3, cN - / +, M0 breast cancer and scheduled for breast conserving surgery following neoadjuvant therapy between January 2019 and December 2020 at the Breast Diseases and Breast Surgery Clinic, Department of General Surgery, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University were included in the study. While the complication rate was 20% in the standard method, we hypothesized that this rate would decrease to 0% in the tattoo method, and the sample size was calculated as 68 patients, with the effect size d=0.34, α=0.05 and power (1-β) = 80%. Due to pandemic conditions, the study was completed with a total of 40 patients, 20 patients in each group. The effect size of our study in reducing complications compared to the standard method was found to be d=0.5 and its power was 88%. In the control group, the tumors were marked by metallic clips during neoadjuvant therapy, under the guidance of ultrasonography in the breast radiology department. In the study group, tattoos were applied at th skin projection of the mass with permanent paint.

AC + T ± Anti-Her2 protocols were applied to 98% (n = 39) of the patients as neoadjuvant systemic chemotherapy. After neoadjuvant systemic chemotherapy, breast conserving surgery was performed by marking with a sample matching wire before surgery in patients who were nonpalpable in the group marked with a clip; In the tattoo group, breast conserving surgery was performed with the skin containing the tattoo. The volume of the specimen removed during the operation was measured in cm^3 of the water overflow vessel. The distance between the tumor and the skin was determined by the frozen section. If necessary, re-excision was performed and the volume of this response was measured. After neoadjuvant treatment, surgical margins were compared between the two groups.

While evaluating the findings obtained in the study, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) program is used. Descriptive methods (number, percentage, mean, standard deviation, etc.) were used while evaluating the study volume. Differences between groups were analyzed using the Chi-Square test, and quantitative differences were analyzed using the Mann-Whitney U test. Significance was determined at p below 0.05.

Results:

The median age of the 40 patients included in the study was 52.5 (34-76), %32,5(n = 13) were premenopausal, %67,5 (n = 27) were postmenopausal. It was found that %15 of the patients (n = 6) had normal body mass index, %42,5(n = 17) were overweight and %42,5 (n

=17) were in the obese category. It was found that there was no statistically significant difference between the demographic characteristics of the patients according to the study groups (tattoo and clip) (p> 0.05). While %7,5 of the patients (n = 3) were cT1, %92,5 (n = 37) were cT2 tumors; %70 (n = 28) of the patients were clinically positive for axillae. 55% (n = 22) of the tumors were invasive ductal carcinoma. %60 (n = 24) of the tumors were located in the upper outer quadrant. Estrogen receptor in %82,5 (n = 33), progesterone receptor in %72,5 (n = 16), HER-2 expression in %35 (n = 14) and %80 (n = 32) Ki67 expression %20 was positive. It was found that there was no statistically significant difference in the clinicopathological characteristics of the patients according to the study groups (tattoo and clip) (p> 0.05). While AC-T ± Anti-Her2 protocols were applied as neoadjuvant systemic chemotherapy to %98 of the patients (n = 39); Pathological complete response was detected in %37,5 (n = 15) of the patients after neoadjuvant treatment. The breast cup size classification of the patients was "B" in 7 patients (%17,5), "C" in 29 patients (%72,5), and "D" in 4 patients (%10). Radiologically, the average distance of the tumor to the breast skin was calculated as 18.19 ± 8.77 mm. In all patients (n = 40) breast conserving surgery, %20 (n = 8) wire marking (breast), 45% (n = 18) intraoperative surgical margin examination (frozen) and %25 (n = 8) 10) re-excision was performed in a single session. The final tumor surgical margin of the patients was between 1-2 mm in 4 (%10) patients and 2 mm and above in 36 patients (%90). The distance of the tumor to the skin was statistically significantly shorter (p = 0.045) in the study group compared to the control (tattoo: 15.74 ± 7.41 vs clips: 20.64 ± 9.51). Although not statistically significant, the rate of reexcision in the same session (tattoo: %3 vs clips: %35) was smaller in the study group (p = 0.273). Although not statistically significant, all of the patients (n = 4) with tumors found to be close to the surgical margin (1-2 mm) were in the clip group (p = 0.106). Complications (hematoma / ecchymosis) were observed in % 15 (n = 6) of the patients, and pain was observed in %12.5 (n = 5). All patients with complications were found to be in the group marked with clips. Clip migration was observed in %15 (n = 3) of the patients marked with clips. In the study, while the unit price per patient was 900 TL and a total cost of 18.000 TL (20*900) per patient in patients with clips applied, the unit price per patient was approximately 4 TL in tattoo marking patients, and a total cost of 80 TL (20*4) was found to be. Although these findings could not be proven with the total cost effectiveness analysis, it was predicted that the tattoo method was more cost-effective.

Conclusions:

In patients scheduled for breast preserving surgery following neoadjuvant therapy for breast cancer, tattooing the skin projection of the tumor is an alternative method which can be applied easly, cheaper with fewer complications compared to the standart approach of marking with metalic clips application.

I. GİRİŞ

Meme kanseri dünyada üçüncü en sık görülen kanserdir. Her sekiz ile on kadından biri hayatları boyunca meme kanserine yakalacaktır. Bu denli sıklığı fazla olan meme kanseri eğer erken teşhis edilir ve iyi tedavi edilebilirse kürabl bir hastalık olacaktır. Meme kanseri erken tarama ve etkili sistemik tedaviler sayesinde mortalitesi giderek azalan bir hastalık halini aldı. Ancak tüm bu gelişmelerin yanında sağlık sistemlerinin gelişmediği ve sağlık sistemine ulaşımın zor olduğu ülkelerde meme kanseri hala insanlarda akciğer kanserinden sonra ikinci sıradaki ölüm nedeni olmayı sürdürmektedir (7).

Meme kanseri farklı biyolojik alt tipleri, prognozu, klinik davranışı nedeniyle oldukça heterojen bir hastalıktır. Tedavisi hastalığın biyolojik alt tipine ve evresine göre belirlenir. Modern meme kanseri tedavisinde neoadjuvan tedavi ile hastalığın evresinde düşüş, meme koruyucu cerrahi oranlarında artış, verilen sistemik kemoterapötiklere yanıtın belirlenmesi, aksiller diseksiyon oranlarında azalma gibi birçok klinik avantaj sağlar. Neoadjuvan sistemik kemoterapi uygulanan hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanan hastalara göre sistemik metastaz oranlarında bir fark bulunmasa da lokorejyonal nüksler daha sık bulunmuştur. Ancak bu durum genel sağkalımda anlamlı bir fark oluşturmadığından neoadjuvan tedavi ile elde edilen avantajlar nedeniyle günümüzde neoadjuvan kemoterapi sık uygulanır. Neoadjuvan tedavi sonrası klinik tam yanıtlı hastalarda ameliyatsız takip lokal nüksleri ve sistemik metastazı azaltamadığından, günümüzde meme kanseri neoadjuvan tedavi sonrasında ameliyatsız takip edilmemektedir. Gelecekte yeni neoadjuvan tedavi ilaçları ve yöntemleri sayesinde cerrahi tedavi meme kanserinin temel tedavisi değil de sadece bir parçası olabilir (8). Neoadjuvan tedavi verilen hastalarda memedeki primer tümöral kitle nadiren progrese olabilir. Hormon reseptörü negatif meme kanseri neoadjuvan tedaviye en fazla yanıt veren biyolojik alt tip olup verilen neoadjuvan kemoterapi rejimlerine göre %26 ile %65 oranında patolojik tam yanıt elde etmek mümkündür (5). Neoadjuvan tedavi sonrasında klinik olarak tam yanıt saptanan hastaların %30 kadarında patolojik tam yanıt gelişmemektedir. Yani klinik-patolojik uyumsuzluk söz konusudur. Neoadjuvan tedavi sonrası hastada klinik tam yanıt gelişse bile ameliyat edilmelidir. Klinik tam ya da tamam yakın yanıt gelişen hastalarda fizik muayenede primer tümöral kitlenin yeri saptanamaz. Neoadjuvan tedaviye hangi hastanın klinik tam yanıt vereceği kesin olarak bilinemeyeceğinden tümörün doğru lokalize edilmesi çok önemlidir (9). Neoadjuvan tedavi planlanan her hastanın primer tümörü mutlaka işaretlenmelidir. Standart kullanılan yöntem tümörün titanyum bazlı metalik klips ile tümörün neoadjuvan tedavi öncesinde işaretlenmesidir (10). Neoadjuvan tedavi sonrasında klinik tam yanıtlı olan hastalarda klipsli alanın tam eksize edilebilmesi için ameliyattan önce genellikle klipsin yeri

ultrasonografi altında tel ile işaretlenir. Tel ile işaretli alan meme koruyucu cerrahi prensiplerine uyularak eksize edilir. Bu işlemde radyolog gerekir, ek maliyet oluşur, ameliyat öncesinde ve sırasında dislokasyon gelişebilir. Tel ile işaretli alan eksizyonu sonrasında klipli alanın çıkarılıp çıkarılmadığının verifikasyonu şart olduğundan spesmen grafisi çekilmelidir. Tel ile işaretlenen hasta aynı gün ameliyata alınmak zorunda olduğundan ameliyathane programlamasında zorluklar olabilmektedir. Ayrıca klips ile işaretlemerde klipsin dislokasyonu (migrasyon), tümör hücrelerinin ekilmesi, hematom, ekimoz, ağrı, enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Tümörün işaretlenmesi için metalik klips ile işaretlemenin dışında kalıcı boyalarla ile yapılan dövme (tatuaj) ile cilt izdüşümü işaretleme, haritalama, radyoaktif tohum ile işaretleme, ROLL (radioguided ocult lesion localization) tekniği ile işaretleme, higroskopik klips ile işaretleme yöntemleri de vardır. Radyoaktif tohumla işaretleme yöntemi maliyetli, radyasyon riski ve işlem sonrası sıkı atık yönetim kuralları nedeniyle neoadjuvan tedavi öncesinde ülkemizde kullanımı yaygınlaşmamıştır. ROLL ile işaretleme yöntemi daha ucuz ve pratik bir yöntem olsa da rasyasyon ve sıkı atık yönetmeliği nedenleriyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Neoadjuvan tedavi öncesinde kitle sonografik olarak yeri belirlenebilen higroskopik klips ile işaretlenirse ameliyat sırasında yapılan intraoperatif ultrasonografi ile işaretli alan güvenle çıkarılabilir. İntraoperatif ultrasonografiyi kullanan kliniklerde alternatif bir yöntem olarak higroskopik klips ile kitlenin işaretlenmesi yöntemi kullanılabilir (11). Haritalama tekniğinde neoadjuvan tedavi öncesinde ameliyat pozisyonunda hastanın memesi üzerinde topografik olarak kitlenin yeri işaretlenerek fotoğrafı çekilir, görüntü arşivlenir. Neoadjuvan tedavi sonrasında ameliyattan önce çizim tekrarlanır ve kitlenin olduğu alan meme koruyucu cerrahi prensiplerine uyularak çıkarılır. Bu yöntem ile ilgili çalışma henüz literatürde bildirilmese de deneyimli cerahlar tarafından kullanıldığı bilinmektedir. Kalıcı boyalar ile yapılan dövme (tatuaj) tekniğinde neoadjuvan tedavi öncesinde hasta ameliyat pozisyonunda steril şartlarda, cilde lokal anestezi uygulanarak tümöral kitlenin iz düşümü tatuaj uygulanarak işaretlenir. Neoadjuvan tedavi sonrasında ek bir lokalizasyon tekniği de gerekmeden işaretli alan meme koruyucu cerrahi prensiplerine uyularak tatuajlı cildi içerecek şekilde altındaki meme dokusu prepektoral fasyasıyla birlikte eksize edilir. Bu işlem cerrah tarafından az bir maliyetle kolaylıkla uygulanabilir (12). Metalik klipse göre tatuaj ile işaretlenmiş hastalarda rezeke edilen piyes volümü daha fazla olabilir. Cerrahi sınır açısından bir fark olmamaktadır (13). Tatuaj ile işaretli alan baz alınarak yapılan meme koruyucu cerrahi sonrasında negatif cerrahi sınır elde edilemeyebilir (14).

Bu çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası meme koruyucu cerrahi yapılması planlanan meme kanserli hastalarda tümöral kitlenin invaziv yöntem olan metalik klips ile işaretlenmesi ile tümörün tatuaj ile cilt izdüşümünün işaretlenmesi yöntemlerinin karşılaştırılmasını amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. TARİHÇE

Meme kanseri antik çağlardan itibaren bilinmektedir. İlk olarak 5000 yıl önce antik Mısır tıbbi papirüslerinde tanımlanmıştır (15, 17). 1871' de Bernard Fisher 664 sayfalık "General Surgical Pathology and Therapeutics" adlı kitabı yayınladı. On iki sayfalık kısmı meme kanseri ile ilgiliydi (17). Fisher' ın teorisine göre meme kanserinin tedavisinde kullanılan lokal girişimlerin yeri yoktu. 1970 ve 1980' lerdeki randomize kontrollü çalışmalar Fisher' ın görüşlerini destekler nitelikte oldu. William Halsted meme kanserinin her zaman sistemik bir hastalık olmayacağını kabul ederek meme ile birlikte enblok olarak aksilla ve pektoral kası da rezeke etti. Sıklıkla kür elde etti. Böylece modern meme cerrahisi 1880' lerde William Halsted' in uyguladığı radikal mastektomi tekniğiyle başlamış oldu (18). 1970' lerde interval radyoterapi ile birlikte modifiye radikal mastektomi tariflenerek radikal mastektominin ağır komplikasyonlarından kaçınılmaya çalışıldı (16). Yaklaşık bir yüzyıl sonra, 1981' de Halsted' in mastektomisi ile seçilmiş vakalarda meme koruyucu cerrahiye (kadrantektomi) eklenen rutin aksiller diseksiyon ve ameliyat sonrası tam doz radyoterapi uygulanan hastalar randomize kontrollü çalışma ile kıyaslandı. Sağkalımda Halsted' in sonuçları kadar etkin bir sonucun yanında estetik açıdan daha üstün sonuçlar elde edilerek tarihi bir dönüşüm yaşandı (19, 20). Fisher ve arkadaşları aksillaya konservatif yaklaşım ile aksiller diseksiyonun sağkalım ve metastatik hastalığı benzer şekilde engellediğini kanıtlayan ilk randomize kontrollü çalışmayı 1977' de yayınladı (21). 1980' lerde aksiller diseksiyon sentinal lenf nodu biyopsisinde tümör hücrelerine rastlanmayan hastalarda uygulanmamış ve hastalıksız sağkalımda fark görülmediği kanıtlanmış böylece aksiler diseksiyon rutin uygulamadan kaldırılmıştır (16). Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda ameliyat sonrası radyoterapi ile lokal nüksler azaltılmış. Ooferektomi ile meme kanserinde remisyon sağlandığı 19. Yüzyılda bilinmekteydi. Oral kontraseptif olarak tasarlanan Tamoksifen ile ilgili ilk klinik çalışma 1971 de yapıldı. İleri meme kanserlerinde geçici remisyon oluşturduğu görüldü (22). 1998 yılında yayınlanan meta analiz ile pre ve postmenopozal östrojen reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda tamoksifen kullanarak %47 rekürrensin, %26 mortalitenin azaldığı kanıtlandı (23). Tamoksifen ile hedeflenmiş tedavi ucuz ve kabul edilebilir yan etkiler ile geniş bir kullanım alanı buldu. 1960' ların sonunda metastatik meme kanserinde sitotoksik kemoterapi uygulanmaya başladı. 1970'lerin başında ise mastektomi yapılan hastalara adjuvan kemoterapi uygulandı (24, 25). 1980 ve 1990' larda kemoterapi ajanlarının toksik etkilerinin az olduğu rejimler geliştirilmeye çalışılarak adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi rejimleri meme kanseri tedavisinin ayrılmaz parçası oldu (26). 1990'

da yapılan konsensus ile meme koruyucu cerrahi erken evre meme kanserinde tercih edilmesi gereken yöntem olarak kabul edildi (27). Erken evre meme kanserinde adjuvan radyoterapi uygulanmadan sadece meme koruyucu cerrahi giderek artarak uygulanmaya başlandı (28). 1990' larda bilgisayar ve tıbbi görüntüleme cihazlarındaki gelişmeye paralel olarak daha sınırlı alana daha yüksek doz, daha kısa süreli tedavi rejimleri uygulanarak radyoterapi tedavisinin komplikasyonları azalmıştır (16). İnsan epidermal büyüme faktörü-2 (Her-2 , ErbB-2, c-erbB2 veya Her2/neu) üzerinden etki gösteren Transtuzumab, Pertuzumab gibi daha pahalı, yan etkileri daha çok ancak Her-2 reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda sağkalıma önemli katkı sağladığı bulundu. Böylece hedefe yönelik immünoterapi tedavileri uygulanmaya başladı (29). 2000' li yıllara gelindiğinde daha iyi onkolojik sonuçların yanında daha iyi kozmetik sonuçlar da elde edilmek istendi. Büyük ve multisentrik tümörlerde mastektomi standart tedavi iken cilt koruyucu mastektomi onkolojik olarak güvenli bulundu. Ancak memebaşı ve areola kompleksi koruyarak daha iyi bir kozmetik sonuç elde edilmek istendi. Az sayıda çalışma meme başı koruyucu mastektominin onkolojik olarak cilt koruyucu mastektomi kadar güvenli olduğunu ortaya koydu. Meme başının arkasında tümör bırakılmayacak şekilde meme başının kanlanmasına yetecek kadar doku bırakılarak meme başı koruyucu mastektomi lokal nüks riskini artırabileceği bilinse de giderek artan oranlarda uygulandı (30, 31). Meme koruyucu cerrahi ile radyoterapi integre edilerek lokal nükslerin azaldığı kanıtlandı. Radyoterapinin meme kanserinde sağkalımı artırdığı ortaya konuldu (32). 2000' den sonra bilgisayar ve görüntüleme tekniklerindeki gelişti. 3 boyutlu konformal radyasyon tedavisi (3DCRT), yoğunluk modülasyonlu radyasyon tedavisi (IMRT), tomoradyoterapi, intraoperatif radyoterapi (IORT) gibi radyoterapi modaliteleri ile istenilen dokuya istenilen yüksek dozda radyoterapi uygulanarak radyasyonun kardiyovasküler, pulmoner sistem üzerine olan olumsuz etkilerini azaltıldı. Meme kanseri tedavisinde tarihi önemli bir gelişme yaşanmış oldu (33-35). Ayrıca günümüzde gen ekspresyonuna dayalı olarak meme kanseri biyolojik alt tiplendirilmesi yapıldı. Luminal A, luminal B (Her-2 negatif), luminal B benzeri (Her-2 pozitif), Her-2 pozitif, triple negatif subtipleri tanımlandı. Meme kanserinde kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedavi gerekliliği kabul edildi (36).

2013 yılında sentinal lenf nodunda mikrometastaz (2 mm' nin altında tümöral odak) saptanan hastalarda aksiller diseksiyona gerek olmadığı gösterildi (37).

1990' dan sonra meme kanseri tanı ve tedavideki radikal değişiklikler yaşandı. Doktorların ve insanların meme kanseri için farkındalığı, tarama programları, gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde erken evre meme kanseri saptanma sıklığı giderek artmaktadır. 2012 yılında 1990'ların ortalarından itibaren olan bu değişimler neticesinde

ekonomik olarak güçlü olan ülkelerde meme kanser sıklığı dünya çapında artsa da meme kanserine bağlı ölümlerde azalma olduğu bildirildi (38). Daha noninvasiv daha çok hedefe yönelik bireyselleştirilmiş tedaviler giderek artacaktır. Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen giderek artan tedavi maliyeti nedeniyle sağlık hizmetlerine ulaşımın zor olduğu ülkelerde meme kanseri tanı ve tedavisi hala önemli bir halk sağlığı problemidir.

B. EMBRİYOLOJİ VE ANATOMİ

1. EMBRİYOLOJİ

Meme dokusu modifiye apokrin ter bezleridir. Embriyonel gelişimin 5. ve 6. haftasında ektodermin ventral yüzünde süt çizgileri olarak bilinen, bilateral aksilladan inguinal alanana dek uzanan kalınlaşan bant belirir. Fetal yaşamın 7. haftasında bu bant apoptozisis yoluyla kaybolmaya başlar. Pektoral bölgede 4. veya 5. interkostal aralıkta küçük bir katlantı alanı persiste eder. Eğer bu involüsyon tam olarak gerçekleşmezse aksesuar meme dokusu (polymasti), aksesuar meme başı (politeli) gibi çeşitli konjenital anomaliler oluşur. Ektodermin mezoderm içerisine birincil tomurcuklanmasıy meme dokusu oluşmaya başlar. On ikinci haftaya gelindiğinde ikincil tomurcuklanma ile memedeki lobüller oluşr oluşur ve fetal yaşımın 5. ayında 15-20 lobül oluşur. Bu embriyonel gelişim sırasında tomurcuklar içerisinde küçük lüminal yapılar oluşarak laktiferöz duktus ve sinüsler oluşur. Bu gelişim ile meme başı büyük ölçüde şekillenir. 2. trimester boyunca ter, yağ ve apokrin bezler gelişerek areola çevresindeki Montgomery bezlerini oluşturur. Doğumda erkek ve kız infantlarda 15-20 adet ana mamariyan duktus ve drene oldukları ampulla (laktifer sinüs) aracılığı ile ayrı ayrı meme başına açılır. İçinde maternal hormanal aktivite nedeniyle kolostrum vardır ve doğumda memebaşı akıntısı fizyolojik olarak görülebilir. Yaşamın iki yılında terminal duktolobüler ve laktiferöz yapılar gelişmeye devam eder. Puberteye kadar meme dokusu benzer yapıda kalır. Adölesan çağda telarj ile pubertenin bitimine dek embriyonel gelişim devam eder ve erişkin kadın memesi oluşur (39-41).

2. ANATOMİ

Meme volümü, yoğunluğu menstrual siklusa, yaşa göre değişkenlik gösterir. Meme anatomisindeki bu dinamik süreç nedeniyle radyolojik ve cerrahi anatomiyi anlamak deneyim gerektirmektedir. Gebelikte, laktasyon döneminde hormonal değişimle birlikte memenin hacmi ve yoğunluğu artar. Yaşlılıkla birlikte meme involüsyona uğrayarak yassılaşır ve

gevşer ve sarkık bir hale gelir (42). Meme tabanı göğüs duvarında, 10-12 cm çapı olan koni şeklindedir. Nulliparlarda hemisferik şekillidir. Meme göğüs ön duvarında yukarıda 2 veya 3. kot seviyesinden inferior mamariyan foldun bulunduğu 6 veya 7. kot hizasına dek uzanır. Medialde sternum lateral kenarı, lateralde ise anterior aksiller çizgi bulunur. Meme dokusu süperfisyal fasyanın yüzeyel (kasıktaki Camper fasyasının pektoral bölgedeki analoğu) ve derin laminar katman (kasıktaki Scarpa fasyasının analoğu) arasında yer alır. Fasya süperfisyalisin katmanlarının birleştiği alanda meme dokusu daha kalın fasya ile çevrelenmiş olur ve bu fasyaya sirkümmamariyan fasya adı verilir. Bu tanımlanan fasyaların ortasında yağ dokusu ile çevrili olarak corpus mammae bulunur. Meme dokusu bu anatomik yapılara ve dermise kadar uzanan Cooper' ın süspansatuar ligamanlarıyla asılarak tutunur. Süperfisyal fasyanın derin tabakası arkasında subglanduler alan, bu anatomik boşluğun arkasında ise pektoral kasları örten derin fasya yer alır (43). Memenin büyük bölümünü üst dış kadran oluşturur. Spence adında kuyruk şeklindeki uzantısı üst dış kadranın parçası ön aksillaya kadar uzanır. Meme 15 ile 20 lob ve her lobun içerinde çok sayıdaki lobulden oluşur. Her lobun duktusu laktifer sinüs aracılığı ile meme başına ayrı kanallar halinde açılır ve meme başı areola kompleksi oluşur. Areola ter, yağ bezleri ve aksesuar bezleri içerir. Bu bezlerin bir kısmı yüzeyden hafif kabarık olarak görülür ve Montgomeri tüberkülleri olarak adlandırılır. Duktuslar boyunca longitidunal ve sirküler kaslar yerleşik olup meme başına dek uzanırlar. Meme başında çok sayıda sensoryal sinir ve Meissner korpüskülleri bulunur. Bu anatomik yapılar emzirme fizyolojisinde önemli rol oynar.

Memenin arteryal beslenmesi temel olarak;

1-İnternal mamariyan arterin perforatör dalları

2-Posterior interkostal arterlerin lateral dalları

3-Aksiller arterin yüksek torasik ve lateral torasik dalları

4-Torakoakromiyal arterin pektoral dalları ile sağlanmaktadır. Memenin kanlanmasının büyük bir kısmını, yaklaşık %60' ını internal mamaryan arterin 2,3,4. anterior interkostal perforatör arterleri ile sağlanır (41, 44).

Memenin venleri anatomik olarak arterleri izler. 3 grup venöz anatomik yapı varır.

1- İnternal torasik venin perforatör dalları

2- Posterior interkostal venlerin perforatör dalları

3- Aksiller venin dalları.

Memenin bir kısım venöz drenajı ile Batson venöz ağı ile vertebraya ve kafa tabanından sakruma dek uzanan venlere drene olur. Bu venöz dağılım nedeniyle meme kanserinin kafatası, vertebra, pelvik kemikler ve medullaspinalise metastaz yaptığı düşünülür.

Memenin lenfatik drenajı ise genellikle vasküler drenajı takip eder. Subareolar lenfatik pleksustan başlayarak laktifer sinüs, duktuslar çevresi, inter lonuler konnektif bağ dokusu drene ederek ana lenfatik duktus ve lenf nodlarına dökülürler. Memenin asıl drene olduğu lenfatik alan aksilla (drenajın %75 kadarını alır) olup 6 ayrı lenfatik grup tanımlanmıştır.

1- Aksiller ven grubu (lateral grup)

2- Eksternal mamariyan grup (anterior veya pektoral grup)

3- Skapular grup (posterior veya subskapular grup)

4- Santral grup

5- Subklavikular grup (apikal)

6- İnterpektoral grup

Ayrıca bu lenf nodu grupları pektoralis minör kası ile anatomik komşuluk ilişkisine göre de 3 grup tanımlanmaktadır.

1- Level 1 (Pektoral kasın inferiorunda olup aksiller ven, ekternal mamariyan, skapular grup venlerin drene olduğu alanı içermektedir.)

2- Level 2 (Pektoral kasın altı ve medialinde yer alan bu seviye ise santral ve interpektoral grup lenf nodlarını drene etmektedir.)

3- Level 3 (Pektoral kasın üzerindeki alan olup subklavikuler lenf nodu grubunu drene etmektedir.)

Memenin üst kısımları bazen direkt olarak apikal lenfatik gruba, benzer şekilde medial kısımları ise direkt olarak internal mamariyan arterin perforatör dallarına komşu lemf bezleri aracılığı ile parasternal (internal mamariyan) lenf nodu grubuna drene olurlar.

Memenin duysal innervasyonu 3-6. interkostal sinirin lateral mamariyan dalları aracılığı ile olur. Bu dallar serratus anterior kasının hemen komşuluğundan çıkarlar. İnterkostobrakial sinir ise 2. interkostal sinirin lateral kutanöz dalıdır. Aksillanın diseksiyonu sırasında görülebilir ve yaralanması durumunda kolun içi yüzünde duyu kaybına neden olur (41, 44).

C. HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ

1. HİSTOLOJİ

Meme dokusu modifiye tubuloalveoler apokrin ter bezleridir. Kübik epitelle döşeli iç epitelyal katman dışarına miyoepitelyal doku hücreleri ile sarılmıştır. 15-20 adet tübüloalveolar lober yapı fonksiyonel adipoz doku içerisine yerleşmiş olarak bulunur. Bu yapı

gevşek bağ dokusu ile desteklenirken sert fibrotik yapıdaki Cooper ligamanlarıyla etraf fasyal yapıya ve dermise tutunur (45).

Memenin epitelyal yapısı bazal ve luminal 2 ana komponentten oluşur. Luminal epitelyum kuboidal hücre morfolojisindedir. Hormon duyarlı hücrelerdir. Meme başı areola kompleksi altında sinüs, daha periferde büyük ve küçük çaplı duktal yapılar halindeyken meme başına en uzak alanda ise sekretuar fonksiyonu yerine getiren alveoli yapısındadır. Meme glandının asıl fonksiyonunu yerine getiren, prolaktin duyarlı hormon aktif bölgesi lobülleri oluşturan terminal duktoalveoler ünitelerdir (TDLU) (46). Bazal epitelyumun çoğunluğunu luminal iç tabakayı çevreleyen ve süt salgısının kanallar boyunca taşınmasında görevli miyoepitelyal hücreler oluşturur. Miyoepitelyal hücrelerin arasında daha az miktarda olan kök hücreleri yer alır. Memenin rekonstrüksiyonu ve yenilenmesinde rol alırlar. Miyoepitelyal ve luminal hücrelere dönüşebilen bipotent ve unipotent kök hücrelerdir (47, 48). Laktifer sinüslerin meme başına ayrı ayrı açıldıkları alanda 0,5 mm' lik emzirme dışındaki dönemde sütün akmasını engelleyecek sfinkter kas yapısındadır. Laktasyon dönemi dışında epitel artıklarıyla doludur. Meme başı çevresindeki pigmente alan olan areola çok katlı yassı skuamöz epitelle döşelidir. Areola üzerinde ter ve yağ bezlerinin belirginleştiği alanlara Morgagni tüberkülü denir ve bu bezlerin adı Montgomery bezleridir. Bunlar ter ve yağ bezlerinin modifiye özelleşmiş şekilleridir. Emzirme sırasında salgıladıkları sekresyonlar ile lubrikasyonu sağlarlar. Areola ve meme başının daha derininde ise emzirme, soğuk ve çeşitli emosyonel uyarılarla meme başı ereksiyonunu sağlayan düz kas hücreleri bulunur (40, 50).

İnterlobuler alanda meme volümünün çoğunluğunu oluşturan yağ dokusu vardır. Adipositler epitel büyümesi, anjiyogenez, süt yapımı, interselüler iletişim gibi meme bezi homeostasisinde aktif rol aldığı da öne sürülmektedir. İmmün regülatuar hücreler de adipoz doku içerisinde yer alırlar (51).

Bazal hücreler ile adipoz doku arasında mamariyan stroma yer alır. Fibroblastlar bu alanda yer alırlar ve matriks metalloproteinazların üretimi, ekstrasülüer matriksin yapımı ve depolanmasında, büyüme faktörlerinin üretiminde aktif rol alırlar (52). Mamariyan epitelyal yapının arasında lenfatik ve vasküler yapılar yer alır. Miyoepitel hücreler tarafından üretilen vasküler epitelyal büyüme faktörleri sayesinde lenfoanjiyogenezis düzenlenir (53, 54). Ayrıca stromal hücreler arasınad mast hücreleri, eozinofiller ve makrofajlar yer almaktadır.

2. FİZYOLOJİ

Memenin temel görevi süt üretilmesi ve yenidoğanın beslenmesidir. Aynı zamanda erkek ve kadınlarda cinsel uyarandır (55). Memenin gelişimi ve fonksiyonu östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, büyüme hormonu, troid hormonu, kortizol gibi hormonların etkisi altındadır (56). Östrojen öncelikle duktal proliferasyondan, progesteron ise epitelyal farklılaşması ve lobüler gelişimden sorumludur. Prolaktin ise gebeliğin sonuna doğru ve postpartal dönemde laktasyondan sorunmlu temel hormondur. Hipotalamusdan GnRH (gonodotropin releasing hormon), hipofizin anteriorundan LH (lüteinizan hormon), FSH (folikül sitümüle edici hormon) salınmasını sağlar. Hipofizden salınan bu iki trofik hormon ise menstrual siklusun farklı dönemlerinde farklı miktarlarda salınarak overlerden östrojen ve progesteron salınmasını sağlar. Prolaktin östrojen ve progesteron ile birlikte meme üzerine trofik etki gösterir (57).

Gebelikte meme laktojen hormonlar olan östrojen, progesteron, prolaktin ve human plasental laktojen etkisiyle laktogeneze hazırlanır. Hormonların trofik etkisiyle meme hacmi, kanlanması artar. İlk trimesterde bipotent ve unipotent progenitör hücreler uyarılır, duktusların boyu ve dallanması artar. Myoepitel hücreler alveolar hüvrelerin etrafına sarılır. Areola koyu pigmentli hale gelir (58). İkinci tremesterde alveolar lümende laktositler oluşarak ilk süt olan kolostrum alveoller lümeninde belirir. Gebeliğin son trimesterinde duktal sistem genişlemeye devam eder ve duktoalveolar alandan salgılanan kolostrum ile dolar. Doğum ile birlikte progesteron seviyesi düşer. Ön hipofizden prolaktin ve hipofizin posteriorunda depo edilmiş olan oksitosin kana salınır. Prolaktin laktogenezi sağlar, oksitosin ise sütün duktus çevresindeki myoepitel hücrelerinde kasılmalara neden olarak üretilmiş olan sütün sıkılarak dışarıya atılmasına neden olur. Emme ile nörohormonal refleks devam ettiği sürece süt üretimi ve sütün salınımı devam eder (59, 60).

Menstrüel siklusun başlarında artan östrojen düzeyi ile duktal proliferasyon ile birlikte memede kollajen dokusun artışıyla meme dokusu daha dens hale gelir. Luteal faz ortalarında artan progesteron ile epitelyal uyarılma ile alveolar tomurcuklanma gerçekleşir. Sekresyon alveollerde oluşmaya başlar. Memenin taktil duyarlılığı en düst düzeye çıkar. Geç luteal fazda ise makrofaj aktivasyonu ve apoptozis yoluyla regresyon ve involüsyon gerçekleşir (61).

Menapozal dönemde ovariyan fonksiyonlar azalır. Memenin duktal ve glanduler elemanları involüsyona uğrar. Memedeki yağ ve stromal dokudaki azalmayla birlikte Cooper' ın süspansatuar ligamanları gevşer nihayetinde meme konturlarını kaybeder ve pitotik hale gelir (40, 58).

D. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanserinin sıklığının hangi varyasyonlara göre değiştiği oldukça iyi tanımlanmıştır. İnsanların etnik ve ırksal özelliklerinin, bölgesel yaşam tarzlarının, yaşadıkları coğrafyanın meme kanseri sıklığı ile olan ilişkisi bilinmektedir (49). Dünyada meme kanseri milyonlarca insanı etkilemektedir. 2018 yılında 2,1 milyon yeni meme kanseri vakası bildirildi (62). Sıklığı ve mortalitesi giderek artmaktadır (63, 64). Meme kanseri kadın ve erkek cinsiyet birlikte düşünüldüğünde dünyadaki kanserlerinin yaklaşık %11' i olup, kansere bağlı ölümlerin %6' sını oluşturur (65). Ancak sadece kadınlar hesaba katılınca tüm kanserlerin yaklaşık %30' u meme kanseri ve kanser ilişkili ölümlerinde %15' i meme kanseridir (66). 2020 yılında sadece Amerika' da yeni tanı konulmuş meme kanseri hastası sayısı 279100 olarak bildirildi. Aynı yıl içinde meme kanserinden ölen insan sayısı ise 42690' dı (67). Bu veriler ışığında meme kanseri hem toplum hem de kadın sağlığı açısından son derece önemlidir.

Meme kanseri tanısı alan bir hasta hiç tedavi edilmez ve hastalık doğal seyrine bırakılırsa hastanın ortalama ömrü 2,7 yıldır (68). Mamografi ile toplum tarama programlar ile 55 yaşın üzerinde okült meme kanseri sıklığı giderek artmakta; lokal ileri meme kanseri sıklığı ve meme kanserine bağlı mortalite giderek azalmaktadır. İleri derecede endüstrileşmiş Avrupa, Kuzey Amerika ve benzeri ülkelerde meme kanseri yükü daha fazladır. Japonya ise istisnai bir durum oluşturmaktadır. Asya ve Afrika' daki toplumlarda meme kanseri sıklığının daha az olması batı tipi beslenmenin az, doğurganlığın daha fazla ve toplam emzirme süresinin uzun olmasıyla ilgilidir (69). Amerika' ya göçmüş Asyalı insanların 2. ve 3. nesillerinde batılı yaşam tarzına geçiş olduğundan meme kanseri sıklığının ve mortalitesinin arttığı gösterilmiştir. Gelişmemiş toplumlarda meme kanserine bağlı mortalitenin az olması meme kanseri sıklığının az olmasından kaynaklanır. Bu toplumlarda mamografi taramaların aksaması, multidisipliner kanser tedavi programlarının az olması nedeniyle meme kanseri tanısının ileri evrede konulması ve tedavisinin yetersiz kalması nedeniyle meme kanserinin mortalite yükü daha fazladır.

Meme kanserlerinin %65-75' i sporadikdir. İkinci sıklıkla ailevi meme kanserleri görülür (%20-30). Meme kanserinin %5-10 kadarını ise herediter meme kanserleri oluşturur. Herediter meme kanserlerine örnekler tablo 1' de gösterilmiştir.

Hastalık	İlişkili gen	Herediter meme kanserleri içindeki sıklık
Herediter meme over kanser sendromu	BRCA1 ilişkili	%45
Herediter meme over kanser sendromu	BRCA2 ilişkili	%35
Li Fraumeni sendromu	p53	%1
Peutz-Jeghers sendromu	STK11/LKB1	<%1
Cowden sendromu	PTEN	<%1
Muir-Torre sendromu	MSH2/MLH1	<%1
Ataksi telenjiektazi	ATM	<%1
Herediter diffüz gastrik kanser sendromu	CDH1	
Bilinmeyen		%20

Tablo 1: Herediter meme kanserleri (70, 41).

Meme kanseri risk faktörlerinin bilinmesi ve sorgulanması hastaya özgün tarama programının belirlenmesinde, düşük riskli genç hastalarda gereksiz görüntülemelerin önüne geçilmesinde, genetik ileri inceleme yapılacak hastaların seçiminde, risk azaltıcı tedavileri belirlemede yönlendirici bir rol oynar (71, 72). Risk azaltıcı tedaviler arasında yaşam tarzı değişikliği, risk azaltıcı bilateral salpingooferektomi, risk azaltıcı bilateral mastektomi, terapötik koruyucu hormon tedavileri yer almaktadır (73). Meme kanseri risk faktörlerini bir bütün olarak ele alıp hastanın meme kanseri gelişme riskini belirlemek amacıyla risk belirleyici modeller geliştirilmiştir (NCI Gail modeli, BCSC modeli, Tyrer-Cuzick v8 modeli, Colditz and Rosner modeli, Claus modeli, BRCAPRO modeli, BOADICEA modeli, Manchester Scoring System modeli ve B-RST™ modeli) (73, 74).

İleri yaş, kadın cinsiyet, ırk ve etnik grup özellikleri, ailede yoğun kanser öyküsü, ailede meme kanseri öyküsü, memenin yoğun olması, benign meme lezyonu varlığı meme

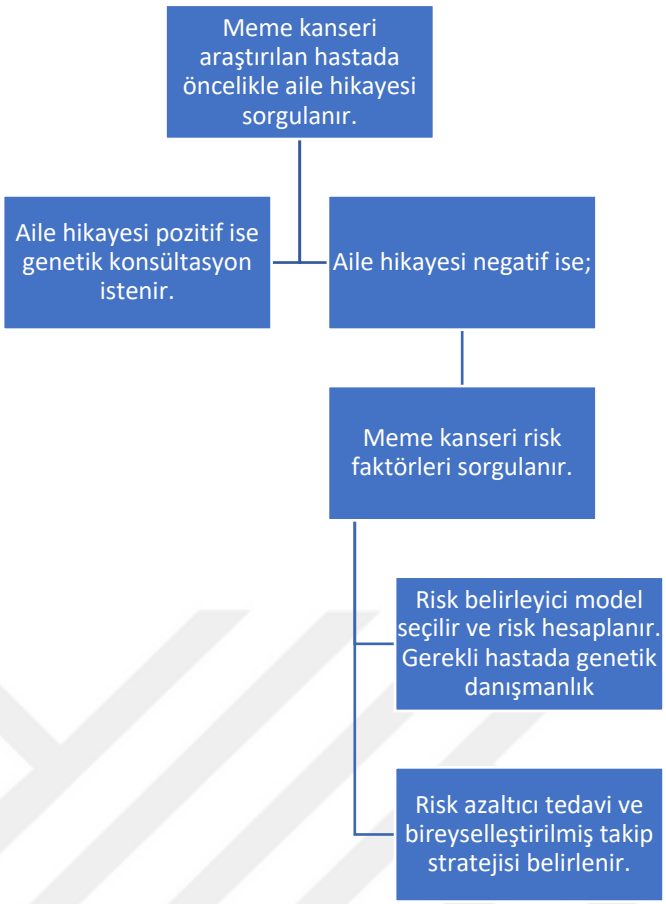
kanseri riskini artıran değiştirilemeyen risk faktörleridir (75-77). Benign meme hastalıklarından fibroadenom, aspire edilen kistler ve hiperplazik değişikliklerde de kanser gelişimi için risk faktörleri arasında gösterilmiştir (78). Östrojenin meme dokusu üzerinde proliferatif etkisi vardır. Östrojen meme kanserinin oluşumunu kolaylaştırır (79-81). Erken menarş, geç menopoz, obezite, hiç doğum yapmamış olmak, 10 yıldan uzun oral kontraseptif kullanımı, 5 yıldan uzun hormon replasman tedavisi almış olmak, 10-30 yaş arasında iyonize radyasyon öyküsü, alkol kullanımı meme kanseri riskini artıran değiştirebilir risk faktörleridir (70, 82). Erken yaşta doğum yapmış olmak, emzirmek, egzersiz yapmak meme kanserini azaltır (73, 83, 84).

Risk faktörü	**Özellik**
İleri yaş	>50 yaş 6,5 kat riski artırır
Cinsiyet	Kadın olmak riski artırır
Ailede meme kanseri öyküsü	Etkilenen 1. derece akraba sayısı artıkça risk artar. 1 kişi ise 1,8 kat, 2 kişi ise 2,9 kat, 3 kişi ve üzerinde ise 3,9 kat risk artar. (75)
BRCA1 pozitif olması	Yaşamboyu kümülatif risk %72 (85)
BRCA 2 pozitif olması	Yaşamboyu kümülatif risk %69 (85)
Meme yoğunluğu	BI-RADS kategori C ve D, heterojen meme dokusu olanlarda meme kanseri riski 2-6 kat artar (74, 76).
Memenin benign lezyonları	-Fibroadenom tanısı biyopsi ile konulan hastalarda meme kanseri riski 1,6-2 kat -Atipik hiperplazisi olanlarda 2,6-4,7 kat, atipisi olmayan hiperplazisi olanlarda 1,8 kat -Aspirasyon yapılan kisti olan hastalarda 2,8-4,4 kat meme kanseri riski artar (78).
Erken menarş	<12 yaş ise 1,2- 1,5 kat risk artar (86).
Geç menopoz	>55 yaş ise 1,5– 2 kat risk artar (86).
Obezite	Premenopozal hastalarda obezite ile meme kanseri ilişkisi tartışmalıdır. Premenopozal

	hastalarda obezite ile kanser riski azaldığını gösteren çalışmlar vardır (87). Postmenopozal hastalarda obezite ile kanser riski artar. BMI >35 ise daha ileri ever kanser saptanma riski de artmıştır(88).
Nulliparite	İlk doğum yaşı >30 ise 1,3 – 2,2 kat risk artar (86).
Oral kontraseptif kullanımı	Oral kontraseptifler meme kanseri riskini artırır ancak yeni nesil preperatlar ile meme kanseri riski artmayabilir (89).
Hormon replasman tedavisi	Sadece östrojen kullanımı 1,2 – 1.3 kat, kombine preperatların kullanımı ise 1,6–2,1 kat riski artırır (90).
İyonize radyasyon öyküsü	<30 yaş Hodgkin lenfoma nedeniyle radyasyon alanlarda radyasyon dozuyla orantılı olarak 3,2 – 8 kat risk artar. 25 yıl boyunca risk devam eder ve 2,3 kat risk artmıştır (83).
Alkol kullanımı	Günlük eklenen her 10 gr alkol alımıyla meme kanseri riski %7,1 artar (84).
Erken yaşta doğum yapmak	>35 yaşın üzerinde doğum yapanlar ve nulliparlara göre erken yaşta doğum yapanlarda risk %50 daha azdır (73).
Emzirmek	Her 1 yıl emzirme süresi riski %4, her 1 doğum riski %7 azaltır (91).
Egzersiz	%30-40 risk azaltıcı etkisi vardır (92, 93).

Tablo 2: Meme kanseri risk faktörleri

Meme kanseri öyküsü olmayan hastalarda risk belirlenmesi ile risk azaltıcı tedaviler ve bireyselleştirilmiş takip programı yapılabilir. Örnek bir risk belirleme strateji şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1: Meme kanseri risk belirleme stratejisi (74).

E. MEME KANSERİ HİSTOPATOLOJİSİ

Memenin duktus ve alveoler hücrelerini oluşturan epitelyal hücreler bazal mebran boyunca dizilirler. İn situ kanserlerde tümöral hücreler bazal membranı aşmamıştır. İnvaziv kanserde ise bazal membran tümöral hücreler tarafından aşılmıştır. Memenin duktal sistaminin en küçük uç dallarıyla oluşan memenin fonksiyonel birimi terminal duktolobüler ünitedir (TDLU). Duktal karsinoma in situ (DCIS) proliferatif monoklonal tümöral hücrelerin terminal, subsegmenter bazen de asinüsler içerisindeki bazal membran etrafındaki stromal dokuyu infiltre etmeden bazal membran boyunca ilerlemesiyle oluşur. Lobüler karsinoma in situ (LCIS) ise; proliferatif monoklonal tümör hücreleri bazal memranı aşmadan asinüslerin %50 ve daha fazlasını doldurmasıyla oluşur. Eğer asinüslerin %50' den azı atipik hücreler ile dolu olması durumu atipik lobuler hiperplazi olarak adlandırılmıştır (94-96).

DCIS mamografide ve biyopside mikrokalsifikasyon içerebilen, kitle veya distorsiyon alanı şeklinde karşımıza çıkabilen memenin prekanseröz lezyonu olarak tanımlanabilir (97).

Mamografi taraması yapılmadan önce DCIS palpabl meme tümörü nedeniyle kitle eksizyonu yapılan hastalarda insidental olarak saptanırdı. Mamografinin tarama yöntemi olarak yaygın kullanılmasıyla DCIS insidansı %5' den %15-20' ye arttı (98, 99). DCIS meme kanserine mutlak dönüşüm gösteren bir öncü lezyon değilse de invaziv kanser gelişebileceğini kuvvetli bir şekilde tahmin ettirir. DCIS saptanan kadınlarda aynı memede 10 kat daha fazla invaziv kanser gelişme riski vardır. İnvaziv meme kanserine çoğunlukla DCIS alanları eşlik eder. DCIS ile invaziv kanserin genetik anormallikleri ve moleküler özellikleri aynıdır (99). Klinik prezentasyon, histolojik yapı, hücrelerin genetik anormallikleri, biyomarkerlar, invaziv kansere progresyon açısından DCIS lezyonları oldukça heterojendir. Saptanan DCIS' lerin %30 kadarı invaziv kansere dönüşür. Bu dönüşümü tahmin ettirecek kesin bir biyomarker ya da yöntem yoktur. Bu nedenle DCIS aşırı tanı konulan ve aşırı tedavi edilen bir hastalık haline gelme riskiyle karşı karşıyadır (100, 101). İnvaziv kansere hangi lezyonun dönüşebileceğini belirlemek amacıyla DCIS saptanan lezyonda östrojen, progestereon, p53 gen mutasyonu, HER2, Ki-67 proliferasyon indeksi, tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı bakılabilir (94). DCIS histolojik olarak komedo, non komedo olarak subtiplendirilebileceği gibi nükleer atipi derecesine göre düşük, orta, yüksek grad olarak sınıflandırılabilir (102). Yüksek gradlı DCIS' lerin invaziv kansere dönüşüm riski daha yüksektir. Yüksek gradlı DCIS alanı içinde stromal dokuda desmoplastik reaksiyon gelişir. Desmoplastik reaksiyonu sitoplasmik ve nükleer biyomarkır bakarak en ideal şekilde gösterebiliriz. Bu markırlara örnek olarak p63, calponin, düz kas myosin ağır zincir örnek verilebilir. Böylece saptanan DCIS lezyonunun invaziv kansere dönüşme riski öngörülmüş olur (103). Nükleer grad yükseldikçe DCIS' in lokal rekürrensinin daha çok olacağını güçlü bir şekilde tahmin ettirir (94, 104). Düşük gradlı DCIS' de hücreler küçük, monomorfik, düzgün aralıklı sıralanmış lüminal epitelyal hücreler, homojen kromatin, belirgin olmayan nükleolus, düşük mitotik aktivite özellikleri gösterirken yüksek gradlı DCIS de ise; proliferasyon artmış, nükleer pleomorfizm belirginleşmiş, nükleer konturlar bozulmuş, nükleolus birden fazla veya belirginleşmiş, değişken aralıklı ve disorganize epitelyal hücreler görülür. Yüksek gradlı DCIS' de amorf kalsifikasyon, proliferasyon odakları içerisinde nekroz (komedo nekroz), apoptotik hücre sayısı artmış olarak bulunabilir (105). DCIS morfolojik olarak solid, papiller, mikropapiller, kribriform paternde olabilir. Düşük gradlı DCIS adenoid kistik karsinom ile de karışabilir (106). DCIS' de en önemli prognostik patolojik faktör nükleer grad ve komedonekrozdur (99). DCIS tedavisinde 2 mm negatif cerrahi sınır ile eksizyon lokal nüks sıklığını azaltır (106, 108). DCIS' te yaygın, multisentrik, radyasyon tedavisi alamayacak hastalar dışında meme koruyucu cerrahi yeterlidir. Sentinal lenf nodu örneklemesi yüksek

gradlı DCIS, geniş lezyon veya mastektomi uygulanmayacaksa yapılmasına gerek yoktur. Yüksek gradlı DCIS eksize edildikten sonra adjuvan radyoterapiyle %50 lokal nüksler engellenir (109). Hormon pozitif DCIS hastaları endokrin terapiden yarar görürler (110, 111). Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği nükleer grad arttıkça azalır (103). ERBB2 proteini bir tirozin kinaz reseptörüdür. Bu reseptör tirozin kinaz proteinlerinin epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ailesinin bir üyesidir. Bir memran proteini olup tüm epitelyal hücrelerde az ve belli bir oranda sentezlenir. HER2/neu onkogeniyle ilişkilidir. DCIS' de HER/neu ekspresyonu özellikle artmış proliferatif indeksi gösteren artmış Ki-67 ile birlikte artmış ise komedonekroz ve yüksek grade ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla HER/neu ekspresyonu ile prognoz kötüleşir, nüks artar, sağkalım düşer ve adjuvan tedavilerden yarar azalır (112, 113). Tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı yüksek nükleer grade, yüksek HER/neu ekspresyonu, ER negatifliği ile invaziv meme kanserinin güçlü bir prognostik faktörü olarak bulunmuştur (114, 115). Tümörü infiltre eden lenfositler $CD3^+$, $CD4^+$, sitotoksisik $CD8^+$ T hücreleri ile yönetilirler. T hücreleri azalırsa ya da $FOXP3^+$ T hücre sayısı artarsa yüksek rekürrens ile ilişkili bulunmuştur. Konağın tümöral hücrelere karşı cevabı, tümöral alandaki hücresel mikroçevrenin önemi giderek anlaşılmakta. PDL-1, CTLA-4 gibi immün kontrol noktası molekülleri üzerinde çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır ve hedeflenmiş tedaviler geliştirilmektedir (116).

LCIS, TDLU' lerin merkezinde proliferatif atipik neoplastik hücrelerin yerleştiği ve asinüslerin %50' den fazlasının bu hücrelerle dolu olduğu histopatolojik bir tanıdır. Mutlak invaziv kansere dönüşüm görülmese de invaziv meme kanseri gelişme riski normal meme dokusuna göre 9-10 kat artmıştır (116). Premenopozal hastalarda daha sıklıkla görülür. %60-80 multisentrik ve %20-60 bilateral olur. LCIS saptanan ve eksize edilerek tedavi edilen vakalardan yola çıkarak kümülatif invaziv meme kanseri gelişmesi riski 20 yılda ipsilateral memede>%50, kontralateral memede ise %25 olarak bulunmuştur (117). Mamografide amorf ya da granular kalsifikasyon bildirilse de mamografik bulgu beklenmez. MR' da kitlesel olmayan kontrastlanma alanı olarak görülebilir. Genellikle biyopsi ya da cerrahi eksizyon sonrası insidental olarak saptanır (118). Klasik LCIS' un yanında pleomorfik ve florid tipte (nekroz içeren) LCIS alt tipleri bulunur (116). Sklerozan adenozis TDLU' lerin benign sklerozise değişimidir. Asinüslerde distorsiyon, periglanduler basal membran ve stromada fibrozisle karakterizedir. LCIS' nun klasik formu sıklıkla sklerozan adenozis odakları içerir. Bu durumda LCIS invaziv karsinomu kolaylıkla taklit edebilir ve histopatolojik olarak ayrımı zorlaşır. LCIS da bazal memran intaktır.

LCIS' nun tedavisi eskiden bilateral meme kanseri gelişebileceği bilindiğinden mastektomiydi. Multisentrik, yaygın ve bilateral değilse cerrahi total eksizyon sonrası tamoksifen veya aromataz inhibitörü ile kemoprevensiyon yapılması ve takip sıklığının artırılması ön plana çıktı. Adjuvan radyoterapinin yararını ise belirsizdir (119). Pleomorfik LCIS vakalarının tedavisinde ise bir fikir birliği henüz yoktur. Daha geniş cerrahi sınır ile çıkarılması veya mastektomiyi öneren çalışmalar ve rehberler vardır (120).

İnvaziv meme kanseri histolojik ve moleküler farklılıklarına göre sıfnıflandırılırlar (121). Monoklonal hücre proliferasyonu gösteren duktal ve lobüler yerleşimli tümöral hücrelerden kaynaklanır. Meme kanserinin özel tip spesifik histolojik alt tipleri tüm meme kanserlerinin %10 kadarını oluşturur. Yüzde seksen kadarı özel tip olmayan invaziv duktal karsinomdur (NST). Genellikle özel histolojik tipteki kanserlerden prognoz daha kötüdür. Yüzde on kadarı ise invaziv lobüler karsinomdur (41). Meme kanserinin histolojik alt tipleri tablo 3' da gösterilmiştir.

Histolojik tip	**Histolojik alt tip**
İnvaziv duktal karsinom (NST)	• Osteoklastik dev hücreli karsinom
İnvaziv lobüler karsinom	• Klasik tip • Alveolar tip • Solid tip • Tubulo-lobüler tip • Pleomorfik • Taşlı yüzük hücreli
Meme başının Paget hastalığı	
Pür tübüler karsinom	
İnvaziv kribriform karsinom	
Medüller karsinom	• Tipik medüller karsinom • Atipik medüller karsinom
Müsinöz(kolloid) karsinom	
Nöroendokrin karsinom	
İnvaziv papiller karsinom	

İnvaziv mikropapiller karsinom	
Apokrin karsinom	
Metaplastik karsinom	
Lipidden zengin karsinom	
Sekretuar karsinom	
Onkositik karsinom	
Asiner hücreli karsinom	
Glukojenden zengin berrak hücreli karsinom	
Sebase karsinom	
Mikst tip karsinomlar	• NST ve invaziv lobüler karsinom • NST ve spesifik tip • İnvaziv lobüler mikst tip • Tubüler karsinoid mikst tip
Diğer tipler	• Metaplastik ve adenoid kistik karsinom • Taşlı yüzük hücreli karsinom • Skuamöz hücreli karsinom

Tablo 3: Meme kanseri histolojik alt tipleri (122, 41)

İnvaziv duktal karsinom hastalarının %60' ı semptomatiktir. Çoğunlukla peri ve postmenopozal dönemde memede ele gelen soliter kitle ile hastaneye başvururlar. Makroskopik olarak tümör sarı çizgili veya tebeşir beyazı görünümde, tümör sınırları nispeten düzensiz ve etraf meme dokusu içerisine yayılmış olarak görülür. Mikroskopik olarak sıklıkla küçük kümeler halinde çok çeşitli hücresel tipte ve nükleer grad ile karşımıza çıkar. Erken evre invaziv duktal karsinom hastalarında aksillada %25 lenf nodu metastazı görülür (41).

İnvaziv lobüler karsinom (ILK) hormon duyarlı tümörlerdir, daha çok ileri yaşlarda görülür. İnvaziv duktal karsinoma göre daha çok multisentrik ve bilateral olma eğilimindedirler. Daha çok östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitif, HER2-neu negatif tümörlerdir (123, 124). Sınırları net olmayan büyük tümörler olarak karşımıza çıkabilir, metastatik tutulum paterni benzersiz olabilir; gastrointestinal ve peritoneal sistem tutulumu görülebilir (125, 126). Postmenopozal hastalara uygulanan hormon replasman tedavileriyle sıklığında artış görülür (127). Klasik ILK mikroskopisinde, tek tip hücreler ile stromal invazyon gösteren tümör memenin glandüler yapısında hafif bir bozulma meydana getirir. Tümör hücreleri yuvarlak nükleus, ince sitoplazma ve genellikle sitoplazmik vakuoller içerir. Bu malign hücreler normal duktus çevresinde hedef benzeri görünüm oluştururlar. Mitotik figürler ise nadiren oluştururlar (128, 129). Pleomorfik lobüler karsinomda ise daha çok hormon reseptör negatifliği, daha büyük ve daha yüksek gradlı tümöral hücreler görülür. Dolayısıyla klasik tip ILK' a göre daha kötü prognozlu seyrederler. ILK' un solid, alveolar, tubuloalveolar ve taşlı yüzük hücreli alt tipleri de vardır. Taşlı yüzük hücreli alt tip ILK' da prognoz daha kötüdür (130-132).

Medüller karsinom sıklıkla BRCA1 mutasyonu ile birliktelik gösterir. Hızla büyüyen, hemorajik, nekrotik alanları olan kitlesel (bulky) tümörler şeklinde görülebilir. Az diferansiye, büyük pleomorfik, mitotik aktivitesi yüksek, lenfosit ve plasma hücreleri baskın lenforetiküler infiltratlar mikroskopide izlenir. Vakaların yarısında peritümöral alanda DCIS alanı, %10 dan az vakada hormon reseptörü bulunur. IDK' a göre daha çok hormon ve HER2-neu negatif, daha çok BRCA 1/2 mutasyonu ile biliktelik, daha büyük boyut ve daha ileri evrededir. Medüller karsinomdaki daha agresiv histopatolojik özellikler olsa da sağkalım IDK ve ILK' a göre daha yüksektir (133). Hastanın bağışıklık sistemi yanıtı ile tümöra karşı yüksek lenfosittik aktivite bu durumda etkili olabilir.

Müsinöz karsinom (kolloid karsinom) ileri yaşlarda, düşük gradlı tümör hücrelerinden oluşan büyük kitleler olarak karşılaşılabilen makroskopisinde tipik parlak jelatinöz yapının görüldüğü tümörlerdir. Yüzde doksanında hormon reseptörü pozitiftir.

Papiller karsinom 70' li yaşlarda ortaya çıkan küçük genellikle östrojen reseptörü pozitif tümörlerdir. Genellikle iyi sınırlı, solid papiiller nodül şeklindedir. Çok iyi prognoza sahiptir. Klasik invaziv meme kanserinden ayrı tutulmalı ve aşırı tedaviden kaçınmak gerekir (134).

Tübüler karsinom genellikle mamografi taraması ile perimenopozal hastalarda saptanır. Yüzde doksanından fazlasında östrojen reseptörü pozitifdir. Ancak %10 kadar tubuler karsinom vakası kribriform karsinom ile benzerlik gösterir ve aksiller metastaz

yapma eğilimi daha fazladır. Bu iki tümörde de uzak metastaz çok nadirdir ve sağkalım neredeyse %100' e ulaşır (41). Tubuler kasinomu olan hastaların %16' sında ikinci bir meme kanseri gelişebilir (135).

Memenin Paget hastalığı, meme başı areola kompleksini ilgilendiren nadir bir invaziv meme kanseri alt tipidir. Meme başında eritemli ve ekzamatoid döküntülerle karakterizedir. Krutlu, ülsere, sınırları belirgin bir lezyon olarak görülürler (137). En çok kabul gören teoriye göre Paget hücrelerinden köken alan duktal tümöral hücrelerin meme parankimi altında göç etmesiyle oluşur (138). Paget hücreleri büyük, soluk, büyük berrak sitoplazmaları olan, belirgin nükleolusu olan atipik nükleus özellikleri gösteren malign hücrelerdir (136). Genelliklle bazal memranda ve epidermisin üst kısmında yerleşirler. Paget hastalığı çoğunlukla duktal karsinom ile az oranda ise lobüler karsinomla ilişkli bulunmuştur (139, 140). Bu tümörlerde santral mastektomi mastektomi yerine tercih edilebilir (141). Prognozu altta yatan biyolojik alt tipe bağlıdır, HER2/neu pozitif hastalarda prognoz daha kötüdür (138).

İnflamatuar meme kanseri mastitlerle karışan yanlışlıkla antibiyotikle tedavi edilmek istenen, nadir görülen (tüm meme kanserlerinin %2-4' ü) klinikopatolojik bir tanıdır. Meme cildinin 1/3' ünden fazlasında ödem, eritem, peau d'orange (portakal kabuğu) görünümü ve invaziv kanser birlikteliği vardır. Bu cilt değişiklikleri karşı memeye, boyuna ve üst ekstremiteye kadar da yayılabilir. Cilt değişiklikleri altındaki tümöral kitle 3-6 ay kadar farkedilmeyebilir (142). Histopatolojik tanıda doku içerisinde dağınık yerleşimli tümör embolileri ve dermal lenfatik invazyon görülür (143, 144). Hormon reseptör pozitif subgrupları az görülür. Prognoz inflamatuar olmayan invaziv kanserlere göre daha kötü seyreder (145, 146). Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi çoğunlukla gerekir. Parsiyel yanıt alınan neoadjuvan kemoterapi almış hastalarda da modifiye radikal mastektomiye ihtiyaç olur. Aksiller lenf nodu bu grupta önerilmemektedir. Genellikle aksilla dışında infraklavikular alanda da tutulum söz konusudur. Remnant tümöral hücreler ile nüks hızla gelişebileceğinden cildin tümüyle hastalıksız sınırlarla çıkarılması çok önemlidir. İnflamatuar meme kanserlerinde günümüzde negatif cerrahi sınır elde edilebilecek geniş mastektomi ve aksiller küraj optimal cerrahi tedavi olarak kabul edilir (147, 148).

F. MEME KANSERİNDE TANI

Meme kanserinin tanısı fizik muayene, görüntüleme ve biyopsi ile konulur. Erken tanı meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltır, küratif tedavi şansını artırır. Erken tanı ile

kadınların hayat kalitesinde artış olur ve daha az invaziv cerrahi prosedürler uygulanabilir. (149)

Fizik muayene meme kanseri tanısında ilk ve gerekli basamaktır. Yaklaşık %30 hastada memede ele gelen kitle vardır. Çok daha az sıklıkta memede büyüme, sağ ve sol meme arasında asimetrik görünüm, memebaşı değiklikleri, retraksiyon veya akıntı, meme cildinde ülserasyon, eritem, ödem, izole aksiller kitle, kas iskelet sisteminde ağrı da görülebilir. Bunun yanında %50 kadar hastada herhangi bir fizik muayene bulgusu görülmez (41).

Tarama mamografisi ile meme kanseri daha erken evrede saptanır (150). Tarama mamografisi ile 50 yaş üzerinde meme kanseri tanısı onularak meme kanserine bağlı mortalitenin %25' e kadar düşürüldüğü gösterildi (151, 152). Meme kanseri taramalarını araştıran çalışmaların neredeyse tümü modern adjuvan tedavilerin uygulanmasından önceydi ve bu çalışmalar sonucunda tarama mamografisi ile meme kanserinin daha erken tanı alıp tedavi edilmesiyle meme kanserine bağlı mortalitenin düştüğü gösterildi (153). "The UK age trial" çalışmasında 40-49 yaş arasında yapılan yıllık mamografi taramasının meme kanserine bağlı mortaliteyi düşürdüğü fakat 50 yaş ve üzerinde yapılan yıllık taramanın bir avantajı gösterilememiştir (154). "The Canadian National Breast Screening Study" çalışmasına göre yılda bir fizik muayene ile meme kanseri taraması yapılırsa veya meme kanserli hastaların adjuvan tedavi alması sağlanırsa 40-59 yaşları arasında yapılan yıllık mamografi taramasının meme kanserine bağlı mortalitenin azaltılmasına bir katkısı yoktur (155). Ülkemizde ve dünyanın birçok ülkesinde 40 yaş ve üzerindeki asemptomatik kadınlara yıllık tarama mamografisi çekilir. Güncel NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) rehberinde meme kanseri riski normal olan kadınlarda 20 yaş ve üzerinde 3 yılda bir, 40 yaş ve sonrasında yılda birkez mamografi çekilmesi önerilmektedir (156). Çekilen bir tarama mamografisi ile hastaya birakciğer röntgeninin 1/4' ü oranında, 0.1 cGy doz verilir. Bu doz ile meme kanseri riskinde artış olmaz. Çekilen mamografide asimetrik dansite alanları, küme yapmış mikrokalsifikasyon alanları, solid kitle lezyon, patolojik lenf nodu, cilt çekintileri, meme başı retraksiyonu gibi birçok patolojik bulgu saptanabilir. Standart bir mamografide kraniyokaudal (CC) ve mediyolateral oblik (MLO) görüntüler alınır. Eğer mamografik görüntüde karakterize edilememiş kalsifikasyonlar ve kitlesel lezyon var ise 1,5 kat kadar magnifikasyon oluşturacak şekilde spot kompresyon görüntüler alınabilir (41). Yoğun memelerde mamografi ile meme dokusu içerisindeki lezyonları görüntülemek zorlaşır. Dijital mamografi film mamografiye göre meme kanserini saptamada meme dokusunun daha yoğun olduğu genç kadınlarda, premenopozal veya perimenopozal dönemde daha üstün bir

tekniktir. Daha az radyasyon dozu verilerek, bilgisayar sistemleri kullanılarak, intravenöz kontrast madde verilerek daha iyi görüntülümeler elde etmek için değişik mamografi çekim tenikleri geliştirilmiştir. Tomosentez, dijital mamografi, 2-D ve 3-D X-ray mamografi, kontrastlı mamografi, dual enerji kontrast mamografi, tomosentez ile kombine kontrastlı mamografi bu tekniklere örnek verilebilir. Mamografi yorumlanması zor bir modalite olduğundan yanılsamaları azaltmak amacıyla bilgisayar destekli algılama yöntemleri de geliştirilmiştir (157-161). Bu tetkikler deneyimli radyolog gerektirdiğinden, çekim teknikleri daha zor olduğundan dijital mamografinin yetersiz kaldığında farklı bir mamografi modalitesi yerine ultrasonografi (USG) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi diğer görüntüleme tekniklerine başvurulur.

Patolojik meme başı akıntısı olan hastaların etyolojisinde %10 kadar malignite ilişkili lezyon saptanır. Patolojik meme akıntısı olan hastalarda duktografi, US, MR tanı için kullanılır. Duktografi steril şartlarda lokal anestetik uygulanmasını takiben 0.5-1 ml %60 konsantrayonda dilüe iyonize kontrast maddenin bir ya da birden fazla dilate edilen duktus içerisine yerleştirilen künt bir kanül aracılığıyla verilmesi takiben çekilen mamografi ile yapılır. Mamografi, ultrason ve duktografi kombine edilerek patolojik meme başı akıntısının etyolojisi yüksek oranda aydınlatılır. Dinamik kontrastlı MRI duktografiye alternatif bir tanı yöntemidir (41,162).

USG' nin meme kanseri tanısında sensitivite ve spesifisitesi yapılan çalışmalarda %80,1-%88,4 olarak hesaplanmıştır. Mamografi kaynakları kısıtlı ülkelerde taşınabilir ve mamografiden daha az maliyetli olduğundan erken meme kanseri taramasında mamografiye alternatiftir (163). USG radyasyon içermeyen, yapan kişinin deneyimine bağımlı olan bir tetkiktir. Dense memelerde mamografiye üstünlük sağlar. Solid ve kistik lezyonların, lenf nodlarının iç yapısı, sınırları hakkında detaylı bilgi sağlar. USG rehberliğinde biyopsi ve klips gibi işaretleme teknikleri uygulanabilir (41, 164, 165). Teknolojideki gelişmeler ile USG rezolüsyonu gierek artmaktadır. USG elastografi, kontrastlı USG, 3-D USG, otomatik meme USG ve bilgisayar destekli meme USG farklı USG modaliteleri arasında yer alır (166).

Mamografi, USG, MRG ile memede saptanan radyolojik lezyonların tanımlamasını standart hale getirmek ve radyolojik raporların kalitesini artırmak amacıyla "the American collage of Radiology" tarafından BIRADS (Breast Imaging Reporting and Dated System) sınıflaması geliştirildi. 1995 yılından beri Amerika ve diğer ülkelerde kullanılmaktadır. BIRADS sınıflaması aşağıda Tablo 4' de özetlenmiştir (167).

BIRADS 0	Değerlendirme için yetersiz. Ek görüntülemeye ihtiyaç var.
BIRADS 1	Normal bulgular
BIRADS 2	Tipik olarak iyi huylu lezyon. Normal aralıklı takip.
BIRADS 3	Muhtemeln iyi huylu lezyon. Kitleler için 4-6, mikrokalsifikasyonlar için aylık takip.
BIRADS 4	Malignite şüpheli anormal bulgular saptanan lezyon. Biyopsi düşünülmelidir.
BIRADS 5	Yüksek derecede malignite düşündüren lezyon. Biyopsi veya ameliyat gerektirir.
BIRADS 6	Histopatolojik olarak kanıtlanmış malignitesi olan lezyon.

Tablo 4: BIRADS sınıflaması

MRG meme kanseri tanı ve takibi sırasında kullanılır. Çekim sırasında hasta radyasyon almaz. Meme görüntüleme teknikleri arasındaki meme kanserinin lokorejyonel evrelenmesinde en sensitif yöntemdir. Ameliyat öncesi dönemde meme kanseri evrelemesinde kullanılabilir (168). Diğer görüntüleme teknikleriyle saptanan lezyonların karakterini belirlemede MRG yararlıdır. Ancak fizik muayene, mamografi ile patolojik bulgu saptanmayan kadınlarda MRG ile meme kanseri saptanması olasılığı oldukça düşüktür. Mamografinin dens memelerde sensitivitesi düşük (%30 kadar) olduğu bilinmektedir (169). Genç hastalarda, meme yoğunluğu fazla olan hastalarda meme kanseri taraması yapmak gerektiğinde (BRCA veya p53 gen mutasyonu ve aile öyküsü pozitif olan genç kadınlarda) MRG kullanılır. Seçilmiş hastalarda MRG eşliğinde memeden biyopsi alınabilir. Meme kanseri saptanan hastalarda multifokal, multisentrik ve kontralateral malign kitleleri, malign kitlenin etrafındaki non kitlesel kontrastlanma alanlarını (bu durum çoğunlukla in situ karsinomlarla ilişkilidir, malign kitlenin cilt, kas ve meme başı ile olan ilişkisini ortaya koymada MRG yararlıdır ve MR ile elde edilen bilgiler uygulacak cerrahi tekniği değiştirebilir. Mamografi ve USG ile meme kanseri saptanan hastlarda MR çekildiğinde %16-20 kadar ek lezyon, %3-9 kontralateral memede malign lezyon saptanır **(**41, 170, 171). Meme kanseri tanısı alan hastalarda ameliyat öncesi MRG yapıldığında DCIS saptanma sıklığı %25' e kadar yükselmiştir. Ameliyat öncesinde evleme amacıyla MRG kullanımı konusunda ortak bir fikir birliği olmasa da 60 yaş altında mamografi ve USG' de tümör boyutlarının ölçümü uyumsuzsa, invaziv lobüler karsinom saptanan hastalarda, genetik ve meme kanseri gelişim riski yüksek hastalarda, parsiyel meme ışınlaması adayı olan hastalarda, ER negatif hastalarda, dens meme yapısı olanlarda ameliyat öncesinde evleme

MRG yararlı bulunmuştur (172, 173). Memenin Paget hastalığında mamografi %50 hastada yararsızdır. Paget hastalarında MRG tanı ve tedavide önemli bir rol oynar ve kullanılır (174). MRG Mamografide okült olan meme kanserini %86 oranında saptayabilir (175). Kalsifiye DCIS mamografide saptanırken nonkalsifiye DCIS saptamak zordur. MR nonkalsifiye DCIS alanlarını göstermede mamografiye göre daha üstün bir yöntemdir (176). NAK sonrasında patolojik yanıtı değerlendirmede ve meme kanseri tedavisi sonrasında rezidü hastalığı göstermede MRG fizik muayene, mamografi ve USG' ye üstündür (177, 178). Patolojik tam yanıtı belirlemede NAK ortasında kontrastlı T1 ağırlıklı MRG daha değerlidir (179). Kısaltılmış MR protokolleri sayesinde zaman ve iş gücü azaltılarak meme kanseri taramasında kullabileceği öneren çalışmalar vardır (180).

PET-BT meme kanserinin temel tanı aracı olarak önerilmez. Erken evre meme kanserinin evrelemesinde PET-BT nin yeri tartışmalıdır. Ancak yeni tanı konulmuş evre IIB, III hastaların sistemik evrelemesinde uzak organ metastazını ve aksiller metastazı göstermede yararlıdır. Erken evre tümörlerde kemik metastazlarını göstermede kemik sintigrafisinden daha yararlı olabilir (181). PET-BT' deki SUVmax değerleri daha çok ileri ve agresif tümörlerde hastalığın tahminini göstermede pozitif korelasyon gösterebilir. İDK ve luminal tip meme kanserinde veya kemik metastastazlarıyla SUVmax değeri arasında zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir (182-184). Meme kanseri takibinde asemptomatik hastalarda CA 15-3 ve CEA gibi tümör belirteçlerinin artması durumunda rekürrensi PET-BT ile yüksek oranda saptanır (185, 186). PET-BT' nin aksiller metastazlar belirlemede spefisifitesi yüksektir. Ancak erken evre meme kanseri olgularında sensitivitesi sınırlıdır. Bu sebeple PET-BT aksiller evrelemede sentinal lenf nodu örneklemesinin yerini alamaz (187, 188). Genellikle sistemik metastaz olasılığı yüksek hastalarda, neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda, ileri evre meme kanseri tanılı hastaların takibinde PET-BT' ile görüntüleme düşünülür.

Üçlü negatif meme kanseri ve HER2 pozitif meme kanserinde tümörü infiltre eden lenfositlerin prognostik önemi vardır (189, 190). Daha geniş vaka serilerine ihtiyaç olsa da PET/MR görüntüleme ile elde edilen SUVmax değerleri ile tümörü infiltre eden lenfositler arasında pozitif korelasyon vardır. PET/MR bulgularıyla hastanın öncelikli tedavisinin cerrahi ve NAK' den hangisinin olacığına karar verilebilir (191).

PET mamografi meme kanseri taramasında MRG kadar spesifik bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Yüksek radyasyon nedeniyle tarama yöntemi olarak kullanılmaz (192).

Dijital mamografi meme kanserinin saptanmasında orta derecede sensitif (%67,3-93,3) bir görüntüleme tekniğidir. Tomosentez, USG, MRG ile ek görüntüleme yapılarak memedeki

malign lezyonlar saptanmaya çalışılır. Yine de malignite şüpheli lezyonlarda kesin tanı için doku biyopsisi gereklidir (194, 195). Mevcut görüntüleme teknikleri bilgisayar ve yazılım sistemlerinde yapay zekanın kullanılmasıyla gelişmektedir. Tümörlü alanın normal meme dokusu alanından radyomik teknikleriyle ekstrakte edilerek tümörün sınırları ve iç yapısı hakkında daha kolay ve daha güvenilir veriler elde etmek mümkündür. Bir görüntüleme yöntem yorumlanırken insan gözünün ayırt edemediği ek bilgiler radyomik teknikleri ve yapayzeka programları sayesinde elde etmek mümkün hale geldi. Meme kanserinin tanı ve takibinde yararı gösterildi (196, 197). Radyolojideki bu pozitif gelişmeler sayesinde erken tanı, kişiselleştirilmiş tıbbın uygulanması ile meme kanseri hastalarının tedavisi geçmiş yıllara göre daha başarılı ile yapılmaktadır (198, 199).

Meme kanserinin kesin tanısı histopatolojik tanı ile konur. Palpe edilemeyen tümörlerin tanısında görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi kullanmak gerekir. Altın standart tanı yöntemi görüntüleme eşliğinde tru-cut biyopsidir. 7-14 gauge tru-cut biyopsi iğneleri tabanca tipinde veya vakumlu iğneler olarak kullanılır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi %100' e yakın tanı koysa da ancak sitolojik olarak inceleme yapmak mümkündür. Oysa tru-cut biyopsi meme dokusunun yapısı incelemeyi, invaziv kanser tanısını, meme kanserinin alt tiplendirmesini sağlayarak tedavi planını belirlemeyi sağlar. Daha fazla doku alınmasını sağlayan vakum biyopsi de tanıda avantajlı fakat daha pahalı bir yöntemdir. Tek bir cerrahi prosedür uygulanması ve tümörün ekilmesi riski nedeniyle insizyonel ve eksizyonel biyopsi uygulanması günümüzde önerilmez. Biyopsi yapılmasını takiben biyopsi alanına radyopak metal markır konulması biyopsi alanının daha sonra daha kolay belirlenmesini ve cerrahi işlemlerin bu alana yapılmasını kolaylaştırır. Aksillada metastatik lenf nodu aranmasında ince iğne aspirasyon biyopsisi USG eşliğinde güvenle uygulanır. Radyolojik görüntüleme ve patoloji uyumsuz vakalarda mutlaka radyolog, klinisyen, patolog tarafından hasta tartışılmalı ve ek görüntüleme, biyopsiler ya da cerrahi teknikler ile memedeki malignite şüpheli lezyonlar tanımlanmalıdır (192, 41).

Meme kanseri ve meme kanseri riski taşıyan lezyonların saptanmasında MMG ve USG' nin yetersiz kaldığı hastalarda MRG yüksek sensitivite ve orta derecede spesifite ile kullanılır (200-202). MRG ile saptanabilmiş olan nonpalpabl lezyonların tanısında MR eşliğinde vakum biyopsi yapılarak tanıya gidilir. MRG uyumsuz implant, klostrofobi, böbrek yetersizliği gibi nedenlerle MRG yapılamazsa ^{99m}Tc-sestamibi radyonüklid maddesi kullanılarak moleküler meme görüntülemesi olarak da bilinen meme spesifik gama görüntüleme de hastalara MRG' ye alternatif yöntem olarak kullanılabilir aynı zamanda bu görüntüleme tekniği eşliğinde vakum biyopsi yapılabilir. Meme spesifik gama görüntüleme

yeni tanı almış meme kanserlerinde %9 kadar ek odak saptama başarısı gösterir. Ayrıca MRG ile kıyaslanabilecek düzeyde spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Meme spesifik gama görüntüleme %91-96 oranında sensitif bir yöntemdir. Yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle rutinde başvurulmayan bir tekniktir (192, 193).

G. MEME KANSERİNİN EVRELEMESİ VE ALT TİPLENDİRİLMESİ

Meme kanseri fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, biyopsi yöntmleri kullanılarak klinik olarak evrelenir. Neoadjuvan tedavi ya da cerrahi tedavi kararı alınır. Uygulanan cerrahi tedavi sonrasındaki nihayi patoloji ile ise patolojik olarak evrelenir. Sonrasında adjuvan tedavi yöntemine karar verilir.

Meme kanserinde gen ekspresyon profilinin belirlenmesi meme kanseri biyolojisinin anlaşılmasını sağladı. Farklı gruplarda görülme sıklığı, tedavisi, prognozu açısından farklılık olduğu saptandı. "The Cancer Genome Atlas Project" kapsamında 500 primer meme kanserini DNA, RNA, protein içerikleri açısından incelendi. mRNA farklılıklarına göre 4 ana intrinsik altgrup tanımlandı. Bu alt gruplar Luminal A, Luminal B, HER2 +, Bazal benzeri meme kanserleridir (203). Meme kanserinde bu altgruplar temel alınarak endokrinoterapi, kemoterapi, anti-HER2 tedavisi uygulanmaktadır (204).

İntrinsik subtiplendirme sık kullanılmakta iken St. Gallen konsensus toplantılarında meme kanserinin intrinsik moleküler subgruplarının dışında patolojiye dayalı, immünhistokimyasal biyomarkılar kullanılarak ikinci bir sınıflama kullanılmaya başlandı. ER, PR, HER2 ve Ki67 biyomarkırları kullanılarak 5 alt grup tanımlandı. Bunlar Luminal A, Luminal B, Luminal B/HER2 +, HR-/HER2+ ve triple negatif alt gruplarıdır (205, 206).

Günümüzde meme kanserindeki heterojenite dolayısıyla çok sayıda tümöral subtiplendirme yapılabilmektedir. Sonuç olarak 5 farklı şekilde (immünhistokimyasal temelli, gen ekspresyonu durumu, Ki67 oranı, histolojik grad, endokrin duyarlılık) meme kanseri subtiplendirilmesi yapılır (207). Tablo 5' de sınıflama türleri gösterilmiştir.

Sınıflama türü	**Subtipler**	**Tanımlama**	Sıklık (%)
1-İmmünhistokimyasal	1. Üçlü negatif	ER-, PR-, HER2-	27
	2. HER2+/ER-	HER2+, ER-, PR-	10

	3. HER2+/ER+	HER2+, ER+, PR+/-	12
	4. ER+/HER2-	ER+, HER2-, PR+/-	51
2-PAM50[1]	1. Bazal	50 genin ekspresyonunu temel alan gruptur.	19
	2. HER2' den zengin		17
	3. Luminal A		33
	4. Luminal B		20
	5. Normal		11
3-Ki67 bazlı intrinsik	1. Bazal	ER-, PR-, HER2-	27
	2. HER2' den zengin	HER2+, ER-, PR-	10
	3. Luminal A	ER+, PR-, Ki67<%14	32
	4. Luminal B/HER2-	ER+, HER2-, Ki67≥14	13
	5. Luminal B/HER2+	ER+, HER2+	12
	6. Tanımlanamayan		6
4-Grad bazlı intrinsik	1. Bazal	ER-, PR-, HER2-	27
	2. HER2' den zengin	HER2+, ER-, PR-	10
	3. Luminal A	ER+, HER2-, Grad 1/2	38
	4. Luminal B/HER-	ER+, HER2-, Grad 3	9
	5. Luminal B/HER2+	HER2+, ER+	12
	6. Tanımlanamayan		4
5-Endokrin duyarlılık temelli	1. Az endokrin duyarlı	ER veya PR <%50	49,5

	2. Yüksek endokrin duyarlı	ER ve PR ≥%50	50,2
	3. Tanımlanamayan		0,3

Tablo 5: Meme kanserinin farklı şekillerde subtiplendirilmesi (207)

[1] PAM50 sınıflaması 247 tümörün gen ekspresyonu bilgileri tanımlanarak oluşturuldu.

Meme kanserinde "the American Joint Committee on Cancer (AJCC)" nin anatomik evreleme sistemi olan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarının metastatik durumu (N), sistemik metastaz (M) varlığına bakılır. Son olarak AJCC' nin 8. versiyonunda meme kanserinin tanısında, tedavi seçiminde ve prognozunda önemli yeri olan biyolojik faktörler (ER, PR, HER2, Ki-67, grad, multi gen analizi) evreleme sistemine dahil edilerek TNM evrelemesi modifiye edildi (208, 209). AJCC' nin 8. versiyonunda prognostik evreleme yapılarak anatomik evrelemeden daha doğru prognostik bilgiler elde edilir (210). Tablo 6' da meme kanserinin evrelemesi gösterilmiştir.

Meme kanserinde TNM evreleme sistemi	
Primer tümör (T) Primer tümörün T sınıflandırılması klinik veya patolojik kriterlere veya herikisine dayalı olmasına bakılmaksızın aynıdır. Tümör boyutundaki milimetrik değerlerin yakın olduğu kestirim değerine yuvarlanması önerilir. Örneğin; 1,1 mm 1 mm olarak, 2,01 cm 2 cm olarak belirtilir. Fizik muayene ve radyolojik özelliklere göre T değeri belirleniyorsa klinik T değeri "cT", nihayi patoloji sonucunda belirleniyorsa T değeri patolojik T değeri "pT" olarak tanımlanır. Patolojik tanımlama klinik tanımlamadan üstündür.	
TX	Primer tümör belirlenemediği durum
T0	Primer tümör saptanmadı
Tis (DCIS)*	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme parankiminde invaziv meme karsinomu ve/veya DCIS' in bulunmadığı meme başının Paget hastalığını gösterir. Meme parankiminde invaziv karsinom Paget hastalığı ile birlikte olduğunda Paget hastalığı belirtilse de parankimal hastalığa göre T evresi belirlenir.
T1	Tumör boyutu ≤ 20 mm

T1mi		Tumör boyutu ≤ 1 mm
T1a		1mm <Tümör boyutu ≤ 5 mm (1 mm ile 1,9 mm arasındaki tüm değerler 2 mm' ye yuvarlanır)
T1b		5 <Tümör boyutu ≤ 10 mm
T1c		10 <Tümör boyutu ≤ 20 mm
T2		2<Tümör boyutu ≤ 50 mm
T3		Tümör boyutu ≥ 50 mm
T4		Tümör boyutundan bağımsız olarak göğüs duvarına ve/veya cilde (ülserasyon veya makroskopik nodül şeklinde) yayılmışsa T4 tümördür. Tek başına dermiş invazyonu T4 olarak kabul edilmez
T4a		Göğüs duvarına yayılm. Tek başına pektoral kasa invazyon ya da yapışıklık göğüs duvarı invazyonu olmadağında T4a kabul edilmez.
T4b		Ciltte ülserasyon ve/veya aynı memede makroskopik satellit nodül ve/veya ödem (peau d'orange dahil)
T4c		T4a + T4b
T4d		İnflamatuar meme karsinomu varsa
• **LCIS (lobüler karsinoma in situ benign bir antitedir ve TNM evrelemesinden çıkarılmıştır.**		
Rejyonel lenf nodları – Klinik olarak (cN)		
cNX*		Rejyonel lenf bezleri belirlenememişse (örneğin, daha önce çıkarılmışsa)
cN0		Görüntüleme ve fizik muayenede rejyonel lenf nodu metastazı yoksa
cN1		Aynı taraf memede Level 1, 2' de hareketli lenf nodunda veya nodlarında metastaz varlığı
cN1mi**		Mikrometastaz (yaklaşık olarak 200 malign hücre, 0,2 mm<metastaz boyutu ≤ 2 mm)
cN2		Aynı taraf memede Level 1,2' de fikse veya konglomere lenf nodlarında metastaz varlığı
cN2a		Aynı taraf memede Level 1, 2' de birbirine ya da diğer yapılara fikse metastatik lenf nodlarının varlığı

cN2b		Aynı taraf memede aksiller lenf nodu metastazı yokken sadece internal mamariyan lenf nodu metastazı varlığı
cN3		Level 1 ve 2' ye bakılmaksızın aynı taraf infraklaviküler (Level 3) lenf nodu/nodlarında metastaz varlığı; Veya aynı taraf memede internal mamariyan lenf nodunda/nodlarında Level 1, 2 aksiller lenf nodlarıyla birlikte metastaz olması; Veya internal ve aksiller lenf nodlarına bakılmaksızın supraklaviküler lenf nodunda/nodlarında metastaz varlığı
cN3a		Aynı taraf infraklaviküler lenf nodunda/nodlarında metastaz varlığı
cN3b		Aynı taraf internal mamariyan lenf nodunda/nodlarında ve aksiller lenf nodlarında metastaz varlığı
cN3c		Aynı taraf supraklaviküler lenf nodunda/nodlarında metastaz varlığı

Not: (sn) ve (f) sonekleri sırasıyla sentinal lenf nodu biyopsisi, ince iğne aspirasyon veya tru-cut biyopsi ile metastazın doğrulandığını belirtmek amacıyla N kategorisine eklenmelidir. *: cNX kategorisi daha önce cerrahi olarak aksiller lenf nodlarının çıkarıldığı veya aksillanın fizik muayene ile herhangi bir dökümantasyonun olmadığı durumda kullanılır. ** : cN1mi nadiren kullanılır. Büyük olasılıkla neoadjuvan tedavi uygulanan, sentinal lenf nodu biyopsisinin tümör rezeksiyonundan önce yapıldığı vakalarda kullanılması uygun olabilir.		
Rejyonel lenf nodları- Patolojik olarak (pN)		
pNX		Rejyonel lenf nodları belirlenememişse (örneğin, patolojik çalışma için çıkarılmamış ya da daha önceden aksiller lenf nodları çıkarılmışsa)
pN0		Tanımlanan metastatik lenf nodunun olmaması veya sadece izole tümör hücreleri varlığı
pN0(i+)		Bölgesel lenf nodunda/nodlarında sadece izole tümör hücre varlığı (malign hücre kümelesi <0,2 mm)
pN0(mol+)		İzole tümör hücresi yokken revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulguların olması
pN1		Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodunnda metastazın olması ve/veya internal mamariyan lenf nodları negatif iken SLNB' de mikro veya makrometastaz saptanması
pN1mi		Mikrometastazlar (yaklaşık olarak 200 hücrede, 0,2 mm ile 2 mm arasında metastatik hücre kümesi)
pN1a		1-3 aksiller lenf nodunda metastaz olması, en az bir metastazın >2 mm olması
pN1b		İzole tümör hücresi dışında aynı taraf internal mamariyan sentinal lenf nodunda metastaz olması
pN1c		pN1a + pN1b
pN2		4-9 aksiller lenf nodunda metastaz varlığı veya aksiller lenf bezlerinde metastaz yokken görüntülemede aynı taraf internal mamariyan lenf bezlerinde metastazların saptanması
pN2a		4-9 aksiller lenf nodunda metastaz varlığı (en az bir lenf bezinde tümör depozitinin> 2 mm olması)

pN2b		Patolojik olarak aksiller lenf nodlarında metastaz yokken klinik olarak internal mamariyan lenf bezlerinde metastazların saptanması
pN3		10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz saptanması; veya infraklaviküler lenf nodunda (Level 3) metastaz saptanması; veya Level 1, 2 aksiller lenf nodlarında bir yada daha fazla lenf nodunda metastaz varken görüntülemede aynı taraf internal mamariyan lenf bezlerinde metastaz saptanması; veya klinik olarak internal mamariyan lenf bezlerinde metastaz yokken SLNB ile 3 den fazla aksiller lenf nodunda mikro veya makrometastaz varsa; veya aynı taraf suprakalavikula aksiller lenf bezlinde metastaz varsa
pN3a		10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz saptanması (en az bir tümör depoziti >2 mm olmalı); veya infraklaviküler lenf nodunda (Level 3) metastaz saptanması
pN3b		cN2b (görüntülemede pozitif internal mamariyan lenf nodu saptanması) varlığında pN1a veya pN2a saptanması; veya pN1b varlığında pN2a varsa
pN3c		Aynı taraf suprakalavikula aksiller lenf bezlinde metastaz varlığında
Not: (sn) ve (f) sonekleri sırasıyla sentinal lenf nodu biyopsisi, ince iğne aspirasyon veya tru-cut biyopsi ile metastazın doğrulandığını belirtmek amacıyla N kategorisine lenf nodlarının daha fazla diseksiyonu yapılmadan eklenmelidir.		
Uzak metastaz (M)		
M0		Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz olmaması
cM0(i+)		Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz yokken, metastaz semptom ve bulgusu olmadan kanda, kemik iliğinde veya nonrejyonal nodal dokularda mikroskopik ya da moleküler yöntemlerle <0,2 mm metastaz saptanması durumunda
cM1		Klinik ve radyolojik olarak uzak metastazın saptanması durumunda
pM1		Histolojik olarak uzak organda metastazın saptanması veya nonrejyonal nodal dokularda metastatik odağın >0,2 mm olması durumunda

Tablo 6: Meme kanserinde TNM evreleme sistemi AJCC 8. versiyon (41)

Meme kanseri evrelemesi AJCC' nin 8. versiyonunda internal mamariyan lenf nodları evrelemeye dahil edilmemiştir. Ayrıca supraklaviküler lenf nodları artık evre 4 hastalık olarak kabul edilmemektedir. Rutinde bu supraklaviküler ve skalen grup lenf nodlarından biyopsi yapılmamaktadır. Tablo 7' de TNM değerlerine göre belirlenen meme kanseri evrelemesi gösterilmiştir.

TNM evrelerinin grupları			
T	**N**	**M**	**Evre**
Tis	N0	M0	**0**
T1	N0	M0	**1A**
T0	N1mi	M0	**1B**
T1	N1mi	M0	**1B**
T0	N1	M0	**2A**
T1	N1	M0	**2A**
T2	N0	M0	**2A**
T2	N1	M0	**2B**
T3	N0	M0	**2B**
T0	N2	M0	**3A**
T1	N2	M0	**3A**
T2	N2	M0	**3A**
T3	N1	M0	**3A**
T3	N2	M0	**3A**
T4	N0	M0	**3B**
T4	N1	M0	**3B**
T4	N2	M0	**3B**
Herhangibir T	N3	M0	**3C**
Herhangibir T	Herhangibir N	M1	**4**
Notlar: 1. T1 T1mi' yi içerir. 2. Nodal mikrometastazı olan (N1mi) T0 ve T1 tümörler Evre 1B olarak evrelenir.			

3. Nodal mikrometastazı olan (N1mi) T2, T3 ve T4 tümörler N1 kategorisi kullanılarak evrelenir.
4. M0 M0(i+)' I içerir.
5. pM0 tanımlanmamıştır. Her M0 klinik bir tanımlamadır.
6. Noeadjuvan tedavi öncesinde bir hasta M1 hastalık ile başvurmuşsa Evre 4 hastalığa sahiptir, neoadjuvant tedavi sonucu ne olursa olsun Evre 4 hastalık olarak tanımlanmaya devam eder.
7. Ameliyat sonrası görüntülemeler ile uzak metastaz saptanırsa, neoadjuvant tedavi almadan 4 ay içinde yapılan görüntülemerler hastalık progresyonu yoksaevretayini tekrar yapılabilir.
8. Neoadjuvan tedavi sonrası evre belirtilirken T ve N sınıflamasında "yc" veya "pc" önekleri kullanılır. Neoadjuvan tedaviye tam patolojik yanıt (pCR) varsa, örneğin ypT0ypN0ypM0 gibi belirlenmiş bir anatomik evreleme grubu yoktur.

Tablo 7: Meme kanserinde TNM evrelerinin grupları (41)

İn situ meme kanseri Evre 0; erken evre invaziv meme kanseri Evre 1, 2A, 2B; lokal ileri meme kanseri Evre 3A, 3B; metastatik meme kanseri Evre 4 olarak tanımlanır. Tedavi ve prognozları farklılık gösterir. İnflamatuar meme kanseri Evre 3B içinde yer alır. Tüm meme kanserlerinin <%3' ünü oluşturur. Tanı anında %25' inde uzak organ metastazı,>%75 hastada lenf nodu metastazı saptanır. Cilt biyopsisinde dermal lenfatik kanallarda tümör hücreleri izlenir. Meme derisinde tüm meme cildinin 1/3' ünden fazla eritem ve ödem olduğunda inflamatuar meme kanseri tanımı kullanılır. İnflamasyon sınırı keskin bir şekilde, sınırları belirli olarak sonlanmaz. Peau d'orange görünümü, ciltte renk değişikliği, kızarıklık, meme başında çekinti, ciltte satellit nodüller, lenfanjit tablosu izlenebilir. Skirröz, lokal ileri bulgularla tedavisi güçtür. Prognozu kötüdür. Yüzde yetmiş beş vakada antrasiklin bazlı neoadjuvan tedavi rejimlerine dramatik iyi yanıt alınabilir. Rezidü hastalığa modifiye radikal mastektomi yapılır. Adjuvan kemoterapi nihayi patoloji sonrası gerekecektir. Adjuvan

radyoterapi sonrası uzun dönemde postradyoterapinin etkisiyle anjiyosarkomlar bildirilmiştir.

Filloid tümörler bu TNM evrelemesi içerisinde yer almamaktadır. Sistosarkoma filloides tümörler de bu grup içerisindedir. Benign, borderline, malign formları vardır. Genellikle aksiller metastaz yapmazlar. Bu nedenle rutin aksiller lenf nodu eksizyonu önerilmez. Radyolojik bulgular biyolojik yapısını tahmin ettiremez. Patolojik tanı gerekir. Benign filloid tümörleri malign varyantlarından ve fibroadenomlardan ayırmak zordur. Normal meme dokusundan 1 cm' lik negatif cerrahi sınır olacak şekilde geniş rezeksiyon gerekir. Daha büyük kitlelerde mastektomi gerekir. Borderline filloid tümörler daha çok nüks etme eğilimindedir. Nüksleri daha agresif seyreder. Genellikle büyük, kitlesel (bulky) tümörler şeklinde, etraf meme dokudan keskin demarkasyon veren, kistik, jelatinöz, solid alanları olan yer yer infarkt ve nekroz içeren tümörlerdir. Malign formlarda liposarkomatöz veya rabdomiyosarkomatöz özellikler fibrosarkomatöz özelliklerden daha çok görülür. Yüksek mitotik aktivite, invaziv sınır özellikleri görülür. Filloid tümörler fibroadenomlardan farklı olarak her zaman monoklonaldir (41).

H. MEME KANSERİNİN TEDAVİSİNDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Meme kanserinin tanısı ve tedavisi her hasta için aynı değildir. Meme tümörlerinin biyolojik çeşitliliği, hastanın genetik özellikleri, çevresel faktörler, ülkelerin sağlık sistemi politikaları meme kanserindeki tedavi başarısını etkiler. Meme kanserinin tanı ve tedavisi ileri bilgi ve deneyim gerektirmektedir. Günümüzde hastaya özgün kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları konusunda uzman hekimler birlikte çalışarak hasta için en uygun tedaviyi belirlemektedirler. Toplum taramaları ile meme kanserinin erken tanınmasını ve toplumdaki tüm meme kanserli hastaların tedavi alabilmesini sağlamak için doğru sağlık politikasının belirlenmesi şarttır.

Meme hastalıkları için bilgi ve deneyimini artırmış, bu konuya spesifik çalışan, meme cerrahları, plastik cerrahlar, meme radyologları, meme patologları ve meme onkologları bir ekip kurmalı. Meme kanseri tanısı konulan her hasta için ortak konseylerde hastaya özgü tedavi stratejisi belirlemelidir. Aile öyküsü, genetik risk faktörlerine sahip hastalarda genetik danışmanlardan uzman görüşü alınmalıdır. Kanser tanısı alan her hasta mutlaka ruhsal sıkıntılarıyla mücadelesi için bu konuyla ilgilenen liyezon psikiyatristlerine yönlendirilmelidir. Metastatik hastalığın belirlenmesinde deneyimli nükleer tıp doktorları ekibin bir parçası olmalı. Verilen tedaviler ile akut ve kronik kemik patolojileri oluşabilir, eş

zamanlı ya da takipler sırasında jinekolojik kanserler göz ardı edilemeyeceğinden meme konseyi ekibi fizik tedavi uzmanı, jinekoonkologlar ekipten ayrı düşünülmemelidir.

Ülkemizde meme hastalıkları ve meme kanserini primer olarak üstlenen biz genel cerrahlar, meme kanseri için özelleşmiş merkezlerde çalışarak bilgi ve deneyimimizi geliştirebiliriz. Meme konseyinde orkestra şefi görevini üstlenme sorumluluğumuz nedeniyle cerrahi ve medikal tüm gelişmeleri güncel literatürden eksiksiz takip etmeliyiz. Tüm hastaların tıbbi kayıtları tutulmalı ve ekipte tıbbi sekreter, biyoistatistik uzmanı da bulunmalıdır.

I. MEME KANSERİNİN TEDAVİSİNDE CERRAHİ TEKNİKLER

1882' de William Halsted radikal mastektomiyi tanımladı. Radikal mastektomide pektoral kaslar, meme dokusu tümüyle eksize edilirken aksiller venin çıplaklaştırıldığı geniş aksiller diseksiyon yyapılmaktaydı. Pnömotoraks, lemfödem, parestezi gibi önemli komplikasyonlar olmaktaydı. 1971' de Bernard Fisher 25 yıllık randomize prospektif olarak tasarladığı çalışmanın sonuçlarını açıkladı. Pektoral kasları koruyarak tanımladığı modifiye radikal mastektominin Halsted' in tanımladığı radikal mastektomi ile benzer sağ kalım ve lokal nüks olduğunu gösterdi (211-213). Daha sonra David Howard Patey de Halsted' in tanımladığı mastektomiden farklı olarak pektoralis majör kasını bırakarak uyguladı. Aksiller retraktabl skarın, lemfödemin, ağrı sendromunun, üst ekstremite hareket kısıtlılıklarının daha az oranda oluştuğunu gösterdi (214). Günümüde uygulalan modifiye radikal mastektomiyi ise 1972' de Madden tanımladı. Pektoralis majör ve minör kasları rezeke edilmedi. Meme başı areola kompleksinin içine alan eliptik cilt insizyonu sonrasında üst ve alt cilt flepleri altında Cooper ligamanları kesilerek pektoralis majör kası fasyası ile birlikte meme dokusu tümüyle eksize edildi. Modifiye radikal mastektominin bir bileşeni olarak aksiller diseksiyon ameliyata eklenir. Madden mastektomisinde interpektoral lenfadenoktomi (Rotter lenf nodu grubu) yapılmaması yetersiz lenfadenektomi yapıldığı endişesi oluşturdu. İnterpektoral lenf nodlarının da diseke edilmesini öneren gruplar oldu (215, 216). Ancak bu diseksiyon ile pektoral kas pedikülü hasarlandığı için pektoral kas atrofilerinin geliştiği birldirildi (217). Günümüze doğru gelindikçe erken evre meme kanseri saptanma sıklığının artması, neoadjuvan tedavi uygulanması ile radikal cerrahi girişimler yerine meme ve aksillaya yönelik daha az invaziv cerrahi teknikler, estetik sonuçların iyileştirilmesi için rekonstrüktif cerrahi teknikleri geliştirildi ve bu teknikler cerrahlar tarafından benimsendi. Böylece meme koruyucu cerrahi, sentinal lenf nodu biyopsisi, hedeflenmiş aksiller cerrahi, göğüs ön duvarı ve meme rekonstrüksiyonları günümüzde giderek artan sıklıkla kullanılmaya başlandı (218).

Eksizyonel biyopsi kitle çevresinde normal meme dokusu kalacak şekilde memedeki lezyonun tümüyle çıkarılmasıdır. Geçmişte öncelikle eksizyonel biyopsi yapılır, sonuç tümör ise o deönemde kabul gören mastektomi tekniği yapılırdı. Ancak tanı amacıyla günümüzde insizyonel ve eksizyonel biyopsi yerine standart yöntem tru-cut biyopi kullanılmaya başlandı (219, 41). Nonpalpabl meme lezyonlarında görüntüleme eşliğinde yapılan vakum biyopsi ile tru-cut biyopsiye göre daha fazla doku çıkarılır. Geride bir lezyon kalmamış ise vakum biyopsi sonrası ek cerrahi girişim gerekmeyebilir. Vakum destekli eksizyon prosedürleri lokal anestezi altında uygulanabilen invaziv bir yöntemdir. Deneyimli cerrahlar, radyologlar tarafından uygun meme lezyonlarının eksizyonunda uygulanabilir (220).

Tarama mamografisinin artması ile memede nonpalpbl meme lezyonlarının saptanma sıklığı arttı. Nonpalpabl meme lezyonlarının çıkarılması için görüntüleme eşliğinde çeşitli lokalizasyon teknikleri gerekir. En yaygın olarak kullanılan ve nonpalpabl meme lezyonlarının çıkarılmasında standart yöntem lezyonun mamografi eşliğinde tel ile işaretlenmesidir. Telin ucu dokudan çıkmasını engelleyecek tarzda kanca şekillidir. USG, MMG, MRG eşliğinde tel nonpalpabl meme lezyonuna yerleştirilebilir. Tel ameliyattan önce uygulanır ve yerinden kaymasını engelleyecek şekilde sabitlenir. Meme lezyonunun cilde ve telin giriş noktasına olan uzaklığı raporlanarak hasta ameliyathayene gönderilir. İşaretli alan etrafından meme dokusu eksize edildikten sonra doğru yerin çıkarılıp çıkarılmadığını anlamak amacıyla spesmen grafisi ameliyat sonlandırılmadan görülür. Güvenli, pahalı olmayan, uygulanması kolay olan bu yöntemde telin migre olabileceği, çıkabileceği, kırılabileceği, meme dışına uzanan telin hastanın konforunu bozabileceği de bilinmelidir.

Nonpalpabl lezyonların çıkarılmasında hastanın konforunun daha iyi olduğu, migrasyon riskinin daha düşük olduğu çeşitli lokalizasyon yöntemleri de vardır. Radyoaktif çekirdek lokalizasyon ($Iyot^{125}$ işaretli titanyum çekirdek), non-radyoaktif radar lokalizasyon (SAVI SCOUT), magnetik çekirdek ile lokalizasyon (Magseed) kullanılan yöntemler arasındadır. İşaretli alan ameliyat sırasında gama prob ve özel bir dedektör yardımıyla saptanır ve bu alan eksize edilir. Spesmen mamografisi ile çıkarılan alan doğrulanır (221). Yine ameliyat öncesinde şüphelenilen alan radyonüklid maddeler kullanılarak ROLL tekniği ile işaretlenir. Ameliyatta gama prob ve özel bir dedektör yardımıyla saptanır ve bu alan eksize edilir.

Eksizyon yapılacağı durumlarda meme insizyonlarını doğru seçmek gerekir. Cildin gerilim çizgilerine "Langer's lines, lines of tension" paralel insizyonlar seçilmelidir. Subareolar veya meme başına kısa mesafedeki lezyonların çıkarılması için sirkümareolar insizyon seçilmesi daha iyi kosmezis ile sonuçlanır. Alt kadrandaki lezyonların çıkarılması

için radial insizyonlar daha az skar ile iyileşirler. Eğrisel insizyonlar memenin üst kadranlardaki lezyonları için önerilir. Memenin alt kadranlarına yapılan eğri insizyonlar ile üst kadranlarına yapılan radial kesiler, meme başı areola kompleksinde yara kontraktürü ile oluşan dislokasyon meydana getirir. Tümöral lezyon memenin santraline uzak yerleşimli ise biyopsiye bağlı eski insizyon mastektomi insizyonundan farklı olarak eksize edilmelidir (41).

Meme koruyucu cerrahi primer meme tümörünün etrafında sağlam meme dokusu kalacak şekilde çıkarılmasını, adjuvan radyoterapiyi, aksiller nodal durumun belirlenmesini içerir. Meme koruyucu cerrahi sonrasında uygulanan radyoterapi ile mastektomi yapılmasının önüne geçilir. Lokal nüksler benzer olarak saptanmıştır (222, 223). Lumpektomi, kadrantektomi, segmental mastektomi, parsiyel mastektomi, geniş lokal eksizyon, tilektomi şeklinde alternatif terminoloji de kullanılır (41). Adjuvan tedaviler sayesinde, yapılan patolojik incelemede mürekkebe tümörün hiçbir alanda değmemiş olması negatif cerrahi sınırla yeterli dokunun çıkarıldığını gösterir (224). Meme koruyucu cerrahi erken evre meme kanserinde uygulanabildiği gibi öncesinde meme koruyucu cerrahi uygun olmayan meme kanserlerinde neoadjuvan tedavi sonrasında memedeki kitlenin küçülmesi ya da kaybolması sayesinde meme koruyucu cerrahi uygulamak mümkündür (223, 225). Nipple areola kompleksini içine alarak kitlenin eksize edildiği meme koruyucu cerrahiye santral mastektomi denir.

Total (basit) mastektomi meme dokusunun tümünü cilt ve meme başıyla birlikte çıkarılarak yapılır. Genişletilmiş basit mastektomide ise basit mastektomiye Level 1 aksiller diseksiyon eklenir. Halsted' in tarif ettiği radikal mastektomide basit mastektomiye ek olarak pektoralis majör ve minör kasları rezeke edilir, aksiller Level 1, 2 ve 3 diseke edilir. İlk defa modifiye radikal mastektomiyi David Patey tanımladı. Patey' in modifiye radikal mastektomisinin Halsted'in radikal mastektomisinden farkı pektoralis majör kasının bırakılmasıdır. Bu teknikte pektoralis minör kası da çıkarılmaktaydı. Çoğu cerrah pektoralis minör kası tendonunu corocoid çıkıntı düzeyindeki kasın insersiyo seviyesinde aralayarak aksillanın apeksine, Level 3 lenf nodlarına ulaşarak pektoralis minör kasını da korumaktadır. Halsted ve Patey' in tanımladığı mastektomi günümüzde neredeyse hiç uygulanmamaktadır. Günümüzde Maden' in tanımladığı modifiye radikal mastektomi yapılır. Bu cerrahi teknikde Halsted' in mastektomisinden farklı olarak pektoral majör ve minör kaslarının her ikisi de korunur (41). Basit mastektomi, genişletilmiş mastektomi ve modifiye radikal mastektomide prepektoral fasya da eksize edilerek mastektomi piyesine dahil edilir. Mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrasında yaklaşık %30 olguda seroma geliştiğinden ameliyat lojuna aspiratif dren konulması ve 30 cc/gün altındaki bir debiye düşene kadar drenlerin tutulması önerilir.

Kanama, cilt nekrozu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Modifiye radikal mastektomi sonrasında yaklaşık %20 olguda kolda lenfödem bidirilmektedir. Erken fizik tedavi ile rehabilitasyonunun yararı gösterilmiştir.

Risk azaltıcı cerrahi amacıyla memede bir kanser ya da kanser şüphesi yokken yapılan mastektomiye ise profilaktik mastektomi denir. Bir memede kanser varken karşı memeye mastektomi yapılmasına kontralateral profilaktik mastektomi, her iki memede kanser ya da kanser şüpheli lezyon yokken yapılan mastektomiye ise bilateral profilaktik mastektomi denir.

Günümüzde meme cerrahisinde onkolojik prensiplerden taviz verilmeden iyi kozmetik sonuçlar elde edilmek istenir. Bu nedenle çeşitli mastektomi teknikleri uygulanır. Nipple areola kompleksini invaze eden bir tümörde nipple areola kompleksi ile tüm meme dokusunun prepektoral fasya ile birlikte enblok olarak çıkarılmasına cilt koruyucu mastektomi denir. Nipple areola kompleksi ve cildin birlikte korunduğu, tüm meme dokusunun prepektoral fasya ile birlikte enblok çıakrıldığı mastektomiye ise meme başı koruyucu mastektomi denir. Meme başı koruyucu mastektomi ve sonrasında rekonstrüktif onkoplastik cerrahi videoendoskopik, robotik olarak da yapılabilmektedir. Bu tekniklerin doğru ve güvenli uygulanması için meme cerrahisi üzerine spesifik çalışan, videoendoskopi ve robotik cerahi deneyimi olan cerrahlar gereklidir (221, 226-228). Meme başı koruyucu mastektomilerde en iyi kozmetik sonuç inferolateral mamariyan foldan yapılan cilt kesileri ile sağlanmakta olup, dış kadrana uygulanan horizontal radial kesi de sıkça tercih edilir. Ayrıca daha az sıklıkla inferior radial kesi ve periareolar kesi de uygulanmaktadır. Vertikal kesi pitotik memelerde, lateral radiyal kesi ise en iyi cilt fileplerinin beslenmesini sağlayan kesi olması nedeniyle tercih edilebilir (229). Fleplerin ve meme başının beslenmesini bozacak kesiler yapılırsa cilt ve memebaşı nekrozu, implant enfeksiyonu ve implant kaybı riski artar.

Mastektomi sonrasında memenin ve göğüs ön duvarının rekonstrüksiyonu implant, biyolojik aselüler veya sentetik matriks dokuların kullanımı, otolog rekonstrüksiyon teknikleri ile yapılabilir. İmplant rekonstrüksiyon yapılanlarda daha az komplikasyon yaşanmasına rağmen daha çok tekrarlayan cerrahi girişimler gerekmektedir (230). Mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi tam bir mekanizması bilinmese de implant bazlı rekonstrüksiyonlarda komplikasyonları ve kosmezisi olumsuz olarak etkilemektedir (231, 232). Eğer radyoterapi dozu ve süresi daha az uygulanan veya kalıcı implantın uygulanmasının ikinci bir cerrahi girişime bırakıldığı geçici süre doku genişletici implant uygulanan vakalarda daha az komplikasyon ve daha iyi kozmetik sonuçlar bildirilmiştir

(233). Meme başı koruyucu mastektomi yapılan vakalarda meme başında, cilt fleplerinde iskemi riski hasta seçimi, cerrahın deneyimi, cerrahi teknik ve diğer birçok faktöre bağlı olarak değişir. Literatürde meme başı koruyucu mastektomiler sonrasında %2,5 ile 60 arasında meme başında iskemi komplikasyonu bildirilmiştir (234). Uygun hasta seçimi, doğru cerrahi teknik, kalıcı implant uygulanmasının zamanlaması ile iskemik veya nekrotik komplikasyonlar, implant enfeksiyonu, implant kaybı, kontraktür oranları azaltılabilir (235). Tablo 8' de mastektomi fleplerinde iskemi riskini artıran etkenler belirtilmiştir.

Mastektomi fleplerinde ve meme başında iskemi riskini artıran etkenler
- Sigara kullanımı
- İleri yaş
- Yüksek vücut kitle indeksi
- Büyük meme volümü
- 1/3' den fazla yapılan sirkümareolar insizyon
- Aselüler dermal matriks kullanımı
- Kalıcı implantın mastektomi ile eş seanslı yerleştirilmesi

Tablo 8: Mastektomi fleplerinde iskemi riskini artıran etkenler (234)

İmplant uygulanan hastalarda çok nadir de olsa T hücrelerinden köken alan Non-Hodgkin lenfomalar içerisinde tanımlanan implant ilişkli anaplastik büyük hücreli lenfoma vakaları bildirilmektedir. Lokalize hastalıkta kitle ile birlikte implant ve cilt flebinin tümünün çıkarılması yeterli tedaviyi sağlarken, lokalize hastalık dışında ise sistemik kemoterapi ile tedavi planlanır (236).

Meme başı koruyucu mastektomi yapabilmek için periareolar insizyon, inferior radiyal insizyon, horizontal radiyal insizyon, inferolateral inferior mamariyan fold insizyonu şeklinde çeşitli insizyonlar uygulanmaktadır. Periareolar insizyonlarda tam kat ve sirkümareolar alanın 1/3' ünden az kısmını içerecek şekilde kesi yapılarak meme başında iskemi yaşanması riski azaltılmaya çalışılır. Bu insizyonlar içinde en iyi kosmetik sonuç elde edildiğinden en yaygın kullanılan insizyon inferolateral inframamariyan fold insizyonudur.

Meme başı beslenmesini en çok koruyan kesi ise lateral radiyal insizyon olduğundan meme başı kanlanmasının riskli olabileceği hastalarda tercih edilir (229).

Cilt koruyucu mastektomi insizyonu tipik olarak horizontal yapılsa da geniş ve büyük memelerde vertikal kesi ile implantın kapatılması ameliyat sonrası daha iyi meme şekli elde edilmesini sağlar. Wise paterni ile cilt koruyucu mastektomide dezepitelizasyon yapılır, bu alanın cilt kılıfını inferiordan en iyi şekilde desteklemesi nedeniyle eğer komplikasyon gelişmez ise en iyi kozmetik sonuç elde edilir. Ancak cilt koruyucu mastektomilerde en yüksek komplikasyon Wise paterni ile yapılanlarda görülür (229).

Mastektomiyi takiben doğru hasta seçimi ile direkt implant yerleştirilmesiyle doku genişletici ekspander sonrasında ikinci bir ameliyatla kalıcı implantın yerleştirilmesi arasında komplikasyon açısından fark yoktur (237). Meme başı veya cilt koruyucu mastektomi yapılmasını takiben aynı seansda ekspander konulmamışsa implant prepektoral alana ya da subpektoral alana yerleştirilir. Tablo 8' de özetlenen mastektomi sonrası meme başı ve cilt flebinde iskemi riski az olan hastalarda ayrıca cilt flepleri kalın, sağlıklı görünümde ise prepektoral implant yerleştirilir. Pektoralis majör kasının hareket etmesiyle ciltte görünür kontraksiyon, implantın laterale hareket etmesine animasyon deformitesi denir ve daha çok subpektoral implantlarda görülür (238, 239). Prepektoral implantlar kas hareketlerinden etkilenmeyeceğinden kozmetik sonuçları subpektoral implantlardan daha iyidir. Ancak prepektoral implant yerleştirilen hastalarda simmasti riski daha yüksektir. Prepektoral implant yerleştirlmesi ile parsiyel subpektoral kas ile desteklenmiş implant yerleştirilmesi Tablo 9' de karşılaştırılmıştır (229).

	Subpektoral implant	**Prepektoral implant**
Yumuşak doku örtüsü	Üst polde daha iyi bir yumuşak doku örtüsü	Deride dalgalı görünüm, ciltte kontür düzensizliği, implant görünürlüğü daha çok
Animasyon deformitesi	Daha fazla	Daha az
Simetri	Tek taraflı grade 1 pitotik memede iyi simetrik sonuç olsa da grade 2 ve 3 de yeterli değil	Grade1-3 pitotik memelerde daha iyi simetrik görünüm

Memenin yükselmesi (uplift)	Daha fazla	Daha az
Ameliyat sonrası ağrı	Daha çok	Daha az
	Subpektoral implant	**Prepektoral implant**
Uzun dönem sonuçları	Belli	Belli değil
Maliyet etkinlik	Daha iyi	Ek materyal gereksinimi dolayısıyla daha yüksek
İmplant boyutu	Bir sınırlama yok	Bir sınırlama yok
Radyoterapi etkisi	Değişken	Değişkendir, pektoralis majör kası kontraktüründen sakınılır
Projeksiyon	Çok büyük memelerde projeksiyon sağlanamayabilir	Çok büyük memelerde daha iyi projeksiyon elde edilir
Medial pozisyon	Sternum lateralinde mükemmel medial kontür elde edilir	Mükemmel medial kontur elde edilebilse de simmasti riski daha yüksektir

Tablo 9: Prepektoral implant yerleştirlmesi ile parsiyel subpektoral kas ile desteklenmiş implant yerleştirilmesinin karşılaştırılması

Meme implantı ile rekonstrüksiyon yapılan vakalarda implant pektoralis majör kası, serratus anterior kası veya fasyası, rektus abdominin kası fasyası, aselüler dermal matriks ürünleri ve sentetik ağ örtü ile desteklenebilir. Sentetik ağ yerine daha çok aselüler dermal matriks tercih edilmektedir. Emilebilen sentetik ağlar destek özelliğinin erken dönemde kaybettiğinden sonuçları yeterince iyi olmayıp titanyum ağlarda kullanım kolaylığı, sağlamlığı ve uzun dönem desteğini sürdürdüğünden sonuçlar umut vericidir. Ancak prepektoral olarak yerleştirilen yuvarlak implantlarda radyoterapi sonrası başarısı düşüktür (240, 241). İmplant tümüyle subpektoral alana lateralden serratus anterior kası ve fasyası ile desteklenen bir cep içerisine yerleştirildiğinde sağlıklı bir kas tabakası implantı sarar ancak postop ağrı çoktur, inferiorda projeksiyon sağlanamaz. Daha doğal bir inferior projeksiyon için parsiyel olarak kas ile implant sarılırsa inferiorda aselüler dermal matriks ya da sentetik ağ ile implant desteklenir. İmplant prepektoral alana direkt yerleştirilebileceği gibi aselüler dermal matriks ile anteriordan veya anterior ve posteriordan desteklenerek yerleştirilebilir (229).

İmplant ile rekonstrüksiyonlar ile karşılaştırıldığında otolog meme rekonstrüksiyonları maliyet etkin bulunmuştur (242, 243). Optimal bir otolog meme rekonstrüksiyonunda mikrocerrahi teknik uygulamak gerekir (244). Kas koruyucu serbest transfers rektus abdominis muskulokütan flap (MS-TRAM), derin epigastrik inferior perforatör flep (DIEP) teknikleri birçok merkezde mastektomi sonrası otolog meme rekonstrüksiyonu için altın standart olarak kabul edilmektedir. Yine superior/inferior gluteal arter perforatör flebi (SGAP/IGAP), süperfisyal inferior epigastrik arter perforatör flebi (SIEA), profunda arteriyal perforatör flebi (PAP), transverse üst grasilis flebi (TUG), latissimus dorsi kası flebi, omental flep çevrilmesi teknikleri otolog meme rekontrüsyon teknikleri arasındadır (245, 246).

Meme kanseri nedeniyle unilateral rekonstrüktif cerrahi yapılan hastalarda kontralateral memede asimetri söz konusu olabilir. Küçük memelere augmentasyon, büyük memelere ise redüksiyon cerrahisi gerekebilir. Bilateral makromastisi olan meme kanserli hastalarda kontralateral memenin redüksiyonu için günümüzde memnun edici bir şekil, volüm azaltılması, memenin duyusunun korunması, cilt insizyonunun hastaya uygun seçilmesi önemlidir (247).

Meme kanseri tanısı alan hastalarda aksiller lenf nodlarına metastaz varlığı ameliyat öncesinde fizik muayene, görüntüleme teknikleri ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile araştırılır. Sentinal lenf nodu biyopsisi cN0 erken evre meme kanserli hastalarda aksiller durumu belirlemede en önemli tanısal yöntemdir (248, 249). Aksiller lenf nodu örneklemesi geleneksel olarak mavi boya ile yapılır. Bunun dışında Technetium-99 m (^{99m}Tc) işaretli nanokoloid lenfosintigrafisi, indosiyanin yeşili, süper magnetik demir oksit, kontrastlı ultrasonografik görüntüleme, Technetium-99 m (^{99m}Tc) / mavi boya ile dual yöntem, hibrid fotoakustik üç boyutlu görüntüleme, Raman spektroskopi, artırılmış gerçeklik ve sanal navigasyon, yapayzeka da uygulanmaktadır. Sadece mavi boya ile aksiller lenf nodu örneklemesinde pozitif prediktif değer %86,8 iken yanlış negatiflik oranı %18,4' dür. Technetium-99 m (^{99m}Tc) / mavi boya ile dual yöntem uygulandığında pozitif prediktif değer %91, yanlış negatiflik ise %13' dür (250). Bu sebeple günümüzde mavi boya ve lenfosintigrafi birlikte uygulanarak sentinal lenf nodu dual yöntemle araştırılması altın standart olarak kabul edilmektedir.

Mavi boya olarak metilen mavisi, isosülfan mavi ve patent blue V vardır. Bu boyaların injeksiyon yeri peritümöral, intratümöral, tümör çevresinde intradermal, areolar, tümörün üzerinde subdermal alan olabilir. Mavi boya uygulanan hastalarda en korkulan yan etki anafilaksi riskidir. İsosulfan mavi, patent blue V' de metilen mavisine göre daha yüksek

advers reaksiyon (%0,7-1,1) bildirilmiştir. Metilen mavisinde daha az alerjik reaksiyon gelişse de cilt nekrozu, akciğer ödemi, serotonerjik sendrom gelişebilir (251- 254). Metilen mavisi diğer boyalara göre çok daha ucuzdur. Cilt nekrozundan çekinildiğinden kliniğimizde isosülfan mavisi rutin olarak tercih edilmekte olup alerjik öyküsü pozitif olan hastalarda steroid premedikasyonu ile isosülfan mavi uygulanmaktadır. Sentinal lenf nodu örneklemesi ameliyatın başında %1' lik isosülfan mavi boyası steril olarak subareolar alana, peritümöral alana enjekte edilerek uygulanır (255). Mavi boya lenfatik kanallar aracılığı ile aksiller lenf nodlarına ilerler. Mavi boyanın ilk ulaştığı lenf noduna sentinal ya da bekçi lenf nodu denir. Sentinal lenf düğümü tümöral hücrelerin ilk metastaz yaptığı lenf nodu olarak kabul edilir (256). Nadiren tümöral hücreler sentinal lenf düğümüne uğramadan diğer lenf nodlarına ulaşabilir bu durumda skip metastazdan bahsedilir.

Lenfosintigrafi ameliyattan önce peritümöral alana Technetium-99 m (^{99m}Tc) işaretli nanokolloid injeksiyonu yapılır. Ameliyatta gama prop yardımıyla radyoaktivite tutulumu olan lenf nodu eksize edilir ve frozen incelemeye gönderilir (257, 258). Eksize edilecek lenf nodu %10 kuralına dayalı olarak seçilir. Bu kural en çok radyoaktivite gösteren lenf nodunun %10' undan fazla radyoaktivite gösteren her lenf nodu eksize edilmesine dayanır (259).

Meme kanseri cerrahisi tarihten günümüze geldikçe radikal cerrahi girişimler yerine daha az invaziv cerrahi girişimlere evrildi. Geçmişte klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda sentinal lenf nodu örneklemesinde metastatik lenf nodu saptandığında hastalara aksiller küraj yapılmaktaydı (260, 261). Günümüzde etkin adjuvan radyoterapi ve kemoterapi sayesinde T1-T2 tümörlü hastalarda 1-2 adet aksiller lenf nodu metastazı olsa bile aksiller küretaj yapılması zorunlu değildir. Sentinal lenf nodu örneklemesinde 1-2 lenf nodu metastatik çıkan hastalara aksiller lenf nodu yapılmasının lokorejiyonal nükse, hastalıksız ve genel sağkalıma bir katkısı olmadığı gösterildi (263-265). Yine T1-T2 primer meme tümörü olan hastalarda eğer aksillada palpabl lenf nodu yoksa adjuvan radyoterapi rejyonal kontrolü sağlamada aksiller diseksiyon kadar etkin bulundu (262). Bu konudaki öncü iki büyük çalışma "The ACASOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z0011 trial" ve "AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery?" aksiller diseksiyon yapılmadığında lorejyonal rekürrensin artmadığını gösterdi. Böylece hastalar aksiller küretaj ile ağrı, uyuşma, lenfödem gibi hayat kalitesini düşüren morbiditelerden korunmuş olur (266-268). cT1-2N0 hastalarda sentinal lenf nodu örneklemesinde 1-2 lenf nodunda mikroskobik ekstrakapsüler lenf nodu metastazı görüldüğünde hormon pozitif, HER2 negatif hastalarda rutin radyoterapi verilmese bile lokal nüks yüksek değildir dolayısıyla bu gurup hastalarda aksiller diseksiyon zorunlu değildir (269). Klinik olarak

görüntüleme yöntemlerinde 1-2 lenf nodunda metastaz şüphesi varken biyopsi ile metastaz kanıtlanmışsa ACASOG Z0011 çalışmasına uygun kriterlerdeki hastalarda (T1 veya T2 invaziv meme kanseri, palpabl lenf nodu olmayan, 1veya 2 lenf nodunda metastazı olan, tanjansiyel tüm meme ışınlaması ve adjuvan kemotarapi alacak hastalar) aksiller diseksiyon zorunlu değildir (270, 271). Ancak sentinal lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda aksiller yağlı doku içerisinde ekstranodal tümör depoziti saptanmışsa aksiller küraj yapılması durumunda ≥4 nonsentinal lenf nodunda metastaz saptanacağını ön görmemizi sağlar. Bu nedenle sentinal lenf nodunda ekstranodal tümör depoziti saptanan olgularda aksiller küraj düşünülmesi gereken bir durumdur (272).

Neoadjuvan tedavi almış cN1 hastalarda yapılan sentinal lenf nodu örneklemesinde yüksek yanlış negatiflik oranları (>%10) nedeniyle negatif sentinal lenf nodu biyopsisi varlığında hangi hastada tamamlayıcı aksiller küraj yapılıp yapılmayacağı net değildir (273). Bu hastalarda neoadjuvan sistemik kemoterapi sonrasında aksiller evrelemede neoadjuvan tedavi öncesinde işaretlenmiş lenf nodunun hedeflenmiş aksiller cerrahi ile eksize edilmesi ve sentinal lenf nodu örneklemesi için kombine bir yöntem uygulanması önerilmektedir (278). Hedeflenmiş aksiller cerrahi uygulayabilmek için cN1 hastalarda neoadjuvan tedavi öncesinde patolojik lenf nodları metalik klips veya karbon partikülü ile işaretlenmektedir. Metalik klips ile işaretli lenf nodu ameliyat öncesinde USG eşliğinde tel ile işaretlenerek ameliyatta bu işaretli lenf nodu eksize edilir (274, 275). Metalik klipsile işaretli lenf nodu magnetik çekirdek ile işaretlenmesi sonrasında magnetik dedektör probu ile tespit edilerek güvenli, efektif olarak %100 başarılı bir şekilde eksize edilebilir (277). Karbon partikülü ile işaretli lenf nodu ise aksiller eksplorasyonda bulunmaya çalışılır. Karbon partiküllü lenf nodu %100 başarı ile çıkarılabilir ve %75 sentinal lenf nodu ile konkordans göstermektedir (276). ROLL ile de sentinal lenf nodu biyopsisi yapılmaktadır.

İ. MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ

Temelde meme kanseri erken evre meme kanseri, lokal ileri meme kanseri ve metastatik meme kanseri olarak sınıflanabilir. Meme kanserinde tedavi hastalığın evresine ve tümörün biyolojik yapısına göre yapılır. Cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi, immünoterapi tedavi seçenekleri multidisipliner yaklaşımla bireyselleştrilmiş şekilde uygulanır. Kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapi ameliyattan önce neoadjuvan olarak uygulanabilir.

Metastatik olmayan meme kanserlerinde neoadjuvan sistemik tedaviler uzak nüksleri azaltmayı hedeflese de asıl hedef bu değildir. Çünkü adjuvan sistemik kemoterapi ile

neoadjuvan sistemik kemoterapi verilmesi arasında uzak nüksler ve genel sağkalımda anlamlı bir fark yoktur. Neoadjuvan tedavi sayesinde meme koruyucu cerrahi oranları artmış ancak lokal nüks oranları artmıştır (279). Neoadjuvan tedavi ile tümörün evresinde düşüş sağlamak, verilen tedavi yanıtını değerlendirmek hedeflenir. Tümörün evresinde düşüş sağlanması ile meme koruyucu cerrahi oranları artırılarak daha iyi kozmetik sonuçlar ve mastektomi ile yapılacak rekonstrüktif cerrahinin komplikasyonlarından korunmuş olunur. Yine aksiller diseksiyon oranları düşürülerek kronik ağrı, lenfödem gibi komplikasyonlar azaltılır. Neoadjuvan tedavi ile tümörün verdiği yanıt değerlendirildiğinden adjuvan tedavi seçenekleri daha iyi belirlenebilir, hastanın sistemik tedaviye yanıt verip vermeyeceği öngörülerek prognostik tahmin yapılabilir.

Neoadjuvan kemoterapi 1980' lerden bugüne kadar uygulanmaktadır (281, 282). Neoadjuvan kemoterapi etkinliği kullanılan rejime göre değişir. Antrasiklin ve taksan grubu kemoterapötik ajanlar meme kanserinde kullanılan en aktif kemoterapi rejimi grubunu oluştururlar. Antrasiklinler doksorubisin ve epurubisin gibi ilaçları içerirken taksanlar ise; dosataksel ve paklitaksel gibi ilaçları içerir. Bu ilaçlar genellikle florourasil ve siklofosfamid ile kombine edilirler (283). Transtuzumab, pertuzumab, lapatinib, bevacizumab, gefitinib, evirolimus gibi hedefe yönelik ilaçlarda sıklıkla kullanılmaktadır (284). Antrasiklinler, taksanlar, hedefe yönelik ilaçlardan hangisinin daha etkin olduğuna dair kesin bir sonuç elde edilememiştir (280). Neoadjuvan sistemik kemoterapi endikasyonu olan hastalar Tablo 13' de belirtilmiştir. Genel olarak hormon reseptör pozitif, HER2 negatif biyolojik alt tipteki invaziv meme kanserinde neoadjuvan tedavinin etkisi sınırlıdır ve belirsizdir. Luminal A tümörler endokrin tedaviye yanıtı en çok fakat neoadjuvan kemoterapiye en rezistan tümörler iken üçlü negatif ya da bazal benzeri subtip meme kanserleri ise endokrin tedaviye yanıtı en az fakat neoadjuvan kemoterapiye yanıtı en iyi tümörlerdir (285). Hormon reseptörü pozitif, Ki-67 proliferatif indeksi düşük hastalarda neoadjuvan endokrin terapi düşünülebilir. Tablo 10' da hangi hastalara neoadjuvan sistemik kemoterapi verileceği özetlenmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi endikasyonu olan hasta grubu	
1- Lokal ileri invaziv meme kanseri	Alt tiplerden bağımsız olarak; • Evre 3 hastalık • T3 tümör • T4 tümör

	Not: Bu hastalarda genellikle rezeksiyon sonrası az miktarda remnant meme dokusu kalacağından ve sistemik rekürrens yüksek olduğundan sistemik kemoterapi neoadjuvan olarak tercih edilir.
2- Seçilmiş erken evre meme kanseri	Tümör/meme oranı yüksekliği nedeniyle meme koruyucu cerrahi uygulanamayacaksa ya da tümörün yerleşimi nedeniyle yeterli düzeyde iyi kozmetik sonuç elde edilemeyecekse neoadjuvan kemoterapi düşünülür Daha küçük olsa bile (T1c) biyolojik alt tip HER2 veya üçlü negative ise neoadjuvant kemoterapi vermek düşünülebilir. Neoadjuvan tedavi ile tümörün tedaviye yanıtı değerlendirilir eğer rezidüel hastalık kalmışsa farklı adjuvant rejimlere geçilmesine karar verilir. Bu alt tiplerin neoadjuvan kemoterapiye patolojik tam yanıt oranları daha fazladır (308).
3- Sınırlı aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalar	Erken evre meme tümörü olan hastalarda primer tümör boyutuna bakılmaksızın cN1 aksillası olan hastalarda aksillada pN0 sonuç elde ederek aksiller kürajdan hastanın kurtulması hedeflenir. Bu grup hastalar genellikle daha agresif biyolojik tipteki invaziv kanserlerdir.
4- Ameliyatın geçici olarak kontraendike olduğu hastalar	Medikal durum uygun olana dek neoadjuvan tedavi düşünülür.

Tablo 10: Neoadjuvan kemoterapi endikasyonu olan meme kanseri hastaları

Klinik aksillası pozitif olan üçlü negatif veya HER2 pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası aksillada patolojik tam yanıt oranı %41-75 arasındadır (273, 286, 287). Aksillası neoadjuvan kemoterapi sonrası negatifleşen bu hastalarda adjuvan radyoterapinin lokorejyonel nükse katkısı ise henüz bilinmese de devam eden çalışmalar vardır (288).

HER2 pozitif, hormon reseptörü negatif tümörlerde neoadjuvan kombine kemoterapi ve dual hedefe yönelik anti-HER2 ilaçlar ile yapılan neoadjuvan tedavi ile primer tümörde

%83’ e varan yüksek oranlarda patolojik tam yanıt bildiren çalışmalar vardır (289). Neoadjuvan tedavi sonrasında rezidüel tümörün çıkarılmasının yeterli olacağı önerilmektedir (290). Ancak radyolojik tam yanıt görülen hastalarda memenin cerrahisiz takibinin mümkün olup olmayacağı durumu ise tartışmalıdır. Çünkü radyolojik tam yanıtlı hastalarda patolojik tam yanıt olması kesin değildir. Neoadjuvan tedavi ile tümörün klinik olarak tümüyle kaybolması mümkün olduğundan neoadjuvan tedavi öncesinde tümör lokalizasyonu belirlenmelidir. Standart yöntem ise neoadjuvan tedavi öncesinde tümörün klipslenmesidir.

Neoadjuvan tedavi öncelikle tümörün biyolojik yapısına göre seçilir. Hormon reseptörü pozitif meme kanseri en sık görülen meme kanseridir (%75-80). Neoadjuvan kemoterapiye yanıt iyi değildir (291). Östrojen meme dokusunun büyümesi ve farklılaşmasında anahtar rol oynamaktadır. Bu yüzden tamoksifen ve aromataz inhibitörleri ile yapılan anti östrojenik endokrin tedavi ile 15 yıllık mortalite oranı %30-40 azalır. Yüksek nüks riski olan hastalarda uzun süreli bu tedavilerin ek yararı gösterilmiştir. Yüksek riskli premenopozal hastalarda overyan süpresyonun belirgin yararı vardır. Hormon sensitif tümörü olan hastalarda eğer tümör biyolojisi nüks ve sistemik metastaz riski yüksek grupta ise adjuvan 5 yıllık antiöstrojenik tedavi yerine 10 yıllık tedavi planı yapılır. Östrojen premenopozal kadınlarda büyük oranda overlerde sentezlenirken, postmenopozal kadınlarda overlerin aktivitesi çok büyük oranda azaldığından östrojen subkutan yağ doku, karaciğer ve kas gibi periferik dokularda sentezlenir. Bu fizyolojik mekanizma dolayısıyla premenopozal kadınlarda anti östrojenik tedavi tamoksifen, raloksifen gibi ilaçlarla yapılırken postmenopozal kadınlarda anastrazol, letrazol gibi aromataz inhibitörleri ile yapılmaktadır. Neoadjuvan endokrin tedavi hormon duyarlı meme kanserinde yaşlı, cerrahiye uygun olmayan ve cerrahinin ertelenmesi gereken hastalarda kullanılır. Ancak neoadjuvan endokrin tedavisi için uygun hasta seçimi ve biyobelirteçlerde belirsizlik söz konusudur. Neoadjuvan endokrin tedavi ile %60’ a kadar yanıt alınmaktadır ve meme koruyucu cerrrahi oranlarında artış sağlanmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi ve mastektomiden kaçınılmak istenen düşük riskli ER pozitif postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörü ile 6 aylık neoadjuvan endokrin tedavi idealdir. Neoadjuvan endokrin tedavinin başarısı neoadjuvan kemoterapideki başarıyı gösteren patolojik tam yanıt ile ölçülmez. Tedavi sonrası ER, Ki-67, tümör boyutu ve aksiller lenf nodu durumu birer markır olarak kullanılabilir. 2-4 haftalık aromataz inhibitörü ile Ki-67 %10’ un altına düşmüşşe bu durum mükemmel uzun dönem sonuçlarla korele olarak bulunmuştur. Neoadjuvan endokrin tedaviyle azalmış Ki-67 proliferatif indeksi varsa, neoadjuvan tedavi etkinliği tedaviye abemasiklib veya ribosiklib gibi CDK4/6 inhibitörü eklenerek artırılabilir (292, 293).

HER2 negatif hastaların neoadjuvan tedavilerinde adjuvan tedavi için kullanılan rejimler aynı zamanda neoadjuvan tedavi için de kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan rejimlerin birincisinde doksorubisin ve siklofosfamid gibi antrasiklin bazlı kemoterapötiklerin öncesinde veya sonrasında bir taksan (paklitaksel veya dosataksel) verilmesi şeklinde (AC-T) bir strateji uygulanırken ikincisinde; antrasiklin içermeyen dosataksel ve siklofosfamid içeren rejim (TC) verilir. Yüksek riskli HER2 negatif hastalarda (büyük tümör ve/veya aksiller metastazı olan hastalar) taksanlı rejim verilmesi invaziv hastalıksız sağ kalımı artırdığı gösterildi. Orta riskli HER2 negatif hastalarda (HER2 negatif ancak hormon pozitif hastalar) taksanların kardiyotoksik etkisinden korunmak amacıyla antrasiklinsiz rejim (TC) uygun bir alternatif olarak seçilir (294). Antrasiklin alan HER2 negatif hastalarda, tipik olarak, 12 hafta boyunca haftada bir verilen AC- haftalık T veya her bir dört döngü için iki hafta AC-T tedavisi planlanır. Hormon pozitif HER2 negatif hastada AC' yi takiben, 4 döngü boyunca üç haftada bir dosataksel haftalık paklitaksel kadar etkilidir (295). Genel olarak antrasiklin bazlı rejimlere aynı anda ya da belli sırayla taksan eklenmesiyle patolojik tam yanıt oranlarında artış (%13' den %26 ya arttığı) görülürken hastalıksız ve genel sağkalımda fark görülmemektedir (296, 297). Kullanılan rejimlerde paklitaksel yerine nabpaklitaksel kullanılması ile patolojik tam yanıt oranları artar ancak nabpaklitaksel daha toksik olduğu da göz ardı edilmemelidir (298). Antrasiklin tedavisi ile konjestif kalp yetersizliği ve sekonder lösemi gelişebilir. Bu sebeple komorbiditesi, kardiyak hastalıkları olan düşük orta riskli HER2 negatif meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi olarak antrasiklinsiz rejim olan TC kombinasyonu tercih edilir. Patolojik tam yanıt oranları %7-17 arasında değişir (299).

HER2 pozitif meme kanseri agresif biyolojik davranış gösterir ve sitotoksik kemoterapiye yanıtı iyidir. Neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt oranı anti HER2 tedavi olmasa dahi yüksektir (%13-18 arasında) (300). Patolojik tam yanıtın elde edilemesi daha iyi genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Neoadjuvan tedaviye en olumlu yanıt transtuzumab alan HER2 pozitif hormon reseptörleri negatif hastalarda elde edilmektedir (%50,3). Neoadjuvan tedavi için birçok rejim olsa da antrasiklin etkilerinden ve toksik etkiler nedeniyle TCHP veya wPCbHP tercih edilen rejimlerdir. Tümör çapı >2 cm ve özellikle aksiller lenf nodlarında metastaz varlığında mevcut rejimlere pertuzumab eklenmektedir. TCH(P) rejiminde dosataksel ve karboplatin her üç haftada bir altı siklus transtuzumab ile birlikte verilmektedir. Bu rejime pertuzumab eklenebilmektedir (301). wPCbH(P) rejiminde haftalık karboplatin ile paklitaksel, haftalık veya üç haftada bir transtuzumab on sekiz hafta verilmektedir. Pertuzumab bu rejime eklenebilmektedir. Bu rejimlerin dışında AC-TH(P),

TH(P)-AC, FEC/EC-TH(P) veya TH(P)-FEC/EC rejimleri de vardır. Pertuzumab, HER2' de trastuzumabdan farklı bir epitopa bağlanan ve trastuzumaba karşı önemli bir direnç mekanizması olduğuna inanılan HER2: HER3 heterodimerlerinin oluşumunu bloke eden monoklonal bir antikordur. Transtuzumab altında progrese HER2 pozitif hastalarda, metastatik HER2 hastalarda pertuzumab transtuzumab ile kombine olarak verilir. Lapatinib, hem epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR, bazen HER1 olarak da anılır) hem de HER2' nin tirozin kinaz alanlarının küçük bir molekül inhibitörüdür ve trastuzumab içeren bir rejimde progresyon gösteren HER2 pozitif metastatik meme kanserinde kullanılarak patolojik tam yanıt oranlarında artış gösterir (302, 303).

ER, PR, HER2 negatif meme kanseri alt grubu üçlü negatif meme kanseridir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20' sini oluşturur, genellikle yüksek gradlı, kötü prognozlu ancak sistemik kemoterapiye iyi yanıt verir. Yüksek nüks ve rekürrens görülen meme kanseri tipi olduğu için immünoterapi, immün kontrol noktası inhibitörü gibi kemoterapötikler de kullanılmaktadır (304). Üçlü negatif meme kanserinde tümör >0,5 cm veya tümör boyutundan bağımsız olarak aksiller metastaz var ise kemoterapi önerilmektedir. Üçlü negatif kanseri olanlarda nüks riski diğer meme kanseri fenotiplerinden yüksektir, ayrıca bu kanserler hormon tedavisi ve anti HER2 gibi klasik hedefe yönelik tedavilerden de yarar görmez. Kesinleşmiş yararı olmasa da programlanmış hücre ölümü ligan-1(PD-L1) ekpresyonu gösteren üçlü negatif meme kanserlerinde kemoterapi ile birlikte immün kontrol noktası inhibisyonuna dayanan immünoterapi verilmesinin (atezolizumab, pembrolizumab, avelumab gibi) yararı gösterilmiştir (305, 306). Üçlü negatif meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi ile patolojk tam yanıt elde edilmesi hastalıksız sağ kalımı artırmaktadır (307, 308).

Düşük riskli üçlü negatif meme kanseri (evre 1 üçlü negatif meme kanseri) dışında üçlü negatif meme kanserleri neoadjuvan tedavi almaktadır. Antrasiklin, alkilatör, taksan bazlı kemoterapi rejimleri üçlü negatif meme kanserinde hala standart rejim olarak kullanılmaktadır. Örneğin AC-T rejiminde yoğun doz doksorubisin ve siklofosfamidi takiben paklitaksel verilir. 14 gün süren 4 kür şeklinde tedavi yapılır. Taksanlar üçlü negatif meme kanserinin tedavisinde çok önemlidir, öyleki alkilatöre dayanmayan rejimlerle ilgili yapılan ciddi veriler yoktur (309, 310). Düşük riskli üçlü negatif meme kanserinde (tümör boyutu <1 cm, aksiller metastazı olmayan) ve kardiyak riski yüksek hastalarda antrasiklinsiz rejimler alternatif tedavi olarak vardır (311). TC (dosataksel ve siklofosmamid) 21 gün süren 4 kür olarak verilir. Evre 2, evre 3 üçlü negatif hastalarda AC-T veya TC gibi neoadjuvan tedavi rejimleri standart olarak uygulanır, rezidüel hastalık kalması durumunda antimetabolit

etkili gemsitabin, kapasitabin gibi adjuvan tedavi eklenmesi genel sağkalımı artırmaktadır (312, 313). Evre 2, evre 3 hastalıkta platin bazlı kemoterapötiklerin neoadjuvan tedaviye standart olarak eklenmesi tartışma konusu olup patolojik tam yanıt oranlarını artırsa da antrasiklin, alkilatör ve taksan alan hastalarda genel sağkalıma katkısı kanıtlanamamıştır (314, 315). Yine immünoterapinin neoadjuvan ya da adjuvan olarak üçlü negatif meme kanserinde kullanımı tartışma konusudur. Poly (ADP-riboz) polimeraz (PARP) poly (ADP-ribose) DNA hasarında hücre onarımı sırasında rol oynayan bir moleküldür. PARP ailesinin en çok bulunan üyesi PARP1' dir, bu molekül inhibe edildiğinde çift sarmallı DNA kırılmaları hücrede birikir, bu birikimi BRCA yolağı engeller (340). Bu sebeple BRCA mutasyonu olan üçlü negatif hastalarda olazaparib, tazoparib gibi PARP inhibtörleri özellikle yararlı olabilir (341). Metastatik hastalık için önceden en az iki tedavi almış üçlü negatif meme kanserinde sacituzumab govitekan yine önerilen tedaviler arasındadır (316). Gelecekte kullanılabilecek birçok ilaç çeşitli karsinogenez mekanizmaları üzerinden bulunmaya çalışılmaktadır (317). Bu gelişmeler sayesinde standart neoadjuvan kemoterapi rejimleri ile elde edilen %50' lerdeki patolojik tam yanıt oranları üçlü negatif meme kanserli hastalarda artmaktadır (318).

Neoadjuvan radyoterapi seçilmiş vakalarda etki göstererek hastalıksız sağ kalıma olumlu katkı sağlamaktadır. Günümüzde bu konuda yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Neoadjuvan radyoterapi erken evre östrojen pozitif meme kanserinde belirgin olarak hastalıksız sağ kalımı artırmıştır (319). İnoperabl lokal ileri meme kanserli hastalarda neodajuvan radyoterapi ile cerrahi rezeksiyon şansı, verilen sistemik kemoterapiden bağımsız olarak artmaktadır. Meme kanseri alt tiplerinden bağımsız olarak %90 oranında patolojik belli oranlarda bir yanıt oluşmaktadır (320). Hangi alt tiplerde daha iyi bir yanıt elde edileceği, neoadjuvan radyoterapi dozu ve standardizasyonu için daha yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde standart olarak radyoterapi adjuvan tedavi olarak verilmektedir.

Neoadjuvan tedaviden sonra hastaların ameliyatı 4-7 veya 4-8 hafta içerisinde yapılması önerilmektedir. Öyleki ameliyat zamanı son kemoterapi zamanı 8 haftadan fazla geciktirilirse patolojik tam yanıt oranlarında anlamlı düşüş olmaktadır. Ameliyat 4 haftadan erken yapılırsa kemoterapi etkinliği devam ettiğinden hedeflenen patolojik tam yanıt oranına erişilemez (321, 322).

J. MEME KANSERİNDE TÜMÖRAL KİTLENİN YERİNİN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Neoadjuvan sistemik kemoterapi günümüzde sık olarak uygulanmaktadır. Neoadjuvan tedavi, lokal ileri, seçilmiş erken, sınırlı aksiller lenf nodu tutulumu olan, cerrahi tedavinin geçici olarak kontraendike olduğu meme kanseri hastalarında tümörün biyolojik özelliklerine göre planlanır. İdeal bir neoadjuvan tedavi sonrasında primer meme tümörünün ve aksilladaki metastatik lenf nodlarının fizik muayene ve görüntülemelerde saptanamaması ile klinik tam yanıt geliştiği düşünülür. Klinik tam yanıt gelişen hastalarda tümöral hücrelerinin tümü yok olmuş olsaydı neoadjuvan tedavi sonrasında ameliyat gereksiz bir antite olurdu. Oysa klinik tam yanıt gelişen hastalar ameliyat edildiğinde hastaların sadece bir kısmında patolojik tam yanıt geliştiği görülür. Bu nedenle günümüz koşullarında neoadjuvan tedaviyle klinik tam yanıt gelişmiş hastalar dahil tüm neoadjuvan tedavi almış olan cerrahi tedaviye uygun meme kanseri hastaları ameliyat edilmek zorundadır. Neoadjuvan tedavi öncesinde palpabl olan bir kitle neoadjuvan tedavi sonrasında da palpabl ise cerrahi olarak palpe edilen alanı meme koruyucu cerrahi prensiplerine uyularak çıkarmak teknik olarak zor değildir. Ancak neoadjuvan tedavi bittikten sonra memede primer kitle palpe edilemiyorsa rezidü tümöral hücrelerin olduğu alanı çıkarmak eğer neoadjuvan öncesinde tümörün yeri belirsiz ise mastektomi ya da çok geniş eksizyon yapmadan mümkün olmayacaktır. Bu nedenle neoadjuvana gidecek hastalarda primer tümörün yeri, aksillada bir iki adet patolojik lenf nodu olması durumunda aksiller lenf nodları çeşitli yöntemlerle işaretlenir. Aksiller lenf nodları metalik klips ya da karbon partikülü ile , memedeki kitle ise genellikle standart yöntem kabul edilen metalik klips ile işaretlenmektedir.

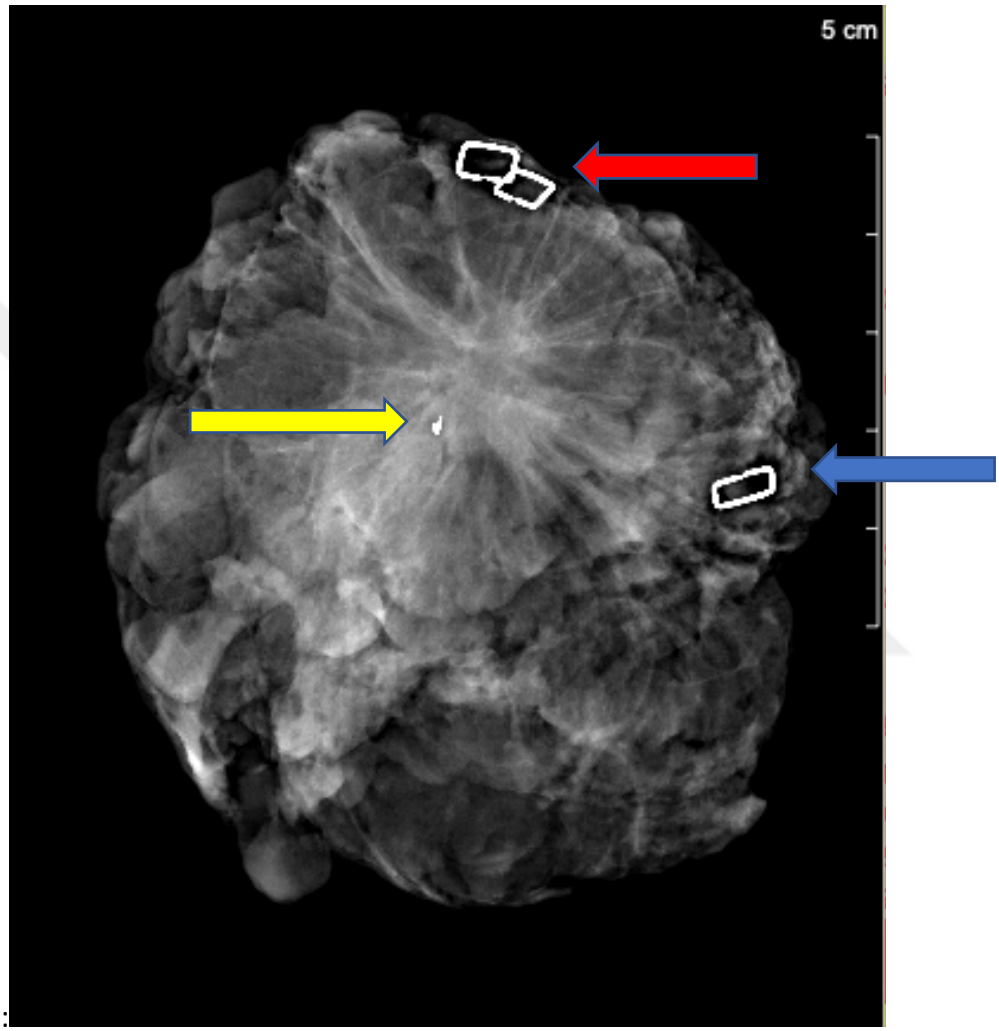
Neoadjuvan tedaviden sonra fizik muayenenin yanında MMG, USG, MRG gibi görüntülüme yöntemlerinden bir ya da birkaçına başvurulabilir. PET-CT ise genellikle neoadjuvan tedavi öncesinde sistemik metastazı araştırmak amacıyla istenen bir tetkiktir. MRG neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt gelişen hastaları kesin olarak ortaya koyamaz (323). Ancak neoadjuvan tedaviye yanıtı (tam, kısmi, yanıtsız şeklinde) en yüksek oranda tahmin ettiren tetkiktir (324-326). Üç Tesla MRG patolojik tam yanıtı tahmin etmeye katkı sağlayabilmektedir (327). MRG ile radyolojik tam yanıt ile uyumlu hastaların yaklaşık %30 kadarında patolojik tam yanıt olmayabilir (328). MRG' de radyolojik-patolojik diskordansı (yanlış negatiflik oranı) neoadjuvan öncesinde mamografide kalsifikasyon varlığı, multifokal veya multisentrik tümöral odak olması, kitlesel olmayan kontrastlanma varlığı belirgin olarak artırmaktadır (329). MRG' nin HER2 pozitif, hormon reseptörü negatif olan meme kanserli hasta grubunda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam cevabı tahmin etme gücü daha

fazladır (330). Neoadjuvan tedavinin ortasında alınan radyolojik tam yanıt daha güçlü bir şekilde patolojik tam yanıtıtı tahmin ettirir. Öyleki neoadjuvan kemoterapi tedavisinin ortasında çekilen MR' da radyolojik tam yanıt varsa %80 oranında patolojik tam yanıtı tahmin ettirirken, neoadjuvan tedavinin bitiminde çekilen MR' da radyolojik tam yanıt olması %40 oranında patolojik tam yanıtı tahmin ettirebilmektedir (331). Bu araştırma sonuçları radyolojik-patolojik diskordansın olduğunu kanıtladığından neoadjuvan tedavi alan hastalar radyolojik tam yanıtlı olsa da ameliyat edilmelidirler. Hangi hastada klinik olarak kitlenin tümüyle kaybolacağını kesin olarak öngöremeyeceğimizden neoadjuvana yönlendirilen tüm hastalarda primer kitle klips marker, cilt izdüşümünün kalıcı boya (dövme, tatuaj) ya da haritalama yöntemi ile işaretlenmelidir.

Metalik klips ile işaretleme yöntemi, bir görüntüleme eşliğinde genellikle tru-cut biyopsi ile eş seansda tümör içerisine metalik klips marker yerleştirilmesi işlemidir. Genellikle USG eşliğinde tümör içerisine cerrahi metalik klips yerleştirilir. Klips yerleştirilmesi işlemine özgü hematom, ekimoz, ağrı, enfeksiyon gibi komplikasyonlar olabileceği gibi ameliyata kadar geçen sürede klips migrasyonu, klipsin yerleştildiği trakt boyunca tümöral ekilme olabilir. Ameliyatta ise çıkarılan piyesde klipsli alanın çıkarıldığının doğrulanması için çekilen spesmen mamografisinde %4 kadar olguda klipsin görüntülenemeyebilir (332). Yine klips migre olmasa bile neoadjuvan tedavi sonrası klips rezidüel tümör içerisinde kalmamış olabilir. Bu komplikasyonlar gelişmeden cerrahi klips migrasyonun hiç olmadığı, komplikasyonun gelişmediği, neoadjuvan sonrası görüntülemelerde klipsin rahatlıkla görüntülenebilir olduğu ve maliyet etkin bir yöntem olduğunu bildirir çalışmalar da vardır (333, 334). Yapılan bir çalışmada kanama, infeksiyon, ağrı gelişmemesine rağmen yerleştirilen metalik klips %39 hastada rezidüel tümör içerisinde bulunmamıştır (335). Vakaların %20' sinde klipsin migre olabileceği bilinmelidir (336). Neoadjuvan öncesi kitle bir adet klips ile işaretlenmektedir. Kitlenin birden fazla radyopak klipsle işaretlenmesinin patolojik cerrahi sınır ve reeksizyon oranları açısından bir adet klipse üstünlüğü yoktur (337).

Neoadjuvan tedavi sonrasında meme koruyucu cerrahi yapılacak klipsli hastalarda tümör neoadjuvan tedavi sonrasında palpe edilemiyorsa klipsin olduğu alan ameliyat günü tel ile işaretlenir ve tel ile işaretli alan eksizyonu sonrasında spesmen mamografisi çekilerek klipsin piyesde varlığı doğrulanır. Güvenli, pahalı olmayan, uygulanması kolay olan bu yöntemde telin migre olabileceği, çıkabileceği, kırılabileceği, meme dışına uzanan telin hastanın konforunu bozabileceği de bilinmelidir. Ayrıca hasta konforunun daha iyi olduğu, migrasyon riskinin daha düşük olduğu radyoaktif çekirdek lokalizasyon ($Iyot^{125}$ işaretli

titanyum çekirdek), non-radyoaktif radar lokalizasyon (SAVI SCOUT), magnetik çekirdek ile lokalizasyon (Magseed) kullanılan yöntemler de vardır. İşaretli alan ameliyat sırasında gama prob ve özel bir dedektör yardımıyla saptanır ve bu alan eksize edilir. Spesmen mamografisi ile çıkarılan alan doğrulanmalıdır. Bir spesmen mamografisi resim 1' de gösterilmiştir. Yine ROLL ile işaretleme yöntemi daha ucuz ve pratik bir yöntem olsa da rasyasyon ve sıkı atık yönetmeliği nedenleriyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır.



Resim 1: Spesmen mamografisinde sarı ok ile neoadjuvan tedavi öncesi yerleştirlen metalik klips marker, kırmızı ok ile ameliyat sırasında piyesin süperior cerrahi sınırnı belirtmek amacıyla konulan iki adet tel zımba, mavi ok ile ameliyat sırasında piyesin lateral sınırını belirtmek amacıyla konulan bir adet tel zımba görülmektedir.

Neoadjuvan tedavi öncesinde kitle sonografik olarak yeri belirlenebilen higroskopik klips ile işaretlenirse ameliyat sırasında yapılan intraoperatif ultrasonografi ile işaretli alan güvenle çıkarılabilir. İntraoperatif ultrasonografiyi kullanan kliniklerde alternatif bir yöntem olarak higroskopik klips ile kitlenin işaretlenmesi yöntemi kullanılabilir (338).

Neoadjuvan tedaviye tümör %20 oranında balpeteği şeklinde (honeycomb pattern) ya da diğer bir isimlendirmede yamalı tarzda (patcy pattern) ile regresyon göstererek yanıt

verdiğinde neoadjuvan öncesinde konulan klips ile tümörün gerçek lokalizasyonunu göstermek daha zordur. Neoadjuvan öncesi konulan klips gerçek tümör yatağını temsil etmeyebilir. Bu durumda potansiyel olarak reeksiyon ve lokal nüksü artacağı düşünüldüğünden MR eşliğinde 3 boyutlu oluşturulan bir cerrahi klavuz ameliyat öncesinde oluşturulabilir. Ancak bu yöntemin yararı ve güvenle kullanımı için henüz yeterince çalışma yoktur (339).

Diğer bir yöntem ise radyoaktif tohum ile primer kitlenin neoadjuvan tedavi öncesinde işaretlenmesidir. Radyoaktif tohumla işaretleme yöntemi maliyetli ve radyasyon riski nedeniyle neoadjuvan tedavi öncesinde ülkemizde çok kullanım alanı bulamamıştır.

Neoadjuvan tedavi öncesinde kitlenin iz düşümü geçici olarak işaretlenebilir. Ameliyat pozisyonunda hastanın memesi üzerinde topografik olarak kitlenin yeri işaretlenerek fotoğrafı çekilerek görüntü arşivlenir. Neoadjuvan tedavi sonrasında ameliyattan önce çizim tekrarlanır ve kitlenin olduğu alan meme koruyucu cerrahi prensiplerine uyularak çıkarılır. Bu yönteme haritalama yöntemi denilmektedir. Bu yöntem ile ilgili çalışma henüz literatürde bildirilmese de deneyimli cerahlar tarafından kullanıldığı bilinmektedir. Resim 2’ de 1 cm’ lik aralıklarla kitlenin ciltteki izdüşümü meme başına ve diğer belirlenen çizgilere olan mesafesi daha net anlaşılır hale getirildiği izlenmektedir.



Resim 2: Haritalama yöntemi ile neoadjuvan tedavi öncesinde tümörün yerinin belirlenmesi yöntemi. Prof.Dr. Mahmut Müslümanoğlu' nun arşivinden kendisinin izniyle alınmıştır.

Diğer bir yöntem ise; kalıcı dövme (tatuaj) yöntemidir. Hasta ameliyat pozisyonunda iken palpe edilen kitlenin iz düşümü tatuaj yöntemiyle işaretlenir. Lokal anestezik ve tatuaj boyaları kullanıldığından hastada alerjik reaksiyon gelişme riski olabilir. Resim 3' da tatuaj ile işaretleme işlemi sonrası örnek bir olgu gösterilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrasında tatuaj ile işaretli alan meme koruyucu cerrahi prensiplerine uyularak çıkarılır. Metalik klipse göre tatuaj ile işaretlenmiş hastalarda rezeke edilen piyes volümü daha fazla olabilir, ancak cerrahi sınır açısından bir fark olmamaktadır (13). Tatuaj ile işaretli alan baz alınarak yapılan meme koruyucu cerrahi sonrasında negatif cerrahi sınır elde edilemeyebilir (14).



Resim 3: Sol meme üst dış kadrandaki palpalb kitle üzerine dövme ile iz düşüm işaretlenmesi.

III. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada meme kanseri nedeniyle neoadjuvan tedavi almış ve neoadjuvan tedavi sonrasında meme koruyucu cerrahi yapılacak hastalarda standart olarak uygulanan kitlenin metalik klips ile işaretlenmesi yöntemini kitlenin cilt iz düşümünün dövme(tatuaj) ile işaretlenmesi yöntemiyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Klips ile işaretleme tekniğinde ağrı, ekimoz, hematom, enfeksiyon, migrasyon, tümöral hücrelerin ekilmesi, klipsin ameliyatta bulunamaması gibi komplikasyonlar gelişebileceğinden ve klipsli hastalarda ameliyattan önce klipsin yerinin belirlenmesi için tel ile işaretleme gibi ek bir lokalizasyon tekniğinin kullanılması gerekliliğinin olması nedeniyle bu çalışmayı tasarladık.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Meme Hastalıkları ve Meme Cerrahisi Kliniği' nde Ocak 2019 ile Aralık 2020 arasında cT1-T3, cN-/+, M0 meme kanseri tanısı almış ve neoadjuvan tedaviye uygun 18 yaşından büyük kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Tablo 11' de çalışmaya dahil edilen hastalar gösterilmiştir. Standart yöntemde komplikasyon oranı %20 iken tauaj yönteminde bu oranın %0' a ineceğini hipotezledik ve etki boyutu d=0,34, α=0,05 ve power (1-β) = %80 olacak şekilde örneklem büyüklüğü toplam 68 hasta olarak hesaplandı. Pandemi koşulları nedeniyle her grupta 20 hasta olmak üzere çalışma toplam 40 hasta ile tamamlandı. Çalışmamızın standart yönteme göre komplikasyonu azaltmadaki etki büyüklüğü d=0,5 ve gücünün (power) %88 olduğu saptandı.

Toplam 40 hasta klips uygulanan ve tatuaj yapılan olmak üzere eşit iki gruba randomize edildi. Randomizasyon başvuru anındaki başvuru sırası tek sayı olanlar ve çift sayı olanlar şeklinde yapıldı. Tek sayı olanların memedeki primer tümöral kitlesi neoadjuvan tedavi öncesinde metalik klips markır ile meme radyolojisi bölümünde ultrasonografi eşliğinde işaretlendi. Çift sayı olanlara ise kitlenin cilt izdüşümüne kalıcı boya ile dövme(tatuaj) uygulandı. 8 hasta çalışma dışına çıkarıldığı için (4'üne neoadjuvan tedavi sonrasında mastektomi yapıldığından, 4'ü ise başka bir hastanede ameliyat olması nedeniyle hastaların verilerine ulaşılamadığından) toplam 40 hastaya ulaşma amacıyla çıkarılan hastaların yerine yeni hastalar alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmadan çıkarılma kriterleri
18 yaşından büyük olma ve kadın cinsiyet	Metastatik hastalar (AJCC 8. edition M1)
Başlangıç the American Joint Committee on Cancer (AJCC 8. edition) klinik T1-3, N-/+, M0 hastalar	Başlangıç (AJCC 8. edition) klinik T4 hastalar
Neoadjuvan kemoterapi planlanan hastalar	Primer cerrahi planlanan hastalar
	Meme koruyucu cerrahiye uygun olmayan hastalar
	Radyoterapinin kontraendike olduğu hastalar
	Meme koruyucu cerrahi planı değiştirilen ya da başka hastanede ameliyat olan hastalar

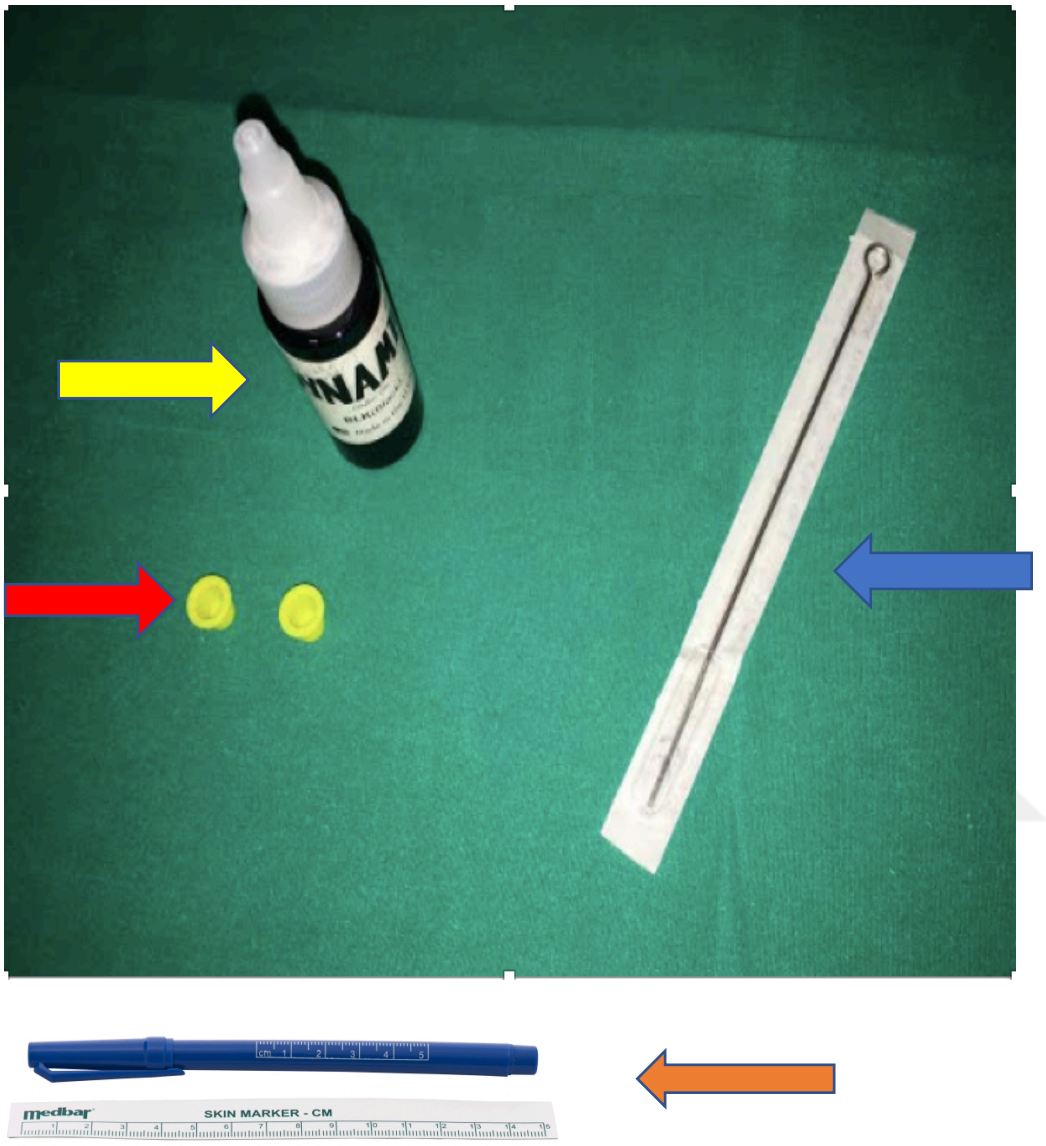
Tablo 11: Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterleri

Hastaların %98'ine (n=39) neoadjuvan sistemik kemoterapi olarak AC+Taksan protokolleri uygulandı. Neoadjuvan sistemik kemoterapi sonrasında klips ile işaretli olan grupta tam ya da tama yakın klinik yanıt gelişenlerde ameliyat öncesi görüntüleme eşliğinde tel ile işaretleme yapılarak meme koruyucu cerrahi uygulanırken; tatuaj grubunda tatuajı içeren cilt ile birlikte kitle altındaki prepektoral fasya ile birlikte meme koruyucu cerrahi uygulandı. Ameliyat sırasında çıkarılan piyes volümü su taşırma kabı yardımıyla cm^3 cinsinden ölçüldü. Frozen incelemede cerrahi sınırlar belirlendi. Gereklilik halinde reeksizyon yapılarak bu dokunun da volümü ölçüldü. Neoadjuvan tedavi sonrası hastaların nihayi patolojik incelemede cerrahi sınır yakınlığı, ikincil cerrahi gereksinimi her iki grup arasında kıyaslandı.

Klipsin görüntüleme eşliğinde yerleştirildiği tümör merkezinden olan >1 cm dislokasyon migrasyon, ciltte >1 cm üzerindeki purpuralar ekimoz olarak tanımlandı. USG altında tru-cut yapılan alanda hematom varlığı hastalarda değerlendirildi. Ağrı ise VAS (visual analogue scale) ağrı skorunda >6 puan alan hastalarda ağrı var şeklinde tanımlandı.

Kalıcı cilt boyası ile dövme veya tatuaj yapma tekniğini uygulayabilmek için kısa süreli bir eğitim gerekmektedir. Çok basitçe uygulanabilen bu teknik için gerekli malzemeler dövme boyası, boya kabı(pota), çubuk dövme iğnesi, steril cilt işaretleme kalemi, katı

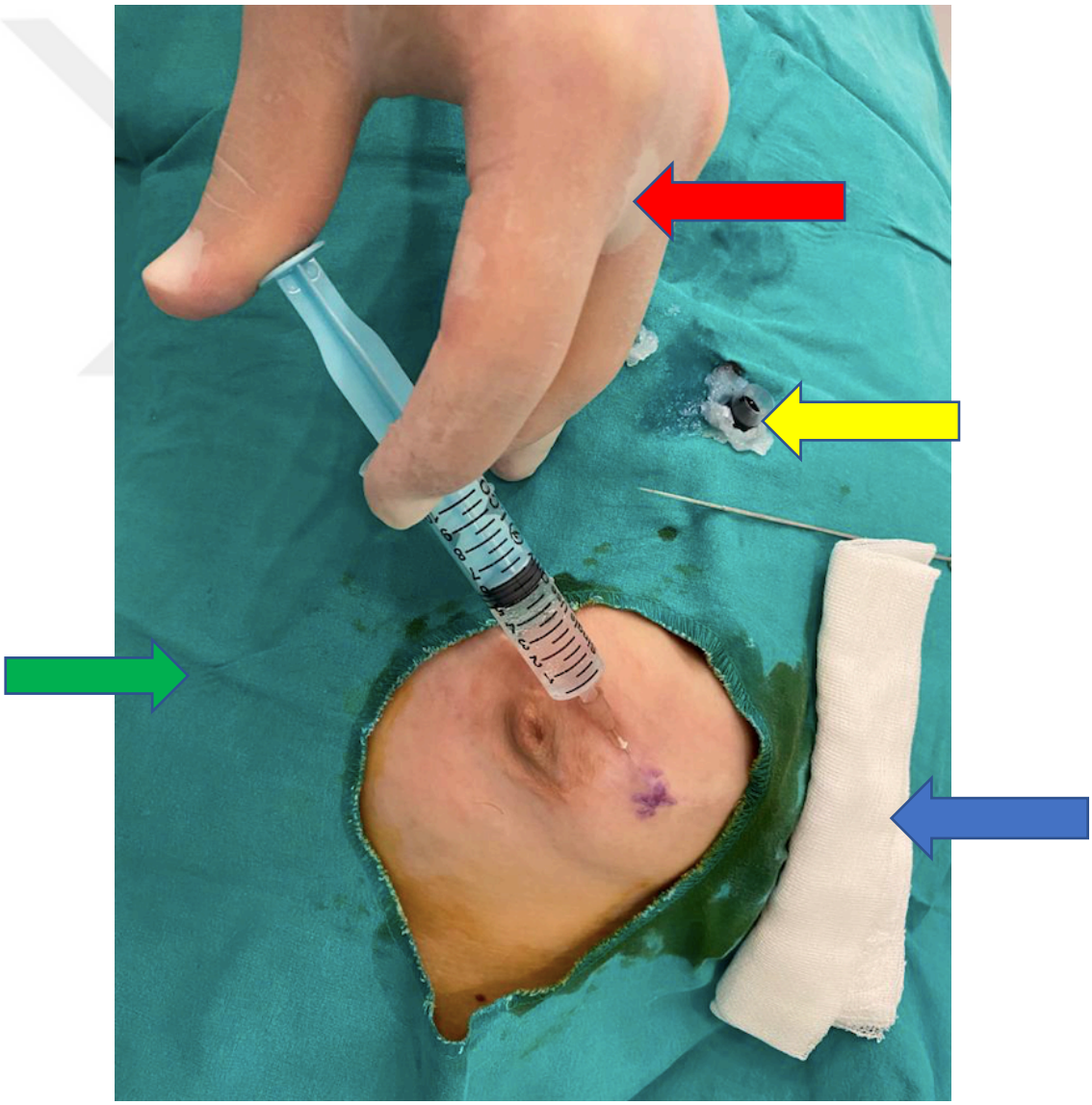
vazelin, lokal anestezik, insülin enjektörü, steril eldiven, cerrahi steril örtü, steril gazdır. Gerekli malzemeler resim 4,5 ve 6' da gösterilmiştir.



Resim 4: Dövme boyası (sarı ok), boya kabı veya pota (kırmızı ok), çubuk dövme iğnesi (mavi ok), steril cilt işaretleme kalemi (turuncu ok)



Resim 5: Lokal anestezik madde (soldaki resim), insülin enjektörü (sağdaki resim)



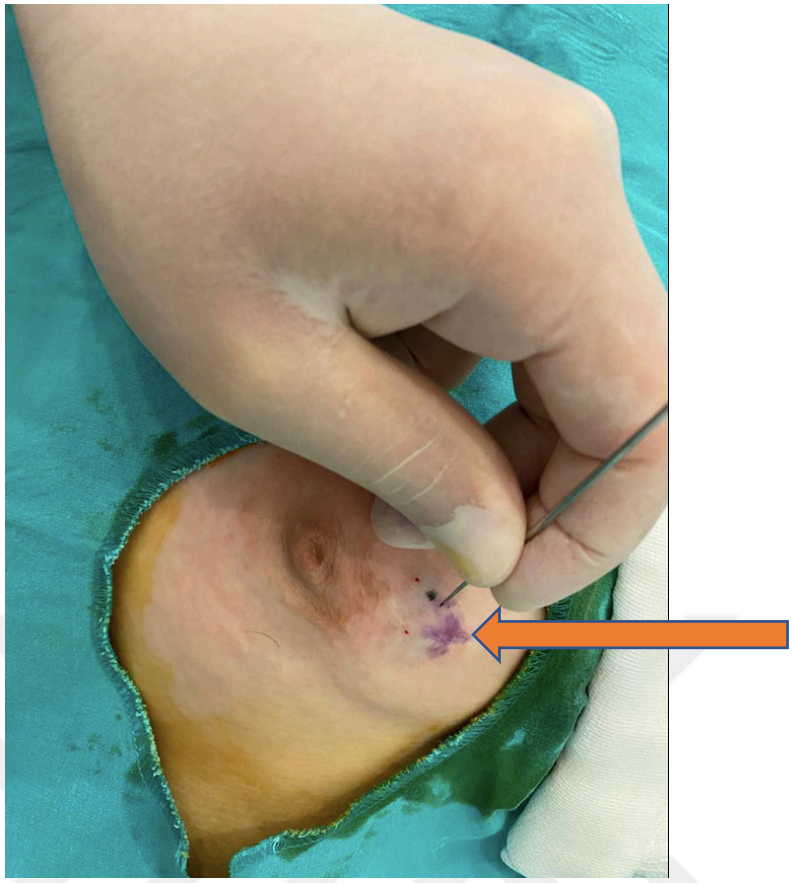
Resim 6: Steril eldiven (kırmızı ok), cerrahi steril örtü (yeşil ok), katı vazelin (sarı ok), steril gaz (mavi ok)

Hasta ameliyat pozisyonunda bir kolu açık olacak şekilde yatırılır. Batikon ile işlem yapılacak meme üzeri silinmeyi takiben tatuaj uygulanacak alan açık kalacak şekilde cerrahi steril örtü serilir. Cerrahi cilt işaretleme kalemi ile memede palpe edilen tümörün cilt iz düşümüne yapılmak istenen şekil ya da işaret çizilir. İnsülin iğnesinin ucu ile lokal anestezik madde subkutan dokuya uygulanır. Boya kabı (pota) dökülmemesi için katı vazelin içerisne sabitlenebilir. İşlemin yapılacağı alana ince bir katman olacak şekilde vazelin sürülür. Bu işlem yapılmadığında boya subepidermal alanda kontrolsüz dağıldığından istenilen şekli elde etmek güçleşmektedir. Çubuk dövme iğnesi dövme boyasına batırıldıktan sonra cilde dik olacak şekilde batırılarak ciltte kalıcı bir nokta oluşmuş olur. İşlem tekrarlanarak noktalar ile çizgi ve şekiller elde edilir. Aralıklı olarak steril gaz ile boya ve vazelin silinir, elde edilen şekil daha rahat anlaşılır hale gelir. Tekrar ince katman vazelin sürüldükten sonra şeklin eksik

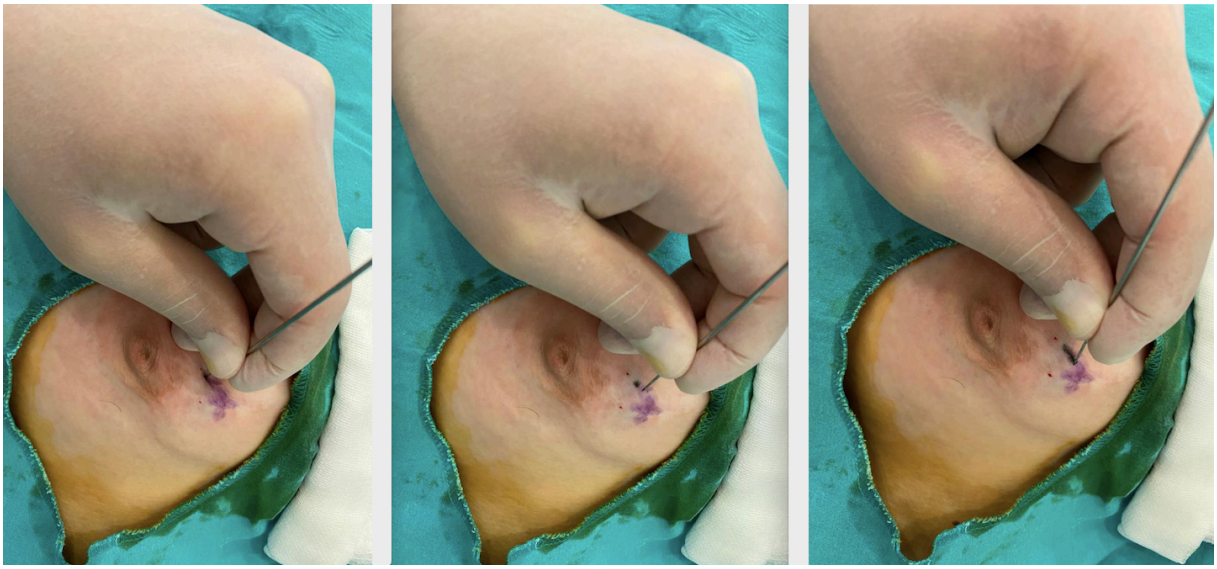
kadar hasta müşehade edilir. Resim 7,8-9’ da cilde tatuaj uygulanması gösterilmiştir. Resim 10,11’ de tatuajın bitmiş hali görülmektedir.



Resim 7: Lokal anestezik maddenin cilde uygulanması



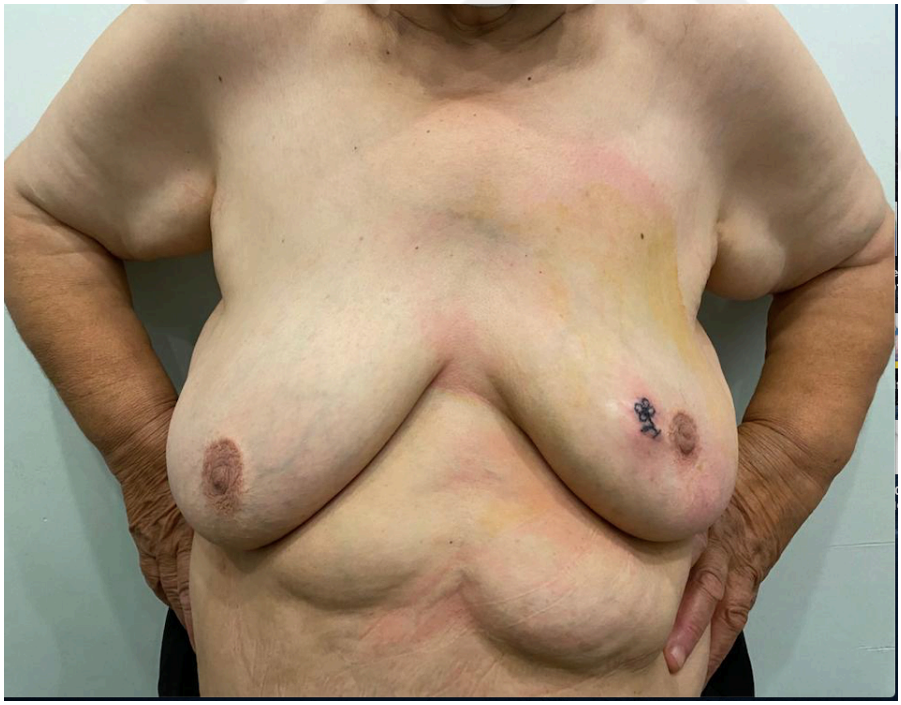
Resim 8: Katı vazelin sürülmesini takiben çubuk dövme iğnesi ile dövme boyasının steril kalem ile çizilmiş şablon üzerinden subepidermal alana uygulanması. Ok işareti steril kalem ile oluşturan şablonu göstermektedir.



Resim 9: Çubuk dövme iğnesinin istenilen bir çizgi boyunca ard arda uygulanmasıyla bir çizginin oluşturulması



Resim 10: Dövme tekniğiyle tümöral kitlenin cilt izdüşümünde çiçek şekilli bir desen



Resim 11: Dövme tekniğiyle cilt izdüşümü işaretlenmiş tümör, ayaktayken görünümü gösterilmiştir.

Neoadjuvan tedavi sonrasında meme koruyucu cerrahi yapılacak tatuaj yapılmış hastaya ameliyat öncesi ek bir işlem yapılmasına gerek yoktur. Ameliyatta tatuajı içine alacak şekilde bir insizyon planlanır. Tatuajı içeren cilt altındaki meme dokusunu prepektoral fasyası ile birlikte eksize edilir. Çıkarılan piyese yön belirten ipek suturler ile işaret konulur. Piyes

taşırma kabına konularak volümü cm^3 cinsinden ölçülür. Resim 12-15' de ameliyat süreci adım adım gösterilmiştir. Eğer piyes taşırma kabında tümüyle suya batmaz ise bir çubuk yardımıyla suya tam batırılarak çıkarılan piyesin volümü gerçek değeriyle ölçülmüş olur. (Resim16). Piyes cerrahi sınır için frozen incelemeye gönderilir. Gerekli durumda reeksizyon yapılır. Frozen inceleme yapılacağından taşırma kabı içerisine formol yerine serum fizyolojik konulmaktadır.



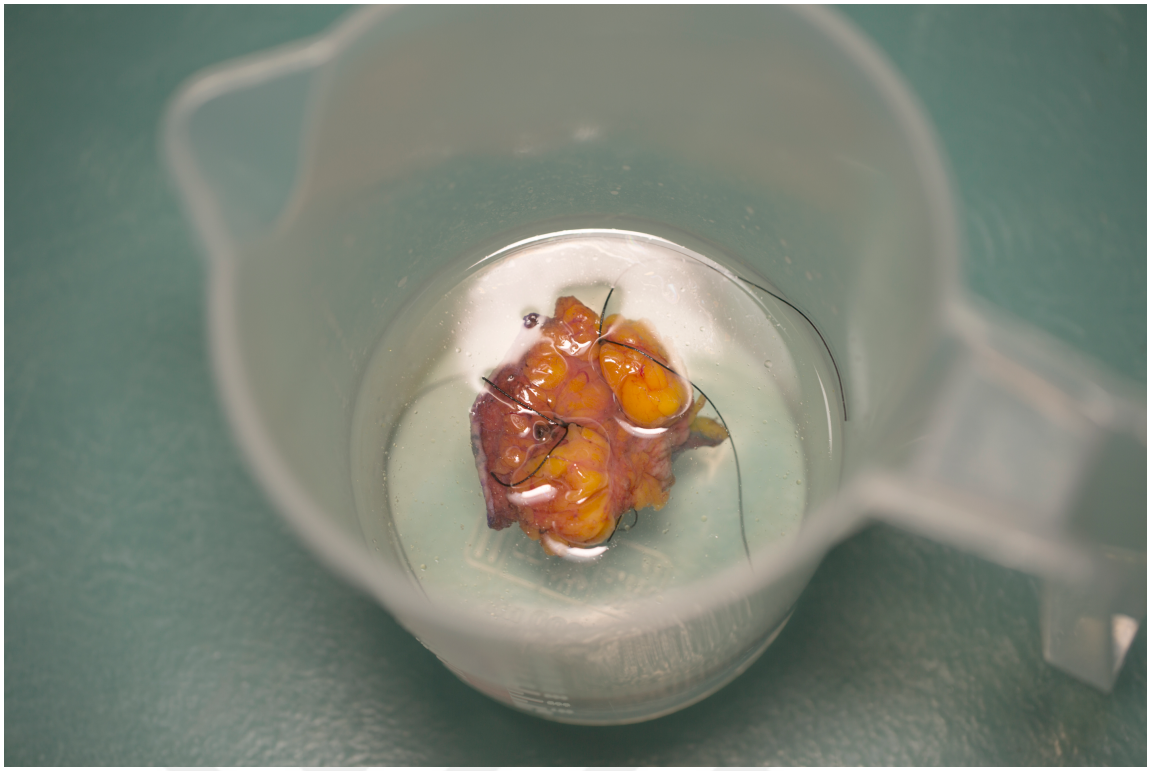
Resim 12:Ameliyat öncesi cilt izdüşümü işaretlenmiş meme tümörü



Resim 13: Tatuajı içine alacak insizyon steril cilt kalemi ile belirlenir.



Resim 14: Tatuajı içerecek şekilde cilt insizyonu yapıldığı an gösterilmektedir.



Resim 15: Çıkarılan piyes ölçekli taşırma kabına konularak volüm ölçülür.



Resim 16: Piyes tümüyle sıvıya batmaz ise bir çubuk(örneğin enjektör) yardımıyla suya tam batması sağlanarak gerçek volüm ölçülür.

Örneklem Hesabı

Testin gücü, bir testin gerçekte var olan farkı bulabilme yeteneğidir. Bu nedenle II. Tip hata miktarı ile ilişkilidir.[1] II. Tip hatanın yani var olan bir farkın bulanamama olasılığının 0.20 olduğu durumda, yapılacak hipotez testinde hedeflenen testin gücü 0.80 olacaktır. Örnek genişliği belirlemeye güç analizi denmesinin nedeni örnek genişliğini çalışmanın başında belirleyerek çalışamanın gücünün gerekli seviyede olmasını sağlamaktır.[2] Planlanan çalışma kapsamında lokal ileri meme kanseri tanısıyla neoadjuvan kemoterapi alan ve meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda meme işaretlemesinde kullanılan "kalıcı boya ile dövme veya tatuaj" yönteminin etkinliğinin belirlenmesinde kullanılacak örneklem büyüklüğü hesaplanırken, standart yöntemde komplikasyon oranı %20 iken tauaj yönteminde bu oranın %0' a ineceğini hipotezledik ve etki boyutu d=0,34, α=0,05 ve power ($1-\beta$) = %80 olacak şekilde örneklem büyüklüğü toplam 68 hasta olarak hesapladık. Pandemi koşulları nedeniyle her grupta 20 hasta olmak üzere çalışma toplam 40 hasta *(deney:20, kontrol:20)* ile tamamlandı. Çalışmamızın standart yönteme göre komplikasyonu azaltmadaki etki büyüklüğü d=0,5 ve gücünün (power) %88 olduğu saptandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) yararlanıldı. Gruplar arasındaki oransal farklılıklar Ki-Kare testi, niceliksel farklılıklar ise Mann-Whitney *U* testi ile analiz edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

[1] Moyé LA. Statistical reasoning in medicine, the intuitive p-value primer. Newyork: Springer; 2006; 141-3.
[2] Le CT. Introductory Biostatistics, New Jersey: Wiley İnterscience; 2003; 451-4.

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 hastanın ortanca yaşı 52,5 (34-76) idi. Hastaların 13' ü (%32,5) premenopozal, 27' si (%67,5) postmenopozal idi. Hastaların 17' sinde (%42,5) ailesinde meme veya jinekolojik kanser öyküsü pozitif olduğu saptanırken; hastaların 6'sında (%15) beden kitle indeksi normal, 17' si (%42,5) kilolu ve kalan 17' si de (%42,5) obez kategorisindeydi. Hastaların demografik özellikleri açısından heriki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların Demografik Özellikleri(N=40)

	Bütün (n=40)		**Dövme (n=20)**		**Klips (n=20)**		***Anlamlılık***
Özellikler	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Ortanca yaş (aralık)	52,5(34-76)		53(41-76)		51,0(34-64)		0,371[a]
Menopozal Durum							0,501[b]
Premenopozal	13	32,5	5	25,0	8	40,0	
Postmenopozal	27	67,5	15	75,0	12	60,0	
BKİ							0,943[b]
Normal	6	15,0	3	15,0	3	15,0	
Kilolu	17	42,5	9	45,0	8	40,0	
Obez	17	42,5	8	40,0	9	45,0	
Aile öyküsü							1,000[b]
Pozitif	17	42,5	8	40,0	9	45,0	
Negatif	23	57,5	12	60,0	11	55,0	

p>0,05; [a:] Mann-Whitney U Test; [b:]Ki-Kare Testi

Tablo 13'de hastaların klinikopatolojik özelliklerine yer verilmiştir. Tablodaki veriler incelendiğinde;

Hastaların %7,5'i(n=3) cT1, %92,5'i(n=37) cT2 tümörler iken; hastaların %70'i(n=28) klinik aksilla pozitifti. Tümörlerin %55'i(n=22) invaziv duktal karsinom idi. Tümörlerin %60'ı(n=24) üst dış kadran yerleşimliydi. Hastaların %82,5'inde(n=33) östrojen reseptörü (ER), %72,5'inde(n=16) progesteron reseptörü (PR), %35'inde(n=14) HER-2 ekspresyonu ve %80'inde(n=32) Ki67 ekspresyonu (≥%20) pozitifti. Hastaların %98'ine(n=39) neoadjuvan kemoterapi (NAK) olarak AC+Taksan protkolleri uygulanırken; NAK sonrası hastaların %37,5'inde(n=15) memede tam cevap saptandı.

Çalışma gruplarına (dövme ve klips) göre hastaların klinikopatolojik özelliklerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde herhangi bir farklılık göstermediği saptandı(p>0,05). (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

		Bütün (n=40)		**Dövme (n=20)**		**Klips (n=20)**		***Anlamlılık***
Özellikler	**Kategori**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
cT Evresi	I	3	7,5	3	15,0	0	0,0	0,231
	II	37	92,5	17	85,0	20	100,0	
cN Evresi	N0	12	30,0	6	30,0	6	30,0	1,000
	N+	28	70,0	14	70,0	14	70,0	
Tümör tipi	İDK	22	55,0	12	60,0	10	50,0	0,751
	Diğer	18	45,0	8	40,0	10	50,0	
Tümör lokalizasyon	ÜDK	24	60,0	15	75	9	45,0	0,105
	Diğer	16	40,0	5	25,0	11	55,0	
NAK protokolü	AC+T±Anti-Her2	39	97,5	20	100,0	19	95,0	1,000
	Diğer	1	2,5	0	0,0	1	5,0	
ER	Pozitif	33	82,5	17	85,0	16	80,0	1,000
	Negatif	7	17,5	3	15,5	4	20,0	
PR	Pozitif	29	72,5	16	80,0	13	65,0	0,480
	Negatif	11	27,5	4	20,0	7	35,0	
Her-2	Pozitif	14	35,0	8	40,0	6	30,0	0,740
	Negatif	26	65,0	12	60,0	14	70,0	
Kİ67(n=34)	≥%20	32	80,0	16	80,0	16	80,0	1,000
	<%20	8	20,0	4	20,0	4	20,0	
NAK tedavi yanıtı (meme)	Tam	15	37,5	9	45,0	6	30,0	0,514
	Kısmi	25	62,5	11	55,0	14	70,0	

p>0,05;:Ki-Kare Testi

Tablo 14'te hastaların cerrahi işlem özelliklerine yer verilmiştir. Tablodaki veriler incelendiğinde;

Hastaların meme cup size sınıflamsı 7 hastada (%17,5) "B", 29 hastada (%72,5) "C" ve 4 hastada (%10) "D" idi. Radyolojik olarak tümörün meme cildine olan uzaklığı ortalama 18,19±8,77 olarak hesaplandı. Hastaların tamamına(n=40) meme koruyucu cerrahi, %20'sine(n=8) telle işaretleme(meme), %45'ine (n=18) intraoperatif cerrahi sınır incelemesi(frozen) ve %25'ine(n=10) eş seanslı re-eksizyon yapıldı. Hastaların nihai tümör cerrahi sınırı 4(%10) hastada 1-2 mm arasında ve 36 hastada (%90) 2 mm ve üzerindeydi.

Tümörün radyolojik olarak cilde uzaklığı dövme tekniği ile işaretleme yapılan hasta grubunda, klips yapılan hasta grubuna göre (dövme:15,74±7,41 *vs* klips:20,64±9,51) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü(p=0,045).

İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte dövme yapılan grupta eş seanslı reeksizyon yapılma oranı (dövme: %15- klips: %35) daha düşüktü(p=0,273). Ayrıca yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte tümör cerrahi sınırı yakın (1-2 mm) olarak saptanan hastaların (n=4) tamamı klips grubundaydı(p=0,106) (Tablo 14).

Tablo 14: Hasta ve Cerrahi İşlem Özellikleri

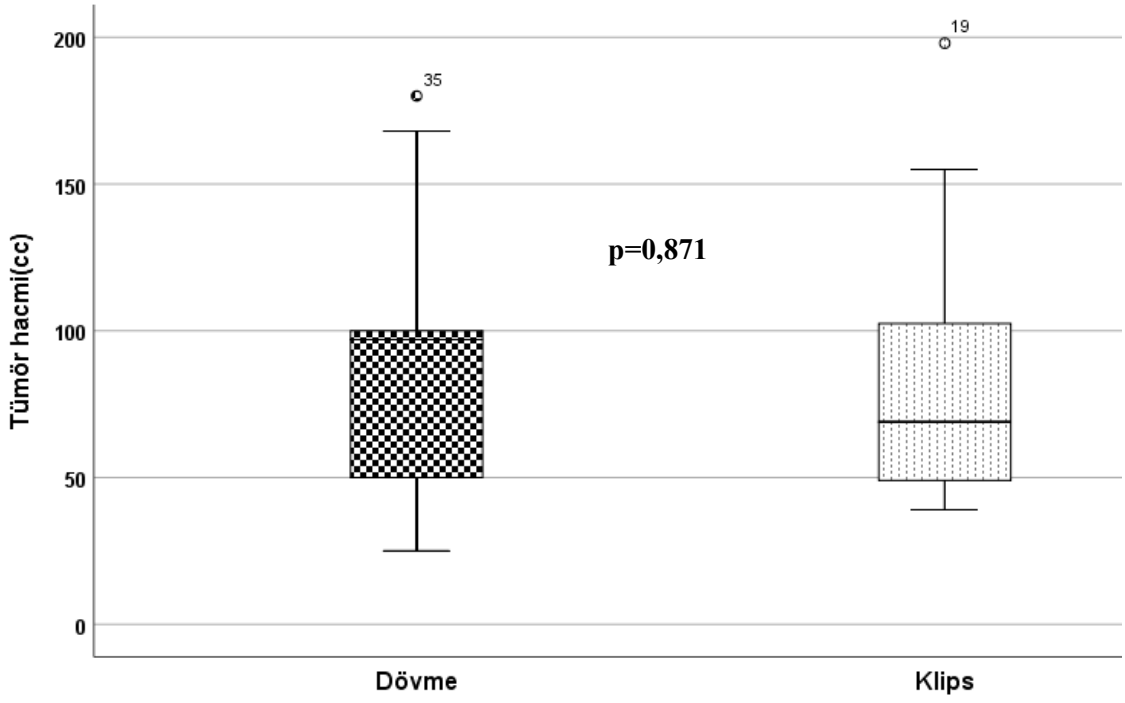
	Bütün (n=40)		**Dövme (n=20)**		**Klips (n=20)**		***Anlamlılık***
Özellikler	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Meme cup size							0,555[a]
B	7	17,5	4	20,0	3	15,0	
C	29	72,5	15	75,0	13	70,0	
D	4	10,0	1	5,0	4	15,0	
Radyolojik tümörün ortalama cilde olan uzaklığı (mm)	18,19±8,77		15,74±7,41		20,64±9,51		**0,045[b*]**
Cerrahi tip							
Meme koruyucu cerrahi	40	100,0	20	100,0	20	100,0	-
Telle işaretleme							-
Yapıldı	8	20,0	0	0,0	8	40,0	
Yapılmadı	32	80,0	20	100,0	12	60,0	
İntraoperatif frozen							1,000[a]
Yapıldı	18	45,0	9	45,0	9	45,0	
Yapılmadı	22	55,0	11	55,0	11	55,0	
Reeksizyon							0,273[a]

Yapıldı (eş seans)	10	25,0	3	15,0	7	35,0	
Yapılmadı	30	75,0	17	85,0	13	65,0	
Cerrahi sınır							0,106[a]
1-2mm	4	10,0	0	0,0	4	20,0	
≥2mm	36	90,0	20	100,0	16	80,0	
Ameliyatta çıkarılan ortalama tümör hacmi(cc)	86,43±43,25		89,50±43,43		83,35±43,97		0,871[b]

*:p>0,05; [b:] Mann-Whitney *U* Test; [a:] Ki-Kare Test

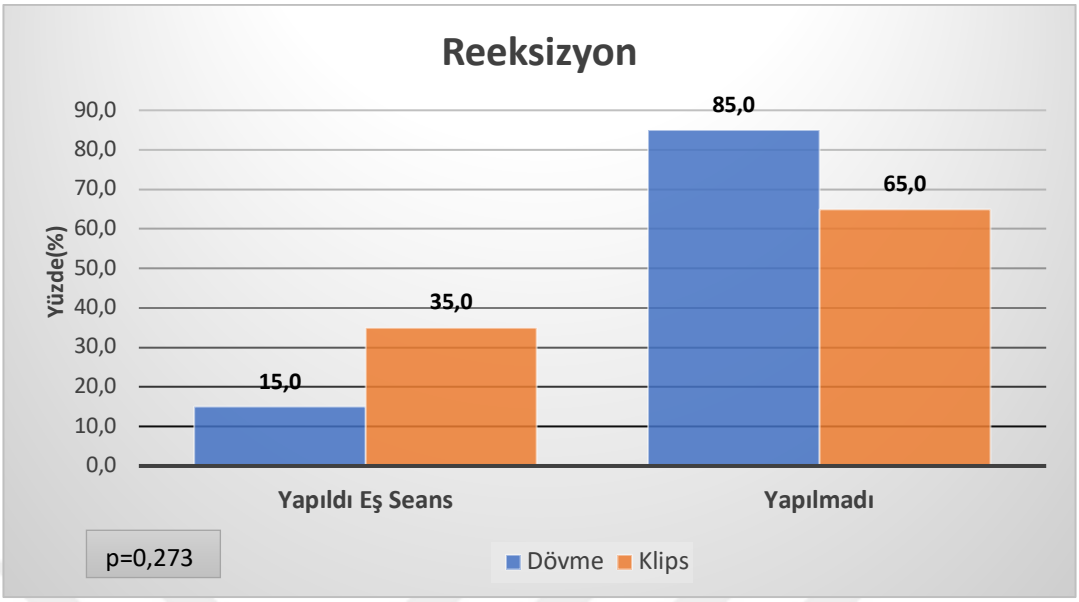
Dövme ve klips grubunda çıkarılan piyes volümleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,871). Grafik 1' de heriki çalışma grubunda çıkarılan volümleri göstermektedir.

Grafik 1: Gruplara Göre Ameliyatta Çıkarılan Tümör Hacim(cc) Grafiği



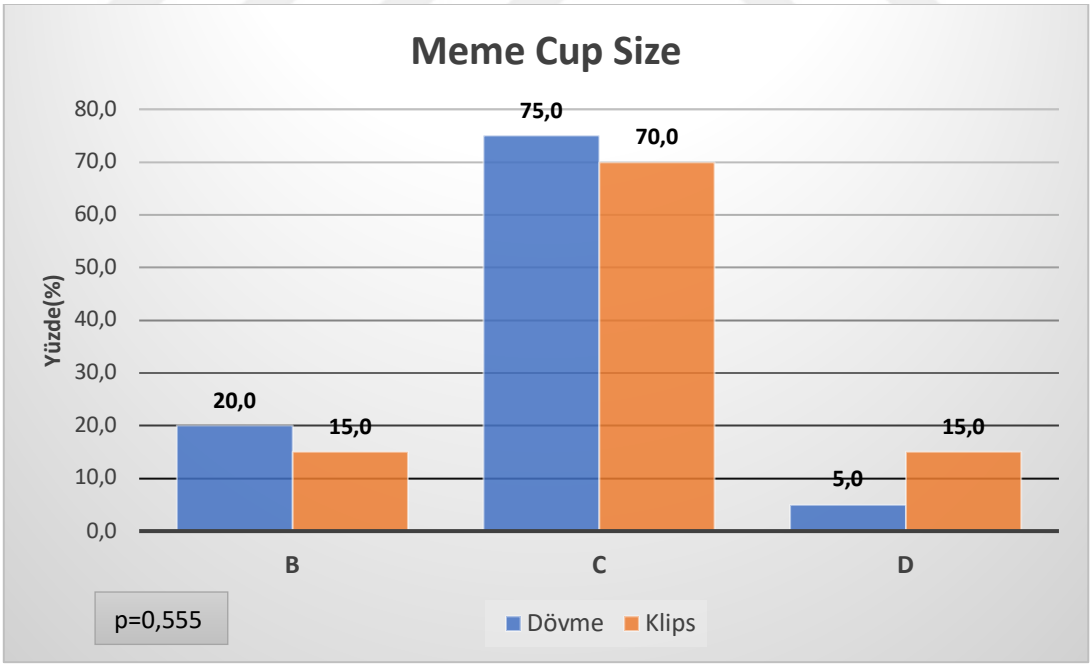
Klips yapılan grupta ameliyatta frozen sonucuna göre %35 oranında reeksizyon gerekmesine rağmen dövme grubunda %15 oranında reeksizyon yapıldı (p=0,273). Reeksizyon yüzdesi Grafik 2' de gösterilmiştir.

Grafik 2: Reeksizyon Yüzde Grafiği



Dövme ve klips grubundaki hastaların meme boyutları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,555). Hasta gruplarında meme cup size yüzde grafiği Grafik 3' de gösterilmiştir.

Grafik 3: Hastaların Meme Cup Size Yüzde Grafiği



Klipsin görüntüleme eşliğinde yerleştirildiği tümör merkezinden olan >1 cm dislokasyon migrasyon, ciltte >1 cm üzerindeki purpuralar ekimoz olarak tanımlandı. USG

altında tru-cut yapılan alanda hematom varlığı hastalarda değerlendirildi. Ağrı ise VAS (visual analogue scale) ağrı skorunda >6 puan alan hastalarda ağrı var şeklinde tanımlandı.

Resim 17' de klips ile işaretleme sonrasında ciltte ekimoz izlenmektedir.



Resim 17: Klips ile işaretleme sonrasında ekimoz ve hematomu olan bir hasta.

Tablo 15'te hastalarda gözlenen komplikasyonların dağılımına yer verilmiştir. Tablodaki veriler incelendiğinde;

Hastaların %15'inde (n=6) komplikasyon (hematom/ekimoz) ve %12,5'inde (n=5) ağrı görüldü. Komplikasyon saptanan 6 hastanın ve ağrı varlığı olan 5 hastanın tümümnün klips ile işaretleme yapılan grupta olduğu saptandı. [(Komplikasyon, dövme: %0 *vs* klips: %30; p=0,020), (Ağrı, dövme: %0 *vs* klips: %25; p=0,047)]. Bul bulgudan dövme yapılan hastalarda komplikasyon ve ağrı görülme ihtimalinin daha düşük olduğu yargısına ulaşıldı.

Metal klipsin tümör merkezinden >1 cm dislokasyonu migrasyon olarak tanımlandı ve klips ile işaretlenen hastaların %15'inde (n=3) klips migrasyonu görüldü. (Tablo 15).

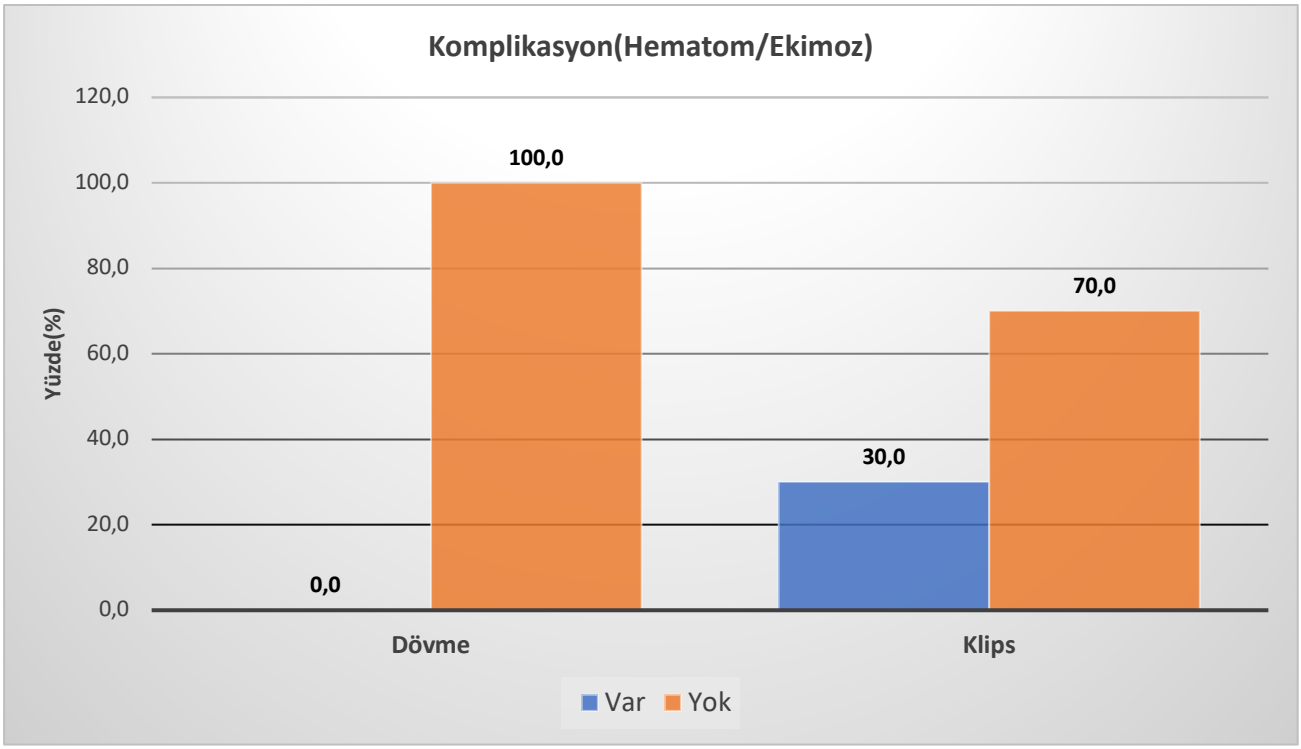
Tablo 15: Hastada Görülen Komplikasyonlar

	Bütün (n=40)		Dövme (n=20)		Klips (n=20)		
Komplikasyon	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Ekimoz							0,231
Var	3	7,5	0	0,0	3	15,0	
Yok	37	92,5	20	100,0	17	85,0	
Hematom							0,106
Var	4	10,0	0	0,0	4	20,0	
Yok	36	90,0	20	100,0	16	80,0	
Klips migrasyonu(n=20)							
Var	3	15,0	-	-	3	15,0	
Yok	17	85,0	-	-	17	85,0	
Ekimoz/Hematom/Migrasyon**							**0,003***
Var	8	20,0	0	0,0	8	40,0	
Yok	32	80,0	20	100,0	12	60,0	

***:** p<0,05; Ki-Kare Testi, 2 hastada sadece ekimoz, 3 hastada sadece hematom, 2 hastada sadece migrasyon ve 1 hastada hem ekimoz,hem hematom hem de migrasyon görüldü.

Hematom ve/ veya ekimoz sadece klips grubunda görülen bir komplikasyon olup dövme grubunda iğne ile cilt penetrasyonu yapılsada hematom ve/ veya ekimoz hiçbir hastada görülmedi. Grafik 4' de hematom/ekimoz grafiği gösterildi.

Grafik 4: Çalışma Gruplarına Göre Komplikasyon Oranları



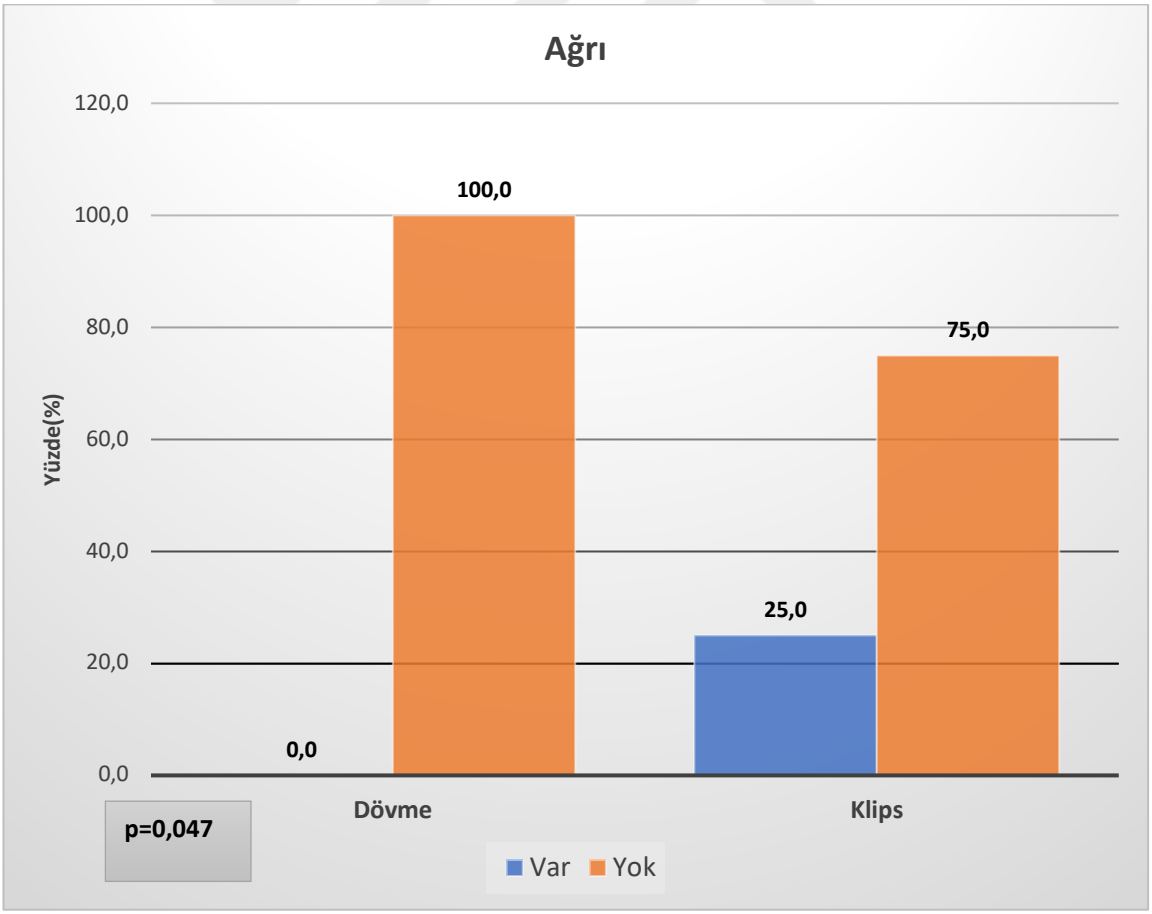
Ağrı sadece klips grubunda görüldü. Klips uygulanan 20 hastanın 5' inde (%25) istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha çok ağrı görüldü (p=0,047). Hastaların çalışma gruplarına göre ağrı düzeyleri tablo 16' da ve grafik 5' de gösterilmiştir.

Tablo 16: Hastalarda Ağrı Düzeyi

	Bütün (n=40)		**Dövme (n=20)**		**Klips (n=20)**		***Anlamlılık***
Özellikler	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Ağrı							**0,047***
Var	5	12,5	0	0,0	5	25,0	
Yok	35	87,5	20	100,0	15	75,0	

***:** p<0,05; Ki-Kare Testi

Grafik 5: Çalışma Gruplarına Göre Ağrı Oranları



V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Randomize prospektif olarak tasarlanan bu çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası meme koruyucu cerrahi yapılacak meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi öncesinde standart olarak uygulanan meme tümörünün metalik klips ile işaretlenmesiyle tümörün cilt izdüşümünün kalıcı boya ile işaretlenmesi yöntemleri kıyaslandı. İki yöntem çıkarılan piyes volümü, cerrahi sınır, reeksizyon, ikincil cerrahi gereksinim açısından karşılaştırıldı. Klipsle işaretli grupta %15 komplikasyon görülürken, tatuaj grubunda herhangi bir komplikasyon görülmedi. İki yöntem arasında reeksizyon, cerrahi sınır, çıkarılan ortalama piyes volümleri, ikincil cerrahi girişim açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Tatuaj grubunda telle işaretleme hiçbir hastaya uygulanmadı, oysa klipsli grupta %40 oranında telle işaretleme yapıldı. Klipsin maliyeti, tel ile işaretlemenin maliyeti düşünüldüğünde klips grubunun maliyeti tatuaj grubuna göre çok daha fazlaydı. Bu bulgular tatuaj tekniğinin noninvaziv, kolay uygulanabilir, bir radyolog gerektirmeyen, maliyet etkin, güvenli, standart yöntem olan metalik klips ile işaretlemeye alternatif bir yöntem olduğunu gösterdi.

Neoadjuvan tedavi sonrasında primer meme tümörünün ve aksilladaki metastatik lenf nodlarının fizik muayene ve görüntülemelerde saptanamaması ile klinik tam yanıt geliştiği düşünülür. Klinik tam yanıt gelişen hastalarda tümöral hücrelerinin tümü yok olmuş olsaydı neoadjuvan tedavi sonrasında ameliyat gereksiz bir işlem olurdu. Oysa klinik tam yanıt gelişen hastalar ameliyat edildiğinde hastaların sadece bir kısmında patolojik tam yanıt geliştiği görülür. Neoadjuvan tedaviye yanıtı (tam, kısmi, yanıtsız şeklinde) en yüksek oranda tahmin ettiren tetkik MRG'dir (324-326). MRG ile radyolojik tam yanıt ile uyumlu hastaların yaklaşık %30 kadarında patolojik tam yanıt olmayabilir (328). Bu araştırma sonuçları radyolojik-patolojik uyumsuzluk olduğunu kanıtladığından neoadjuvan tedavi alan hastalar radyolojik tam yanıtlı olsa da ameliyat edilmelidirler. Hangi hastada klinik olarak kitlenin tümüyle kaybolacağını tam olarak öngöremeyeceğimizden neoadjuvana yönlendirilen tüm hastalarda primer kitle klips marker, cilt izdüşümünün kalıcı boya (dövme, tatuaj) ya da haritalama yöntemi ile işaretlenmektedir.

Metalik klips ile işaretleme yöntemi, bir görüntüleme eşliğinde genellikle tru-cut biyopsi ile eş seansda tümör içerisine metalik klips marker yerleştirilmesi işlemidir. Genellikle USG eşliğinde tümör içerisine cerrahi metalik klips yerleştirilir. Klips yerleştirilmesi işlemine özgü hematom, ekimoz, ağrı, enfeksiyon gibi komplikasyonlar olabileceği gibi ameliyata kadar geçen sürede klips migrasyonu, klipsin yerleştildiği trakt boyunca tümöral ekilme olabilir. Ameliyatta ise çıkarılan piyesde klipsli alanın çıkarıldığının doğrulanması için çekilen spesmen mamografisinde %4 kadar olguda klipsin

görüntülenemeyebilir (332). Klips migrasyonu olmasa bile neoadjuvan tedavi sonrası klips rezidüel tümör içerisinde kalmamış olabilir. Bu komplikasyonlar gelişmeden cerrahi klips migrasyonunun hiç olmadığı, komplikasyonun gelişmediği, neoadjuvan sonrası görüntülemelerde klipsin rahatlıkla görüntülenebilir olduğu ve maliyet etkin bir yöntem olduğunu bildirir çalışmalar da vardır (333, 334). Edeiken B. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kanama, infeksiyon, ağrı gelişmemesine rağmen yerleştirilen metalik klips %39 hastada rezidüel tümör izerisinde bulunamamıştır (335). Vakaların %20' sinde klipsin migre olabileceği bilinmelidir (336). Neoadjuvan öncesi kitle bir adet klips ile işaretlenmektedir. Kitlenin birden fazla radyopak klipsle işaretlenmesinin patolojik cerrahi sınır ve reeksizyon oranları açısından bir adet klipse üstünlüğü yoktur (337). Neoadjuvan tedavi sonrasında meme koruyucu cerrahi yapılacak klipsli hastalarda tümör neoadjuvan tedavi sonrasında palpe edilemiyorsa klipsin olduğu alan ameliyat günü tel ile işaretlenir ve tel ile işaretli alan eksizyonu sonrasında spesmen mamografisi çekilecek klipsin piyesde varlığı doğrulanır. Güvenli, pahalı olmayan, uygulanması kolay olan bu yöntemde telin migre olabileceği, çıkabileceği, kırılabileceği, meme dışına uzanan telin hastanın konforunu bozabileceği de bilinmelidir. Ayrıca hasta konforunun daha iyi olduğu, migrasyon riskinin daha düşük olduğu radyoaktif çekirdek lokalizasyon ($Iyot^{125}$ işaretli titanyum çekirdek), non-radyoaktif radar lokalizasyon (SAVI SCOUT), magnetik çekirdek ile lokalizasyon (Magseed) kullanılan yöntemler de vardır. İşaretli alan ameliyat sırasında gama prob ve özel bir dedektör yardımıyla saptanır ve bu alan eksize edilir. Spesmen mamografisi ile çıkarılan alan yine doğrulanmalıdır. Ancak bu ikincil yöntemlerin gerekli olması maliyeti artırır, radyolog, nükleer tıp uzmanı ve ekipmanı ihtiyacını gerektirir.

Kalıcı dövme(tatuaj) yönteminde metalik klipse ait komplikasyonlar, ameliyat öncesi ikincil bir işaretleme yöntemi, radyolog gereksinimi yoktur. Lokal anestezik ve tatuaj boyaları kullanıldığından hastada alerjik reaksiyon gelişme riski olabilir. Ancak literatürde buna dair bir bilgi yoktur.

M. Espinosa-Bravo ve arkadaşları 118 tatuaj yapılan hasta ile 31 metalik işaretleme grubunu neoadjuvan kemoterapi sonrasında meme koruyucu cerrahi yaparak çıkarılan lumpektomi volümleri ve cerrahi sınır açısından kıyasladırlar. Tatuaj ve metalik markır ile işaretleme yöntemini kıyaslayan literatürde bildirilmiş en geniş çalışmadır. Bu çalışmada tatuaj tekniği bizim çalışmamızdan farklıydı. Neoadjuvan kemoterapi öncesinde palpe edilen tümörün etrafına (kitlenin süperioruna, inferioruna, lateraline ve medialine) noktasal tatuaj boyasını uyguladılar. Oysa bizim çalışmamızda tatuaj palpe edilen tümörün cilt

izdüşümünün ortasına kitleden daha küçük olacak şekilde uygulandı. Metalik klips uygulama tekniklerimizde ise fark yoktu. Bu çalışmada patolojik tam yanıt oranı bizim çalışmamızdan daha fazlaydı (%45' e karşılık %37,5). Her iki çalışma da hastaların çoğunluğunda memedeki primer tümörün boyutu T2 evresindeydi. Bu çalışmada tatuaj grubunda lumpektomi volümü ortalama 268 cm^3 iken klips grubunda 143 cm^3 dü. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,004$). Bizim çalışmamızda ise çıkarılan piyes volümler açısından iki grup arasında bir fark saptanmadı. Dövme grubunda çıkarılan piyes volümü ortalama 89,5 cm^3 iken, klips grubunda 83,4 cm^3 idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0,87$). Volümlerin bizim çalışmamızda daha az ve iki grup arasında anlamlı bulunmaması tatuaj tekniğimiz ile ilgili olabilir. Bu çalışmada cerrahi sınır açısından bizim çalışmamız gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak M. Espinosa-Bravo ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada tatuaj grubunda 7 hastada, klips grubunda ise 1 hastada cerrahi sınırı pozitif bulduklarını açıkladılar. Tatuaj grubunda daha fazla volüm çıkarmalarına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmasa da cerrahi sınır pozitifliğini tatuaj grubunda daha çoktur. Bizim çalışmamızda ise tatuaj grubunda hiçbir hastada pozitif gelmediği gibi tüm hastaların cerrahi sınırı ≥2 mm olarak saptanmıştır. Aksine bizim çalışmamızda metalik klips grubunda cerrahi sınır 4 hastada (%20) 1-2 mm arasında ölçüldü. Fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,106$). Bizim çalışmamızdan farklı olarak metalik klips uygulanan grupta hiçbir komplikasyon bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise tatuaj grubunda hiçbir komplikasyon gelişmemişken metalik klips uygulanan grupta hastaların %15' inde hematom, ekimoz, ağrı gibi komplikasyonlardan biri gelişti ($p<0,05$). Bu çalışmada metalik klips ile işaretlemeninsdaha uygun bir yöntem olduğu sonucuna varılmış olup tatuaj ile işaretlemenin daha fazla lumpektomi volümleri içerdiğinden dolayı cerrahi bir yararı göterilmemiştir. Ancak bizim çalışmamızda metalik klips ile işaretlemenin tatuaj ile işaretleme yöntemine göre bir üstünlüğü bulunamadığı gibi komplikasyon açısından dezavantajlı bir yöntem olduğu saptandı (13).

Donald R. Lannin ve arkadaşları 34 meme kanserli hastanda primer tümöral kitlenin cilt izdüşümünü neoadjuvan tedavi öncesinde M. Espinosa-Bravo ve arkadaşları gibi palpe edilen alanın etrafına noktasal tatuaj uyguladı. Farklı olarak fotoğraflayarak arşivlediklerini bildirdiler. Bu hastaların %81' ine lumpektomi yapmışlardır. Ancak ilk ameliyatta sadece %91 hastada negatif cerrahi sınır elde edebildiklerini raporlamışlardır. Oysa bizim çalışmamızda tatuaj ve metalik klipsli hiçbir hastada pozitif sınır yoktu. Sadece metalik klips

migrasyonu olan 1 hastada patolojide tümör görülmediğinden, radyolojik bulgular tekrar değerlendirilerek tümör yatağı olduğu düşünülen alan telle işaretlenip eksizyonu yapıldı. Nihayi patolojide regresyon bulgular tam patolojik yanıtlı olduğu saptandı. Başka hiçbir hastada ikincil cerrahi gerekmedi. Bu çalışmada 2 hastaya persiste eden cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle mastektomi uygulandığı bildirilmiştir. Bizim ise böyle bir olgumuz olmadı. Yaptıkları çalışmada klinik ve patolojik tam yanıt sırasıyla %56 ve %22 olarak bildirilirken patolojik yanıt oranının bizim çalışmamızdan (%37,5) saptanmıştır. Bu çalışma tatuajın orijinal tümör sınırlarını gösterebildiğini vurgulamaktadır. Tümör neoadjuvan tedaviye konsatrik küçülme yerine İsviçre peyniri şeklinde parçalı olarak yanıt verdiğinde multipl rezidüel tümörü radyolojik olarak tam yanıtlı olabilir. Tatuajın orjinal tümörün yerini kesin belirtmesinden dolayı bu işaretli alan çıkarıldığında rezidüel tümöral alanlarında çıkarılabileceğine deyinilmiştir. Sonuçta Donald R. Lannin ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmayla tatuaj ile işaretleme tekniğini kullanılarak iyi kozmetik sonuçlar elde edileceği ve lokal nükslerin azalacağı umulmaktadır (14).

Çalışmada klips uygulanan hastalarda hasta başına birim fiyat olarak bir hasta için 900 TL, toplamda ise 18.000 TL (20*900) maliyet olurken, dövme ile işaretleme yapılan hastalarda hasta başına birim fiyat yaklaşık 4 TL olmak üzere toplamda 80 TL (20*4) maliyet olduğu saptandı. Bu bulgular toplam maliyet etkinlik analizi ile kanıtlanamamakla beraber dövme yönteminin maliyet açısından daha uygun olduğu öngörülmüştür.

Sonuç olarak neoadjuvan tedavi verilen meme kanserli hastalarda memedeki tümöral kitlenin standart yöntem olan metalik klips ile işaretlemesi yerine, tümörün cilt izdüşümüne yapılan tatuajın uygulanması kolay, komplikasyonu düşük, daha ucuz, güvenli bir alternatif yöntem olduğu saptanmıştır.

VI. KAYNAKLAR

1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.

2- Ahmad, A. (Ed.). (2019). Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. Advances in Experimental Medicine and Biology.doi:10.1007/978-3-030-20301-6

3- Li, N., Deng, Y., Zhou, L., Tian, T., Yang, S., Wu, Y., … Dai, Z. (2019). Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. Journal of Hematology & Oncology, 12(1). doi:10.1186/s13045-019-0828-0

4- Sener, S. F., Sargent, R. E., Lee, C., Manchandia, T., Le-Tran, V., Olimpiadi, Y., … Lang, J. E. (2019). MRI does not predict pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Journal of Surgical Oncology.doi:10.1002/jso.25663

5- Montemurro, F., Nuzzolese, I., & Ponzone, R. (2020). Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? Expert Opinion on Pharmacotherapy, 1–12.doi:10.1080/14656566.2020.1746273

6- Schmid, P., Cortés, J., Dent, R., Pusztai, L., McArthur, H. L., Kuemmel, S., … O'Shaughnessy, J. (2019). LBA8_PRKEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). Annals of Oncology, 30(Supplement_5). doi:10.1093/annonc/mdz394.003

7- Harbeck, N., & Gnant, M. (2017). Breast cancer. The Lancet, 389(10074), 1134–1150. doi:10.1016/s0140-6736(16)31891-8

8- Monica Morrow, M. (2019). Will surgery be a part of breast cancer treatment in the future? The Breast, 48, S110–S114. doi:10.1016/s0960-9776(19)31136-1

9- Asselain, B., Barlow, W., Bartlett, J., Bergh, J., Bergsten-Nordström, E., Bliss, J., … Bonadonna, G. (2018). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. The Lancet Oncology, 19(1), 27–39. doi:10.1016/s1470-2045(17)30777-5

10- Schulz-Wendtland, R., Dankerl, P., Bani, M., Fasching, P., Heusinger, K., Lux, M., … Loehberg, C. (2017). Evaluation of a Marker Clip System in Sonographically Guided Core Needle Biopsy for Breast Cancer Localization Before and After Neoadjuvant

Chemotherapy. Geburtshilfe Und Frauenheilkunde, 77(02), 169–175.doi:10.1055/s-0042-124191

11- Carmon, M., Olsha, O., Gekhtman, D., Nikitin, I., Cohen, Y., Messing, M., … Golomb, E. (2016). Detectability of Hygroscopic Clips Used in Breast Cancer Surgery. Journal of Ultrasound in Medicine, 36(2), 401–408.doi:10.7863/ultra.16.02053

12- Choy, N., Lipson, J., Porter, C., Ozawa, M., Kieryn, A., Pal, S., … Wapnir, I. (2014). Initial Results with Preoperative Tattooing of Biopsied Axillary Lymph Nodes and Correlation to Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients. Annals of Surgical Oncology, 22(2), 377–382.doi:10.1245/s10434-014-4034-6

13- Espinosa-Bravo, M., Sao Avilés, A., Esgueva, A., Córdoba, O., Rodriguez, J., Cortadellas, T., … Rubio, I. T. (2011). Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Comparison of two tumor localization methods. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 37(12), 1038–1043.doi:10.1016/j.ejso.2011.08.136

14- Lannin, D. R., Grube, B., Black, D. S., & Ponn, T. (2007). Breast tattoos for planning surgery following neoadjuvant chemotherapy. The American Journal of Surgery, 194(4), 518–520.doi:10.1016/j.amjsurg.2007.07.009

15- Feldman, R. P., & Goodrich, J. T. (1999). The Edwin Smith Surgical Papyrus. Child's Nervous System, 15(6-7), 281–284.doi:10.1007/s003810050395

16- Zurrida, S., & Veronesi, U. (2014). Milestones in Breast Cancer Treatment. The Breast Journal, 21(1), 3–12.doi:10.1111/tbj.12361

17- Winchester, D. P., Trabanino, L., & Lopez, M. J. (2005). The Evolution of Surgery for Breast Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America, 14(3), 479–498.doi:10.1016/j.soc.2005.04.006

18- Halsted, C. P., Benson, J. R., & Jatoi, I. (2014). A historical account of breast cancer surgery: beware of local recurrence but be not radical. Future Oncology, 10(9), 1649–1657. doi:10.2217/fon.14.98

19- Cotlar, A. M., Dubose, J. J., & Rose, D. M. (2003). History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. Current Surgery, 60(3), 329–337.doi:10.1016/s0149-7944(02)00777-8

20- Veronesi, U., Saccozzi, R., Del Vecchio, M., Banfi, A., Clemente, C., De Lena, M., … Zucali, R. (1981). Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. New England Journal of Medicine, 305(1), 6–11.doi:10.1056/nejm198107023050102

21- Fisher, B., Montague, E., Redmond, C., Barton, B., Borland, D., Fisher, E. R., … Investigators, O. N. (1977). Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer:A first report of results from a prospective randomized clinical trial. Cancer, 39(6), 2827–2839. doi:10.1002/1097-0142(197706)39:6<2827::aid-cncr2820390671>3.0.co;2-i

22- Cole, M. P., Jones, C. T. A., & Todd, I. D. H. (1971). A New Anti-oestrogenic Agent in Late Breast Cancer: An Early Clinical Appraisal of ICI46474. British Journal of Cancer, 25(2), 270–275.doi:10.1038/bjc.1971.33

23- Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. (1998). The Lancet, 351(9114), 1451–1467.doi:10.1016/s0140-6736(97)11423-4

24- DeVita, V. T., & Chu, E. (2008). A History of Cancer Chemotherapy. Cancer Research, 68(21), 8643–8653. doi:10.1158/0008-5472.can-07-6611

25- Rossi, A., Bonadonna, G., Valagussa, P., & Veronesi, U. (1981). Multimodal treatment in operable breast cancer: five-year results of the CMF programme. BMJ, 282(6274), 1427–1431. doi:10.1136/bmj.282.6274.1427

26- (2001). Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews. doi:10.1002/14651858.cd000487

27- Treatment of Early-Stage Breast Cancer. NIH Consensus Statement Available at: http://consensus.nih.gov/1990/1990earlystagebreastcancer081html.html. Published June, 1990. PMID:1627416

28- Freedman, R. A., He, Y., Winer, E. P., & Keating, N. L. (2009). Trends in Racial and Age Disparities in Definitive Local Therapy of Early-Stage Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 27(5), 713–719. doi:10.1200/jco.2008.17.9234

29- Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., … Crown, J. (2011). Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 365(14), 1273–1283.doi:10.1056/nejmoa0910383

30- Morrow, M. (2009). Surgeon Recommendations and Receipt of Mastectomy for Treatment of Breast Cancer. JAMA, 302(14), 1551.doi:10.1001/jama.2009.1450

31- Petit, J. Y., Veronesi, U., Orecchia, R., Rey, P., Martella, S., Didier, F., … Youssef, O. (2009). Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). Breast Cancer Research and Treatment, 117(2), 333–338.doi:10.1007/s10549-008-0304-y

32- Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. (2011). The Lancet, 378(9804), 1707–1716.doi:10.1016/s0140-6736(11)61629-2

33- Verellen, D., Ridder, M. D., Linthout, N., Tournel, K., Soete, G., & Storme, G. (2007). Innovations in image-guided radiotherapy. Nature Reviews Cancer, 7(12), 949–960.doi:10.1038/nrc2288

34- Smith, B. D., Pan, I.-W., Shih, Y.-C. T., Smith, G. L., Harris, J. R., Punglia, R., … Buchholz, T. A. (2011). Adoption of Intensity-Modulated Radiation Therapy for Breast Cancer in the United States. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 103(10), 798–809. doi:10.1093/jnci/djr100

35- Veronesi, U., Orecchia, R., Maisonneuve, P., Viale, G., Rotmensz, N., Sangalli, C., … Ballardini, B. (2013). Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. The Lancet Oncology, 14(13), 1269–1277.doi:10.1016/s1470-2045(13)70497-2

36- Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., … Bergh, J. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Annals of Oncology, 24(9), 2206–2223. doi:10.1093/annonc/mdt303

37- Galimberti, V., Cole, B. F., Zurrida, S., Viale, G., Luini, A., Veronesi, P., … Veronesi, U. (2013). Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology, 14(4), 297–305.doi:10.1016/s1470-2045(13)70035-4

38- Kelly, K. M., Dean, J., Lee, S.-J., & Comulada, W. S. (2010). Breast cancer detection: radiologists' performance using mammography with and without automated whole-breast ultrasound. European Radiology, 20(11), 2557–2564.doi:10.1007/s00330-010-1844-1

39- Lemaine, V., & Simmons, P. S. (2012). The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. Clinical Anatomy, 26(1), 22–28. doi:10.1002/ca.22167

40- PANDYA, S., & MOORE, R. G. (2011). Breast Development and Anatomy. Clinical Obstetrics and Gynecology, 54(1), 91–95.doi:10.1097/grf.0b013e318207ffe9

41-Schwartz's Principles of Surgery, eleventh edition, volume 1, Chapter 17, The Breast

42- Jesinger, R. A. (2014). Breast Anatomy for the Interventionalist. Techniques in Vascular and Interventional Radiology, 17(1), 3–9.doi:10.1053/j.tvir.2013.12.002

43- Rehnke, R. D., Groening, R. M., Van Buskirk, E. R., & Clarke, J. M. (2018). Anatomy of the Superficial Fascia System of the Breast. Plastic and Reconstructive Surgery, 142(5), 1135–1144.doi:10.1097/prs.0000000000004948

44- Lemaine, V., & Simmons, P. S. (2012). The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. Clinical Anatomy, 26(1), 22–28. doi:10.1002/ca.22167

45- Musumeci, G., Castrogiovanni, P., Szychlinska, M. A., Aiello, F. C., Vecchio, G. M., Salvatorelli, L., … Imbesi, R. (2015). Mammary gland: From embryogenesis to adult life. Acta Histochemica, 117(4-5), 379–385. doi:10.1016/j.acthis.2015.02.013

46- Macias, H., & Hinck, L. (2012). Mammary gland development. Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology, 1(4), 533–557. doi:10.1002/wdev.35

47- Sakakura, T., Sakagami, Y., & Nishizuka, Y. (1982). Dual origin of mesenchymal tissues participating in mouse mammary gland embryogenesis. Developmental Biology, 91(1), 202–207. doi:10.1016/0012-1606(82)90024-0

48- Chu, E. Y. (2004). Canonical WNT signaling promotes mammary placode development and is essential for initiation of mammary gland morphogenesis. Development, 131(19), 4819–4829.doi:10.1242/dev.01347

49- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global Cancer Statistics, 2002. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 55(2), 74–108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74

51- Hovey, R. C., & Aimo, L. (2010). Diverse and Active Roles for Adipocytes During Mammary Gland Growth and Function. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 15(3), 279–290.doi:10.1007/s10911-010-9187-8

52- Muschler, J., & Streuli, C. H. (2010). Cell-Matrix Interactions in Mammary Gland Development and Breast Cancer. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2(10), a003202–a003202.doi:10.1101/cshperspect.a003202

53- Betterman, K. L., Paquet-Fifield, S., Asselin-Labat, M.-L., Visvader, J. E., Butler, L. M., Stacker, S. A., … Harvey, N. L. (2012). Remodeling of the Lymphatic Vasculature during Mouse Mammary Gland Morphogenesis Is Mediated via Epithelial-Derived Lymphangiogenic Stimuli. The American Journal of Pathology, 181(6), 2225–2238.doi:10.1016/j.ajpath.2012.08.035

54- Need, E. F., Atashgaran, V., Ingman, W. V., & Dasari, P. (2014). Hormonal Regulation of the Immune Microenvironment in the Mammary Gland. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 19(2), 229–239. doi:10.1007/s10911-014-9324-x

55- Misery, L., & Talagas, M. (2017). Innervation of the Male Breast: Psychological and Physiological Consequences. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 22(2), 109–115. doi:10.1007/s10911-017-9380-0

56- Lönnerdal, B. (2003). Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. The American Journal of Clinical Nutrition, 77(6), 1537S–1543S.doi:10.1093/ajcn/77.6.1537s

57- Neville, M. C., McFadden, T. B., & Forsyth, I. (2002). Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 7(1), 49–66.doi:10.1023/a:1015770423167

58- Hassiotou, F., & Geddes, D. (2012). Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. Clinical Anatomy, 26(1), 29–48.doi:10.1002/ca.22165

59- Eriksson, M., Lindh, B., Uvna¨s-Moberg, K., & Ho¨kfelt, T. (1996). Distribution and origin of peptide-containing nerve fibres in the rat and human mammary gland. Neuroscience, 70(1), 227–245. doi:10.1016/0306-4522(95)00291-p

60- Alex, A., Bhandary, E., & McGuire, K. P. (2020). Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. Diseases of the Breast During Pregnancy and Lactation, 3–7. doi:10.1007/978-3-030-41596-9_1

61- Atashgaran, V., Wrin, J., Barry, S. C., Dasari, P., & Ingman, W. V. (2016). Dissecting the Biology of Menstrual Cycle-Associated Breast Cancer Risk. Frontiers in Oncology, 6. doi:10.3389/fonc.2016.00267

62- Bissell MJ, Weaver VM, Lelievre SA et al (1999) Tissue structure, nuclear organization, and gene expression in normal and malignant breast. Cancer Res 59:1757–1763s; discussion 1763s–1764s

63- Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance Challenges and Progress Second Edition, Editor AamirAhmad

64- Li, N., Deng, Y., Zhou, L., Tian, T., Yang, S., Wu, Y., … Dai, Z. (2019). Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. Journal of Hematology & Oncology, 12(1). doi:10.1186/s13045-019-0828-0

65- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality

Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians.doi:10.3322/caac.21492

66- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68(1), 7–30.doi:10.3322/caac.21442

67- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians.doi:10.3322/caac.21590

68- Bloom, H. J. G., Richardson, W. W., & Harries, E. J. (1962). Natural History of Untreated Breast Cancer (1805-1933). BMJ, 2(5299), 213–221.doi:10.1136/bmj.2.5299.213

69- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global Cancer Statistics, 2002. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 55(2), 74–108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74

70- Samadder, N. J., Giridhar, K. V., Baffy, N., Riegert-Johnson, D., & Couch, F. J. (2019). Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management. Mayo Clinic Proceedings, 94(6), 1084–1098. doi:10.1016/j.mayocp.2019.02.017

71- Siu, A. L. (2016). Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine, 164(4), 279.doi:10.7326/m15-2886

72- Shieh, Y., Eklund, M., Madlensky, L., Sawyer, S. D., Thompson, C. K., Stover Fiscalini, A., … Tice, J. A. (2017). Breast Cancer Screening in the Precision Medicine Era: Risk-Based Screening in a Population-Based Trial. Journal of the National Cancer Institute, 109(5), djw290. doi:10.1093/jnci/djw290

73- Thorat, M. A., & Balasubramanian, R. (2019). Breast cancer prevention in high risk women. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.11.006

74- McClintock, A. H., Golob, A. L., & Laya, M. B. (2020). Breast Cancer Risk Assessment. Mayo Clinic Proceedings, 95(6), 1268–1275. doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.017

75- Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. (2001). The Lancet, 358(9291), 1389–1399.doi:10.1016/s0140-6736(01)06524-2

76- McCormack, V. A. (2006). Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 15(6), 1159–1169.doi:10.1158/1055-9965.epi-06-0034

77- Sankila, R., Garwicz, S., Olsen, J. H., Döllner, H., Hertz, H., Kreuger, A., … Tulinius, H. (1996). Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. Journal of Clinical Oncology, 14(5), 1442–1446. doi:10.1200/jco.1996.14.5.1442

78- Cuzick, J., Sestak, I., & Thorat, M. A. (2015). Impact of preventive therapy on the risk of breast cancer among women with benign breast disease. The Breast, 24, S51–S55.doi:10.1016/j.breast.2015.07.013

79- Farhat, G. N., Cummings, S. R., Chlebowski, R. T., Parimi, N., Cauley, J. A., Rohan, T. E., … Lee, J. S. (2011). Sex Hormone Levels and Risks of Estrogen Receptor-Negative and Estrogen Receptor-Positive Breast Cancers. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 103(7), 562–570.doi:10.1093/jnci/djr031

80- Begg, L., Kuller, L. H., Gutai, J. P., Caggiula, A. G., Wolmark, N., Watson, C. G., & Rao, D. C. (1987). Endogenous sex hormone levels and breast cancer risk. Genetic Epidemiology, 4(4), 233–247.doi:10.1002/gepi.1370040402

81- Pike MC, Gerkins VR, Casagrande JT, Gray GE, Brown J, Henderson BE. The hormonal basis of breast cancer. Natl Cancer Inst Monogr 1979;53: 187–93. PMID: 537626

82- Setiawan, V. W., Monroe, K. R., Wilkens, L. R., Kolonel, L. N., Pike, M. C., & Henderson, B. E. (2009). Breast Cancer Risk Factors Defined by Estrogen and Progesterone Receptor Status: The Multiethnic Cohort Study. American Journal of Epidemiology, 169(10), 1251–1259.doi:10.1093/aje/kwp036

83- Travis, L. B., Hill, D. A., Dores, G. M., Gospodarowicz, M., van Leeuwen, F. E., Holowaty, E., … Gilbert, E. (2003). Breast Cancer Following Radiotherapy and Chemotherapy Among Young Women With Hodgkin Disease. JAMA, 290(4), 465.doi:10.1001/jama.290.4.465

84- (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. British Journal of Cancer, 87(11), 1234–1245. doi:10.1038/sj.bjc.6600596

85- Pouptsis, A., Swafe, L., Patwardhan, M., & Stavraka, C. (2020). Surgical and Systemic Treatment of Hereditary Breast Cancer: A Mini-Review With a Focus on BRCA1 and BRCA2 Mutations. Frontiers in Oncology, 10.doi:10.3389/fonc.2020.553080

86- Armstrong, K., Eisen, A., & Weber, B. (2000). Assessing the Risk of Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 342(8), 564–571.doi:10.1056/nejm200002243420807

87- Atoum, M. F., Alzoughool, F., & Al-Hourani, H. (2020). Linkage Between Obesity Leptin and Breast Cancer. Breast Cancer: Basic and Clinical Research, 14, 117822341989845.doi:10.1177/1178223419898458

88- Andò, S., Gelsomino, L., Panza, S., Giordano, C., Bonofiglio, D., Barone, I., & Catalano, S. (2019). Obesity, Leptin and Breast Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. Cancers, 11(1), 62. doi:10.3390/cancers11010062

89- Gianluca Franceschini, Alba Di Leone, Sabatino D'Archi, Riccardo Masetti; Oral contraceptives and breast cancer risk: An overestimated risk?; Crit Rev Oncol Hematol . 2020 Mar;147:102876. PMID: 32018125. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102876.

90- Dhillon, P. K., Mathur, P., Nandakumar, A., Fitzmaurice, C., Kumar, G. A., Mehrotra, R., … Swaminathan, R. (2018). The burden of cancers and their variations across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. The Lancet Oncology. doi:10.1016/s1470-2045(18)30447-9

91- Furberg, H., Newman, B., Moorman, P., & Millikan, R. (1999). Lactation and breast cancer risk. International Journal of Epidemiology, 28(3), 396–402.doi:10.1093/ije/28.3.396

92- Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: From observational to intervention research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:287–301.

93- Thune, I., Brenn, T., Lund, E., & Gaard, M. (1997). Physical Activity and the Risk of Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 336(18), 1269–1275.doi:10.1056/nejm199705013361801

94- Sanati, S. (2018). Morphologic and Molecular Features of Breast Ductal Carcinoma In Situ. The American Journal of Pathology. doi:10.1016/j.ajpath.2018.07.031

95- Ward, E. M., DeSantis, C. E., Lin, C. C., Kramer, J. L., Jemal, A., Kohler, B., … Gansler, T. (2015). Cancer statistics: Breast cancer in situ. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 65(6), 481–495.doi:10.3322/caac.21321

96- O'Malley, F. P. (2010). Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. Modern Pathology, 23(S2), S14–S25.doi:10.1038/modpathol.2010.35

97- Badve, S. S., & Gökmen-Polar, Y. (2019). Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. Pathology.doi:10.1016/j.pathol.2019.07.005

98- Ellis, I. O. (2010). Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. Modern Pathology, 23(S2), S1–S7.doi:10.1038/modpathol.2010.56

99- Ryan, R., Tawfik, O., Jensen, R. A., & Anant, S. (2017). Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Ductal Carcinoma In Situ and Future Directions. Approaches to Understanding Breast Cancer, 33–80.doi:10.1016/bs.pmbts.2017.08.001

100- Masood, S. (2012). Why the Term "Low-Grade Ductal Carcinoma in Situ" should be Changed to "Borderline Breast Disease": Diagnostic and Clinical Implications. Women's Health, 8(1), 57–62.doi:10.2217/whe.11.88

101- Kanbayashi, C., & Iwata, H. (2017). Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. Japanese Journal of Clinical Oncology, 47(8), 671–677. doi:10.1093/jjco/hyx059

102- Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. (1997). Human Pathology, 28(11), 1221–1225.doi:10.1016/s0046-8177(97)90193-3

103- Walker, R. A., Hanby, A., Pinder, S. E., Thomas, J., & Ellis, I. O. (2012). Current issues in diagnostic breast pathology. Journal of Clinical Pathology, 65(9), 771–785. doi:10.1136/jclinpath-2012-200733

104- Welch, H. G. (1997). Using Autopsy Series To Estimate the Disease "Reservoir" for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: How Much More Breast Cancer Can We Find? Annals of Internal Medicine, 127(11), 1023.doi:10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00014

105- Carraro, D. M., Elias, E. V., & Andrade, V. P. (2014). Ductal carcinomain situof the breast: morphological and molecular features implicated in progression. Bioscience Reports, 34(1), 19–28.doi:10.1042/bsr20130077

106- Collins, L. C. (2018). Precursor Lesions of the Low-Grade Breast Neoplasia Pathway. Surgical Pathology Clinics, 11(1), 177–197. doi:10.1016/j.path.2017.09.007

108- Ekatah, G. E., Turnbull, A. K., Arthur, L. M., Thomas, J., Dodds, C., & Dixon, J. M. (2017). Margin width and local recurrence after breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. European Journal of Surgical Oncology, 43(11), 2029–2035.doi:10.1016/j.ejso.2017.08.003

109- (2010). Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. JNCI Monographs, 2010(41), 162–177. doi:10.1093/jncimonographs/lgq039

110- Morrow, M., Schnitt, S. J., & Norton, L. (2015). Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. Nature Reviews Clinical Oncology, 12(4), 227–238.doi:10.1038/nrclinonc.2015.8

111- Allred, D. C., Anderson, S. J., Paik, S., Wickerham, D. L., Nagtegaal, I. D., Swain, S. M., … Wolmark, N. (2012). Adjuvant Tamoxifen Reduces Subsequent Breast Cancer in Women With Estrogen Receptor–Positive Ductal Carcinoma in Situ: A Study Based on NSABP Protocol B-24. Journal of Clinical Oncology, 30(12), 1268–1273.doi:10.1200/jco.2010.34.0141

112- Pang, J.-M. B., Gorringe, K. L., & Fox, S. B. (2015). Ductal carcinomain situ-update on risk assessment and management. Histopathology, 68(1), 96–109.doi:10.1111/his.12796

113- Ballehaninna, U. K., & Chamberlain, R. S. (2011). Inclusion of Tumor Biology Molecular Markers to Improve the Ductal Carcinoma In Situ Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Nomogram Predictability. Journal of Clinical Oncology, 29(4), e97–e98. doi:10.1200/jco.2010.32.6850

114- Hendry, S., Salgado, R., Gevaert, T., Russell, P. A., John, T., Thapa, B., … Gonzalez-Ericsson, P. I. (2017). Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors. Advances In Anatomic Pathology, 24(5), 235–251.doi:10.1097/pap.0000000000000162

115- Pruneri, G., Lazzeroni, M., Bagnardi, V., Tiburzio, G. B., Rotmensz, N., DeCensi, A., … Viale, G. (2016). The prevalence and clinical relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ductal carcinoma in situ of the breast. Annals of Oncology, mdw623. doi:10.1093/annonc/mdw623

116- Hendry, S., Pang, J.-M. B., Byrne, D. J., Lakhani, S. R., Cummings, M. C., Campbell, I. G., … Fox, S. B. (2017). Relationship of the Breast Ductal CarcinomaIn SituImmune Microenvironment with Clinicopathological and Genetic Features. Clinical Cancer Research, 23(17), 5210–5217.doi:10.1158/1078-0432.ccr-17-0743

116- Wen, H. Y., & Brogi, E. (2018). Lobular Carcinoma In Situ. Surgical Pathology Clinics, 11(1), 123–145. doi:10.1016/j.path.2017.09.009

117- McDivitt RW, Hutter RV, Foote FW Jr, et al. In situ lobular carcinoma. A prospective follow-up study indicating cumulative patient risks. JAMA 1967; 201:82–6. PMID: 6072345 DOI: 10.1001/jama.201.2.82

118- Scoggins, M., Krishnamurthy, S., Santiago, L., & Yang, W. (2013). Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. Academic Radiology, 20(4), 463–470.doi:10.1016/j.acra.2012.08.020

119- Chaudhary, S., Lawrence, L., McGinty, G., Kostroff, K., & Bhuiya, T. (2013). Classic lobular neoplasia on core biopsy: a clinical and radio-pathologic correlation study with follow-up excision biopsy. Modern Pathology, 26(6), 762–771.doi:10.1038/modpathol.2012.221

120- Downs-Kelly E, Bell D, Perkins GH, et al. Clinical implications of margin involvement by pleomorphic lobular carcinoma in situ. Arch Pathol Lab Med 2011;135:737–43. PMID: 21631266 DOI: 10.1043/2010-0204-OA.1

121- Caldarella, A., Buzzoni, C., Crocetti, E., Bianchi, S., Vezzosi, V., Apicella, P., … Paci, E. (2012). Invasive breast cancer: a significant correlation between histological types and molecular subgroups. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 139(4), 617–623. doi:10.1007/s00432-012-1365-1

122- Weigelt, B., Geyer, F. C., & Reis-Filho, J. S. (2010). Histological types of breast cancer: How special are they? Molecular Oncology, 4(3), 192–208.doi:10.1016/j.molonc.2010.04.004

123- Arpino, G., Bardou, V. J., Clark, G. M., & Elledge, R. M. (2004). Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Research, 6(3). doi:10.1186/bcr767

124- Mersin, H., Yıldırım, E., Gülben, K., & Berberoğlu, U. (2003). Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 29(4), 390–395.doi:10.1053/ejso.2002.1423

125- Mathew, A., Rajagopal, P., Villgran, V., Sandhu, G., Jankowitz, R., Jacob, M., … Brufsky, A. (2017). Distinct Pattern of Metastases in Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. Geburtshilfe Und Frauenheilkunde, 77(06), 660–666.doi:10.1055/s-0043-109374

126- Dixon, J. M., Anderson, T. J., Page, D. L., Lee, D., Duffy, S. W., & Stewart, H. J. (1983). Infiltrating lobular carcinoma of the breast: An evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. British Journal of Surgery, 70(9), 513–516.doi:10.1002/bjs.1800700902

127- Li, C. I. (2003). Trends in Incidence Rates of Invasive Lobular and Ductal Breast Carcinoma. JAMA, 289(11), 1421.doi:10.1001/jama.289.11.1421

128- Reed, A. E. M., Kutasovic, J. R., Lakhani, S. R., & Simpson, P. T. (2015). Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. Breast Cancer Research, 17(1). doi:10.1186/s13058-015-0519-x

129- MARTINEZ, V., & AZZOPARDI, J. G. (1979). Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. Histopathology, 3(6), 467–488. doi:10.1111/j.1365-2559.1979.tb03029.x

130- Ohashi, R., Matsubara, M., Watarai, Y., Yanagihara, K., Yamashita, K., Tsuchiya, S.-I., … Naito, Z. (2016). Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: a comparison of cytopathological features with other lobular carcinoma variants. Cytopathology, 28(2), 122–130. doi:10.1111/cyt.12362

131- Jung, S. P., Lee, S. K., Kim, S., Choi, M.-Y., Bae, S. Y., Kim, J., … Lee, J. E. (2012). Invasive Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast: Clinicopathologic Characteristics and Prognosis Compared with Invasive Ductal Carcinoma. Journal of Breast Cancer, 15(3), 313.doi:10.4048/jbc.2012.15.3.313

132- Eltorky M , et al. Signet-ring cell variant of invasive lobular carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 11 cases. Arch Pathol Lab Med 1994;118:245–8 . PMID: 8135627

133- Eltorky M , et al. Signet-ring cell variant of invasive lobular carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 11 cases. Arch Pathol Lab Med 1994;118:245–8 . PMID: 8135627

134- Guo, S., Wang, Y., Rohr, J., Fan, C., Li, Q., Li, X., & Wang, Z. (2016). Solid papillary carcinoma of the breast: A special entity needs to be distinguished from conventional invasive carcinoma avoiding over-treatment. The Breast, 26, 67–72.doi:10.1016/j.breast.2015.12.015

135- Cabral, A. H., Recine, M., Paramo, J. C., McPhee, M. M., Poppiti, R., & Mesko, T. W. (2003). Tubular Carcinoma of the Breast: An Institutional Experience and Review of the Literature. The Breast Journal, 9(4), 298–301. doi:10.1046/j.1524-4741.2003.09409.x

136- Sandoval-Leon, A. C., Drews-Elger, K., Gomez-Fernandez, C. R., Yepes, M. M., & Lippman, M. E. (2013). Paget's disease of the nipple. Breast Cancer Research and Treatment, 141(1), 1–12.doi:10.1007/s10549-013-2661-4

137- Lohsiriwat, V., Martella, S., Rietjens, M., Botteri, E., Rotmensz, N., Mastropasqua, M. G., … Petit, J. Y. (2012). Paget's Disease as a Local Recurrence after Nipple-Sparing Mastectomy: Clinical Presentation, Treatment, Outcome, and Risk Factor

Analysis. Annals of Surgical Oncology, 19(6), 1850–1855. doi:10.1245/s10434-012-2226-5

138- Lim, H. S., Jeong, S. J., Lee, J. S., Park, M. H., Kim, J. W., Shin, S. S., … Kang, H. K. (2011). Paget Disease of the Breast: Mammographic, US, and MR Imaging Findings with Pathologic Correlation. RadioGraphics, 31(7), 1973–1987.doi:10.1148/rg.317115070

139- Sek, P., Zawrocki, A., Biernat, W., & Piekarski, J. H. (2010). HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells. An immunohistochemical study. Histopathology, 57(4), 564–571.doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03665.x

140- Sahoo S, Green I, Rosen PP (2002) Bilateral Paget disease of the nipple associated with lobular carcinoma in situ. Arch Pathol Lab Med 126(1):90–92. PMID: 11800657 DOI: 10.1043/0003-9985(2002)126<0090:BPDOTN>2.0.CO;2

141- Chen, C.-Y., Sun, L.-M., & Anderson, B. O. (2006). Paget disease of the breast: Changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. Cancer, 107(7), 1448–1458.doi:10.1002/cncr.22137

142- Dawood, S., Merajver, S. D., Viens, P., Vermeulen, P. B., Swain, S. M., Buchholz, T. A., … Cristofanilli, M. (2010). International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Annals of Oncology, 22(3), 515–523.doi:10.1093/annonc/mdq345

143- Bonnier, P., Charpin, C., Lejeune, C., Romain, S., Tubiana, N., Beedassy, B., … Piana, L. (1995). Inflammatory carcinomas of the breast: A clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? International Journal of Cancer, 62(4), 382–385. doi:10.1002/ijc.2910620404

144- Manfrin, E., Remo, A., Pancione, M., Cannizzaro, C., Falsirollo, F., Pollini, G. P., … Bonetti, F. (2014). Comparison Between Invasive Breast Cancer With Extensive Peritumoral Vascular Invasion and Inflammatory Breast Carcinoma. American Journal of Clinical Pathology, 142(3), 299–306. doi:10.1309/ajcpoxkx67kraovm

145- Li, J., Gonzalez-Angulo, A. M., Allen, P. K., Yu, T. K., Woodward, W. A., Ueno, N. T., … Buchholz, T. A. (2011). Triple-Negative Subtype Predicts Poor Overall Survival and High Locoregional Relapse in Inflammatory Breast Cancer. The Oncologist, 16(12), 1675–1683.doi:10.1634/theoncologist.2011-0196

146- Raghav, K., French, J. T., Ueno, N. T., Lei, X., Krishnamurthy, S., Reuben, J. M., … Ibrahim, N. K. (2016). Inflammatory Breast Cancer: A Distinct Clinicopathological Entity Transcending Histological Distinction. PLOS ONE, 11(1), e0145534.doi:10.1371/journal.pone.0145534

147- Kell, M. R., & Morrow, M. (2006). Surgical Aspects of Inflammatory Breast Cancer. Breast Disease, 22(1), 67–73.doi:10.3233/bd-2006-22108

148- Fleming, R. Y. D., Asmar, L., Buzdar, A. U., McNeese, M. D., Ames, F. C., Ross, M. I., & Singletary, S. E. (1997). Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. Annals of Surgical Oncology, 4(6), 452–461.doi:10.1007/bf02303668

149- Van den Ende, C., Oordt-Speets, A. M., Vroling, H., & van Agt, H. M. E. (2017). Benefits and harms of breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years: A systematic review. International Journal of Cancer, 141(7), 1295–1306. doi:10.1002/ijc.30794

150- Seidman, H., Gelb, S. K., Silverberg, E., LaVerda, N., & Lubera, J. A. (1987). Survival Experience in The Breast Cancer Detection Demonstration Project. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 37(5), 258–290.doi:10.3322/canjclin.37.5.258

151- Glasziou, P., & Houssami, N. (2011). The evidence base for breast cancer screening. Preventive Medicine, 53(3), 100–102.doi:10.1016/j.ypmed.2011.05.011

152- The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. (2012). The Lancet, 380(9855), 1778–1786.doi:10.1016/s0140-6736(12)61611-0

153- Miller, A. B. (2018). The role of screening mammography in the era of modern breast cancer treatment. Climacteric, 21(3), 204–208. doi:10.1080/13697137.2017.1392503

154- Moss, S. M., Wale, C., Smith, R., Evans, A., Cuckle, H., & Duffy, S. W. (2015). Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. The Lancet Oncology, 16(9), 1123–1132.doi:10.1016/s1470-2045(15)00128-x

155- Miller, A. B., Wall, C., Baines, C. J., Sun, P., To, T., & Narod, S. A. (2014). Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ, 348(feb11 9), g366–g366. doi:10.1136/bmj.g366

156- Bevers, T., Bibbins-Domingo, K., Oeffinger, K. C., & Smith, M. L. (2016). Controversies in Breast Cancer Screening Strategies. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 14(5S), 651–653.doi:10.6004/jnccn.2016.0183

157- Pisano, E. D., Gatsonis, C., Hendrick, E., Yaffe, M., Baum, J. K., Acharyya, S., … Rebner, M. (2005). Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. New England Journal of Medicine, 353(17), 1773–1783.doi:10.1056/nejmoa052911

158- Bohndiek, S. E., Cook, E. J., Arvanitis, C. D., Olivo, A., Royle, G. J., Clark, A. T., … Speller, R. D. (2008). A CMOS active pixel sensor system for laboratory- based x-ray diffraction studies of biological tissue. Physics in Medicine and Biology, 53(3), 655–672. doi:10.1088/0031-9155/53/3/010

159- Lewin, J. M., Isaacs, P. K., Vance, V., & Larke, F. J. (2003). Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Subtraction Mammography: Feasibility. Radiology, 229(1), 261–268.doi:10.1148/radiol.2291021276

160- Campadelli, P., Casiraghi, E., & Artioli, D. (2006). A Fully Automated Method for Lung Nodule Detection From Postero-Anterior Chest Radiographs. IEEE Transactions on Medical Imaging, 25(12), 1588–1603.doi:10.1109/tmi.2006.884198

161- Gromet, M. (2008). Comparison of Computer-Aided Detection to Double Reading of Screening Mammograms: Review of 231,221 Mammograms. American Journal of Roentgenology, 190(4), 854–859. doi:10.2214/ajr.07.2812

162- Baydoun, S., Gonzalez, P., Whitman, G. J., Dryden, M., Xi, Y., & Dogan, B. (2019). Is Ductography Still Warranted in the 21st century? The Breast Journal.doi:10.1111/tbj.13302

163- Sood, R., Rositch, A. F., Shakoor, D., Ambinder, E., Pool, K.-L., Pollack, E., … Harvey, S. C. (2019). Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Global Oncology, (5), 1–17.doi:10.1200/jgo.19.00127

164- Shetty, M. K. (2011). Screening and Diagnosis of Breast Cancer in Low-Resource Countries: What Is State of the Art? Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 32(4), 300–305.doi:10.1053/j.sult.2011.04.002

165- Athanasiou, A., Tardivon, A., Ollivier, L., Thibault, F., El Khoury, C., & Neuenschwander, S. (2009). How to optimize breast ultrasound. European Journal of Radiology, 69(1), 6–13.doi:10.1016/j.ejrad.2008.07.034

166- Guo, R., Lu, G., Qin, B., & Fei, B. (2018). Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. Ultrasound in Medicine & Biology, 44(1), 37–70. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012

167- Balleyguier, C., Ayadi, S., Van Nguyen, K., Vanel, D., Dromain, C., & Sigal, R. (2007). BIRADS™ classification in mammography. European Journal of Radiology, 61(2), 192–194. doi:10.1016/j.ejrad.2006.08.033

168- Kuhl, C., Kuhn, W., Braun, M., & Schild, H. (2007). Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: One step forward, two steps back? The Breast, 16, 34–44.doi:10.1016/j.breast.2007.07.014

169- Boyd, N. F., Guo, H., Martin, L. J., Sun, L., Stone, J., Fishell, E., … Yaffe, M. J. (2007). Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 356(3), 227–236.doi:10.1056/nejmoa062790

170- Kuhl, C., Kuhn, W., Braun, M., & Schild, H. (2007). Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: One step forward, two steps back? The Breast, 16, 34–44.doi:10.1016/j.breast.2007.07.014

171- Lehman, C. D., Arao, R. F., Sprague, B. L., Lee, J. M., Buist, D. S. M., Kerlikowske, K., … Miglioretti, D. L. (2017). National Performance Benchmarks for Modern Screening Digital Mammography: Update from the Breast Cancer Surveillance Consortium. Radiology, 283(1), 49–58. doi:10.1148/radiol.2016161174

172- Sardanelli, F., Boetes, C., Borisch, B., Decker, T., Federico, M., Gilbert, F. J., … Wilson, R. (2010). Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. European Journal of Cancer, 46(8), 1296–1316.doi:10.1016/j.ejca.2010.02.015

173- Henderson, L. M., Weiss, J., Hubbard, R. A., O'Donoghue, C., DeMartini, W. B., Buist, D. S. M., … Onega, T. (2015). Factors Associated with Preoperative Magnetic Resonance Imaging Use among Medicare Beneficiaries with Nonmetastatic Breast Cancer. The Breast Journal, 22(1), 24–34.doi:10.1111/tbj.12522

174- Ikeda, D. M., Helvie, M. A., Frank, T. S., Chapel, K. L., & Andersson, I. T. (1993). Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. Radiology, 189(1), 89–94.doi:10.1148/radiology.189.1.8396786

175- Morrogh, M., Morris, E. A., Liberman, L., Van Zee, K., Cody, H. S., & King, T. A. (2008). MRI Identifies Otherwise Occult Disease in Select Patients with Paget Disease of the Nipple. Journal of the American College of Surgeons, 206(2), 316–321.doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.046

176- Kuhl, C. K. (2009). Why Do Purely Intraductal Cancers Enhance on Breast MR Images? Radiology, 253(2), 281–283.doi:10.1148/radiol.2532091401

177- Marinovich, M. L., Houssami, N., Macaskill, P., Sardanelli, F., Irwig, L., Mamounas, E. P., … Ciatto, S. (2013). Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 105(5), 321–333.doi:10.1093/jnci/djs528

178- Londero, V., Bazzocchi, M., Del Frate, C., Puglisi, F., Di Loreto, C., Francescutti, G., & Zuiani, C. (2004). Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. European Radiology, 14(8). doi:10.1007/s00330-004-2246-z

179- Eun, N. L., Kang, D., Son, E. J., Park, J. S., Youk, J. H., Kim, J.-A., & Gweon, H. M. (2019). Texture Analysis with 3.0-T MRI for Association of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. Radiology, 182718. doi:10.1148/radiol.2019182718

180- Partovi, S., Sin, D., Lu, Z., Sieck, L., Marshall, H., Pham, R., & Plecha, D. (2019). Fast MRI breast cancer screening – Ready for prime time. Clinical Imaging.doi:10.1016/j.clinimag.2019.10.013

181- Paydary, K., Seraj, S. M., Zadeh, M. Z., Emamzadehfard, S., Shamchi, S. P., Gholami, S., … Alavi, A. (2018). The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. Molecular Imaging and Biology.doi:10.1007/s11307-018-1181-3

182- Ohara, M., Shigematsu, H., Tsutani, Y., Emi, A., Masumoto, N., Ozaki, S., … Okada, M. (2013). Role of FDG-PET/CT in evaluating surgical outcomes of operable breast cancer – Usefulness for malignant grade of triple-negative breast cancer. The Breast, 22(5), 958–963.doi:10.1016/j.breast.2013.05.003

183- Morris, P. G., Ulaner, G. A., Eaton, A., Fazio, M., Jhaveri, K., Patil, S., … Jochelson, M. S. (2012). Standardized uptake value by positron emission tomography/computed tomography as a prognostic variable in metastatic breast cancer. Cancer, 118(22), 5454–5462. doi:10.1002/cncr.27579

184- Tural D, Kivrak Salim D, Mutlu H et al (2015) Is there any relation between PET-CT SUVmax value and prognostic factors in locally advanced breast cancer? J BUON 20:1282–1286 PMID: 26537076

185- Chang, H.-T., Hu, C., Chiu, Y.-L., Peng, N.-J., & Liu, R.-S. (2014). Role of 2-[18F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Post-Therapy Surveillance of Breast Cancer. PLoS ONE, 9(12), e115127.doi:10.1371/journal.pone.0115127

186- Champion, L., Brain, E., Giraudet, A.-L., Le Stanc, E., Wartski, M., Edeline, V., … Alberini, J.-L. (2010). Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising. Cancer, 117(8), 1621–1629.doi:10.1002/cncr.25727

187- Robertson, I. J., Hand, F., & Kell, M. R. (2011). FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. The Breast, 20(6), 491–494.doi:10.1016/j.breast.2011.07.002

188- Machida, Y., Kubota, K., Katayama, T., Toriihara, A., & Shibuya, H. (2013). Diagnostic performance of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography combined with ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology for identifying axillary lymph node status in patients with breast cancer. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 39(1), 26–30.doi:10.1016/j.ejso.2012.10.012

189- Denkert, C., von Minckwitz, G., Brase, J. C., Sinn, B. V., Gade, S., Kronenwett, R., … Loibl, S. (2015). Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive and Triple-Negative Primary Breast Cancers. Journal of Clinical Oncology, 33(9), 983–991. doi:10.1200/jco.2014.58.1967

190- Leon-Ferre, R. A., Polley, M.-Y., Liu, H., Gilbert, J. A., Cafourek, V., Hillman, D. W., … Goetz, M. P. (2017). Impact of histopathology, tumor-infiltrating lymphocytes, and adjuvant chemotherapy on prognosis of triple-negative breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 167(1), 89–99.doi:10.1007/s10549-017-4499-7

191- Correlation between 18F-FDG uptake on PET/MRI and the level of tumorinfiltrating lymphocytes (TILs) in triple-negative and HER2-positive breast cancer Wakana Murakamia,*, Mitsuhiro Tozakib, Michiro Sasakic, Akira I. Hidad, Yasuyo Ohie, Kazunori Kubotaf, Yoshiaki Sagarag PMID: 31918248 DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.108773

192- Smetherman, D. H. (2013). Screening, Imaging, and Image-Guided Biopsy Techniques for Breast Cancer. Surgical Clinics of North America, 93(2), 309–327.doi:10.1016/j.suc.2013.01.004

193- Brem, R. F., Mehta, A. K., Rapelyea, J. A., Akin, E. A., Bazoberry, A. M., & Velasco, C. D. (2018). Gamma Imaging–Guided Minimally Invasive Breast Biopsy: Initial Clinical Experience. American Journal of Roentgenology, 210(3), 695–699.doi:10.2214/ajr.17.18513

194- Phi, X.-A., Tagliafico, A., Houssami, N., Greuter, M. J. W., & de Bock, G. H. (2018). Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 18(1).doi:10.1186/s12885-018-4263-3

195- Sprague, B. L., Arao, R. F., Miglioretti, D. L., Henderson, L. M., Buist, D. S. M., … Onega, T. (2017). National Performance Benchmarks for Modern Diagnostic Digital Mammography: Update from the Breast Cancer Surveillance Consortium. Radiology, 283(1), 59–69.doi:10.1148/radiol.2017161519

196- Crivelli, P., Ledda, R. E., Parascandolo, N., Fara, A., Soro, D., & Conti, M. (2018). A New Challenge for Radiologists: Radiomics in Breast Cancer. BioMed Research International, 2018, 1–10.doi:10.1155/2018/6120703

197- Gillies, R. J., Kinahan, P. E., & Hricak, H. (2016). Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology, 278(2), 563–577. doi:10.1148/radiol.2015151169

198- (2015). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR). Insights into Imaging, 6(2), 141–155. doi:10.1007/s13244-015-0394-0

199- Valdora, F., Houssami, N., Rossi, F., Calabrese, M., & Tagliafico, A. S. (2018). Rapid review: radiomics and breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 169(2), 217–229. doi:10.1007/s10549-018-4675-4

200- Orel, S. G., & Schnall, M. D. (2001). MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of Breast Cancer. Radiology, 220(1), 13–30.doi:10.1148/radiology.220.1.r01jl3113

201- Van Goethem, M., Schelfout, K., Dijckmans, L., Van Der Auwera, J. C., Weyler, J., Verslegers, I., … De Schepper, A. (2004). MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. European Radiology, 14(5), 809–816.doi:10.1007/s00330-003-2146-7

202- Peters, N. H. G. M., Borel Rinkes, I. H. M., Zuithoff, N. P. A., Mali, W. P. T. M., Moons, K. G. M., & Peeters, P. H. M. (2008). Meta-Analysis of MR Imaging in the Diagnosis of Breast Lesions. Radiology, 246(1), 116–124.doi:10.1148/radiol.2461061298

203- Parker, J. S., Mullins, M., Cheang, M. C. U., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T., … Bernard, P. S. (2009). Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. Journal of Clinical Oncology, 27(8), 1160–1167. doi:10.1200/jco.2008.18.1370

204- Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., … Bergh, J. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Annals of Oncology, 24(9), 2206–2223. doi:10.1093/annonc/mdt303

205- Prat, A., Ellis, M. J., & Perou, C. M. (2011). Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. Nature Reviews Clinical Oncology, 9(1), 48–57.doi:10.1038/nrclinonc.2011.178

206- Dowsett, M., Nielsen, T. O., A'Hern, R., Bartlett, J., Coombes, R. C., Cuzick, J., … Hayes, D. F. (2011). Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 103(22), 1656–1664.doi:10.1093/jnci/djr393

207- Lips, E. H., Mulder, L., de Ronde, J. J., Mandjes, I. A. M., Koolen, B. B., Wessels, L. F. A., … Wesseling, J. (2013). Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. Breast Cancer Research and Treatment, 140(1), 63–71. doi:10.1007/s10549-013-2620-0

208- Giuliano, A. E., Edge, S. B., & Hortobagyi, G. N. (2018). Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology, 25(7), 1783–1785. doi:10.1245/s10434-018-6486-6

209- Badve, S. S., & Fisher, C. (2020). AJCC 8 th edition—A step forward. The Breast Journal.doi:10.1111/tbj.13907

210- Weiss, A., Chavez-MacGregor, M., Lichtensztajn, D. Y., Yi, M., Tadros, A., Hortobagyi, G. N., … Mittendorf, E. A. (2018). Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. JAMA Oncology, 4(2), 203. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4298

211- National Institutes of Health Consensus Development Panel Consensus Statement. Treatment of early-stage breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 1992; 11:11. PMID: 1627416

212- Halsted, W. S. (1894). The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Annals of Surgery, 20, 497–555.doi:10.1097/00000658-189407000-00075

213- Fisher, B. (1977). United States trials of conservative surgery. World Journal of Surgery, 1(3), 327–330.doi:10.1007/bf01556850

214- Patey, D. H., & Dyson, W. H. (1948). The Prognosis of Carcinoma of the Breast in Relation to the Type of Operation Performed. British Journal of Cancer, 2(1), 7–13. doi:10.1038/bjc.1948.2

215- Vrdoljak DV, Ramljak V, Muzina D, Sarceviç B, Knezević F, Juzbasić S. Analysis of metastatic involvement of interpectoral (Rotter's) lymph nodes related to tumor

location, size, grade and hormone receptor status in breast cancer. Tumori. 2005 Mar-Apr; 91(2):177-81. PMID: 15948548

216- Senofsky, G. M. (1991). Total Axillary Lymphadenectomy in the Management of Breast Cancer. Archives of Surgery, 126(11), 1336.doi:10.1001/archsurg.1991.01410350026004

217- Blidaru A, Bordea C, Voinea S, Condrea I, Albert P, Houcheimi B. Rezultatele protocolului de validare a tehnicii de identificare si biopsie a ganglionului santinela in cancerul glandei mamare folosind trasor radioactiv la Institutul Oncologic Bucuresti. Chirurgia. 101(4):391-399 PMID: 17059150

218- Jonczyk, M. M., Jean, J., Graham, R., & Chatterjee, A. (2018). Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12 year analysis. Breast Cancer Research and Treatment.doi:10.1007/s10549-018-5018-1

219- Joulaee, A., Kalantari, M., Kadivar, M., Joulaee, S., Bahrani, N., Mangual, M., … Etemadmoghadam, G. (2012). Trucut biopsy of breast lesions: The first step toward international standards in developing countries. European Journal of Cancer, 48(5), 648–654.doi:10.1016/j.ejca.2011.11.038

220- Bennett, I., de Viana, D., Law, M., & Saboo, A. (2019). Surgeon-Performed Vacuum-Assisted Biopsy of the Breast: Results from a Multicentre Australian Study. World Journal of Surgery. doi:10.1007/s00268-019-05266-7

221- Cheang, E., Ha, R., Thornton, C. M., & Mango, V. L. (2018). Innovations in image-guided preoperative breast lesion localization. The British Journal of Radiology, 20170740. doi:10.1259/bjr.20170740

222- Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R. G., Deutsch, M., Fisher, E. R., … Wolmark, N. (2002). Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 347(16), 1233–1241. doi:10.1056/nejmoa022152

223- Litière, S., Werutsky, G., Fentiman, I. S., Rutgers, E., Christiaens, M.-R., Van Limbergen, E., … Bartelink, H. (2012). Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. The Lancet Oncology, 13(4), 412–419.doi:10.1016/s1470-2045(12)70042-6

224- Schnitt, S. J., Moran, M. S., Houssami, N., & Morrow, M. (2015). The Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II

Invasive Breast Cancer: Perspectives for Pathologists. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 139(5), 575–577.doi:10.5858/arpa.2014-0384-ed

225- Van Nes, J. G. H., Putter, H., Julien, J.-P., Tubiana-Hulin, M., van de Vijver, M., … van de Velde, C. J. H. (2008). Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. Breast Cancer Research and Treatment, 115(1), 101–113.doi:10.1007/s10549-008-0050-1

226- Houvenaeghel, G., Bannier, M., Rua, S., Barrou, J., Heinemann, M., Van Troy, A., … Cohen, M. (2019). Breast cancer robotic nipple sparing mastectomy: evaluation of several surgical procedures and learning curve. World Journal of Surgical Oncology, 17(1). doi:10.1186/s12957-019-1567-y

227- Houvenaeghel, G., Cohen, M., Ribeiro, S. R., Barrou, J., Heinemann, M., Frayret, C., … Bannier, M. (2020). Robotic Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction With Robotic Latissimus Dorsi Flap Harvest: Technique and Results. Surgical Innovation, 155335062091791.doi:10.1177/1553350620917916

228- Consensus Statement on Robotic Mastectomy—Expert Panel From International Endoscopic and Robotic Breast Surgery Symposium (IERBS) 2019 PMID: 31977514 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003789

229- Colwell, A. S., & Taylor, E. M. (2020). Recent Advances in Implant-Based Breast Reconstruction. Plastic and Reconstructive Surgery, 145(2), 421e–432e.doi:10.1097/prs.0000000000006510

230- Bennett, K. G., Qi, J., Kim, H. M., Hamill, J. B., Pusic, A. L., & Wilkins, E. G. (2018). Comparison of 2-Year Complication Rates Among Common Techniques for Postmastectomy Breast Reconstruction. JAMA Surgery.doi:10.1001/jamasurg.2018.1687

231- Reish, R. G., Lin, A., Phillips, N. A., Winograd, J., Liao, E. C., Cetrulo, C. L., … Colwell, A. S. (2015). Breast Reconstruction Outcomes after Nipple-Sparing Mastectomy and Radiation Therapy. Plastic and Reconstructive Surgery, 135(4), 959–966. doi:10.1097/prs.0000000000001129

232- Jagsi, R., Jiang, J., Momoh, A. O., Alderman, A., Giordano, S. H., Buchholz, T. A., … Smith, B. D. (2016). Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer. Annals of Surgery, 263(2), 219–227.doi:10.1097/sla.0000000000001177

233- Cordeiro, P. G., Albornoz, C. R., McCormick, B., Hudis, C. A., Hu, Q., Heerdt, A., & Matros, E. (2015). What Is the Optimum Timing of Postmastectomy Radiotherapy in

Two-Stage Prosthetic Reconstruction. Plastic and Reconstructive Surgery, 135(6), 1509–1517.doi:10.1097/prs.0000000000001278

234- Dent, B. L., Small, K., Swistel, A., & Talmor, M. (2014). Nipple-Areolar Complex Ischemia After Nipple-Sparing Mastectomy With Immediate Implant-Based Reconstruction: Risk Factors and the Success of Conservative Treatment. Aesthetic Surgery Journal, 34(4), 560–570.doi:10.1177/1090820x14528352

235- Garwood, E. R., Moore, D., Ewing, C., Hwang, E. S., Alvarado, M., Foster, R. D., & Esserman, L. J. (2009). Total Skin-Sparing Mastectomy. Annals of Surgery, 249(1), 26–32. doi:10.1097/sla.0b013e31818e41a7

236- Marra, A., Viale, G., Pileri, S. A., Pravettoni, G., Viale, G., De Lorenzi, F., … Curigliano, G. (2020). Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A comprehensive review. Cancer Treatment Reviews, 84, 101963.doi:10.1016/j.ctrv.2020.101963

237- Colwell, A. S., Damjanovic, B., Zahedi, B., Medford-Davis, L., Hertl, C., & Austen, W. G. (2011). Retrospective Review of 331 Consecutive Immediate Single-Stage Implant Reconstructions with Acellular Dermal Matrix. Plastic and Reconstructive Surgery, 128(6), 1170–1178.doi:10.1097/prs.0b013e318230c2f6

238- Becker, H., & Fregosi, N. (2017). The Impact of Animation Deformity on Quality of Life in Post-Mastectomy Reconstruction Patients. Aesthetic Surgery Journal, 37(5), 531–536.doi:10.1093/asj/sjw264

239- Nigro, L. C., & Blanchet, N. P. (2017). Animation Deformity in Postmastectomy Implant-Based Reconstruction. Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open, 5(7), e1407.doi:10.1097/gox.0000000000001407

240- Dieterich, M., Paepke, S., Zwiefel, K., Dieterich, H., Blohmer, J., Faridi, A., … Nestle-Kraemling, C. (2013). Implant-Based Breast Reconstruction Using a Titanium-Coated Polypropylene Mesh (TiLOOP Bra). Plastic and Reconstructive Surgery, 132(1), 8e–19e.doi:10.1097/prs.0b013e318290f8a0

241- Tessler, O., Reish, R. G., Maman, D. Y., Smith, B. L., & Austen, W. G. (2014). Beyond Biologics. Plastic and Reconstructive Surgery, 133(2), 90e–99e.doi:10.1097/01.prs.0000437253.55457.63

242- Grover, R., Padula, W. V., Van Vliet, M., & Ridgway, E. B. (2013). Comparing Five Alternative Methods of Breast Reconstruction Surgery. Plastic and Reconstructive Surgery, 132(5), 709e–723e. doi:10.1097/prs.0b013e3182a48b10

243- Matros, E., Albornoz, C. R., Razdan, S. N., Mehrara, B. J., Macadam, S. A., Ro, T., … Pusic, A. L. (2015). Cost-Effectiveness Analysis of Implants versus Autologous Perforator Flaps Using the BREAST-Q. Plastic and Reconstructive Surgery, 135(4), 937–946.doi:10.1097/prs.0000000000001134

244- Kulkarni, A. R., Sears, E. D., Atisha, D. M., & Alderman, A. K. (2013). Use of Autologous and Microsurgical Breast Reconstruction by U.S. Plastic Surgeons. Plastic and Reconstructive Surgery, 132(3), 534–541.doi:10.1097/prs.0b013e31829ae03e

245- Ludolph, I., Arkudas, A., Schmitz, M., Boos, A. M., Taeger, C. D., Rother, U., … Beier, J. P. (2016). Cracking the perfusion code?: Laser-assisted Indocyanine Green angiography and combined laser Doppler spectrophotometry for intraoperative evaluation of tissue perfusion in autologous breast reconstruction with DIEP or ms-TRAM flaps. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 69(10), 1382–1388. doi:10.1016/j.bjps.2016.07.014

246- Allen, R., & Healy, C. (2013). The Evolution of Perforator Flap Breast Reconstruction: Twenty Years after the First DIEP Flap. Journal of Reconstructive Microsurgery, 30(02), 121–126. doi:10.1055/s-0033-1357272

247- Hall-Findlay, E. J., & Shestak, K. C. (2015). Breast Reduction. Plastic and Reconstructive Surgery, 136(4), 531e–544e. doi:10.1097/prs.0000000000001622

248- Gill, G. (2008). Sentinel-Lymph-Node-Based Management or Routine Axillary Clearance? One-Year Outcomes of Sentinel Node Biopsy Versus Axillary Clearance (SNAC): A Randomized Controlled Surgical Trial. Annals of Surgical Oncology, 16(2), 266–275. doi:10.1245/s10434-008-0229-z

249- Samphao, S., Eremin, J. M., El-Sheemy, M., & Eremin, O. (2008). Management of the Axilla in Women With Breast Cancer: Current Clinical Practice and a New Selective Targeted Approach. Annals of Surgical Oncology, 15(5), 1282–1296.doi:10.1245/s10434-008-9863-8

250- Mok, C. W., Tan, S. -M., Zheng, Q., & Shi, L. (2019). Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. BJS Open.doi:10.1002/bjs5.50157

251- Wilke, L. G., McCall, L. M., Posther, K. E., Whitworth, P. W., Reintgen, D. S., Leitch, A. M., … Giuliano, A. E. (2006). Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Biopsy: Results From a Prospective International Cooperative Group Trial. Annals of Surgical Oncology, 13(4), 491–500.doi:10.1245/aso.2006.05.013

252- Raut, C. P., Hunt, K. K., Akins, J. S., Daley, M. D., Ross, M. I., Singletary, S. E., … Kuerer, H. M. (2005). Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis. Cancer, 104(4), 692–699.doi:10.1002/cncr.21226

253- Teknos, D., Ramcharan,, A., & Oluwole,, S. F. (2008). Pulmonary Edema Associated with Methylene Blue Dye Administration during Sentinel Lymph Node Biopsy. Journal of the National Medical Association, 100(12), 1483–1484. doi:10.1016/s0027-9684(15)31552-2

254- Bleicher, R. J., Kloth, D. D., Robinson, D., & Axelrod, P. (2009). Inflammatory cutaneous adverse effects of methylene blue dye injection for lymphatic mapping/sentinel lymphadenectomy. Journal of Surgical Oncology, 99(6), 356–360.doi:10.1002/jso.21240

255- Giuliano, A. E. (2019). The evolution of sentinel node biopsy for breast cancer: Personal experience. The Breast Journal.doi:10.1111/tbj.13729

256- Kurihara, T., Matsuda, S., Nakamura, Y., Suzuki, S., Fuchimoto, D., Onishi, A., … Kitagawa, Y. (2019). Establishment of a model of sentinel lymph node metastasis using immunodeficient swine. Scientific Reports, 9(1). doi:10.1038/s41598-019-44171-w

257- Ahmed, M., Purushotham, A. D., & Douek, M. (2014). Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. The Lancet Oncology, 15(8), e351–e362. doi:10.1016/s1470-2045(13)70590-4

258- Povoski, S. R., Neff, R. L., Mojzisik, C. M., O'Malley, D. M., Hinkle, G. H., Hall, N. C., … Martin, E. W. (2009). A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World Journal of Surgical Oncology, 7(1), 11.doi:10.1186/1477-7819-7-11

259- Povoski, S. R., Neff, R. L., Mojzisik, C. M., O'Malley, D. M., Hinkle, G. H., Hall, N. C., … Martin, E. W. (2009). A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World Journal of Surgical Oncology, 7(1), 11.doi:10.1186/1477-7819-7-11

260- Krag, D. N., Anderson, S. J., Julian, T. B., Brown, A. M., Harlow, S. P., Costantino, J. P., … Wolmark, N. (2010). Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology, 11(10), 927–933.doi:10.1016/s1470-2045(10)70207-2

261- Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., Luini, A., Zurrida, S., Galimberti, V., … Gennari, R. (2003). A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine

Axillary Dissection in Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 349(6), 546–553.doi:10.1056/nejmoa012782

262- Donker, M., van Tienhoven, G., Straver, M. E., Meijnen, P., van de Velde, C. J. H., Mansel, R. E., … Rutgers, E. J. T. (2014). Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. The Lancet Oncology, 15(12), 1303–1310. doi:10.1016/s1470-2045(14)70460-7

263- Giuliano, A. E., Ballman, K., McCall, L., Beitsch, P., Whitworth, P. W., Blumencranz, P., … Hunt, K. K. (2016). Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. Annals of Surgery, 264(3), 413–420.doi:10.1097/sla.0000000000001863

264- Giuliano, A. E., Ballman, K., McCall, L., Beitsch, P., Whitworth, P. W., Blumencranz, P., … Hunt, K. K. (2016). Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. Annals of Surgery, 264(3), 413–420.doi:10.1097/sla.0000000000001863

265- Giuliano, A. E., Ballman, K. V., McCall, L., Beitsch, P. D., Brennan, M. B., Kelemen, P. R., … Morrow, M. (2017). Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. JAMA, 318(10), 918.doi:10.1001/jama.2017.11470

266- Giuliano, A. E., Ballman, K., McCall, L., Beitsch, P., Whitworth, P. W., Blumencranz, P., … Hunt, K. K. (2016). Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. Annals of Surgery, 264(3), 413–420.doi:10.1097/sla.0000000000001863

267- Poodt, I. G. M., Spronk, P. E. R., Vugts, G., van Dalen, T., Peeters, M. T. F. D. V., Rots, M. L., … Schipper, R.-J. (2017). Trends on Axillary Surgery in Nondistant Metastatic Breast Cancer Patients Treated Between 2011 and 2015. Annals of Surgery, 1.doi:10.1097/sla.0000000000002440

268- Huang, T.-W., Su, C.-M., & Tam, K.-W. (2020). Axillary Management in Women with Early Breast Cancer and Limited Sentinel Node Metastasis: A Systematic Review and Metaanalysis of Real-World Evidence in the Post-ACOSOG Z0011 Era. Annals of Surgical Oncology.doi:10.1245/s10434-020-08923-7

269- Barrio, A. V., Downs-Canner, S., Edelweiss, M., Van Zee, K. J., Cody, H. S., Gemignani, M. L., … Morrow, M. (2019). Microscopic Extracapsular Extension in Sentinel

Lymph Nodes Does Not Mandate Axillary Dissection in Z0011-Eligible Patients. Annals of Surgical Oncology.doi:10.1245/s10434-019-08104-1

270- Yoo, T.-K., Kang, B. J., Kim, S. H., Song, B. J., Ahn, J., Park, W.-C., & Chae, B. J. (2020). Axillary lymph node dissection is not obligatory in breast cancer patients with biopsy-proven axillary lymph node metastasis. Breast Cancer Research and Treatment. doi:10.1007/s10549-020-05636-z

271- Giuliano, A. E., Ballman, K. V., McCall, L., Beitsch, P. D., Brennan, M. B., Kelemen, P. R., … Morrow, M. (2017). Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. JAMA, 318(10), 918.doi:10.1001/jama.2017.11470

272- Mamtani, A., Barrio, A. V., Goldman, D. A., Wen, H. Y., Vincent, A., & Morrow, M. (2020). Extranodal Tumor Deposits in the Axillary Fat Indicate the Need for Axillary Dissection Among T1–T2cN0 Patients with Positive Sentinel Nodes. Annals of Surgical Oncology. doi:10.1245/s10434-020-08632-1

273- Boughey, J. C. (2013). Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. JAMA, 310(14), 1455.doi:10.1001/jama.2013.278932

274- Kanesalingam, K., Sriram, N., Heilat, G., Ng, E. -Ern, Meybodi, F., Elder, E., … French, J. (2019). Targeted axillary dissection after neoadjuvant systemic therapy in patients with node-positive breast cancer. ANZ Journal of Surgery. doi:10.1111/ans.15604

275- Balasubramian, R., Morgan, C., Shaari, E., Kovacs, T., Pinder, S. E., Hamed, H., … Kothari, A. (2019). Wire guided localisation for targeted axillary node dissection is accurate in axillary staging in node positive breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. European Journal of Surgical Oncology.doi:10.1016/j.ejso.2019.12.007

276- Khallaf, E., Wessam, R., & Abdoon, M. (2020). Targeted axillary dissection of carbon-tattooed metastatic lymph nodes in combination with post–neo-adjuvant sentinel lymph node biopsy using 1% methylene blue in breast cancer patients. The Breast Journal. doi:10.1111/tbj.13736

277- Martínez, A. M., Roselló, I. V., Gómez, A. S., Catanese, A., Molina, M. P., Suarez, M. S., … Luna Tomás, M. A. (2020). Advantages of preoperative localization and surgical resection of metastatic axillary lymph nodes using magnetic seeds after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Surgical Oncology. doi:10.1016/j.suronc.2020.11.013

278- Simons, J. M., van Nijnatten, T. J. A., van der Pol, C. C., Luiten, E. J. T., Koppert, L. B., & Smidt, M. L. (2018). Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer. Annals of Surgery, 1.doi:10.1097/sla.0000000000003075

279- Asselain, B., Barlow, W., Bartlett, J., Bergh, J., Bergsten-Nordström, E., Bliss, J., … Bonadonna, G. (2018). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. The Lancet Oncology, 19(1), 27–39. doi:10.1016/s1470-2045(17)30777-5

280- Pathak, M., Dwivedi, S. N., Deo, S. V. S., Thakur, B., Sreenivas, V., & Rath, G. K. (2018). Neoadjuvant chemotherapy regimens in treatment of breast cancer: a systematic review and network meta-analysis protocol. Systematic Reviews, 7(1).doi:10.1186/s13643-018-0754-1

281- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., … Bray, F. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer, 136(5), E359–E386.doi:10.1002/ijc.29210

282- Mieog, J. S. D., van der Hage, J. A., & van de Velde, C. J. H. (2007). Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. British Journal of Surgery, 94(10), 1189–1200. doi:10.1002/bjs.5894

283- Von Minckwitz, G. (2007). Docetaxel/anthracycline combinations for breast cancer treatment. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 8(4), 485–495.doi:10.1517/14656566.8.4.485

284- Baudino, T. (2015). Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. Current Drug Discovery Technologies, 12(1), 3–20.doi:10.2174/1570163812666150602144310

285- Hayes, D. F. (2012). Targeting Adjuvant Chemotherapy: A Good Idea That Needs to Be Proven! Journal of Clinical Oncology, 30(12), 1264–1267.doi:10.1200/jco.2011.38.4529

286- Dominici, L. S., Negron Gonzalez, V. M., Buzdar, A. U., Lucci, A., Mittendorf, E. A., Le-Petross, H. T., … Kuerer, H. M. (2010). Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. Cancer, 116(12), 2884–2889.doi:10.1002/cncr.25152

287- Vugts, G., Maaskant-Braat, A. J. G., de Roos, W. K., Voogd, A. C., & Nieuwenhuijzen, G. A. P. (2016). Management of the axilla after neoadjuvant chemotherapy for clinically node positive breast cancer: A nationwide survey study in The Netherlands. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 42(7), 956–964.doi:10.1016/j.ejso.2016.03.023

288- Mamounas EP, White JR, Bandos H, et al. NSABP B-51/RTOG 1304: randomized phase III clinical trial evaluating the role of postmastectomy chest wall and regional nodal XRT (CWRNRT) and post-lumpectomy RNRT in patients (pts) with documented positive axillary (Ax) nodes before neoadjuvant chemotherapy (NC) who convert to pathologically negative Ax nodes after NC. Proc Am Soc Clin Oncol 2014; 32 (suppl): abstr TPS1141.

289- Rea, D., Tomlins, A., & Francis, A. (2013). Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 39(9), 924–930.doi:10.1016/j.ejso.2013.06.005

290- Curigliano, G., Burstein, H. J., Winer, E. P., Gnant, M., Dubsky, P., Loibl, S., … Senn, H.-J. (2017). De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Annals of Oncology, 28(8), 1700–1712.doi:10.1093/annonc/mdx308

291- Hayes, D. F. (2012). Targeting Adjuvant Chemotherapy: A Good Idea That Needs to Be Proven! Journal of Clinical Oncology, 30(12), 1264–1267.doi:10.1200/jco.2011.38.4529

292- Krauss, K., & Stickeler, E. (2020). Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. Breast Care, 1–10. doi:10.1159/000509362

293- Madigan, L. I., Dinh, P., & Graham, J. D. (2020). Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women—a literature review and proposed guidelines. Breast Cancer Research, 22(1).doi:10.1186/s13058-020-01314-6

294- Blum, J. L., Flynn, P. J., Yothers, G., Asmar, L., Geyer, C. E., Jacobs, S. A., … Wolmark, N. (2017). Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). Journal of Clinical Oncology, 35(23), 2647–2655.doi:10.1200/jco.2016.71.4147

295- Sparano, J. A., Zhao, F., Martino, S., Ligibel, J. A., Perez, E. A., Saphner, T., … Davidson, N. E. (2015). Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the

Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 33(21), 2353–2360.doi:10.1200/jco.2015.60.9271

296- Rastogi, P., Anderson, S. J., Bear, H. D., Geyer, C. E., Kahlenberg, M. S., Robidoux, A., … Wolmark, N. (2008). Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. Journal of Clinical Oncology, 26(5), 778–785.doi:10.1200/jco.2007.15.0235

297- Von Minckwitz, G., Raab, G., Caputo, A., Schütte, M., Hilfrich, J., Blohmer, J. U., … Kaufmann, M. (2005). Doxorubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Every 21 Days Compared With Doxorubicin and Docetaxel Every 14 Days As Preoperative Treatment in Operable Breast Cancer: The GEPARDUO Study of the German Breast Group. Journal of Clinical Oncology, 23(12), 2676–2685. doi:10.1200/jco.2005.05.078

298- Untch, M., Jackisch, C., Schneeweiss, A., Conrad, B., Aktas, B., Denkert, C., … von Minckwitz, G. (2016). Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 17(3), 345–356. doi:10.1016/s1470-2045(15)00542-2

299- Nakatsukasa, K., Koyama, H., Oouchi, Y., Imanishi, S., Mizuta, N., Sakaguchi, K., … Taguchi, T. (2016). Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. Breast Cancer, 24(1), 63–68.doi:10.1007/s12282-016-0666-7

300- Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., … von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. The Lancet, 384(9938), 164–172.doi:10.1016/s0140-6736(13)62422-8

301- Kolberg, H.-C., Akpolat-Basci, L., Stephanou, M., Aktas, B., Hannig, C. V., & Liedtke, C. (2016). Neoadjuvant Chemotherapy with Docetaxel, Carboplatin and Weekly Trastuzumab Is Active in HER2-Positive Early Breast Cancer: Results after a Median Follow-Up of over 4 Years. Breast Care, 11(5), 323–327.doi:10.1159/000452079

302- Guarneri, V., Frassoldati, A., Bottini, A., Cagossi, K., Bisagni, G., Sarti, S., … Conte, P. (2012). Preoperative Chemotherapy Plus Trastuzumab, Lapatinib, or Both in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Operable Breast Cancer: Results of the Randomized Phase II CHER-LOB Study. Journal of Clinical Oncology, 30(16), 1989–1995. doi:10.1200/jco.2011.39.0823

303- Baselga, J., Bradbury, I., Eidtmann, H., Di Cosimo, S., de Azambuja, E., Aura, C., … Piccart-Gebhart, M. (2012). Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early

breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet, 379(9816), 633–640. doi:10.1016/s0140-6736(11)61847-3

304- Jia, H., Truica, C. I., Wang, B., Wang, Y., Ren, X., Harvey, H. A., … Yang, J.-M. (2017). Immunotherapy for triple-negative breast cancer: Existing challenges and exciting prospects. Drug Resistance Updates, 32, 1–15. doi:10.1016/j.drup.2017.07.002

305- Dirix, L. Y., Takacs, I., Jerusalem, G., Nikolinakos, P., Arkenau, H.-T., Forero-Torres, A., … Hamilton, E. P. (2017). Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. Breast Cancer Research and Treatment, 167(3), 671–686.doi:10.1007/s10549-017-4537-5

306- Emens, L. A. (2017). Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. Clinical Cancer Research, 24(3), 511–520.doi:10.1158/1078-0432.ccr-16-3001

307- Pilewskie, M., & Morrow, M. (2017). Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy. JAMA Oncology, 3(4), 549. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4163

308- Von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J.-U., Costa, S. D., Eidtmann, H., Fasching, P. A., … Loibl, S. (2012). Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. Journal of Clinical Oncology, 30(15), 1796–1804. doi:10.1200/jco.2011.38.8595

309- Hayes, D. F., Thor, A. D., Dressler, L. G., Weaver, D., Edgerton, S., Cowan, D., … Berry, D. A. (2007). HER2 and Response to Paclitaxel in Node-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 357(15), 1496–1506. doi:10.1056/nejmoa071167

310- Martín, M., Rodríguez-Lescure, Á., Ruiz, A., Alba, E., Calvo, L., Ruiz-Borrego, M., … de Álava, E. (2009). Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 123(1), 149–157.doi:10.1007/s10549-009-0663-z

311- Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival inWomen With Triple-Negative Breast Cancer A Phase 3 Randomized Clinical Trial Ke-Da Yu, MD, PhD; Fu-Gui Ye, MD; Min He, MD; Lei Fan, MD; Ding Ma, MD; Miao Mo, MD; JiongWu, MD; Guang-Yu Liu, MD; Gen-Hong Di, MD; Xiao-Hua Zeng, MD; Ping-Qing He, MD; Ke-JinWu, MD; Yi-Feng Hou, MD; JieWang, MD; ChengWang, MD; Zhi-Gang Zhuang, MD; Chuan-Gui Song, MD; Xiao-Yan Lin, MD; Angela Toss, MD; Francesco Ricci, MD; Zhen-Zhou Shen, MD; Zhi-Ming Shao,MD PMID: 17928597 DOI: 10.1056/NEJMoa071167

312- Masuda, N., Lee, S.-J., Ohtani, S., Im, Y.-H., Lee, E.-S., Yokota, I., … Toi, M. (2017). Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. New England Journal of Medicine, 376(22), 2147–2159. doi:10.1056/nejmoa1612645

313- Lluch, A., Barrios, C. H., Torrecillas, L., Ruiz-Borrego, M., Bines, J., … Segalla, J. (2019). Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). Journal of Clinical Oncology, JCO.19.00904.doi:10.1200/jco.19.00904

314- Von Minckwitz, G., Schneeweiss, A., Loibl, S., Salat, C., Denkert, C., Rezai, M., … Untch, M. (2014). Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology, 15(7), 747–756.doi:10.1016/s1470-2045(14)70160-3

315- Sikov, W. M., Berry, D. A., Perou, C. M., Singh, B., Cirrincione, C. T., Tolaney, S. M., … Winer, E. P. (2015). Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). Journal of Clinical Oncology, 33(1), 13–21. doi:10.1200/jco.2014.57.0572

316- Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer A. Bardia, I.A. Mayer, L.T. Vahdat, S.M. Tolaney, S.J. Isakoff, J.R. Diamond, J. O'Shaughnessy, R.L. Moroose, A.D. Santin, V.G. Abramson, N.C. Shah, H.S. Rugo, D.M. Goldenberg, A.M. Sweidan, R. Iannone, S. Washkowitz, R.M. Sharkey, W.A. Wegener, and K. Kalinsky PMID: 30786188 DOI: 10.1056/NEJMoa1814213

317- Gupta, G. K., Collier, A. L., Lee, D., Hoefer, R. A., Zheleva, V., Siewertsz van Reesema, L. L., … Tang, A. H. (2020). Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. Cancers, 12(9), 2392.doi:10.3390/cancers12092392

318- Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, T. Foukakis, P.A. Fasching, F. Cardoso, M. Untch, L. Jia, V. Karantza, J. Zhao, G. Aktan, R. Dent, and J. O'Shaughnessy, for the KEYNOTE-522 Investigators* PMID: 32101663 DOI: 10.1056/NEJMoa1910549

319- Poleszczuk, J., Luddy, K., Chen, L., Lee, J. K., Harrison, L. B., Czerniecki, B. J., … Enderling, H. (2017). Neoadjuvant radiotherapy of early-stage breast cancer and long-term disease-free survival. Breast Cancer Research, 19(1).doi:10.1186/s13058-017-0870-1

320- Sousa, C., Cruz, M., Neto, A., Pereira, K., Peixoto, M., Bastos, J., … Alves, P. (2020). Neoadjuvant radiotherapy in the approach of locally advanced breast cancer. ESMO Open, 4(Suppl 2), e000640.doi:10.1136/esmoopen-2019-000640

321- Suleman, K., Almalik, O., Haque, E., Mushtaq, A., Badran, A., Alsayed, A., … Alkhayal, W. (2020). Does the Timing of Surgery after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients Affect the Outcome? Oncology, 1–6. doi:10.1159/000504964

322- Grubstein, A., Rapson, Y., Stemmer, S. M., Allweis, T., Wolff-Bar, M., Borshtein, S., … Yerushalmi, R. (2021). Timing to imaging and surgery after neoadjuvant therapy for breast cancer. Clinical Imaging, 71, 24–28.doi:10.1016/j.clinimag.2020.10.043

323- Weber, J. J., Jochelson, M. S., Eaton, A., Zabor, E. C., Barrio, A. V., Gemignani, M. L., … El-Tamer, M. (2017). MRI and Prediction of Pathologic Complete Response in the Breast and Axilla after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Journal of the American College of Surgeons, 225(6), 740–746.doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.08.027

324- Dialani, V., Chadashvili, T., & Slanetz, P. J. (2015). Role of Imaging in Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology, 22(5), 1416–1424.doi:10.1245/s10434-015-4403-9

325- Li, H., Yao, L., Jin, P., Hu, L., Li, X., Guo, T., & Yang, K. (2018). MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. The Breast, 40, 106–115.doi:10.1016/j.breast.2018.04.018

326- Marinovich, M. L., Houssami, N., Macaskill, P., Sardanelli, F., Irwig, L., Mamounas, E. P., … Ciatto, S. (2013). Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 105(5), 321–333.doi:10.1093/jnci/djs528

327- Eun, N. L., Kang, D., Son, E. J., Park, J. S., Youk, J. H., Kim, J.-A., & Gweon, H. M. (2019). Texture Analysis with 3.0-T MRI for Association of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. Radiology, 182718. doi:10.1148/radiol.2019182718

328- Sener, S. F., Sargent, R. E., Lee, C., Manchandia, T., Le-Tran, V., Olimpiadi, Y., … Lang, J. E. (2019). MRI does not predict pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Journal of Surgical Oncology.doi:10.1002/jso.25663

329- Choi, W. J., Kim, H. H., Cha, J. H., Shin, H. J., Chae, E. Y., & Yoon, G. Y. (2019). Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: factors of radiologic-pathologic discordance. European Journal of Radiology. doi:10.1016/j.ejrad.2019.06.017

330- Van Ramshorst, M. S., Loo, C. E., Groen, E. J., Winter-Warnars, G. H., Wesseling, J., van Duijnhoven, F., … Sonke, G. S. (2017). MRI predicts pathologic complete response in HER2-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Research and Treatment, 164(1), 99–106.doi:10.1007/s10549-017-4254-0

331- Goorts, B., Dreuning, K. M. A., Houwers, J. B., Kooreman, L. F. S., Boerma, E.-J. G., Mann, R. M., … Smidt, M. L. (2018). MRI-based response patterns during neoadjuvant chemotherapy can predict pathological (complete) response in patients with breast cancer. Breast Cancer Research, 20(1). doi:10.1186/s13058-018-0950-x

332- Calhoun, K., Giuliano, A., & Brenner, R. J. (2008). Intraoperative Loss of Core Biopsy Clips: Clinical Implications. American Journal of Roentgenology, 190(3), W196–W200. doi:10.2214/ajr.07.2569

333- Youn, I., Choi, S. H., Kook, S. H., Choi, Y. J., Park, C. H., Park, Y. L., & Kim, D. H. (2015). Ultrasonography-Guided Surgical Clip Placement for Tumor Localization in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Journal of Breast Cancer, 18(1), 44.doi:10.4048/jbc.2015.18.1.44

334- Outcome and Cost Effectiveness of Ultrasonographically Guided Surgical Clip Placement for Tumor Localization in Patients undergoing Neo-adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Imrana Masroor, Sana Zeeshan, Shaista Afzal, Saira Naz Sufian, Madeeha Ali, Shaista Khan, Khabir Ahmad PMID: 26745082 DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.18.8339

335- Edeiken, B. S., Fornage, B. D., Bedi, D. G., Singletary, S. E., Ibrahim, N. K., Strom, E. A., & Holmes, F. (1999). US-guided Implantation of Metallic Markers for Permanent Localization of the Tumor Bed in Patients with Breast Cancer Who Undergo Preoperative Chemotherapy. Radiology, 213(3), 895–900.doi:10.1148/radiology.213.3.r99dc34895

336- Schulz-Wendtland, R., Dankerl, P., Bani, M., Fasching, P., Heusinger, K., Lux, M., … Loehberg, C. (2017). Evaluation of a Marker Clip System in Sonographically Guided Core Needle Biopsy for Breast Cancer Localization Before and After Neoadjuvant Chemotherapy. Geburtshilfe Und Frauenheilkunde, 77(02), 169–175.doi:10.1055/s-0042-124191

337- Breast Cancer Res Treat . 2020 Dec;184(3):797-803 Epub 2020 Sep 9. Comparison of resection margin status after single or double radiopaque marker insertion for tumor localization in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy Chihwan Cha 1 , Janghee Lee 2 , Dooreh Kim 3 , Soeun Park 4 , Soong June Bae 3 , Na Lae Eun 5 , Sung Gwe Ahn 3 , Eun Ju Son 5 , Joon Jeong 6 Affiliations expand PMID: 32909180 DOI: 10.1007/s10549-020-05907-9

338- Carmon, M., Olsha, O., Gekhtman, D., Nikitin, I., Cohen, Y., Messing, M., … Golomb, E. (2016). Detectability of Hygroscopic Clips Used in Breast Cancer Surgery. Journal of Ultrasound in Medicine, 36(2), 401–408.doi:10.7863/ultra.16.02053

339- Wu, Z.-Y., Kim, N., & Ko, B. (2020). Tumor localization for breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Research and Treatment.doi:10.1007/s10549-020-05950-6

340- Lucio Tentori; Grazia Graziani (2005). *Chemopotentiation by PARP inhibitors in cancer therapy. , 52(1), 25–33.*doi:10.1016/j.phrs.2005.02.010

341- Bryant, Helen E.; Schultz, Niklas; Thomas, Huw D.; Parker, Kayan M.; Flower, Dan; Lopez, Elena; Kyle, Suzanne; Meuth, Mark; Curtin, Nicola J.; Helleday, Thomas (2005). *Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. , 434(7035), 913–917.*doi:10.1038/nature03443