

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADJUVAN TEDAVİ VERİLEN ERKEN EVRE
LUMİNAL A MEME KANSERLİ HASTALARDA SAĞ
KALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ
DR. EBRU BİRTÜRK BOZKURT**

**DANIŞMAN
PROF.DR. GAMZE GÖKÖZ DOĞU**

DENİZLİ – 2022

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADJUVAN TEDAVİ VERİLEN ERKEN EVRE LUMİNAL A
MEME KANSERLİ HASTALARDA SAĞ KALIMA ETKİ EDEN
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
DR. EBRU BİRTÜRK BOZKURT

DANIŞMAN
PROF.DR. GAMZE GÖKÖZ DOĞU

DENİZLİ – 2022

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana tüm özveri ve sabırla yardımcı olan tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gamze GÖKÖZ DOĞU başta olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince her daim bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin istatistik kısmındaki desteklerinden dolayı Halk Sağlığı ABD başkanı Prof. Dr. Ahmet ERGİN'e ve Dr. N.Atalay ÇELİKYÜREK'e

Çalışma hastalarının dosyalarını toplamama yardımcı olan başta Güler Çapar olmak üzere Tıbbi Onkoloji Arşiv Odası çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca dostluklarını hep yanımda hissettiğim Dr. Meral Merve OĞUZ ve eş kıdemlerim Dr. Ahmet BAKLACI ve Dr. Erhan KAÇMAZ başta olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca gece ve gündüz her zaman yanımda olduklarını hissettiren ve desteklerini hiç esirgemeyen kıymetli annem Nezahat BİRTÜRK'e, babam Yusuf BİRTÜRK'e, biricik kardeşim Dr. Sena BİRTÜRK'e,

Hayatıma girdiği ilk günden beri hep destekçim olan, hayatıma anlam katan sevgili eşim Dr. Kadir BOZKURT'a,

Hayatımıza girdiği andan itibaren neşe ve enerji kaynağımız olan canım kızım İpek'ime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XIII
SUMMARY	XV
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	2
2. Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri	3
2.1. Cinsiyet ve Yaş	3
2.2. Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler	3
2.3. Mamografik dansite	4
2.4. İyonize radyasyon	4
2.5. Benign lezyonların histolojisi	5
2.6. Endojen östrojenler	5
2.7. Eksojen östrojenler	6
2.8. Diyet.....	7
2.9. Alkol ve sigara	7
2.10. Diğer faktörler.....	8
3. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflandırması	8
4. Meme Kanserinde Evreleme	12
4.1. Primer tümör (T).....	13
4.2. Bölgesel lenf nodları (N)	14
4.3. Uzak metastaz (M).....	15
4.4. Anatomik ve prognostik evre grupları	16
4.4.1. Anatomik evre grubu.....	16
4.4.2. Klinik prognostik evre grubu	17
4.4.3. Patolojik prognostik evre grubu	17

5. Meme Kanserinde Tarama ve Erken Tanı.....	18
6.Meme Kanseri Tanı Yöntemleri.....	21
6.1. Görüntüleme Testleri	21
6.1.1. Mamografi.....	21
6.1.2. Meme Ultrasonografisi (US).....	21
6.1.3. MRG (manyetik rezonans görüntüleme).....	22
6.1.4. Duktografi (galaktografi)	22
6.2. Biyopsi Testleri.....	22
6.2.1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB).....	22
6.2.2. Kalın iğne biyopsisi (Kor biyopsi, Tru-Cut).....	23
6.2.3. Cerrahi biyopsi	23
6.2.4. Telle işaretleme ile biyopsi	23
6.2.5. ROLL (Radionuclide Guide Occult Lesion Localization)	24
7. Meme Kanserinde Tedavi.....	24
7.1. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi.....	24
7.1.1. Lokal tedavi.....	24
7.1.2. Adjuvan tedavi:	25
7.2. Lokal İleri Meme Kanserinde Tedavi	28
7.2.1. Neoadjuvan Sistemik Tedavi:	29
7.2.2. Adjuvan Tedavi:.....	29
7.2.3. Lokal Tedavi:	30
7.3. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi	30
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA	57
SONUÇ.....	69
KAYNAKLAR	75

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AC-T	: Doksorubisin-siklofosamid- paklitaksel
ADH	: Atipik duktal hiperplazi
AI	: Aromataz İnhibitörü
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALH	: Atipik lobüler hiperplazi
ALN	: Aksiller lenf nodu
ATM	: Ataksi Telenjiyektazi
BBMK	: Bazal benzeri meme kanseri
BRCA	: Breast cancer gen
CA-15-3	: kanser antijeni
CDH1	: Cadherin-1
CDK	: Siklin bağımlı kinaz
CEA	: karsinoembriyonik antijen
CHEK2	: checkpoint kinase 2
CK	: Sitokeratin
CRP	: C-Reaktif Protein
DAC	: Dosetaksel-Doksorubisin-siklofosamid
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
DM	: Diyabetes mellitus
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	: epidermal büyüme faktör reseptörü
EMT	: epitelyal-mezenkimal geçiş

EPO	: Eritropoetin
ER	: Östrojen reseptörü
ESMO	: European Society for Medical Oncology
GnRH	: gonadotropin salgılayan hormon
HB	: Hemoglobin
HBOC	: Herediter meme-over sendromu
HER-2	: İnsan epidermal büyüme faktörü 2
HG	: Histolojik grade
HR	: Hormon reseptörü
HRT	: Hormonal tedavi
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: insülin-benzeri büyüme faktörü-1
IHK	: immünohistokimyasal
ITH	: izole tümör hücreleri
İDK	: invaziv duktal karsinoma
İLK	: invaziv lobüler karsinoma
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKMM	: Kendi kendine meme muayenesi
LCIS	: Lobüler karsinoma in situ
LHRH	: Luteinizan hormon salgılayan hormon
LN	: Lenf nodu
MLH1	: mutL homolog 1
MRG	: manyetik rezonans

NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NDS	: Nottingham Derecelendirme Sistemi
PARP	: poli ADP riboz polimeraz
PFS	: progresyonsuz sağkalım
PR	: Progesteron reseptörü
PTEN	: phosphatase and tensin homolog
ROLL	: Radionuclide Guide Occult Lesion Localization
RR	: Rölatif risk
RT	: Radyoterapi
RT-PCR	: Reverse transkriptaz/polimeraz zincir reaksiyonu
SERDs	: Selektif östrojen reseptör azaltıcı
SERMs	: Selektif östrojen reseptör modülatörü
STK11	: Serine/threonine kinase 11
US	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WGL	: Tel kılavuzlu lokalizasyon
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Uluslararası Kanser Ajansı kanser yeni tanı ve ölüm vakaları dağılım grafiği (GLOBOCAN 2020) (https://gco.iarc.fr/today/home).....	2
Şekil 2. Uluslararası Kanser Ajansı Türkiye’de kanserlerin cinsiyete göre dağılım grafiği (GLOBOCAN 2020) (https://gco.iarc.fr/today/home).....	3
Şekil 3. Olguların tutulan LN sayısı ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi.....	39
Şekil 4. Olguların tutulan LN sayısı ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	40
Şekil 5. Olguların perinöral invazyon ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	43
Şekil 6. Olguların aldıkları KT rejimi ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi.....	44
Şekil 7. Olguların aldıkları KT rejimi ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	45
Şekil 8. Olguların RT alma durumu ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi.....	46
Şekil 9. Olguların RT alma durumu ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	47
Şekil 10. Olguların aldığı HRT türü ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi.....	49
Şekil 11. Olguların aldığı HRT türü ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	50
Şekil 12. Olguların CA 15-3 düzeyi ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	52
Şekil 13. Olguların ilk metastaz yeri ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi.....	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Meme kanseri etyolojisinde rol oynayan başlıca genetik faktörler.....	4
Tablo 2. Meme kanseri tiplerinin major moleküler subtipleri.....	11
Tablo 3. Meme kanseri özel tiplerinin histolojik ve moleküler özellikleri	12
Tablo 4. TNM sınıflamasının T faktörü (43)	14
Tablo 5. TNM sınıflamasında N faktörü klinik sınıflama (43)	14
Tablo 6. TNM sınıflamasında N faktörü patolojik sınıflama (43)*	15
Tablo 7. TNM sınıflamasının M faktörü (43)	15
Tablo 8. TNM sınıflamasına göre meme kanserinde anatomik evreleme (79).....	16
Tablo 9. Risk seviyelerine göre meme kanseri risk faktörleri (44)	19
Tablo 10. Herediter meme kanseri öyküsü için gösterge durumlar(44).....	20
Tablo 11. HBOC hastalarının meme kanseri açısından takibi(45).....	20
Tablo 12. BI-RADS sınıflaması(52)	21
Tablo 13. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı	35
Tablo 14. Olguların komorbidite durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	36
Tablo 15. Olguların vücut kitle indeksine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	36
Tablo 16. Olguların histolojik tipe göre dağılımı	37
Tablo 17. Olguların operasyon tipine göre dağılımı	37
Tablo 18. Olguların operasyon yönüne göre dağılımı.....	37
Tablo 19. Olguların tümör boyutuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.....	38
Tablo 20. Olguların tutulan LN sayısına göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	38
Tablo 21. Olguların tutulan lenf nodu sayısı ile genel sağkalım ilişkisinin Analizi .	39

Tablo 22. Olguların tutulan lenf nodu sayısı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi	40
Tablo 23. Olguların histolojik gradelerine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	41
Tablo 24. Olguların nükleer gradelerine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	41
Tablo 25. Olguların lenfovasküler invazyon durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	42
Tablo 26. Olguların perinöral invazyon durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	42
Tablo 27. Olguların perinöral invazyon durumu ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi	42
Tablo 28. Olguların aldığı kemoterapi rejimine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	43
Tablo 29. Olguların aldığı KT rejimi ile genel sağkalım ilişkisinin analizi.....	44
Tablo 30. Olguların aldığı KT rejimi ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin Analizi	45
Tablo 31. Olguların radyoterapi alma durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	46
Tablo 32. Olguların RT alma durumu ile genel sağkalım ilişkisinin analizi.....	46
Tablo 33. Olguların RT alma durumu ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi	47
Tablo 34. Olguların aldığı hormonal tedavi türüne göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	48
Tablo 35. Olguların aldığı HRT türü ile genel sağkalım ilişkisinin analizi	48
Tablo 36. Olguların aldığı HRT türü ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin Analizi	49
Tablo 37. Olguların hemoglobın düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	50
Tablo 38. Olguların NLR düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.....	51

Tablo 39. Olguların CA 15-3 düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	51
Tablo 40. Olguların LDH düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.....	53
Tablo 41. Olguların ALP düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.....	53
Tablo 42. Olguların ilk metastaz yerine göre dağılımı ve genel sağkalım ile ilişkisi	54
Tablo 43. Olguların ilk metastaz yeri ile genel sağkalım ilişkisinin analizi	54
Tablo 44. Komorbidite durumu, tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, KT rejimi, RT alma durumu, HRT türü, NLR, CA15-3 düzeyi, nüks görülen hastalardaki ilk metastaz yeri, tanı anındaki yaşı ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi.....	56
Tablo 45. Komorbidite durumu, tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, PNI durumu, KT rejimi, RT alma durumu, HRT türü, NLR, CA15-3 düzeyi, tanı anındaki yaşı ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi	56

ÖZET

Adjuvan Tedavi Verilen Erken Evre Luminal A Meme Kanserli Hastalarda Sağ Kalıma Etki Eden Faktörler

Dr. Ebru BİRTÜRK BOZKURT

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kadınlarda ana ölüm nedenleri arasında yer alan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Meme kanserleri bugün için geçerli moleküler sınıflama ile; luminal A, luminal B, HER-2, bazal benzeri (BBMK) ve normal meme benzeri meme kanseri olmak üzere beş gruba ayrılır. Bu çalışmada, erken evre luminal A meme kanserli hastalarda sağkalıma etki edebilecek parametreler araştırıldı. Bu çalışma ile hastalığın takibini kolaylaştıran, klinisyene tedavi seçimi ve hastalığın seyri hakkında fikir verebilecek belirteçleri saptayabilmek amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran adjuvan tedavi verilen erken evre luminal A meme kanserli 339 hasta dâhil edildi. Hasta dosyalarından hastaların tanı anındaki yaşları, komorbiditesi, vücut kitle indeksi(VKİ), operasyon türü, tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, tümörün boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, histolojik derecesi, nükleer derecesi, lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, aldığı kemoterapi rejimi, radyoterapi alıp almadığı, aldığı hormonal tedavi türü, hastanın başvuru anındaki hemogram incelemesi(beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı, hemoglobin düzeyi, RDW, trombosit sayısı), alkalen fosfataz düzeyi, laktat dehidrogenaz düzeyi, CA15-3 düzeyi, progrese olduysa progresyon tarihi, progrese olduysa ilk metastaz yeri, öldüyse ölüm tarihi, progresyonsuz ve genel sağkalım bilgileri incelendi. Bu parametreler gruplandırılarak sağkalım üzerine etkileri istatistiksel olarak analiz edildi.

Çalışmamızın sonunda tutulan lenf nodu sayısı, kemoterapi alma durumu, radyoterapi alma durumu, hormonal tedavi alma durumu ile genel sağkalım arasında

ve tutulan lenf nodu sayısı, perinöral invazyon surumu, kemoterapi alma durumu, radyoterapi alma durumu, hormonal tedavi alma durumu ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Sonuç olarak bu çalışmada; adjuvan tedavi verilen erken evre luminal A meme kanserli hastalarda sağkalımda etkili olabilecek ve klinisyene ışık tutabilecek bir takım parametreler değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile, meme kanserinin bir çok farklı prediktif ve prognostik değişkene sahip heterojen bir hastalık olduğu bir kez daha vurgulanmıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada değerlendirmeye alınan hasta sayısı geniş bir örneklem oluşturmamaktadır. Literatürdeki farklı sonuçların nedenlerinin ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda hastayı kapsayan ileri araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: erken evre meme kanseri, luminal A, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, kemoterapi, radyoterapi, hormonal tedavi, perinöral invazyon

SUMMARY

Factors Affecting Survival in Patients with Early Stage Luminal A Breast Cancer who Given Adjuvant Therapy

Dr. Ebru BİRTÜRK BOZKURT

Breast cancer is the most common type of cancer in women all over the world and is an important public health problem that is among the main causes of death in women. Breast cancer with the current molecular classification; it is divided into five groups: luminal A, luminal B, HER-2, basal-like and normal breast-like breast cancer. In this study, parameters that may affect survival in patients with early stage HER2 positive breast cancer were investigated. The aim of this study is to identify markers that facilitate the follow-up of the disease and that can give an idea to the clinician about the choice of treatment and the state of the disease.

339 patients with early stage luminal A breast cancer who were admitted to Pamukkale University Clinic of Medical Oncology between January 2014 and December 2019 were included in our study. Patients' ages at the time of diagnosis, comorbidity, body mass index (BMI), operation type, tumor localization, histological type, tumor size, number of lymph nodes involved, histological grade, nuclear grade, lymphovascular invasion status, perineural invasion status, chemotherapy regimen, receiving radiotherapy status, the type of hormonal therapy she receives, hemogram examination at the time of presentation (white blood cell count, neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil to lymphocyte ratio, hemoglobin level, RDW, platelet count), alkaline phosphatase level, lactate dehydrogenase level, CA15-3 level, progression date, the first metastasis site if progressed,, date of death if died, progression free and overall survival information were analyzed. These parameters were grouped and their effects on survival were analyzed statistically.

At the end of our study, there was a statistically significant relationship between the number of lymph nodes involved, chemotherapy status, radiotherapy status, hormonal therapy status and overall survival, and between the number of lymph

nodes involved, perineural invasion, chemotherapy status, radiotherapy status, hormonal therapy status and progression-free survival.

As a result, in this study; In patients with early stage luminal A breast cancer who are given adjuvant therapy, some parameters have been evaluated that may be effective in survival and may shed light on the clinician. With this study, it was emphasized once again that breast cancer is a heterogeneous disease with many different predictive and prognostic variables. The number of patients evaluated in our study does not constitute a large sample. Further studies involving more patients are needed to reveal the reasons for the different results that exist in the literature.

Key words: early breast cancer, luminal A, overall survival, progression-free survival, chemotherapy, radiotherapy, hormone replacement therapy, perineural invasion

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür(1). Aynı zamanda kadınlarda ana ölüm nedenleri arasında yer alan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde ve tüm dünyada meme kanseri prevalansı her geçen gün artış göstermektedir. GLOBOCAN (uluslararası kanser ajansı) 2020 verilerine göre Türkiye’deki 234 bin yeni kanser vakasının %10.3 (yaklaşık 24 bin)’ünü meme kanseri oluşturmaktadır. Meme kanserinin başlıca risk faktörleri kadın cinsiyet, yaş ve genetik faktörlerdir.

Tarama programları sayesinde hastaların erken evrede yakalanması ile meme kanserinden ölümlerde ciddi anlamda azalma sağlanmaktadır.

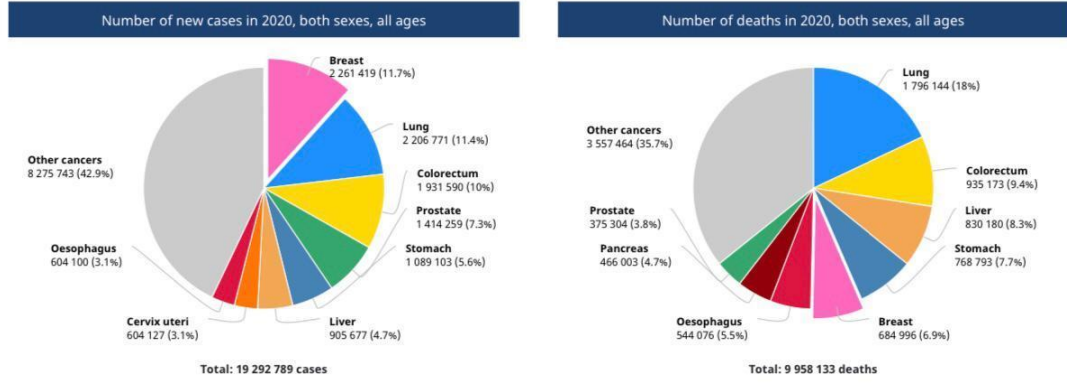
Meme kanseri genetik, epigenetik ve transkriptomik değişiklikler nedeniyle farklı histolojik ve biyolojik özelliklere sahip, klinik süreçleri farklı, tedavilere verdikleri cevapları farklı olan çok farklı öngördürücü ve prognostik değişkene sahip heterojen bir hastalıktır. Bu heterojenite hastalığın prognozundaki değişikliklerin ana sebebidir. Gen ekspresyon profili gibi moleküler yöntemlerin gelişmesiyle yeni bir sınıflama olan ‘‘Moleküler sınıflama’’ ya geçilmiş olup hedefe yönelik tedavi ve bireyselleştirilmiş tedavinin önü açılmıştır(32). Günümüzde hastalar moleküler sınıflamaya göre luminal A, luminal B(Her2 pozitif ve negatif grup), Her2, bazal benzeri(üçlü negatif) ve normal meme benzeri meme kanseri olarak 5 gruba ayrılmaktadır(32).

Meme kanserinin tanı ve tedavisinde son yıllarda çok sayıda ilerleme kaydedilmiştir. Geleneksel tedavilere ek olarak hedefe yönelik tedavilerin artmasıyla tedavide başarı oranları artmıştır. Günümüzde erken evre hastalarda hangi hastanın ne yoğunlukta tedavi alacağı konusu ön plana çıkmıştır. Bu nedenle hastalarda tedavi öncesinde hastaların prognozu ile ilgili bilgi verecek parametreler gündeme gelmiştir. Biz çalışmamızda, erken evre luminal A meme kanserli hastalarda sağkalıma etki edebilecek parametreleri araştırdık. Amacımız, hastalığın takibini kolaylaştıran, klinisyene tedavi seçimi ve hastalığın seyri hakkında fikir verebilecek belirteçleri saptayabilmek ve yeni çalışmalara öncülük etmektir.

GENEL BİLGİLER

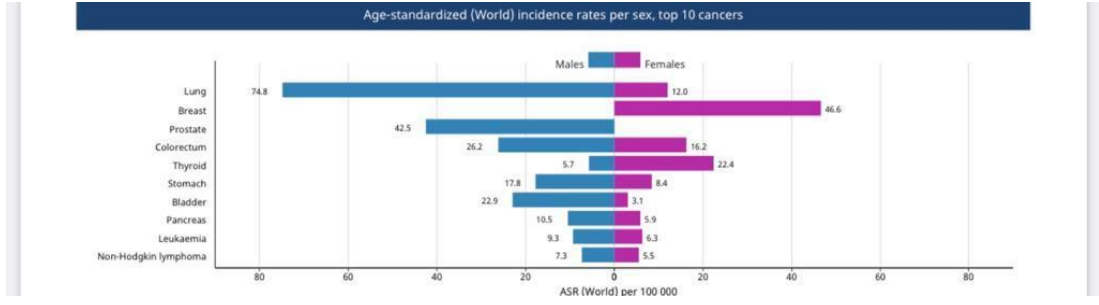
1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür(1). Aynı zamanda kadınlarda ana ölüm nedenleri arasında yer alan önemli bir halk sağlığı sorunudur. GLOBOCAN (uluslararası kanser ajansı) 2020 istatistiklerine göre, tüm dünyada yaklaşık 19 milyon yeni kanser vakasının yaklaşık 2 milyonu (%11.7) meme kanseri tanısı almış ve bunların 626 bini ölümle sonuçlanmıştır (Şekil-1)(2). Dünya çapında kadın meme kanseri insidansının 2050 yılına kadar yılda yaklaşık 3,2 milyon yeni vakaya ulaşacağı tahmin edilmektedir(3).



Şekil 1. Uluslararası Kanser Ajansı kanser yeni tanı ve ölüm vakaları dağılım grafiği (GLOBOCAN 2020) (<https://gco.iarc.fr/today/home>)

GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye'deki 234 bin yeni kanser vakasının %10.3 (yaklaşık 24 bin)'ünü meme kanseri oluşturmaktadır. Meme kanseri erkeklerde en sık görülen kanserler arasında ilk 10 sıralamasında yer almazken, kadınlarda %46.6'lık oranla ilk sıradadır(Şekil-2) ve tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de insidansı giderek artmaktadır. Türkiye'de coğrafi, ekonomik, sosyal ve kültürel faktörler nedeniyle 2000'li yıllarda meme kanseri insidansının dağılımı farklı bölgelerde değişim göstermiştir. Türkiye'nin batısındaki meme kanseri insidansı (50 / 100.000), "batılılaşan yaşam" (erken menarş, geç menopoz, ilk doğum > 30 yaş, daha az emzirme vb.) nedeniyle Türkiye'nin doğu kısmından (20 / 100.000) iki kattan fazla görülmektedir(4).



Şekil 2. Uluslararası Kanser Ajansı Türkiye’de kanserlerin cinsiyete göre dağılım grafiği (GLOBOCAN 2020) (<https://gco.iarc.fr/today/home>)

2.Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin iyi bilinen birçok risk faktörü bulunmaktadır.

2.1.Cinsiyet ve Yaş

Bilinen en önemli risk faktörü kadın cinsiyettir ve erkeklere oranla 100 kat daha artmış risk ile ilişkilidir. Risk yaşın ilerlemesi ile birlikte artış gösterir(5). Bununla birlikte meme kanseri insidansı, diğer malignensilere oranla daha erken yaşlarda artış gösterir. Yaşa özgü insidans oranlarındaki bu erken artış, meme dokularının ergenlikten menopoza kadar aktif olan ovaryan hormonlara karşı duyarlılığına bağlanmaktadır(83). Amerika’da 2016 yılındaki meme kanserine bağlı tüm ölümlerin yaklaşık % 99,3’ü ve % 71,2’si sırasıyla 40 ve 60 yaşın üzerindeki kadınlarda bildirilmiştir(73)

2.2.Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler

Meme kanserinin en iyi bilinen risk faktörlerinden biri de aile öyküsüdür. Annesi veya kız kardeşinde(birinci derece akraba) meme kanseri öyküsü olan bir kadının hastalığa yakalanma riski yaklaşık 2 katına çıkmaktadır(6). Yapılan çalışmalar, tüm meme kanseri olgularının yaklaşık % 5-10’unun kalıtsal genlerden kaynaklandığını göstermektedir. Over ve meme kanseri ile ilişkisi gösterilen ilk gen BRCA1 genidir. BRCA1 mutasyonu ile ilişkili meme kanseri erken başlangıçlı hastalık ve bilateral hastalık ile ilişkilendirilmiştir(7). Meme kanserinde başlıca rol oynayan genetik faktörler Tablo-1 de verilmiştir(8).

Tablo 1. Meme kanseri etyolojisinde rol oynayan başlıca genetik faktörler

BRCA1 ve BRCA2	Hereditör meme-over kanseri Sendromu(HBOC)
p53	Li-Fraumeni sendromu
ATM	Ataksi-Telenjektazi Mutasyon geni
PTEN	Cowden sendromu
CHEK2	Li- Fraumeni sendromu
MLH1 ve MLH2	Muir-Torre/Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser
STK11/LKB1	Peutz-Jeghers Sendromu
CDH1	Hereditör Diffüz Gastrik Kanser

BRCA1-2, *Breast Cancer Gen1-2*; ATM, Ataksi Telenjektazi; PTEN, *phosphatase and tensin homolog*; CHEK2, *checkpoint kinase 2*; MLH1-2, *mutL homolog 1-2*; STK11, *Serine/threonine kinase 11*; CDH1, *Cadherin-1*

2.3.Mamografik dansite

Mamografideki non-radyolüsen alanlar memenin fibroz ve glanduler yapısını gösterir ve mamografik dansite olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalarda yüksek dansite oranlarına sahip postmenapozal kadınlarda meme kanseri riskinin, düşük dansiteye sahip kadınlara göre 4-6 kata kadar arttığı gösterilmiştir(9). Yüksek dansite, hem epitelyal proliferasyon hem de stromal fibroz ile ilişkilidir. Bu histolojik özellikler ile meme kanseri riski arasındaki ilişki, karsinogeneizde önemli roller oynadığı düşünülen büyüme faktörleri ile açıklanabilir. Bu risk faktörü diğerlerinden farklı olarak hormonal ve diyet müdahaleleri ile değiştirilebilir ve potansiyel önleyici stratejiler hakkındaki hipotezleri test etmek için kullanılabilir.

2.4. İyonize radyasyon

Medikal prosedürler de dahil olmak üzere radyasyon maruziyeti, meme kanseri riskini artırıcı bir faktör olarak bildirilmiştir. Radyasyona maruz kalınan yaş önemlidir(10). Land ve arkadaşları 20 yaş ve altında radyasyona maruz kalma durumunun, 40 yaş sonrası maruziyete göre daha yüksek riske sahip olduğunu bildirmiştir. Genç yaşlarda yüksek dozda kümülatif maruziyetin riski artırdığını destekleyen verilerin yanında, düşük dozda göğüs bölgesine uygulanan radyografi veya mamografinin de meme kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir(11). Ancak günümüzde meme kanseri riski üzerinde en az etkisi olduğu hesaplanan 200-400 mrad aralığında yeni mamografi cihazları kullanılmaktadır. Öte yandan Hodgkin lenfoma tedavisi sırasında uygulanan mediastinal RT (radyoterapi) de meme kanseri riskini artırmaktadır.

2.5. Benign lezyonların histolojisi

Atipisiz hiperplazilerin risk üzerine etkisi çok az olup, atipinin eşlik ettiği hiperplaziler meme kanseri riskini 4-6 kat artırır. Fakat biyopsilerin sadece %5 inde atipili hiperplazi görülmesi nedeniyle meme kanser riskindeki rolü açık değildir.

2.6. Endojen östrojenler

Meme kanseri etyolojisinde en önemli rolü östrojen hormonu oynamaktadır. Risk faktörlerinin birçoğu doğrudan veya dolaylı olarak östrojen maruziyetine bağlıdır. Erken yaş menarş ve geç menapozun meme kanseri riskini artırmasının nedeni uzun süreli ovaryan hormon maruziyetidir. Doğal ya da cerrahi yolla gelişen erken yaştaki menapozun meme kanseri üzerine koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Erken yaşta yapılan bilateral ooforektominin meme kanseri riskini belirgin olarak azalttığı hormon ilişkili faktörlerle yapılan ilk gözlemlerin sonuçlarındandır(12).

Genç yaştaki full-term gebelik öyküsü de meme kanseri riskini azaltmada belirgin bir rol oynar. Fakat ilginç olarak, 30 yaş ve üzeri gebelik yaşayan kadınlarda hiç doğum yapmamış kadınlara göre meme kanseri riski daha yüksektir (83). Postpartum 10-15 yıllık bir periyotta gebelikteki meme dokusundaki değişikliklere bağlı olarak uzun dönem bir korumanın olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda gebelik ve sonraki dönemde artış gösteren östrojen ve progesterona bağlı olarak meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (84).

Laktasyon da östrojen maruziyetini geciktirmesi nedeniyle meme kanserinde korunmada etkilidir. Her 12 aylık emzirmenin meme kanseri riskinde % 4.3 azalma sağladığı ve her ilave doğum için ise bu orana %7 eklenebileceği belirtilmektedir(13). Aynı zamanda potansiyel karsinojenlerin sütle ekskresyonu da laktasyon faktörünün mekanizmalarından biri olarak düşünülmektedir. Laktasyonun oluşturduğu risk azalmasının premenapozal kadınları daha fazla etkilediği görülmektedir(14).

Obezite postmenapozal kadınlar için bir risk faktörüdür. Adipoz dokuda aromataz enzimi tarafından androjenlerin östrojene dönüşümünün dolaşımdaki

östrojenin artışına bağlı olarak post-menopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırdığına dair hipotez mevcuttur(15). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte obez premenopozal kadınlarda bu risk düşüktür. Premenopozal obez kadınlarda serum östradiol seviyesinde düşme söz konusudur, bu durumun adipoz dokudaki artışın sağladığı koruyucu etkinin nedeni olduğu düşünülmektedir(16).

2.7.Eksojen östrojenler

Eksojen östrojenlerin meme kanserine etkisini araştıran çalışmalarda asıl olarak hormon replasman tedavileri ve oral kontraseptif kullanımları üzerinde durulmuştur.

Osteoporozdan ve kalp hastalıklarından koruma, sıcak basması gibi menapozun diğer semptomlarını azaltma etkisinden dolayı östrojenin postmenopozal kadınlarda endometriumu koruyan progestin ile birlikte verilmesi önerilmiştir. Konjuge östrojen kullanımı ile ilgili yapılan çoğu çalışmada meme kanseri riskinin progestin+östrojen kullananlarda da yalnız östrojen kullananlar kadar yüksek olduğu görülmüştür(17). Verilen progestinin endometriumun aksine meme dokusunu östrojenin yan etkilerinden korumadığı, hatta östrojenin proliferatif etkilerini güçlendirerek meme kanseri riskini önemli ölçüde artırdığı anlaşılmıştır. Ban ve Godellas çalışmalarında, oral hormonal menopoz tedavisi kullanımının meme kanseri riski üzerine olan etkisinin tedavinin süresi ile de ilişkili olduğunu belirtmiş ve 5 yıllık kullanımının %15, 10 yıllık kullanımın ise %34 oranında meme kanseri riskini artırdığını vurgulamıştır(18).

Oral kontraseptiflerin kullanım doz miktarı zaman içinde değişim göstermiştir. Günümüzde oral kontraseptiflerle alınan östrojen ve progesteron dozu 1960'lara göre çok daha azdır. Bin dokuz yüz doksan ikide kurulan The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer'in yaptığı bir analizde oral kontraseptif kullanımının meme kanseri riskini çok az artırabildiği (RR: 1.7), bu artışın kullanımdan sonraki ilk 4 yıl içinde belirgin olup, sonrasında azaldığı ve 10 yıl sonra kullanmayanlarla aralarında bir fark olmadığı gösterilmiştir(19).

2.8.Diyet

Diyet ve özellikle yağlı diyet uzun zamandır ülkeler arasındaki meme kanseri oranlarında görülen farklılıkların nedenleri arasında düşünülmüştür(20). Uluslararası kıyaslamalarda ülkelerin yağ alım oranları ile meme kanseri arasında güçlü bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Fakat, prospektif epidemiyolojik çalışmalarda özellikle postmenapozal dönemdeki yağ alımı azaltılması ve meme kanseri arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır. Gözlemsel çalışmalardaki hata payı düşünülerek, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir(21).

Vitamin A, E, C ve selenyumun antioksidan özellikleriyle meme kanser riskini azalttığı düşünülmektedir(22).

Vitamin D bir steroid hormondur. İn vitro sistemlerde, hücre diferansiyasyonunu artırma ve proliferasyonunu azaltma etkileri bilinmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak düşük seviyelerdeki 1.25 (OH) D-vitamin düzeylerinin artmış meme kanseri riski ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Janowsky E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 157 meme kanseri vakasının kontrol grubuna göre daha düşük 1.25 (OH) D-vitamin düzeylerine sahip olduğu görülmüş olup, bu ilişkinin özellikle ER (östrojen reseptör)/ PR(progesteron reseptör) pozitif ve 55 yaş üstü kadınlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir(23).

2.9.Alkol ve sigara

Alkolün östrojen seviyelerini artırdığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının dahil edildiği bir meta-analizde, hiç alkol tüketmeyen kadınlarla karşılaştırıldığında, her gün 35-44 g alkol tüketen kadınların %32, her gün en az 45 g alkol tüketen kadınların ise %46'lık bir risk artışıyla karşı karşıya oldukları bildirilmiştir(24).

Sigara kullanımı ve meme kanseri arasındaki ilişki ise belirsizliğini korumaktadır (18). Ancak sigara maruziyeti, özellikle yavaş asetilasyon N-asetil transferaz 2 genotipli premenopozal meme kanseri riskinde ılımlı bir artış ile ilişkilendirilmektedir(25). Özellikle sigara kullanımının süresi ve sıklığındaki artışla güçlü bir korelasyon gösterdiği yeni çalışmalarla kanıtlanmıştır(26).

2.10.Diğer faktörler

Fiziksel aktivitede artış premenapozal kadınlarda meme kanseri riskini azaltmasıyla ilişkilidir(27). Düzenli egzersiz yapmanın anovulasyonu engellediği ve böylelikle meme kanseri riskinde azalmaya yol açabileceği üzerinde durulmaktadır.

Sosyo-ekonomik düzey meme kanserinde bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip ülkelerde bu risk artışı 2 kat ile ifade edilmektedir. Bu risk tek başına sosyo-ekonomik düzeye bağlanmayıp reproduktif alışkanlıkların bir sonucu olarak görülmüştür(28).

3. Meme Kanserin Moleküler Sınıflandırması

Meme kanseri genetik, epigenetik ve transkriptomik değişiklikler nedeniyle farklı histolojik ve biyolojik özelliklere sahip, klinik süreçleri farklı, tedavilere verdikleri cevapları farklı olan heterojen bir hastalıktır. Bu heterojenite hastalığın kişisellik göstermesinin ve hastalığın prognozundaki değişikliklerin ana sebebidir.

Günümüzde invaziv meme kanserleri histopatolojik olarak özel olmayan duktal karsinom ve özel subtipler olarak sınıflandırılmaktadır. Özel subtipler tüm meme kanserlerinin % 20-25 'inden sorumlu olup en yaygın tipleri lobuler, müsinöz, tübüler ve papiller meme kanserleridir. Özel olmayan invaziv duktal karsinomlar ise meme kanserlerinin geri kalan yaklaşık %60-75'inden sorumludur(29, 30).

WHO (World Health Organization) tümör sınıflamasına göre meme kanserinin 20 major tip ve 18 minor subtipi olmak üzere bir çok varyantının mevcut olduğu bilinmektedir(29).

Uzun yıllar boyunca klasik meme kanseri sınıflandırma sistemleri, yalnızca meme kanserlerinin histolojik görünümüne dayanmıştır. Oysaki meme kanserlerinin klinik olarak anlamlı alt gruplara sınıflandırılması; histolojik derecesi, lenf nodu metastazı varlığı ve prognostik, klinikopatolojik parametrelere dayanmaktadır. Ayrıca Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu ve İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) durumunun değerlendirilmesi gibi öngörücü biyobelirteçlerin klinik olarak yararlı olduğu

kanıtlanmıştır(31). Bu nedenle histolojik sınıflandırma, meme kanserlerinin biyolojik heterojenitesini tam olarak yansıtmamaktadır(74).

Gen ekspresyon profili gibi moleküler yöntemlerin gelişmesiyle yeni bir sınıflama olan ‘‘Moleküler sınıflama’’ ya geçilmiş olup, hedefe yönelik tedavi ve bireyselleştirilmiş tedavinin önü açılmıştır(32). İki binli yıllarda başlayan moleküler sınıflama çalışmalarında 500’den fazla intrinsik gen ekspresyonu tanımlaması yapılmıştır. Fakat bu sınıflandırmalarda yapılacak küçük değişikliklerin subgrupların hiyerarşik kümelenmesinde oldukça farklı sonuçlar doğurabileceği gözlenmiştir. Bu sebeple subgruplandırma yapılırken yalnızca ER(östrojen reseptörü) ve HER-2(insan epidermal büyüme faktörü 2) fenotipleri ile ilişkili genlerle üç temel subtipin tanımlanmasının mümkün olduğu gösterilmiştir(33). Tanımlanan subtipler ER-/HER2- (bazal benzeri), HER2+, ER+/HER2- (luminal A ve B) dir. Bu yaklaşım günümüz sınıflandırmasının temelini oluşturmaktadır. Bugün için geçerli moleküler sınıflama ile meme kanserleri, ilk olarak luminal A, luminal B, HER2, bazal benzeri (BBMK) ve normal meme benzeri meme kanseri olmak üzere beş gruba ayrılır(32). Bu sınıflandırma immünofenotipik sınıflandırmanın hormon reseptörlerine (HR) ve HER2 durumuna göre uygunluğunu göstermiştir.

ER, PR, HER2, Ki-67, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve bazal sitokeratinlerden (CK14 ve CK5/6 gibi) oluşan immünohistokimyasal (IHK) belirteçler ‘‘luminal’’, HER2 ve üçlü negatif tümörleri ayırt etmek için kullanılabilir(126). Yapılan çalışmalar ve meta analizler sonucu meme tümörlerinin %75’inin memenin normal luminal epitel hücrelerine benzeyen gen ekspresyonu ve ER aktivasyonu ile ilişkili diğer genler ile karakterize olduğu, yani çoğu tümörün luminal grupta olduğu anlaşılmıştır(34). Ancak, luminal gruptaki tümörlerin farklı davranış göstermesi, bu grubu da luminal A ve B olarak alt tiplerine ayırma gereksinimi doğurmuştur(31). Meme kanserleri içinde en yüksek prevalansa sahip luminal A grubu; proliferatif aktivitesi, mitoz oranı ve histolojik derecesi düşük, Her2 negatif tümörleri kapsar. Luminal A tümürlü hastaların prognozları çok iyi olup, metastazlar çoğu kez kemiklerle sınırlıdır. Luminal-B tümörler, luminal A’dan daha yüksek dereceli olma ve daha kötü prognoza sahip olma eğilimindedirler. ER ile ilişkili genlerin daha düşük ekspresyonunu gösterirler, ancak proliferasyonla ilgili genlerde daha yüksek ekspresyon ve HER2 ile ilgili genlerin luminal A

kanserlerinden daha değişken ekspresyonunu gösterirler. Luminal A ile B arasındaki sınır değeri immünhistokimyasal olarak nükleer Ki67 ekspresyonu açısından genellikle %20 olarak kabul edilir(85). Tümör hücrelerinin % 20'sinden azının nükleer Ki67 ekspresyonu göstermesi luminal A olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak, luminal A grubunun tek başına hormonal tedaviden yararlanma olasılığı yüksekken, luminal B tümörleri ek kemoterapi için adaydır.

Meme kanserlerinde HER2 geni, invaziv meme kanserlerinin% 15-20'sinde amplifiye edilir ve amplifikasyonu HER2 proteininin aşırı ekspresyonu ile yakından bağlantılıdır. Meme kanserinde HER2 durumunun belirlenmesi için; immünohistokimya, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve silver in situ hibridizasyon (SISH) dâhil kromojenik in situ hibridizasyon (CISH) standart yöntemler olarak kabul edilmektedir(75). HER2 amplifikasyonu, yüksek nüks ve mortalite oranı ile ilişkili kötü prognostik bir faktördür(77). En önemlisi, trastuzumab, lapatinib ve pertuzumab gibi HER2'yi hedefleyen ajanların tedavi yararları için yegâne öngördürücü belirteçtir. HER2 hedefli tedavi yalnızca HER2 pozitif meme kanserlerinde etkili olduğundan, HER2 durumunun hassas bir şekilde değerlendirilmesi, meme kanserinin tedavisi için önemli bir adımdır(75).

BBMK, bazal sitokeratinler dâhil olmak üzere normal meme bazal/miyoepitelyal hücrelerdeki genlerin ekspresyonu ile ilişkilidir(77). Ayrıca proliferasyonla ilgili genlerin aşırı ekspresyonunu gösterirler. Ancak ER, PR ve HER2 ile ilişkili gen ekspresyonundan yoksundurlar(78). Bazal tümörleri tanımlayacak belirteçler net olmamasına karşın, EGFR ve CK 5/6 kullanımının subgrup tanımlamada ve prognozu öngörmeye önemli olacağı düşünülmektedir(35). Histolojik olarak, BBMK genellikle yüksek derecelidir, yüksek proliferasyon indeksine sahiptir ve üçlü negatif fenotip gösterir. BBMK hastalarının prognozu kötüdür ve tanıdan sonraki 5 yıl içinde relapslar meydana gelebilir(74).

Normal benzeri meme kanseri, normal meme epiteline benzer genlerin ekspresyonu ile karakterizedir. Bununla birlikte, tartışmalı bir alt gruptur ve düşük malign hücre içerikli bir tümörün gerçek normal epitel hücre kontaminasyonu nedeniyle bir artefakt olabileceği görüşü kabul edilmiştir.

Meme kanserinde gen ekspresyon profiline göre majör moleküler subtipler tablo-2'de özetlenmiştir(36).

Tablo 2. Meme kanseri tiplerinin major moleküler subtipleri(36)

Gen ekspresyon paterni	Moleküler Subtip			
	Luminal A	Luminal B	Her2/neu	Bazal benzeri*
Gen ekspresyon paterni	Luminal (düşük moleküler ağırlıklı) sitokeratinlerin ekspresyonu ve hormon reseptörleri ve ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu	Luminal (düşük moleküler ağırlıklı) sitokeratinlerin ekspresyonu ve hormon reseptörleri ve ilişkili genlerin orta-düşük ekspresyonu	Her2/neu yüksek ekspresyonu, ER ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu	Bazal epitelyal genlerin ve bazal sitokeratinlerin yüksek ekspresyonu, ER ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu , Her2/neu düşük ekspresyonu
Klinik ve biyolojik özellikler	İnvaziv meme kanserlerinin ~%50 si, ER/PR pozitif, Her2/neu negatif	İnvaziv meme kanserlerinin ~%20 si, ER/PR pozitif, Her2/neu ekspresyonu değişken, luminal A'dan daha yüksek proliferasyon, luminal A'dan daha yüksek histolojik dereceli	İnvaziv meme kanserlerinin ~%15 i, ER/PR negatif, Her2/neu pozitif, yüksek proliferasyon, yaygın Tp53 mutasyonu, yüksek histolojik derece ve nodal pozitiflik oranı	İnvaziv meme kanserlerinin ~%15 i, çoğu ER/PR ve Her2/neu negatif (triple negatif), yüksek proliferasyon, yaygın Tp53 mutasyonu, BRCA1 disfonksiyonu
Histolojik korelasyon	Tübüler karsinom Kribriform karsinom Düşük dereceli invaziv duktal karsinom, NOS Klasik lobüler karsinom**	İnvaziv duktal karsinom, NOS Mikropapiller karsinom	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom, NOS	Yüksek dereceli invaziv duktal karsinom, NOS Metaplastik karsinom Meduller karsinom
Tedaviye cevap ve seyir	Endokrin tedaviye iyi cevap Kemoterapiye değişken cevap İyi prognoz	Endokrin tedaviye iyi cevap (tamoksifen ve aromataz inhibitörleri) Luminal A kadar iyi olmayabilir. Kemoterapiye değişken cevap Luminal A dan daha iyi Prognoz; Luminal A kadar iyi değil	Transtuzumaba (Herceptin) cevap Antrasiklin grubu kemoterapiye cevap Genellikle kötü prognoz	Endokrin tedaviye ve transtuzumaba (Herceptin) cevap yok Platin grubu kemoterapiye ve PARP inhibitörlerine duyarlı Genellikle kötü prognoz

* Bazal benzeri tümörlerin grubunda bazal tip (yüksek moleküler ağırlıklı) sitokeratin ekspresyon eden ve triple negatif fenotip gösteren, fakat düşük proliferasyonlu low-grade bir grup (adenoid kistik karsinom gibi) bulunmaktadır.

** Klasik lobüler karsinom genellikle lüminal A özellikleri gösterir, pleomorfik lobiler karsinom ise sıklıkla diğer moleküler subtiplerin özelliklerini gösterir.

Moleküler subgruplandırma çalışmalarının çoğu özel olmayan tipte duktal karsinomlar üzerinde yapılmıştır. Meme kanserinin histopatolojik özel tipleri %25'ini oluşturur ve özel olmayan tipte duktal karsinoma göre daha iyi prognozludurlar. Yapılan moleküler çalışmalar özel tip meme kanserlerinin daha homojen olduğunu göstermektedir. Bazı özel tipler, hem gelişim paterinini hem de prognozunu açıklayan spesifik genetik değişikliklerle birliktedir(37). Weigelt ve ark. yaptığı bir gen ekspresyon profillemesi çalışmasında, 11 farklı özel tipi içeren (lobüler

ve apokrin özel tip dışında) 113 meme tümöründen her bir özel subtipin yalnızca bir moleküler subtip (luminal, HER2, normal meme benzeri ve bazal) dahil olduğunu kanıtlamışlardır(38). Meme kanseri özel tiplerinin histolojik ve moleküler özellikleri Tablo-3’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Meme kanseri özel tiplerinin histolojik ve moleküler özellikleri

Moleküler subtip	Yaygın histolojik tipler	ER durumu (IHK ile)	HER2 durumu (ISH/IHK ile)	Ki-67 (IHK ile)	Özel IHK/ Moleküler özellikler
Luminal A	Klasik, Lobüler, Tübüler, Kribriform	+	-	Düşük	Lüminal CK+ E-cadherin +/-
Luminal B	Mikropapiller	+/-	-/+	Yüksek	Lüminal CK+ P53 mutasyon
Bazal benzeri	Medüller, Metaplastik, Adenoid, Kistik, Sekretuar	-	-	Yüksek	Bazal CK+ P53 mutasyon DNA onarım kaybı EGFR +/- mutasyonları
Mol. Apokrin	Apokrin, Pleomorfik lobuler	-	/+	Yüksek	Androjen reseptörü+
Claudin-low	Metaplastik	-	-	Yüksek	Kanser kök hücre benzeri, EMT benzeri, düşük E-cadherin seviyesi

En yaygın özel tip, tüm meme kanserleri içinde %5-15 oranına sahip invaziv lobüler karsinom (İLK) dur. Invaziv lobüler karsinom, invaziv duktal karsinoma (İDK) göre daha iyi prognoz göstermesine rağmen uzun dönemde benzer ya da daha kötü bir seyir gösterebilirler(40). Bu genellikle yavaş seyir göstermesine, geç tanınmasına, tanı anında uzak metastaz yapmış olmasına bağlanabilir. İnvaziv lobüler karsinom diğer özel tiplerin aksine birçok varyant içerir. Bu varyantlar solid, alveolar, pleomorfik, mikst duktal/lobüler, tübülolobüler, taşlı yüzük hücreli ve histiositik tip olarak sayılabilirler(41). Lobüler meme kanserlerinde lenfovasküler invazyon yoktur. Genellikle ER ve PR pozitifdir; HER2, p53, EGFR ve bazal sitokeratinleri ise nadiren eksprese ederler. Fakat İLK’yı moleküler sınıflama sistemine dahil etmek sahip olduğu heterojenite ve kompleks yapısı nedeniyle uygun bir yaklaşım olmayacaktır.

4. Meme Kanseri Evreleme

Meme kanserli hastalarda hastalığın evresi bireyselleştirilmiş tedavinin de temelini oluşturan temel prognostik göstergedir(41). Meme kanseri evrelemede

uluslararası TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM Evreleme Sistemi'nde tümörleri sınıflamak için kullanılan kriterler; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına yayılım (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) 1959 yılından bu yana aralıklı olarak evreleme sistemini güncellemektedir. Revizyonlar mümkün olduğunca, literatürdeki en yüksek düzeydeki kanıtlara dayandırılmaktadır. En son 2017 yılında evreleme sistemi revize edilerek 8. sürüm olarak yayımlanmıştır(42).

Meme karsinomu için bu evreleme sistemi hem invaziv karsinom hem de mikro invazyonlu veya mikro invazyonsuz duktal karsinoma in situ için geçerlidir. Tanının mikroskopik olarak doğrulanması zorunludur ve histolojik tipi ve karsinomun derecesi kaydedilmelidir. Tüm bölgeler için klinik evreleme, ameliyat veya neoadjuvan tedaviden önceki bilgiler kullanılarak belirlenir. Patolojik evreleme, ameliyat sırasında tanımlanan bilgileri içerir. Neoadjuvan sistemik tedaviyi takiben, tedavi sonrası patolojik evreleme de kaydedilir. Meme kanseri evrelemesinde önemli bir değişiklik, tümör (T), bölgesel lenf düğümleri (N) ve uzak metastaz (M) kategorileri anatomik bilgilerle birlikte evreleme için gerekli unsurlar olarak tümör derecesi, HER2, ER, PR ve genomik tetkiklerin eklenmesidir. Bir diğer önemli değişiklik, "in situ lobüler karsinom" veya "lobüler neoplazi" olarak adlandırılan iyi huylu antitenin bu evreleme sistemine dâhil edilmemesidir(79).

4.1.Primer tümör (T)

T faktörü, tümör boyutu ile ilişkili olup patolojik ve klinik sınıflamalarda primer tümörün tanımlanmasında farklılık yoktur. Tümör boyutu ölçümü eğer fizik muayene ile yapıldıysa, sınıflamada ana gruplar (T1, T2 veya T3), mamografik veya patolojik olarak yapıldıysa T1'in alt grupları kullanılabilir. Tablo-4 'de TNM evrelemesinin T faktörü özetlenmiştir(43).

Tablo 4. TNM sınıflamasının T faktörü (43)

Tx	Primer tümör saptanamamaktadır
T0	Primer tümör yok
Tis Tis(DCIS) Tis (Paget)	Karsinoma in situ Duktal karsinoma in situ Meme başının kitlesiz Paget hastalığı (Paget hastalığına bağlı meme parankimindeki karsinomlar, parankimal hastalığın boyutuna ve özelliklerine göre kategorize edilir)
T1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az
T1mic	En büyük boyutu 0.1 cm veya daha az olan mikroinvazyon
T1a	En büyük boyutu 0.1 cm den büyük olan ancak 0.5 cm yi geçmeyen tümör
T1b	En büyük boyutu 0.5 cm den büyük olan ancak 1 cm yi geçmeyen tümör
T1c	En büyük boyutu 1 cm den büyük olan ancak 2 cm yi geçmeyen tümör
T2	En büyük boyutu 2 cm den büyük olan ancak 5 cm yi geçmeyen tümör
T3	En büyük boyutu 5 cm den büyük olan tümör
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b	Meme cildinde ödem (peau d'orange da dahil) veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri
T4c	T4a ve T4b birlikte
T4d	Enflamatuvar karsinom

4.2.Bölgesel lenf nodları (N)

N faktörü, bölgesel lenf nodu evrelemesi ile ilişkili olup klinik ve patolojik evreleme olarak 2'ye ayrılmaktadır. Tablo-5-6 da TNM evrelemesinin N faktörü klinik ve patolojik sınıflama olarak özetlenmiştir.

Tablo 5. TNM sınıflamasında N faktörü klinik sınıflama (43)

CNx	Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır (örn. daha önce çıkartılmış)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1 cN1mi	İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil) Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2-2.0 mm arası)
cN2	
cN2a cN2b	Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral level I,II aksiller lenf nodlarında metastaz Klinik olarak aksiller level I,II lenf nodu metastazı olmadan sadece klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz
cN3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı
cN3a cN3b cN3c	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz İpsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)ında ve aksiller lenf nod(lar)ında metastaz İpsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

Tablo 6. TNM sınıflamasında N faktörü patolojik sınıflama (43)*

PNx	Bölgesel lenf nodları saptanamamakta (örn. patolojik inceleme için daha önce çıkartılmış veya çıkartılmamış)
pN0	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri(ITH) için ek inceleme yok
pN0(i+) pN0(mol+)	Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif IHK, 0.2 mm den geniş IHK kümesi yok Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)**
pN1	Mikrometastaz, 1-3 arası aksiller lenf nodlarında, ve/veya internal mamaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil***
pN1mi pN1a pN1b pN1c	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2-2.0 mm arası) 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2.0 mm den geniş İpsilateral internal mamaryal sentinel lenf nodu metastazı, ITH hariç pN1a ve pN1b birlikte
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz, veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin**** metastaz
pN2a pN2b	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm den büyük en az bir tümör odağı) Aksiller lenf nodu metastazı yokken, internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin**** metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda, veya infraklaviküler(level III aksiller) lenf nodlarında, veya 1-3 aksiller(level I,II) lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin**** ipsilateral internal mamaryal lenf nodlarında metastaz; veya klinik olarak negatif internal mamaryal lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan mikro veya makrometastazla birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3a pN3b pN3c	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm den büyük en az bir tümör odağı), veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz cN2b ile birlikte pN1a veya pN2a (internal mamaryal lenf nodu pozitifliği); veya pN1b ile birlikte pN2a İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Not: H&E boyası ile elde edilebilen ancak sıklıkla sadece immünohistokimyasal(IHK) veya moleküler metodlarla saptanan, 0.2 mm den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya 200'den daha az hücre içeren küçük hücre kümeleri 'izole tümör hücreleri(ITH)' olarak tanımlanır.

* Sınıflama sentinel lenf nodu diseksiyonu uygulanan veya uygulanmayan aksiller lenf nodu diseksiyonuna göre yapılır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmayan sentinel lenf nodu diseksiyonuna dayalı yapılan sınıflama, sentinel nod için (sn) ile belirtilir, örn : pN0(i+)(sn)

** Reverse transkriptaz/polimeraz zincir reaksiyonu

*** Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamayan metastazlarda 'klinik olarak belirgin olmayan' terimi kullanılır.

****Görüntüleme metodlar (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanan metastazlarda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır.

4.3.Uzak metastaz (M)

Uzak metastaz sınıflaması tablo-7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. TNM sınıflamasının M faktörü (43)

M0	Klinik veya radyografik uzak metastaz yok
cM0(i+)	Metastaz bulguları olmayan bir hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan nodal dokularda 0.2 mm den küçük moleküler veya mikroskopik olarak algılanan tümör hücrelerinin birikmesi
M1	Klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve / veya histolojik olarak 0,2 mm'den daha büyük olduğu kanıtlanmış uzak metastazlar

4.4. Anatomik ve prognostik evre grupları

Üç adet evreleme tablosu vardır: Anatomik Evre Grubu tablosu, Klinik Prognostik Evre Grubu tablosu ve Patolojik Prognostik Evre Grubu tablosu. Anatomik Evre Grubu tablosu yalnızca tümör derecelendirme ve/veya HER2, ER ve PR için testlerin rutin olarak mevcut olmadığı dünya bölgelerinde kullanılmalıdır(79).

4.4.1. Anatomik evre grubu

Tablo-8’de anatomik evre grubu özetlenmiştir(79).

Tablo 8. TNM sınıflamasına göre meme kanserinde anatomik evreleme grubu (79)

ANATOMİK EVRELEME			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1*	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

NOTLAR

1. T1, T1mi'yi içerir.
2. Nodal mikrometastazlı (N1mi) T0 ve T1 tümörleri Evre IB olarak evrelendirilir.
3. Nodal mikrometastazlı (N1mi) T2, T3 ve T4 tümörleri N1 kategorisi kullanılarak evrelendirilir.
4. M0, M0 (+)'yi içerir.
5. pM0 tanımı geçerli değildir; M0 klinik bir ifadedir.
6. Bir hasta neoadjuvan sistemik tedaviden önce M1 hastalığı ile başvurursa, evre Evre IV'tür ve neoadjuvan tedaviye yanıtına bakılmaksızın Evre IV olarak kalır.
7. Ameliyat sonrası görüntüleme çalışmaları uzak metastazların varlığını ortaya çıkarırsa, çalışmaların hastalığın ilerlemesinin yokluğunda tanıdan sonraki 4 ay içinde yapılması ve hastanın neoadjuvan tedavi almaması koşuluyla, evreyi değiştirilebilir.
8. Neoadjuvan tedaviyi izleyen evreleme, T ve N sınıflandırmasına “yc” veya “yp” ön eki ile gösterilir. Neoadjuvan tedaviye tam bir patolojik yanıt (pCR) varsa, örneğin ypT0ypN0eM0 gibi atanmış bir anatomik evre grubu yoktur.

4.4.2. Klinik prognostik evre grubu

Klinik Prognostik Evre, meme kanseri olan tüm hastalara uygulanır. Hastanın öyküsüne, fizik muayeneye, yapılan herhangi bir görüntülemeye ve ilgili biyopsilere dayalı olarak klinik olarak tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) bilgileri kullanılır. Genomik profil bilgileri Klinik Prognostik Evreye dahil edilmemiştir. Klinik prognostik evrelemede N1mi kategorizasyonu, tüm lenf nodlarının değerlendirilmesini gerektirdiğinden ve bir FNA veya trucut biyopsisine dayalı olarak tanımlanamayacağından, N1mi yalnızca klinik evreleme primer kanserin rezeksiyonu yapılmadığında rezeke edilen bir lenf noduna dayandığında Klinik Prognostik Evreleme’de kullanılabilir (örneğin; neoadjuvan kemoterapi veya endokrin tedavi almadan önce sentinel lenf nodu biyopsisinin yapıldığı durum gibi). Primer tümöre dair kanıtı olmayan (ör. T0 N1, vb.) veya duktal karsinoma in situ (ör. Tis N1, vb.) bulunmayan lenf nodu tutulumu olan vakalar için derece, HER2, ER ve PR bilgileri için lenf nodundaki tümör kullanılmalıdır(79).

4.4.3. Patolojik prognostik evre grubu

Patolojik Prognostik Evre, ilk tedavi olarak ameliyatla tedavi edilen meme kanseri hastaları için geçerlidir. Klinik evreleme için kullanılan tüm bilgileri, ameliyatta bulguları ve cerrahi rezeksiyondan elde edilen patolojik bulguları içerir. Patolojik Prognostik Evre, cerrahi rezeksiyondan (neoadjuvan tedavi) önce sistemik veya radyasyon ile tedavi edilen hastalar için geçerli değildir. Patolojik prognostik evre grubunda primer tümöre dair kanıtı olmayan (ör. T0 N1, vb.) veya duktal karsinoma in situ (ör. Tis N1, vb.) bulunmayan lenf nodu tutulumu olan vakalar için derece, HER2, ER ve PR bilgileri için lenf nodundaki tümör kullanılmalıdır(79).

Metastatik olmayan meme kanseri iki grupta değerlendirilir:

- Erken evre – Evre I, IIA ve IIB’ nin T2N1M0 alt sınıfını içerir.
- Lokal ileri evre – Evre IIB’ nin T3N0M0 alt sınıfını ve evre III hastaları içerir.

5. Meme Kanserinde Tarama ve Erken Tanı

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup tarama programları ile meme kanserinden ölümlerde %25–30 oranında azalma sağlamaktadır. Bu nedenle meme kanseri prevalansı yüksek olan toplumların sağlık stratejilerinde “risk analizi ve önleme” son yıllarda daha fazla yer almaktadır(44). Kendi kendine meme muayenesi (KKMM), mamografi (MMG), ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), genetik testler taramada kullanılan yöntemlerdir(47). Toplumla yönelik taramada, çok uzun yıllardır uygulanan en etkili yöntem mamografidir. Mamografi, memenin yüksek çözünürlüklü görüntülerini elde etmek için düşük enerjili X-ışınlarını kullanan etkili bir tarama yöntemidir. Tüm test süreci sadece 20 dakika sürer ve herhangi bir kontrast madde gerektirmez(5). Kırk yaş ve üzerindeki kadınların her yıl mamografi çektirmeleri ve sağlıklı oldukları sürece de bunu sürdürmeleri önerilmektedir. Mamografik taramanın kaç yaşında başlayacağı, biteceği ve tarama aralıklarının ne olacağı ülkelerin sağlık politikaları ile değişiklik gösterir. Mamografik tarama ile tespit edilen meme kanserleri ezici çoğunlukta erken evrededir ve prognozları çok daha iyidir. Ülkemizde kadınlarda meme kanseri tarama programı kapsamında; ayda bir kendi kendine meme muayenesi yapması için danışmanlığın verilmesi, yılda bir klinik meme muayenesi, 40-69 yaş arası kadınlara 2 yılda bir mamografi çekimi yapılmaktadır(80).

Kendi kendine meme muayenesi bir tarama yöntemi olarak yeterli değildir, ancak kanserin erken aşamada tespit edilmesine yardımcı olan önemli bir unsurdur. Genellikle kullanışlı olan ve herhangi bir teknik eğitim gerektirmeyen, ev ortamında gerçekleştirilebilen ucuz bir yöntemdir. KKMM, kadının meme yapısını öğrenmesini sağlayarak daha sonra memedeki tipik olmayan lezyonları tespit etmesine yardımcı olur. Yirmi yaşın üzerindeki her kadın tercihen menstrüasyonun sona ermesinden sonraki ilk gün olmak üzere ayda bir KKMM yapmalıdır. Menopoza giren kadınlar ise ayda bir, tercihen her ay aynı gün memelerini muayene etmelidir(47).

Taramada mamografiye ilave olarak ultrason görüntülemesi özellikle dens memeli kadınlarda meme kanseri saptama oranını artırmıştır. Bu hususta yapılan çok merkezli [American College of Radiology Imaging Network National Breast Ultrasound Trial (ACRIN 6666)] çalışmasının sonuçları önemlidir(50). Çalışmada

taramaya ultrasonun eklenmesinin özellikle yüksek riskli popülasyonda meme kanseri yakalama oranında artışa yol açtığı fakat yalancı pozitiflik oranlarını da artırdığı gözlemlenmiştir. Bu sebeple henüz rutin tarama olarak önerilmemektedir.

Yüksek riskli hasta grubunda özellikle mamografi etkinliğinin düşük olduğu 40 yaş ve altında, manyetik rezonans (MRG) görüntülemenin meme kanseri saptama oranına katkısı oldukça önemlidir. Bu konudaki en kapsamlı rehber 2007 yılında Amerikan Kanser Derneği tarafından yayınlanmıştır. Avrupa, Amerika ve Kanada’da yapılan 6 ayrı çalışmada yüksek riskli hasta gruplarında MRG sensitivitesi %71-100 arasında bulunurken, mamografinin sensitivitesi %16-40 arasında bulunmuştur(51). Fakat MRG’ın pahalı bir tetkik olması, her merkezde bulunamaması, değerlendirecek yeterli uzmanın olmaması nedeniyle sadece yüksek riskli hasta grubunda önerilmektedir.

Hastalar sahip oldukları risk faktörlerine göre katagorize edilerek yeni tarama protokolleri geliştirilmiş ve bu yöntemle daha fazla hastayı erken evrede yakalama ihtimalini artırmak hedeflenmiştir. Oluşturdukları risk seviyelerine göre tüm bu etmenler 3 ana grupta toplanmıştır.(Tablo 9)(44):

1. rölatif riski 1.5’in altında olanlar (ortalama/düşük risk),
2. rölatif riski 1.5 ile 5 arasında olanlar (artmış/yüksek risk),
3. rölatif riski 5’in üzerinde olanlar (çok yüksek risk)

Tablo 9. Risk seviyelerine göre meme kanseri risk faktörleri (44)

Çok yüksek risk	Yüksek/artmış risk	Düşük/orta risk	Risk yok	Belirsiz
BRCA1/2 mutasyonu	İleri yaş	Erken menarş	Küretaj	Oral kontraseptif
LKIS ^a	Diğer memede meme kanseri ^e	Geç menapoz	Düşük yapma	Diyet
Multifokal		HRT ^g	Sigara	
ADH ^b /ALH ^c	Yakın akrabada meme kanseri ^f	Geç doğum yapma ^h	Elektromanyetik	
İyonize radyasyon ^d	Yoğun meme dokusu	Nulliparite	Kimyasal madde	
	Tek odakta ADH/ALH	Emzirmeme		
		Alkol		
		Sedanter yaşam		
		Obezite		
		Şiddetli epitelyal hiperplazi		
		papillom		

a:Lobüler karsinoma in situ, b:Atipik duktal hiperplazi, c:Atipik lobüler hiperplazi, d:Göğüs boşluğuna yönelik, e:invaziv kanser veya duktal karsinoma in situ, f:Hereditör meme kanseri özellikleri taşıyan 1. dereceden aile ferdinin olması riski bir üst seviyeye çıkarır. g:Hormonal tedavi, h:35 yaş sonrası

Genel olarak ailesel (herediter) meme kanserini işaret eden etkenlere sahip kişilerde daha çok genetik mutasyonun varlığını gösterecek analizlerin kullanılması tavsiye edilmektedir(Tablo 10)(44).

Tablo 10. *Hereditör meme kanseri öyküsü için gösterge durumlar*

- Herhangi bir akrabada BRCA 1 veya 2 gen mutasyonu olması
- 40 yaş altı en az bir adet birinci derecede akrabada meme kanseri görülmesi
- Derecesi ve yaşı ne olursa olsun aynı akrabada hem meme hem over kanserinin görülmesi
- Yaşı ne olursa olsun birinci derecede akrabada senkron bilateral meme kanseri görülmesi
- Derecesi ve yaşı ne olursa olsun erkek akrabada meme kanseri görülmesi

Bu kriterleri karşılayan bireylerde yapılan analiz sonucunda BRCA1/2 mutasyonu saptanmış hereditör meme-over sendromlu (HBOC) hastalarda tarama ve takip protokolleri Tablo-11 de verilmiştir(45).

Tablo 11. *HBOC hastalarının meme kanseri açısından takibi(45)*

Eğitim	Hastaya kendi kendine meme muayenesi öğretilmelidir. BRCA mutasyonları ile ilişkili hastalıklar anlatılmalıdır (pankreas ca, prostat ca, melanoma, fanconi anemisi taşıyıcılığı vb.). Genetik danışmanlık hizmeti sağlanmalıdır.
KADIN Hastanın kendisini muayene etmesi Klinik meme muayenesi Mamografi ve MRG	18 yaşından sonra ayda 1 kez 25 yaşından sonra yılda 2 kez 25 yaşından ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinin tanı yaşından başlayarak yıllık
ERKEK Hastanın kendisini muayene etmesi Mamografi	Yılda 2 kez İlk başvuruda yapılmalıdır. İlk mamografide parankimal/ glandular densite varsa yılda 1 kez Jinekomasti varsa yılda 1 kez

Non-hereditör meme kanseri riskinin yüksek olduğu düşünülen kişilerde risk hesaplamasında günümüzde belli başlı iki model kullanılmaktadır: Gail ve Claus modelleri. Bu modeller hereditör meme kanseri riskini işaret eden etkenleri (ailede kuvvetli kanser öyküsü) olmayan kişilerde kullanılan testlerdir(44). Bu modellerde ilk adet yaşı, ilk doğumun yapıldığı yaş, meme kanseri öyküsü bulunan birinci veya ikinci derece yakın akrabanın varlığı, atipik hiperplazi varlığı gibi parametreleri kullanarak hastanın ilk 5 yıldaki ve 90 yaşına kadarki kümülatif invaziv meme kanseri riski hesaplanır(46).

Bugün dünyada meme kanseri taraması için yapılan çalışmaların tümü ortalama riske sahip kadınlar için yapılmış topluma yönelik projelerdir. Bu nedenle bu çalışmalarda elde edilen sonuçların ortalama toplum için geçerli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte ailesinde 1. derece yakınında meme kanseri öyküsü bulunan hastalarda meme kanserinin tanımlanmasından 10 yıl öncesinde taramaya başlanması önerilmektedir (48). Yüksek risk taşıyan meme lezyonlarına (LKIS, ADH, ALH, şiddetli epitelyal hiperplazi) sahip kadınların ise lezyonun tanımlanmasını takiben yıllık kontrole girmesi tavsiye edilmektedir(49).

6.Meme Kanseri Tanı Yöntemleri

6.1. Görüntüleme Testleri

6.1.1. Mamografi

Mamografi tarama için kullanıldığı gibi tanısal amaçla da kullanılır. Mamografide meme lezyonlarının doğru ve standart bir şekilde tanımlanması, malign patoloji olasılığının belirlenmesi ve klinisyene net bir mesaj verilmesi amacı ile ortak rapor dili olan BI-RADS sınıflaması geliştirilmiştir(Tablo 12)(52).

Tablo 12. BI-RADS sınıflaması

Kategori	Bulgular	Malignite olasılığı
0	İlave görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç var	
1	Normal görüntüleme bulguları	
2	Benign bulgular	
3	Olası benign bulgular	<%2
4	Şüpheli bulgular	
4A	Hafif derecede şüpheli	%2-10
4B	Orta derecede şüpheli	%10-50
4C	Yüksek derecede şüpheli	%50-95
5	Yüksek olasılıkla malignite düşündüren bulgular	%95
6	Biyopsi ile kanıtlanmış malign lezyon	

6.1.2. Meme Ultrasonografisi (US)

US, rutin tarama için uygun bir yöntem olmayıp günümüzde mamografi ile birlikte kullanılacak iyi bir yöntem haline gelmiştir. Mamografideki lezyonun solid/kistik ayrımının yapılmasında ya da görüntü alanına girmeyen lezyonlarda, 30

yaş altı kadınlarda, gebelik ve laktasyon dönemindeki hastalarda ilk tanı yöntemi olarak kabul edilir.

Ayrıca palpe edilemeyen lezyonlarda ince iğne aspirasyonu, kor biyopsi, tel ile işaretleme, kist aspirasyonu gibi girişimsel işlemlerde yardımcı yöntemdir.

6.1.3. MRG (manyetik rezonans görüntüleme)

Meme MRG; meme implantlarının değerlendirilmesinde, mamografik ve ultrasonografik olarak belirsiz lezyonların değerlendirilmesinde, meme kanseri için yüksek riskli hastaların taranmasında, meme koruyucu cerrahi uygulanacak hastalarda çok odaklı tümörlerin tesbiti ve rekonstrüksiyonunda, lokal ileri tümörlü hastada cerrahi öncesi neoadjuvan tedaviye yanıtın incelenmesinde, biyopsi ile kanıtlanmış meme kanserinin lokal yayılımının saptanmasında kullanılır.

6.1.4. Duktografi (galaktografi)

Meme başı akıntısının sebebinin belirlenmesinde bazen yardımcı olmaktadır. Özel bir röntgen tetkiki olup, meme duktusuna bir kanül yerleştirilir. Kanalın görülmesini sağlayan bir kontrast madde enjekte edilir. Kanalın içinde bir kitle varsa görüntülenebilir. Akıntı varsa, sıvı alınarak histolojik inceleme yapılabilir.

6.2. Biyopsi Testleri

Memede görülen hem benign lezyonların ve hem de kanserlerin büyük çoğunluğu kendini kitle olarak gösterir. Memede oluşan lezyonların özellikle meme kanserlerinin kesin tanısı biyopsi ile konur(53).

6.2.1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

Kolay ve ucuz bir yöntemdir. Deneyimli ellerde yanlış pozitiflik oranı %2'dir. Bu değer frozen section incelemesine çok yakındır. Ancak kendi içinde sınırlılıkları da vardır. İster sterotaktik isterse US eşliğinde olsun ince iğne aspirasyonu ile yetersiz ve uygun olmayan materyal elde etme oranı %40 dolayındadır. Uygunsuz sitolojik materyalin ana sebebi invazif komponenti olan ya da olmayan mikrokalsifikasyon/DKİS'dur. Gerçekten de DKİS olgularının yaklaşık %17'si sitolojide kaybolmaktadır. İnce iğne aspirasyonunda atipiye ait sitolojik

bulguların varlığında eksizyon gereklidir. Bu olguların %61'inde malignite saptanmıştır.

6.2.2. Kalın iğne biyopsisi (Kor biyopsi, Tru-Cut)

Lezyonların benign ya da malign olarak kesin tanısının konulmasını, invaziv ve noninvaziv kanser ayrımını sağlar. Tümör evresini belirler.

Pozitif ve negatif prediktif değerleri ile duyarlılık ve özgüllük oranlarının karşılaştırıldığı yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hem İİAB (% 74,4) hem de kor biyopsinin (% 80,7) yüksek duyarlılık ve özgüllüklere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Kor biyopsinin avantajı ise histolojik değerlendirme için korunmuş mikroskobik mimariye sahip doku alma imkanı sunması ve çoğu durumda doğru ve kesin bir tanıya ulaşmayı sağlamasıdır(54).

Kor biyopsi cerrahi biyopsiye alternatif kabul edilir. Ancak kor biyopsi sonucu atipik duktal hiperplazi, atipik lobuler hiperplazi, lobuler karsinoma in situ, yüksek derece kuşkulu papiller lezyon, sklerozan adenozis gibi histopatolojik sonuçlar şeklinde geldiğinde tanı eksikliği olabileceği için cerrahi açık biyopsi ile lezyonun tamamının çıkarılarak incelenmesi gerekir.

6.2.3. Cerrahi biyopsi

Eksizyonel biyopside amaç, saptanan şüpheli lezyonun tümünü çıkarmaktır. Asıl amaç; kitleye histopatolojik tanı koyduracak materyalin elde edilmesi olmasına rağmen ikincil amaç kitlenin tamamen çıkartılarak cerrahi tedavinin sağlanmasıdır.

İnsizyonel biyopsi ise kitleden cerrahi olarak bir parça alınması şeklinde yapılır. Günümüzde çok fazla tercih edilen bir biyopsi yöntemi değildir.

6.2.4. Telle işaretleme ile biyopsi

Asemptomatik kadınlara yönelik yapılan mamografik tarama programlarının yaygınlaşmasının bir sonucu olarak klinik olarak palpe edilemeyen şüpheli meme lezyonları ile daha sık karşılaşılmaktadır. Bu lezyonların yaklaşık % 15-20'si maligndir. Bu okült lezyonların çıkarılmasından önce, doğru bir lokalizasyon prosedürü uygulanmalıdır. Tel kılavuzlu lokalizasyon (WGL) şu anda palpe edilemeyen meme lezyonları için en sık kullanılan lokalizasyon yöntemidir(55). Bu

yöntem hastaların %21'inde hem tanısal hem de terapötiktir. Postoperatif skar ya da deformite minimumdur. Ancak büyük memede derin yerleşimli lezyonlar, doğru tanı ve temiz cerrahi sınır amacı ile yapılan tekrarlayan biyopsiler, kötü kozmetik sonuç, telin yer değiştirmesi ve plevral alana penetrasyon sonucu gelişen pnömotoraks tekniğin bazı dezavantajlarıdır.

6.2.5. ROLL (*Radionuclide Guide Occult Lesion Localization*)

Okült lezyonlara yönelik uygulanan radyografik lokalizasyon prosedürü olup güvenilir, basit ve %90-99 doğru lokalizasyon sağlanan bir yöntemdir(56). Lezyonun tam olarak çıkarılmasına izin verir. Temiz cerrahi sınır elde edilmesi oranı yüksek, kozmetik sonuçlar mükemmeldir. Radyoaktivitenin küçük miktarlarda olması nedeni ile hem hasta hem de hekim için emniyetlidir. Telle işaretlemeye göre rahatsızlık ve komplikasyonlar daha azdır. Ayrıca aynı seansta radyoaktivite izlenerek sentinal lenf nodülü biyopsisi de yapılabilir.

7. Meme Kanserinde Tedavi

7.1. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi

7.1.1. Lokal tedavi

Erken evre meme kanseri hastalarında genel yaklaşım, öncelikle RT eşlik etsin veya etmesin, meme ve bölgesel lenf nodu cerrahisi (mastektomi ve lumpatektomi) uygulaması ile tümörün tamamen çıkarılmasıdır. Böylece nüks ve metastazın önlenmesi hedeflenir. Modifiye radikal mastektomi, erken evre invaziv meme kanserleri için standart alışıl gelmiş cerrahi yöntem olmuştur. Bununla birlikte, meme koruyucu cerrahi son zamanlarda daha çok tercih edilmektedir. Bu yöntem, radikal mastektomiye göre estetik açıdan hasta için daha kabul edilebilir sonuçlar sağlar. Meme koruyucu cerrahiyi takiben radyasyon tedavisi, lokal rekürrensi azaltır ve kansere özgü sağkalım oranlarını mastektomiye eşdeğer oranlara yükseltir(57). Meme koruyucu cerrahi, erken evre meme kanseri olan kadınlarda en yüksek başarı oranına sahiptir, ancak yüksek lokal nüks riski taşıyan kadınlar için yapılması önerilmemektedir. Erken evre meme kanseri olan kadınlar, radyasyon

tedavisinin kontrendikasyonları veya kişisel tercihleri nedeniyle mastektomiye tercih edebilir.

Aksiller lenf düğümlerinin (ALN'ler) durumu, radyasyon tedavisi ve adjuvan sistemik tedavi ihtiyacını belirler. Ameliyat sırasında ALN diseksiyonu 1990'lara kadar standart olarak uygulanırdı. Ancak sıklıkla etkilenen kolda ağrı, uyuşma, şişme ve hareketliliğin azalmasına neden oldu. Klinik olarak lenf nodu tutulumu saptanmayan hastalarda yapılan intraoperatif sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi, gereksiz ALN diseksiyonu ihtiyacını ortadan kaldırır. SLN biyopsisinin duyarlılığı % 95-100, yanlış negatif oranı % 5,5 ve negatif prediktif değeri % 98'dir.(57).

Cerrahi lokal tedavinin ardından, tümör boyutu, derecesi, dahil olan lenf nodu sayısı, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörleri ve human epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER2) ifadesi gibi primer tümör özelliklerine göre adjuvan sistemik tedavi önerilebilir. Bununla birlikte, erken evre meme kanserli bazı hastalar (özellikle HER2-pozitif veya üçlü-negatif hastalığı olan hastalar) önce neoadjuvan tedavi, ardından cerrahi tedavi ile tedavi edilebilir.

7.1.2. Adjuvan tedavi: Sistemik tedavi endokrin terapi, kemoterapi ve biyolojik tedaviyi içeren medikal tedavidir. Adjuvan sistemik tedavinin kullanımı ile meme kanserindeki nüks ve ölüm oranında belirgin bir azalma meydana gelmiştir(58).

Adjuvan kemoterapinin başlanma kararı, tümör histolojisi, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörleri, tümör evresi ve derecesi, hasta yaşı ve lenfovasküler invazyon gibi yüksek risk özelliklerine göre alınır. Kemoterapi, lenf nodu metastazı olan veya tümör boyutu 1 cm'den büyük olan hastalar için standart uygulanması gereken terapi yöntemidir(60).

Tümör boyutu ER pozitif olanlarda <1 cm, diğerlerinde <0.5 cm olan vakaların çoğu, sadece endokrin tedavisi ile iyi bir prognoza sahiptir ve genellikle adjuvan kemoterapi gerektirmez. Genellikle kuvvetli ER ve PR pozitifliği olan, lenf nodu yayılımı olmayan, düşük proliferasyon ölçümlerine sahip HER2-negatif meme kanserleri, yalnızca endokrin tedavisi ile iyi bir prognoza sahiptir. Öte yandan ileri evrelerdeki hastaların çoğu yüksek nüks oranlarına sahiptir. Daha yüksek

proliferasyon ölçümleri ve daha düşük ER / PR ekspresyona sahip yüksek dereceli tümörler, endokrin tedavisine daha az duyarlı olup adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda sağlarlar. Bu sebeplerle adjuvan endokrin tedavisine kemoterapi eklenmesine ilişkin kararlar kişiselleştirilmelidir. HR pozitif, nod negatif meme kanseri olan hastalar için Oncotype DX genomik testi, kemoterapi yararının bir tahminini sağlar; Onkotip rekürrens skorları yüksek olan hastalarda (≥ 31) kemoterapi ile rekürrens riskinde büyük bir azalma bulunurken, düşük skorlara sahip olanlar kemoterapiden çok az fayda sağlar. Onkotip rekürrens skorları düşük, özellikle 11'den düşük skorlu hastalarda endokrin tedavisi tek başına yeterlidir. Bu hastalar, tek başına endokrin tedavisi ile 5 yıllık % 98 genel sağkalım ile mükemmel bir sonuca sahiptir. Orta riskli Onkotip rekürrens skorlarına(11 ila 25) sahip hastaların adjuvan tedavi verilmesi hakkında bir öneri için yeterli kanıt yoktur(81).

Bununla birlikte üçlü negatif hastalıkta, tümör boyutu >0.5 cm olan, lenf nodu metastazı olan (tümör boyutuna bakılmaksızın) hastalara adjuvan tedavi standart yaklaşımdır. Bu hastalara hormon reseptör negatifliği nedeniyle endokrin tedavi verilmez ve çalışmalar adjuvan kemoterapi verilmemesi halinde nüks oranlarında belirgin bir artışı vurgulamışlardır. Tümör boyutu <0.5 cm, lenf nodu metastazı olmayan ve proliferasyon indeksi düşük olan üçlü negatif tümörlerin prognozu genelde iyi olup adjuvan tedaviye ihtiyaç duymayabilirler.

Tümörlerin östrojen (ER) veya progesteron (PR) reseptörü pozitif veya negatif olmasına bakılmaksızın, benzer adjuvan kemoterapi rejimleri uygulanır ve sonrasında HER2 aşırı ekspresyonu olan hastalara HER2'ye yönelik tedavi eklenir.

NCCN tarafından güncellenen kılavuzda HER2 negatif hastalarda öncelikle 2 haftada bir veya haftalık paklitakselin takip ettiği doz yoğun AC rejimi, doksorubisin ve siklofosfamid; üçlü negatif meme kanserinde taksan, alkilleyici ve antrasiklin bazlı kemoterapi ile preoperatif tedaviden sonra rezidüel hastalık varsa kapazitabin önerilmektedir(82).

Çoğu çalışma, özellikle ERBB2'yi aşırı eksprese eden tümörleri olan kadınlarda, antrasiklinler veya taksanlarla tedavinin diğer kemoteraplilere kıyasla farkedilen bir yararı olduğunu göstermektedir. Özellikle erken evre meme kanserli premenopozal ve postmenopozal hastalar için taksan içeren bir rejim kullanıldığında

progresyonsuz ve genel sağkalımı artırdığı gösterilmiştir(60). Bu çalışmalarda da yola çıkılarak meme kanserinin tedavisinde genel yaklaşım, AC-T veya DAC olarak adlandırılan doksorubisin ve siklofosfamid (AC) ve takiben paklitaksel veya dosetakseli içeren taksan bazlı tedavidir. Kalp hastalığı öyküsü, ileri yaş, toraksa radyoterapi öyküsü, kemoterapinin endike olduğu düşük riskli hastalığı olan, antrasiklin bazlı tedavinin risklerini kabul etmek istemeyen hastalar için antrasiklin içermeyen rejimler uygun olabilir. Bu hastalar için dosetaksel ve siklofosfamid (TC) ile tedavi önerilmektedir. Öte yandan taksan bazlı kemoterapilerde periferik nöropati ve alerjik reaksiyon gelişmesi halinde siklofosfamid, metotreksat ve florourasil tedavileri alternatif olabilir.

Erken evre meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 20 ila 30'u ERBB2'yi aşırı ifade eder(60). Bu kanserler genellikle daha kötü prognoza sahiptir. Ancak HER2 hedefli ajanların bulunması bu kanserlerin prognozunda ciddi anlamda iyileşme sağlamıştır. Tek başına kemoterapi ve kemoterapi ile beraber HER2 reseptörüne yönelik insan kaynaklı bir monoklonal antikör olan trastuzumabın karşılaştırıldığı ilk randomize kontrollü çalışmalarda, nüks oranında yaklaşık % 50'lik bir azalma gösterildi(81). HER2 pozitif kanserli hastalarda kemoterapiye trastuzumab eklenmesi, nod pozitif ya da tümör çapı 1cm'den büyük ve lenf nodu metastazı negatif meme kanserli kadınlarda önerilmektedir. NCCN tarafından güncellenen kılavuzda HER2 pozitif hastalarda öncelikle AC rejimini takiben paklitaksel ile birlikte trastuzumab tedavisi, AC rejimini takiben paklitaksel ile birlikte trastuzumab ve pertuzumab tedavisi, dosetaksel-karboplatin-trastuzumab rejimi, dosetaksel-karboplatin-trastuzumab-pertuzumab rejimi, düşük riskli hastalarda paklitaksel-trastuzumab rejimi önerilmektedir(82). Trastuzumab ve antrasiklin kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır, çünkü iki yıllık tedaviden sonra hastaların yüzde 2 ila 3'ünde kardiyak toksisite gelişecektir(60). Küçük tümörleri olan, yani en büyük çapı 0,5 ila 1 cm olan hastalar için, trastuzumab uygulama kararı hem riskler hem de faydalar göz önünde bulundurularak verilir. Lenf nodu pozitif meme kanserli yüksek riskli hastalarda trastuzumaba başka bir anti-HER2 moleküler hedef tedavisi olan pertuzumab eklenir. Pertuzumab'ın invaziv hastalığı olan hastalarda yan etki insidansını artırmadan hastalığı iyileştirdiği bulunmuştur. Anti-HER2 ilaç uygulamasının optimal süresi günümüzde bir yıldır.

SERM'ler, aromataz inhibitörleri(AI) ve gonadotropin hormon(GnRH) agonistleri gibi endokrin tedavileri östrojen üretimini engeller veya östrojeni bloke ederek östrojene duyarlı bir tümörün uyarılmasını önler. Böylece hem nüks riski hem de ipsilateral meme kanseri riski azaltılmış olunur. Premenapozal kadınlarda sadece tamoksifen kullanılabilirken, postmenapozal kadınlarda hem AI hem tamoksifen kullanılabilir. Premenopozal kadınlarda tamoksifen ile beş yıllık tedavi meme kanseri ölüm oranını düşürür. Son çalışmalar erken evre meme kanserinde aromataz inhibitörlerinin tamoksifen ile hem doğrudan karşılaştırıldığında hem de 5 yıllık tamoksifen tedavisini takiben kullanıldığında nüks riskini ve kontralateral meme kanseri insidansını azalttığını ve genel sağ kalımı artırdığını göstermektedir(60). Ayrıca pek çok kadın aromataz inhibitörlerini tamoksifenden daha iyi tolere etmektedir. Bu nedenle HR pozitif meme kanseri olan tüm postmenopozal kadınlarda androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyen aromataz inhibitörlerinin(anastrozol, letrozol ve eksemestan) kullanılması düşünülmelidir. Bu ilaçların yaygın yan etkileri arasında sıcak basmaları, vajinal kuruluk, artralji ve miyalji bulunur. Tamoksifen, venöz tromboembolik olaylar ve endometrium kanseri riskine neden olurken, AI'ler osteopeni ve osteoporozu hızlandırabilir ve daha fazla kas-iskelet sistemi semptomları ile ilişkilidir(81). Amenoreye neden olan luteinizan hormon salgılayan hormon (LHRH) agonistinin tamoksifen veya eksemestana eklenmesi, genç hastalar ve adjuvan kemoterapi alan nüks riski yüksek olan hastalar için adjuvan tedavi olarak önerilir. Hormon direncini yenebilen siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörlerinin etkinliğini doğrulamak için prospektif randomize çalışmalar şu anda devam etmektedir.

7.2. Lokal İleri Meme Kanseri Tedavi

Lokal ileri meme kanseri, 5 cm'den büyük tümörleri, yaygın bölgesel lenf nodu tutulumunu, altta yatan göğüs duvarı veya derinin doğrudan invazyonunu, inoperabl olarak kabul edilen ancak uzak metastazları olmayan tümörleri ve inflamatuvar meme kanserini içerir.

Lokal ileri meme kanseri tedavisinde sistemik indüksiyon kemoterapisi ve ardından lokorejyonel (cerrahi, radyasyon tedavisi veya her ikisi) terapinin birlikte yürütülmesi esastır. Bu sayede inflamatuvar olmayan lokal ileri meme kanseri

olgularında 5 yıllık sağ kalım oranı % 55 tir(60). En önemli prognostik faktörler indüksiyon kemoterapisine yanıt ve lenf nodu durumudur.

7.2.1. Neoadjuvan Sistemik Tedavi: Lokal ileri ve bazı erken evre meme kanserinde (üçlü negatif veya HER2 pozitif) neoadjuvan sistemik tedavi verilir. Tedavinin amacı, ameliyattan önce tümörün yanıtını artırmak ve memenin korunmasını sağlamaktır. Neoadjuvan kemoterapi, hastalığın nüks olması halinde ileride faydalı olabilecek tedavi hakkında bilgi sağlar.

Adjuvan olarak kullanılan rejimler, neoadjuvan tedavi olarak da uygulanmaktadır. HER2 negatif hastalara doksorubisin, siklofosfamid gibi antrasiklin bazlı kemoterapiler veya dosetaksel, siklofosfamid gibi antrasiklin içermeyen rejimler verilebilir. HER2 pozitif meme kanserli hastalar için, kemoterapi rejimine HER2'ye yönelik bir ajan (trastuzumab ve/veya pertuzumab) eklenmelidir. Neoadjuvan kemoterapi, cerrahi öncesi tamamlanmalıdır.

7.2.2. Adjuvan Tedavi: Neoadjuvan sistemik tedavi almayan hastalar adjuvan tedavi almalıdırlar. Tedavi seçimi erken evre meme kanserindeki aynı prensiplerle yönetilir. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalara radyoterapi uygulanmalıdır.

Neoadjuvan tedaviyi tamamlayan hastalardan hormon reseptör pozitif olanlara endokrin tedavi önerilmektedir. Endokrin tedavinin seçimi hastanın menapozal durumuna göre belirlenir. Postmenapozal hastalarda AI'ler (anastrozol, letrozol ve ekzemestan gibi) veya bu ilaçlara intolerans olması durumunda tamoksifen tedavisi uygulanmaktadır(61).

Yüksek riskli premenapozal hastalarda nüksü önleyebilmek için toksisite riskine rağmen ovaryan ablasyon ve aromataz inhibitörü tedavisi önerilmektedir. Ovaryan ablasyonu tolere edemeyen hastalarda birkaç yıl aromataz inhibitörü tedavisi sonrası tamoksifen verilebilir. Ovaryan ablasyonu tolere eden ve ilerde çocuk planı olmayan hastalara goserelin, leuprolide ve triptorelin gibi GnRH (gonadotropin salgılayan hormon) agonisti önerilebilir.

Düşük- orta riske sahip premenapozal hastalarda tek ajan tamoksifen tedavisi verilebilir. Bununla birlikte, orta riski olan veya operasyon sonrası rezidü tümör

dokusu bulunan bazı hastalarda, ovaryan ablasyona ek olarak aromataz inhibitörleri tedavide düşünülebilir.

7.2.3. Lokal Tedavi: İndüksiyon kemoterapisine alınan yanıt, lokal tedavinin cerrahi mi (mastektomi veya meme koruyucu cerrahi), radyoterapi mi veya her ikisinin birden mi olacağını belirler. Bazı prospektif çalışmalardan elde edilen veriler, lokal ileri evre hastaların % 50-90'ının indüksiyon kemoterapisinden sonra meme koruyucu cerrahi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini göstermektedir, ancak bu konuyla ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların hiç biri henüz tamamlanmamıştır(60). İndüksiyon kemoterapisine yanıt vermeyen hastalarda cerrahi ancak tam bir rezeksiyon elde edilebiliyorsa uygundur. Yaygın lenf nodu tutulumu, 2 cm'den büyük rezidüel patolojik tümör, multifokal rezidüel hastalık ve lenfovasküler invazyon varlığında indüksiyon kemoterapisinden sonra mastektomi yapılması daha uygundur, çünkü meme koruyucu cerrahi ile lokal nüks riski yüksektir.

Lokal ileri hastalık ile başvuran çoğu hastanın klinik olarak lenf nodu tutulumu vardır ve ALN diseksiyonu gerektirir. Ayrıca indüksiyon kemoterapisi ile klinik olarak tam remisyona sahip hastalarda bile, cerrahi sonrası radyasyon tedavisi lokal nüks oranını düşürür.

7.3. Metastatik Meme Kanseri Tedavi

Erken evre veya lokal ileri meme kanseri tedavisinden sonra nüksedenler de dahil olmak üzere bazı hastalar metastatik hastalık sürecine gireceklerdir. Bu hastaların sadece % 23,3'ünde beş yıllık sağkalım elde edilmektedir, bu nedenle hastanın tedavi hedeflerini anlamak önemlidir(60).

Radyoterapi veya bifosfonatlar, endokrin tedavisi veya kemoterapi ile birlikte kemik metastazlarından kaynaklanan ağrıyı hafifletebilir.

Sistemik tedavi, hormon reseptör durumuna, hastalığın ilerleme hızına ve hastanın tedaviyi tolere etme durumu ve isteğine bağlıdır. Endokrin tedavisi genellikle kemoterapiden daha iyi tolere edilir. Progresyonun hızlı olduğu hastalarda, hızlı yanıt verme olasılığı daha yüksek olduğu için kemoterapi tercih etmek daha

uygun olabilir. Kemoterapi alsın ya da almasın ERBB2'yi aşırı eksprese eden metastatik hastalığı olanlarda başlangıç tedavisi için trastuzumab makul bir seçimdir.

Hormon reseptör pozitif metastatik meme kanserinde, endokrin tedavi ilk seçenektir. Endokrin tedavide östrojeni bloke eden ajanlar olarak premenapozal dönemde LHRH agonist ve antagonistleri, postmenapozal dönemde ise aromataz inhibitörleri (AI) olarak anastrozol ve letrozol (nonsteroidal), eksemestan (steroidal) kullanılabilir. Bir diğer grup ise östrojen reseptörünü direkt hedefleyen ajanlardır. Selektif östrojen reseptör modülatörü (SERMs) tamoksifen, selektif östrojen reseptör azaltıcı (SERDs) olarak fulvestrant tedavide tercih edilebilir. Adjuvan endokrin tedavinin tamamlanmasından ilk 12 ay içinde relaps gelişirse tedaviye direnç düşünülerek alternatif endokrin tedaviye geçilmesi önerilir.

Postmenapozal metastatik meme kanserinin tedavisinde CDK 4/6 (siklin bağımlı kinaz) inhibitörleri (palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib) ve AI kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir. Bu kombinasyonun tek ajan AI'ne kıyasla sağkalımı belirgin artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(62-64).

Hormon duyarlı premenapozal metastatik meme kanserinde tamoksifen, ovaryan ablasyon veya her ikisinin kombinasyonu uygun tedavi şekilleridir. Kombine hormonal tedavi (ovaryan ablasyon + tamoksifen) birçok klinisyen tarafından daha yüksek yanıt ve progresyonsuz sağ kalım nedeniyle tercih edilmektedir. Tek başına GnRH agonistine göre, GnRH agonisti ile birlikte tamoksifen kombinasyonunun daha etkili olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur(65).

Hormon reseptör negatif ya da hormona dirençli hastalıkta, çok sayıda visseral organ metastazı ve tümörle ilişkili ciddi semptom varlığında, hastalığın hızlı progresyon göstermesi halinde sistemik kemoterapi önerilmektedir. Sistemik kemoterapide ardışık tek ajan ya da kombine tedaviler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kombine kemoterapiler ardışık tek ajan tedavilere göre yanıt oranlarını artırsa da, sağkalım avantajı getirmediği ve toksisiteyi artırdığı görülmüştür(66).

HER2 negatif tedavi dirençli BRCA mutasyonu olan hastalarda PARP inhibitörlerinden olaparib ve talazoparib ile yapılan çalışmalarda bu ajanların

progresyonsuz sağkalıma (PFS) pozitif etkisi saptanmıştır(67, 68). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) tarafından 2019 yılında yapılan, Her2 negatif erken evre meme kanseri tanılı 102 hastanın dahil edildiği çalışmada, epirubisin+siklofosfamid kombinasyonu takiben verilen paklitaksel+olaparib tedavisinin, paklitaksel+karboplatin tedavisine kıyasla patolojik tam yanıt oranlarını artırdığı saptanmıştır.

HER2 pozitif metastatik meme kanserinde ise HER2'yi hedefleyen tedavilerin etkinliği kanıtlanmıştır(69). HER-2 pozitif metastatik meme kanseri tedavisinde hem erb-B1 hem de erb-B2 (HER-2) reseptörünü bloke ederek etkinlik gösteren bir oral tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib de kullanılabilir(70). Pertuzumab, HER-2 ekstrasellüler subdomainine bağlanarak ve HER-2 dimerizasyonunu engelleyerek etki gösteren rekombine humanize monoklonal antikordur ve sağkalıma pozitif etkisi çalışmalarla gösterilmiştir(71). Son olarak, antianjiojenik tedavilerden bevasizumab ile yapılan çalışmalarda, paklitaksel ile kombinasyonunun tek ajan paklitaksele göre progresyonsuz sağ kalımda geçen sürede anlamlı artış sağladığı gösterilse de genel sağkalıma katkı sağlamadığı görülmüştür(72).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 07/01/2020 tarih ve 01 sayılı onay kararı alınmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran meme kanseri tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya adjuvan tedavi verilen erken evre luminal A meme kanserli hastalar dâhil edilmiştir. Çalışmaya tanı anında metastatik hastalığı olan hastalar dâhil edilmemiştir.

Çalışmada kullanılan hasta materyalleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndaki hasta kayıtlarından sağlanmıştır. Hasta dosyalarından hastaların protokol ve dosya numaraları, tanı tarihi, tanı anındaki yaşları, komorbidite durumu, vücut kitle indeksi, operasyon türü, tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, tümörün boyutu, çıkarılan ve tutulan lenf nodu sayısı, ER/PR durumu, Ki67 yüzdesi, HER2 durumu, histolojik derecesi, nükleer derecesi, lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, aldığı kemoterapi rejimi, kemoterapi başlangıç ve bitiş tarihi, radyoterapi alıp almadığı, aldığı hormonal tedavi türü, hormonal tedavi başlangıç ve bitiş tarihi, trastuzumab alıyorsa başlangıç ve bitiş tarihi, hastanın başvuru anındaki hemogram incelemesi(beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı, hemoglobin düzeyi, RDW, trombosit sayısı), alkalin fosfataz düzeyi, laktat dehidrogenaz düzeyi, CA15-3 düzeyi, progrese olduysa progresyon tarihi, progrese olduysa ilk metastaz yeri, öldüyse ölüm tarihi, progresyonsuz ve genel sağkalım bilgileri incelenmiştir.

Olgular tanı anındaki yaşına göre 40 yaş ve altı ile 40 yaş üstü olarak iki grupta; komorbidite durumuna göre diyabetes mellitus(DM), hipertansiyon(HT), koroner arter hastalığı(KAH)'ndan her hangi biri ya da bir kaç var ve yok olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Vücut kitle indeksi 30 ve altı ile 30 üstü olarak iki grupta; operasyon türü modifiye radikal mastektomi ve diğer olarak iki grupta; tümörün lokalizasyonu opere edilen memeye göre sağ ve sol olarak iki grupta; tümörün histolojik tipi invaziv duktal karsinom ve diğer olarak iki grupta; tümör boyutu en büyük boyutu 2 cm ve altında ile 2 cm'nin üzeri şeklinde iki grupta; tutulan lenf

nodu sayısı 0, 1-3 ve 3'ten fazla şeklinde üç grupta sınıflandırılmıştır. Çalışmada luminal A meme kanseri olan hastalar incelendiği için alınan tüm hastalarda ER ve/veya PR pozitif, HER2 skoru 0 veya 1 ya da skoru 2 olup FISH/SISH negatif, Ki67 yüzdesi yüzde 20 ve altı idi. Histolojik ve nükleer grade; grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak üç grupta sınıflandırılmıştır. Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon durumu ayrı ayrı var ve yok şeklinde iki grupta; aldığı kemoterapi rejimi 'antrasiklin', 'antrasiklin-taksan', 'antrasiklinsiz rejim' ve 'kemoterapi almadı' şeklinde dört grupta; radyoterapi alma durumuna göre 'radyoterapi var' ve 'radyoterapi yok' olarak iki grupta; aldığı hormonal tedavi türü 'tamoksifen', 'aromataz inhibitörü', 'tamoksifen-aromataz inhibitörü' ve 'hormonal tedavi almadı' şeklinde dört grupta incelenmiştir. Nötrofil/Lenfosit oranı için kesme noktası 1.830; hemoglobin için kesme noktası 10 gr/dl olarak alınmıştır. Laktat dehidrogenaz düzeyi için kesme noktası laboratuvarımızın normal için üst sınır değeri olan 214 U/L alınmıştır. Alkalen fosfataz düzeyi için kesme noktası laboratuvarımızın normal için üst sınır değeri olan 104 IU/L alınmıştır. CA-15-3 düzeyi için kesme noktası laboratuvarımızın normal için üst sınır değeri olan 25 U/mL alınmıştır.

Araştırmada kullanılan verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 17.0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve ortanca, en küçük - en büyük değerler; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Genel sağkalım süresi ile sağkalım durumu arasında ve progresyonsuz geçen süre ile progrese olma durumu arasında riskleri incelemek için Kaplan Meier Sağkalım analizi yapılmıştır. Genel sağkalıma ve progrese olma durumuna etki eden faktörleri incelemek için Cox regresyon analizi yapılmıştır. Regresyon analizinde Backward eliminasyon yöntemi ile çok değişkenli analizler yapılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran meme kanserli hastalardan 339 kadın hasta çalışmamıza alındı.

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların ortalama takip süresi $61,50 \pm 36,27$ ay olup; en kısa takip süresi 1,22 ay, en uzun takip süresi 184,21 ay idi.

Çalışmamıza alınan hastaların ortalama genel sağkalım süresi $61,83 \pm 36,26$ ay olup; en kısa genel sağkalım süresinin 1 ay, en uzun genel sağkalım süresinin 188 ay olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamıza alınan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi $59,44 \pm 35,16$ ay olup; en kısa progresyonsuz sağkalım süresinin 1 ay, en uzun progresyonsuz sağkalım süresinin 183 ay olduğu saptanmıştır.

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların tanı anındaki ortalama yaşının $53,07 \pm 11,95$ olduğu; çalışmaya alınan en küçük hastanın yaşının 27, en büyük hastanın yaşının 86 olduğu görülmüştür. Olgular yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 40 yaş ve altı hasta sayısının 51 (%15), 40 yaş üstü hasta sayısının 288 (%85) olduğu görülmüştür. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 13. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

	n	%
Tanı anındaki yaşı		
40 yaş ve altı	51	15
40 yaş üstü	288	85
Toplam	339	100,0

Çalışmamıza alınan hastalar komorbidite yönünden incelendiğinde 110 (%32,4) hastada komorbidite durumu mevcut olduğu tespit edilmiş olup; 229 (%67,6) hastada komorbidite yoktu. Olgular komorbidite durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-14).

Tablo 14. Olguların komorbidite durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p=0,855</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p=0,501</i>				Toplam	
	Sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan			
Komorbidite durumu	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Var*	102	32,3	8	34,8	103	33	7	25,9	110	32,4
Yok	214	67,7	15	65,2	209	67	20	74,1	229	67,6
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

*Hipertansiyon,diyabetes mellitus,koroner arter hastalığından en az birinin varlığı

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların ortalama vücut kitle indeksi $29,50 \pm 5,04$ kg/m² olup; en küçük vücut kitle indeksi değerinin 16,96 kg/m², en büyük vücut kitle indeksinin 44,08 kg/m² olduğu görülmüştür. Vücut kitle indeksine göre incelendiğinde; vücut kitle indeksi 30 ve altı olan hasta sayısının 188 (%55,5), 30 üstü olan hasta sayısının 151 (%44,5) olduğu görülmüştür. Olgular vücut kitle indeksi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-15).

Tablo 15. Olguların vücut kitle indeksine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p=0,187</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p=0,331</i>				Toplam	
	sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan			
Vücut kitle indeksi	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
30 ve altı	178	56,3	10	43,5	175	56,1	13	48,1	188	55,5
30 üstü	138	43,7	13	56,5	137	43,9	14	51,9	151	44,5
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Çalışmamıza alınan hastalar histolojik tip yönünden incelendiğinde 260 (%76,7) olgunun histolojik tipinin invaziv duktal karsinom olduğu görülmüştür. İnvaziv lobüler karsinom, apokrin karsinom, medüller karsinom, invaziv mikrapapiller karsinom, komedoduktal karsinom, mikst karsinom olan olgular ‘diğer’ olarak kategorize edilmiştir ve 79 (%23,3) olgu gruba dahil olmuştur (Tablo-16).

Tablo 16. Olguların histolojik tipe göre dağılımı

	n	%
Histolojik tip		
İnvaziv duktal karsinom	260	76,7
Diğer*	79	23,3
Toplam	339	100,0

*invaziv lobüler karsinom, apokrin karsinom, medüller karsinom, invaziv mikropapiller karsinom, komedoduktal karsinom, mikst karsinom

Çalışmamıza alınan hastalar operasyon tipi yönünden incelendiğinde 177 (%52,2) olgunun operasyon tipinin modifiye radikal mastektomi olduğu görülmüştür. Basit mastektomi(n=63), meme koruyucu cerrahi(n=57), segmental mastektomi(n=17), parsiyel mastektomi(n=22), truçut biyopsi(n=3) yapılan hastalar ‘diğer’ olarak kategorize edilmiştir (Tablo-17).

Tablo 17. Olguların operasyon tipine göre dağılımı

	n	%
Operasyon tipi		
Modifiye radikal mastektomi	177	52,2
Diğer*	162	47,8
Toplam	339	100,0

*basit mastektomi(n=63), meme koruyucu cerrahi(n=57), segmental mastektomi(n=17), parsiyel mastektomi(n=22), truçut biyopsi(n=3)

Çalışmamızdaki hastalar operasyon yönüne göre incelendiğinde 179 (%52,8) olgunun sol memeden, 160 (%47,2) olgunun sağ memeden opere olduğu görülmüştür. Olgular operasyon yönü ile genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-18).

Tablo 18. Olguların operasyon yönüne göre dağılımı

Operasyon yönü	sağ		ex		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Sol	165	52,2	14	60,9	179	52,8	0,518
Sağ	151	47,8	9	39,1	160	47,2	
Toplam	316	100,0	23	100,0	339	100,0	

Çalışmamıza alınan hastalar tümör boyutu yönünden incelendiğinde ortalama tümör boyutu $2,59 \pm 1,55$ cm olup; en küçük tümör boyutunun 0,1 cm, en büyük tümör boyutunun 14,5 cm olduğu görülmüştür. Tümör boyutu gruplara göre

değerlendirildiğinde 2 cm ve altında tümör boyutuna sahip hasta sayısının 157 (%46,3), 2 cm'nin üzerinde tümör boyutuna sahip hasta sayısının 182 (%53,7) olduğu tespit edilmiştir. Olgular tümör boyutu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-19).

Tablo 19. Olguların tümör boyutuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım $p=0,691$				Progresyonsuz sağkalım $p=0,397$				Toplam	
	sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tümör boyutu										
2 cm ve altı	149	47,2	8	26,7	144	46,2	13	17,8	157	46,3
2 cm'nin üzeri	167	52,8	15	73,3	168	53,8	14	82,2	182	53,7
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Çalışmamıza alınan hastalar tutulan lenf nodu(LN) sayısı yönünden incelendiğinde ortalama tutulan LN sayısı 2 olarak hesaplanmıştır(alt ve üst sınır sırasıyla; 0 ve 21). Tutulan LN sayısı gruplara göre değerlendirildiğinde hiç lenf nodu tutulmayan (0 LN) hasta sayısının 164 (%48,4), 1-3 LN tutulan hasta sayısı 109 (%32,1), 3'ten fazla LN tutulan hasta sayısı 66 (%19,5) olarak tespit edilmiştir. Olgular tutulan LN sayısı ile genel sağ kalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo-20).

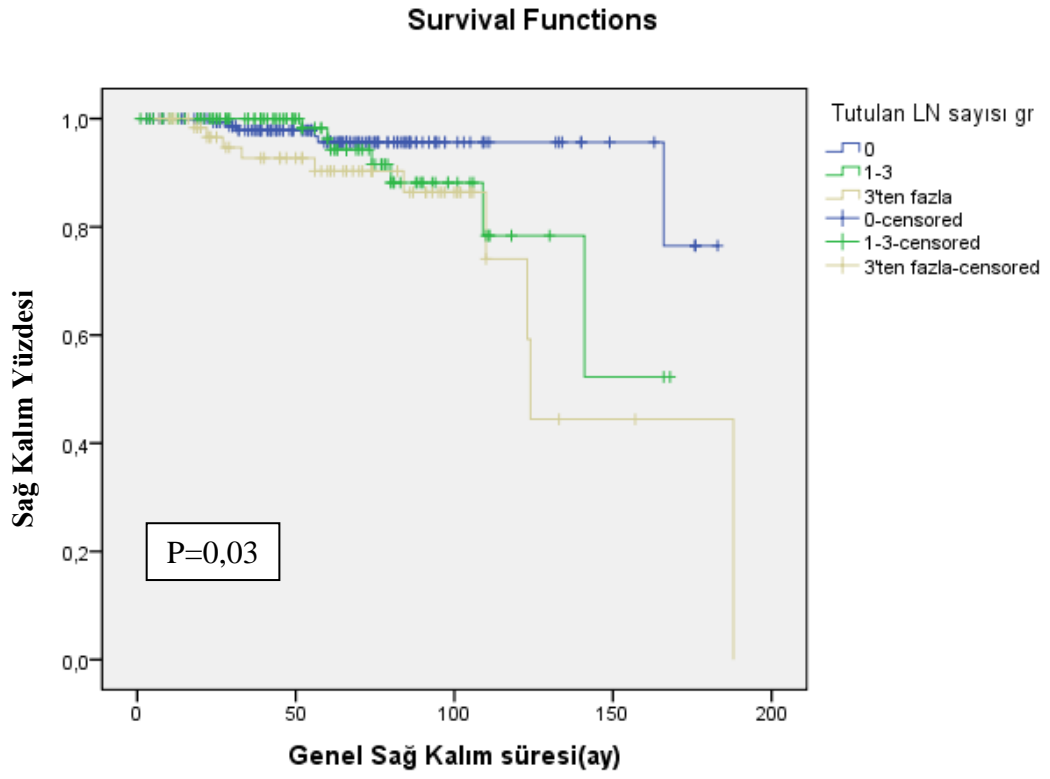
Tablo 20. Olguların tutulan LN sayısına göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım $p=0,030$				Progresyonsuz sağkalım $p<0,001$				Toplam	
	sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tutulan LN sayısı										
0	158	50	6	26,1	158	50,6	6	22,2	164	48,4
1-3	102	32,3	7	30,4	101	32,4	8	29,7	109	32,1
3'ten fazla	56	17,7	10	43,5	53	17	13	48,1	66	19,5
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Olguların tutulan lenf nodu sayısı ile genel sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-21'de ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-3'te verilmiştir.

Tablo 21. Olguların tutulan lenf nodu sayısı ile genel sağkalım ilişkisinin analizi

Tutulan LN sayısı	Ortalama			p
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
0	173,640	3,923	165,952- 181,329	0,030
1-3	143,334	8,552	126,571- 160,097	
3'ten fazla	140,187	14,004	112,738- 167,635	
Genel	161,729	5,982	150,004- 173,454	

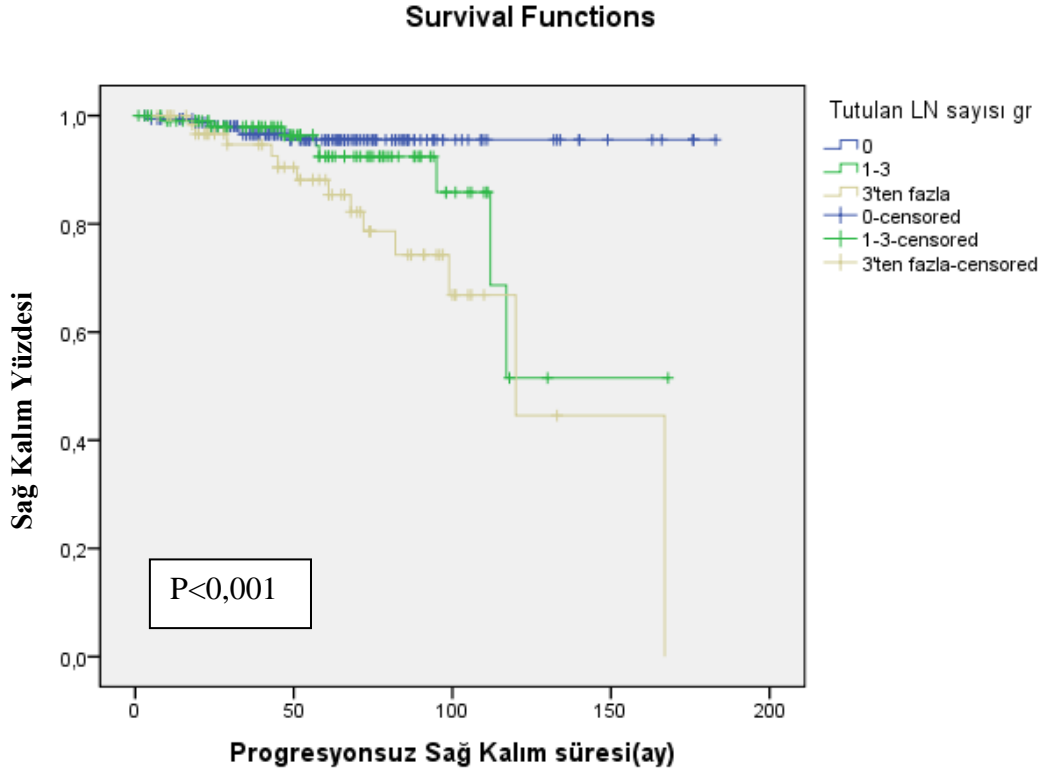


Şekil 3. Olguların tutulan LN sayısı ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Olguların tutulan lenf nodu sayısı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-22'de ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-4'te verilmiştir.

Tablo 22. Olguların tutulan lenf nodu sayısı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi

Tutulan LN sayısı	Ortalama			p
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
0	176,149	2,746	170,767- 181,531	<0,001
1-3	135,455	11,086	113,726- 157,183	
3'ten fazla	122,719	11,858	99,478- 145,960	
Genel	155,163	5,8286	143,740- 166,585	



Şekil 4 . Olguların tutulan LN sayısı ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Çalışmamızdaki hastalar histolojik gradelerine göre incelendiğinde grade 1 hasta sayısı 43 (%12,7), grade 2 hasta sayısı 229 (%67,5), grade 3 hasta sayısı 67 (19,8) olarak tespit edilmiştir. Olgular histolojik grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-23).

Tablo 23. Olguların histolojik gradelerine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p=0,284</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p=0,197</i>				Toplam	
	sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Histolojik grade										
1	41	13	2	8,7	42	13,5	1	3,7	43	12,7
2	210	66,4	19	82,6	207	66,3	22	81,5	229	67,5
3	65	20,6	2	8,7	63	20,2	4	14,8	67	19,8
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Hastalar nükleer gradelerine göre incelendiğinde grade 1 hasta sayısı 21 (%6,2), grade 2 hasta sayısı 228 (%67,3), grade 3 hasta sayısı 90 (%26,5) olarak tespit edilmiştir. Olgular nükleer grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-24).

Tablo 24. Olguların nükleer gradelerine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p=0,573</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p=0,371</i>				Toplam	
	sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nükleer grade										
1	19	6	2	8,7	20	6,4	1	6,2	21	6,2
2	210	66,5	18	78,3	211	67,6	17	67,3	228	67,3
3	87	27,5	3	13	81	26	9	26,5	90	26,5
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Çalışmaya dâhil edilen hastaların lenfovasküler invazyon(LVİ) durumu değerlendirildiğinde 116 (%34,2) hastada lenfovasküler invazyonun varlığı tespit edilmiş olup 223 (%65,8) hastada lenfovasküler invazyonun olmadığı görülmüştür. Olgular LVİ durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-25).

Tablo 25. Olguların lenfovasküler invazyon durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım p=0,296				Progresyonsuz sağkalım p=0,747					
	Sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LVİ durumu										
Var	110	34,8	6	26,1	106	42,7	10	37,0	116	34,2
Yok	206	65,2	17	73,9	206	52,3	17	63,0	223	65,8
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Çalışmamıza alınan hastaların perinöral invazyon (PNİ) durumu değerlendirildiğinde 70 (%20,6) hastada perinöral invazyonun varlığı tespit edilmiş olup 269 (%79,4) hastada perinöral invazyonun olmadığı görülmüştür. Olgular PNİ durumu ile genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Olgular PNİ durumu ile progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-26).

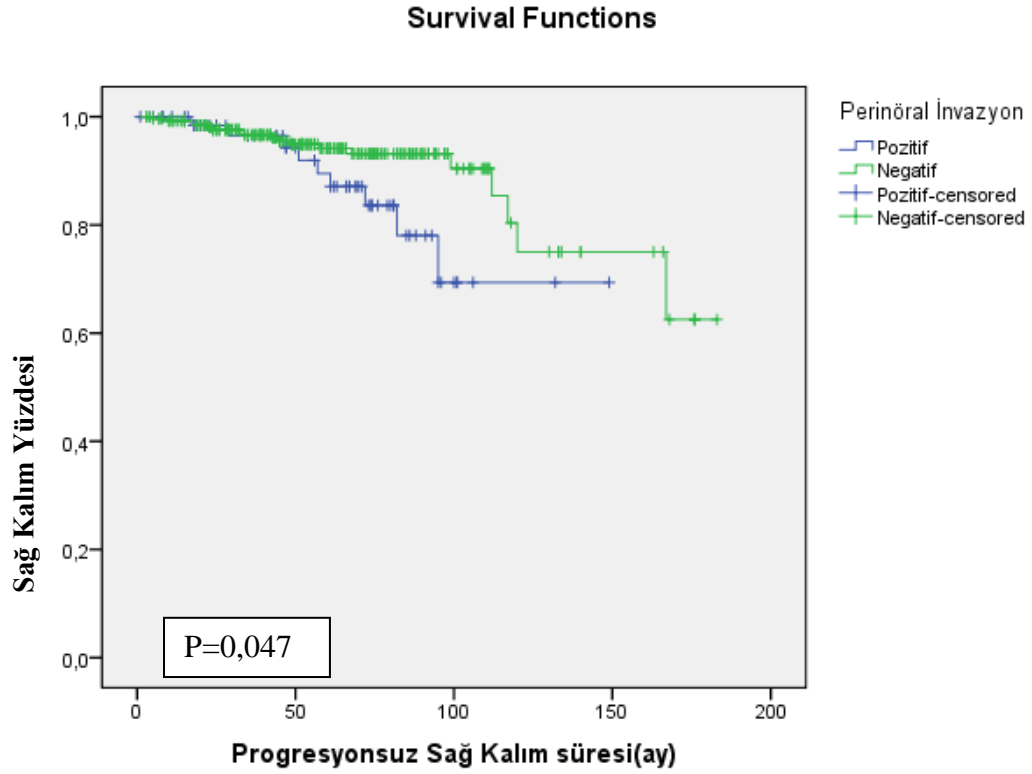
Tablo 26. Olguların perinöral invazyon durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım p=0,285				Progresyonsuz sağkalım p=0,047					
	Sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PNİ durumu										
Var	64	20,3	6	26,1	61	19,6	9	33,3	70	20,6
Yok	252	79,7	17	73,9	251	80,4	18	66,7	269	79,4
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Olguların perinöral invazyon ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-27’de ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-5’te verilmiştir.

Tablo 27. Olguların perinöral invazyon durumu ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi

PNİ durumu	Ortalama			p
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
Var	124,597	7,448	109,999- 139,196	0,047
Yok	158,562	6,297	146,219- 170,905	
Genel	155,163	5,828	143,740- 166,585	



Şekil 5. Olguların perinöral invazyon ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların aldıkları kemoterapi (KT) rejimi incelendiğinde 127 (%37,5) hastanın Antrasiklin rejimi, 166 (%49) hastanın Antrasiklin+Taksan rejimi, 6 (%1,7) hastanın Antrasiklin içermeyen bir kemoterapi rejimi aldığı; 40 (%11,8) hastanın herhangi bir kemoterapi rejimi almadığı görülmüştür. Olgular KT alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-28).

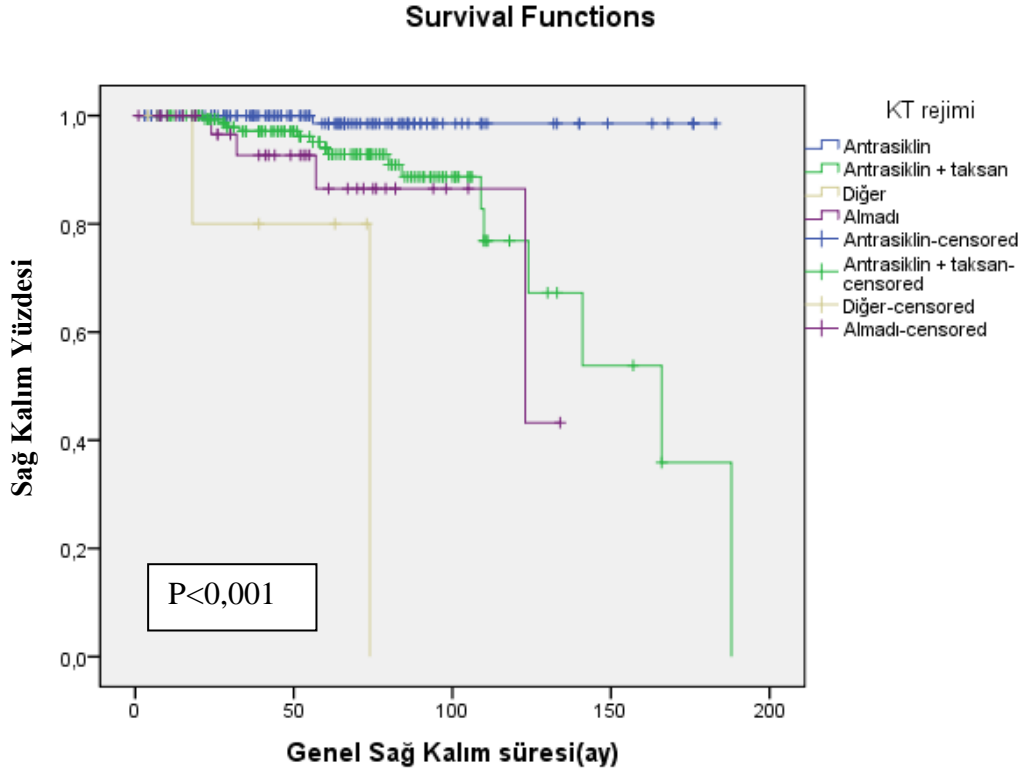
Tablo 28. Olguların aldığı kemoterapi rejimine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım $p<0,001$				Progresyonsuz sağkalım $p=0,001$					
	sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
KT rejimi										
Antrasiklin	126	39,9	1	4,3	121	38,8	6	22,2	127	37,5
Antrasiklin+Taksan	150	47,5	16	69,6	148	47,4	18	66,7	166	49
Antrasiklinsiz	4	1,2	2	8,7	4	1,3	2	7,4	6	1,7
KT yok	36	11,4	4	17,4	39	12,5	1	3,7	40	11,8
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Olguların aldıkları KT rejimi ile genel sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-29'da ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-6'da verilmiştir.

Tablo 29. Olguların aldığı KT rejimi ile genel sağkalım ilişkisinin analizi

KT rejimi	Ortalama			p
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
Antrasiklin	181,159	1,827	177,578-184,741	<0,001
Antrasiklin+Taksan	147,727	9,483	129,141-166,314	
Antrasiklinsiz	62,800	14,167	35,033-90,567	
KT yok	116,751	7,224	102,593-130,910	
Genel	155,163	5,828	150,004- 173,454	

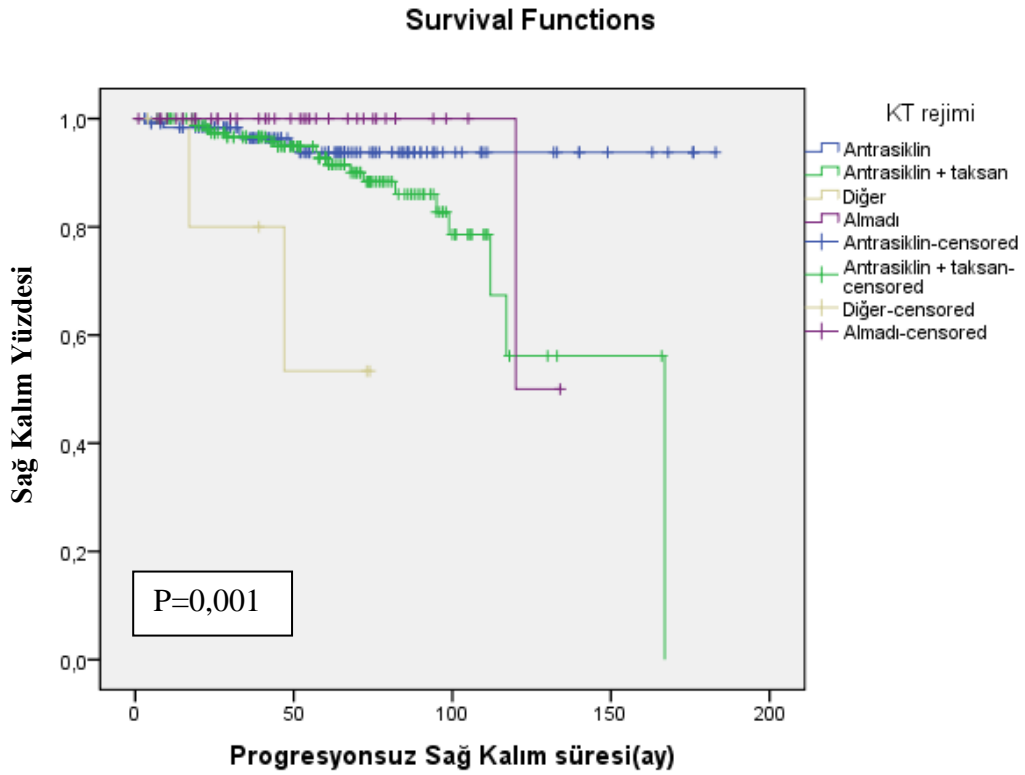


Şekil 6 . Olguların aldıkları KT rejimi ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Olguların aldıkları KT rejimi ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-30'da ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-7'de verilmiştir.

Tablo 30. Olguların aldığı KT rejimi ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi

KT rejimi	Ortalama			p
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
Antrasiklin	173,691	3,705	166,429-180,953	0,001
Antrasiklin+Taksan	134,343	8,568	117,550-151,136	
Antrasiklinsiz	55,400	10,406	35,004-75,796	
KT yok	127,000	4,950	117,298-136,702	
Genel	155,163	5,828	143,740- 166,585	



Şekil 7 . Olguların aldıkları KT rejimi ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Çalışmaya alınan hastaların radyoterapi (RT) alma durumu değerlendirildiğinde 218 (%64,3) hastanın radyoterapi aldığı 121 (%35,7) hastanın radyoterapi almadığı görülmüştür. Olgular radyoterapi alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-31).

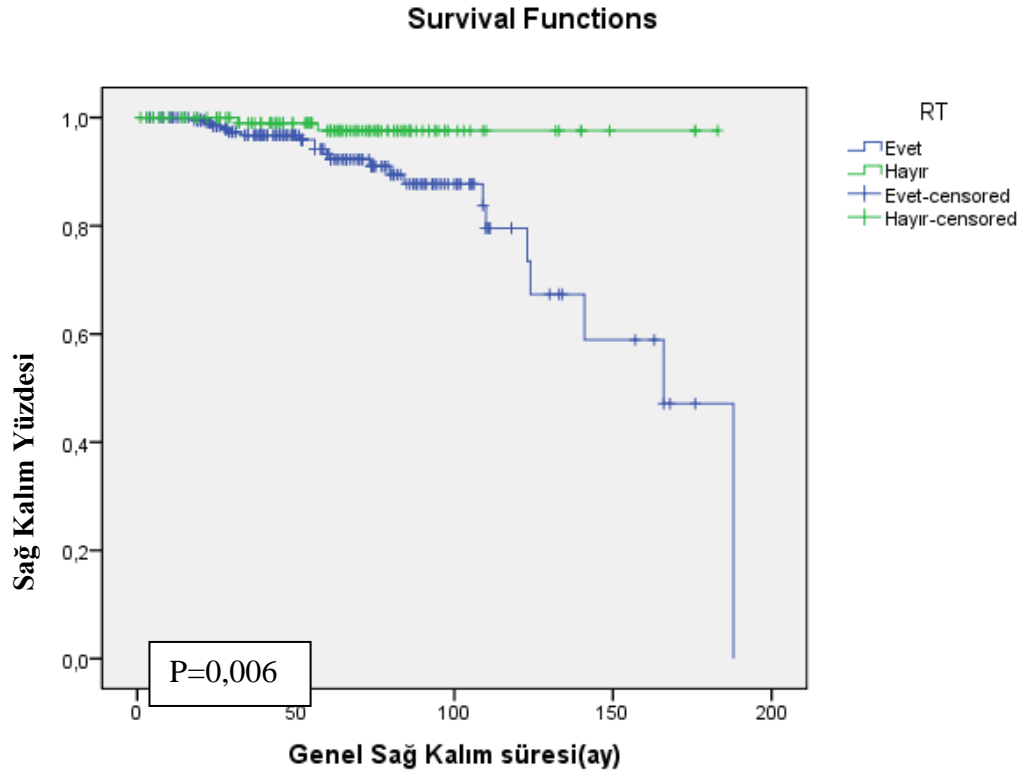
Tablo 31. Olguların radyoterapi alma durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım p=0,006				Progresyonsuz sağkalım p=0,003					
	Sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
RT alma durumu										
Var	197	62,3	21	91,3	194	62,2	24	88,9	218	73,4
Yok	119	37,7	2	8,7	118	37,8	3	11,1	121	26,6
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Olguların RT alma durumu ile genel sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-32’de ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-8’de verilmiştir.

Tablo 32. Olguların RT alma durumu ile genel sağkalım ilişkisinin analizi

RT alma durumu	Ortalama			p
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
Var	151,106	7,824	135,772- 166,440	0,006
Yok	179,693	2,319	175,148- 184,238	
Genel	161,729	5,982	150,004- 173,454	

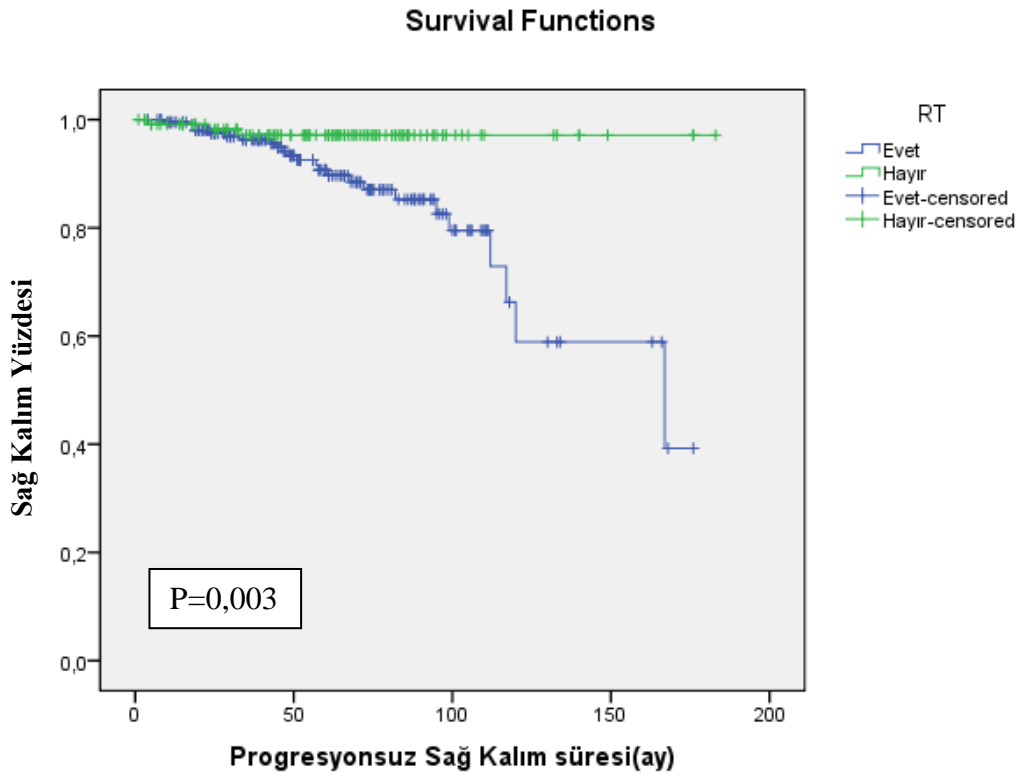


Şekil 8 . Olguların RT alma durumu ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Olguların RT alma durumu ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-33'te ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-9'da verilmiştir.

Tablo 33. Olguların RT alma durumu ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi

RT alma durumu	Ortalama			p
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
Var	139,086	7,306	124,766- 153,406	0,003
Yok	178,399	2,620	173,263- 183,535	
Genel	155,163	5,828	143,740- 166,585	



Şekil 9 . Olguların RT alma durumu ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama hormonal tedavi (HRT) kullanma süresinin $63,84 \pm 23,89$ ay olup; en kısa HRT kullanma süresinin 2,17 ay, en uzun HRT kullanma süresinin 170,81 ay olduğu görülmüştür. Hastaların aldıkları HRT türü incelendiğinde 92 (%27,1) hastanın Tamoksifen(TM), 203 (%59,9) hastanın Aromataz inhibitörü(AI), 37 (%10,9) hastanın Tamoksifen + Aromataz

inhibitörü(TM_X + AI) aldığı; 7 (%2,1) hastanın herhangi bir hormonal tedavi almadığı görülmüştür. Olgular HRT alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo-34).

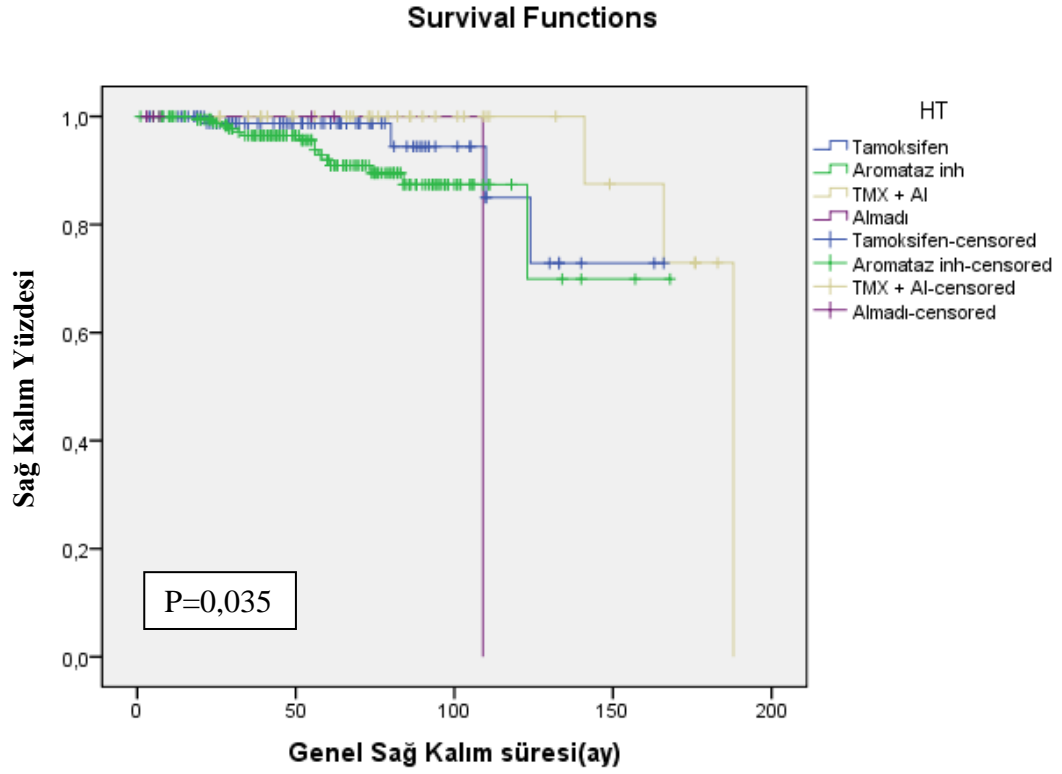
Tablo 34. Olguların aldığı hormonal tedavi türüne göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım p=0,035				Progresyonsuz sağkalım p=0,002				Toplam	
	sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan			
HRT türü	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TM _X	88	27,8	4	17,4	88	28,2	4	14,8	92	27,1
AI	188	59,5	15	65,2	188	60,3	15	55,6	203	59,9
TM _X +AI	34	10,8	3	13	31	9,9	6	22,2	37	10,9
Almadı	6	1,9	1	4,3	5	1,6	2	7,4	7	2,1
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Olguların aldığı HRT türü ile genel sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-35’de ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-10’de verilmiştir.

Tablo 35. Olguların aldığı HRT türü ile genel sağkalım ilişkisinin analizi

HRT türü	Ortalama			p
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
TM _X	150,097	7,412	135,569- 164,625	0,035
AI	145,921	7,815	130,603- 161,239	
TM _X +AI	178,917	7,168	164,868- 192,965	
Almadı	109,000	0,000	109,000- 109,000	
Genel	161,729	5,982	150,004- 173,454	



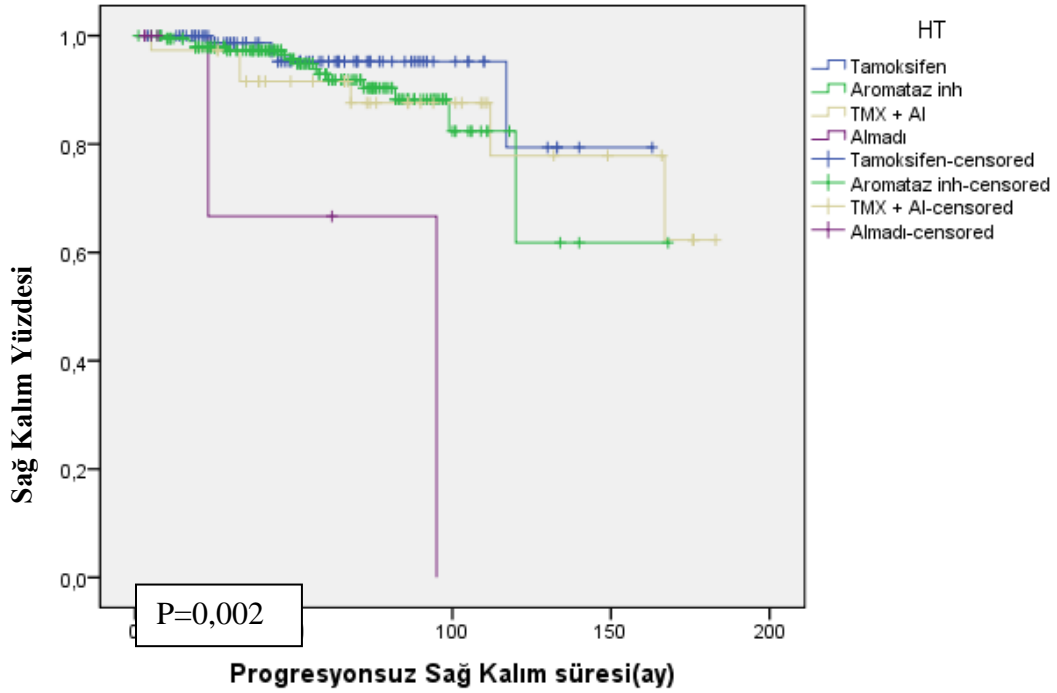
Şekil 10 . Olguların aldığı HRT türü ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Olguların aldığı HRT türü ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-36'da ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-11'de verilmiştir.

Tablo 36. Olguların aldığı HRT türü ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi

HRT türü	Ortalama			p
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
TMX	149,783	7,367	135,345- 164,222	0,002
AI	140,600	9,681	121,626- 159,574	
TMX+AI	155,624	10,255	135,524- 175,724	
Almadı	71,000	27,713	16,683- 125,317	
Genel	161,729	5,982	150,004- 173,454	

Survival Functions



Şekil 11 . Olguların aldığı HRT türü ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Çalışmadaki hastaların başvuru anındaki hemogloblin değerlerine bakıldığında ortalama $13,05 \pm 1,33$ g/dL iken; en düşük değer 8,39 g/dL, en yüksek değer 16,6 g/dL olduğu görülmüştür. Hemogloblin gruplara göre incelendiğinde hemogloblin değeri 10 g/dL'nin altında olan hasta sayısı 6 (%1,8) iken 10g/dL ve üzerinde olan hasta sayısı 333 (%98,2) olarak bulundu. Olgular hemogloblin düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo-37).

Tablo 37. Olguların hemogloblin düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım $p=0,855$				Progresyonsuz sağkalım $p=0,522$					
	Sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
hemogloblin düzeyi (g/dl)										
10'un altı	4	1,3	2	8,7	4	1,3	2	7,4	6	1,8
10 ve üzeri	312	98,7	21	91,3	308	98,7	25	92,6	333	98,2
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Çalışmaya alınan hastaların nötrofil-lenfosit oranı(NLR) incelendiğinde ortalama $2,34 \pm 1,52$ iken; en düşük değer 0,04, en büyük değer 20,17 olarak saptanmıştır. NLR gruplara göre incelendiğinde NLR 1,83 ve altında olan hasta sayısı 141 (%41,6) iken NLR 1,83'ün üzerinde olan hasta sayısı 198 (%58,4) olarak tespit edilmiştir. Olgular NLR ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p>0,05$) (Tablo-38).

Tablo 38. Olguların NLR düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

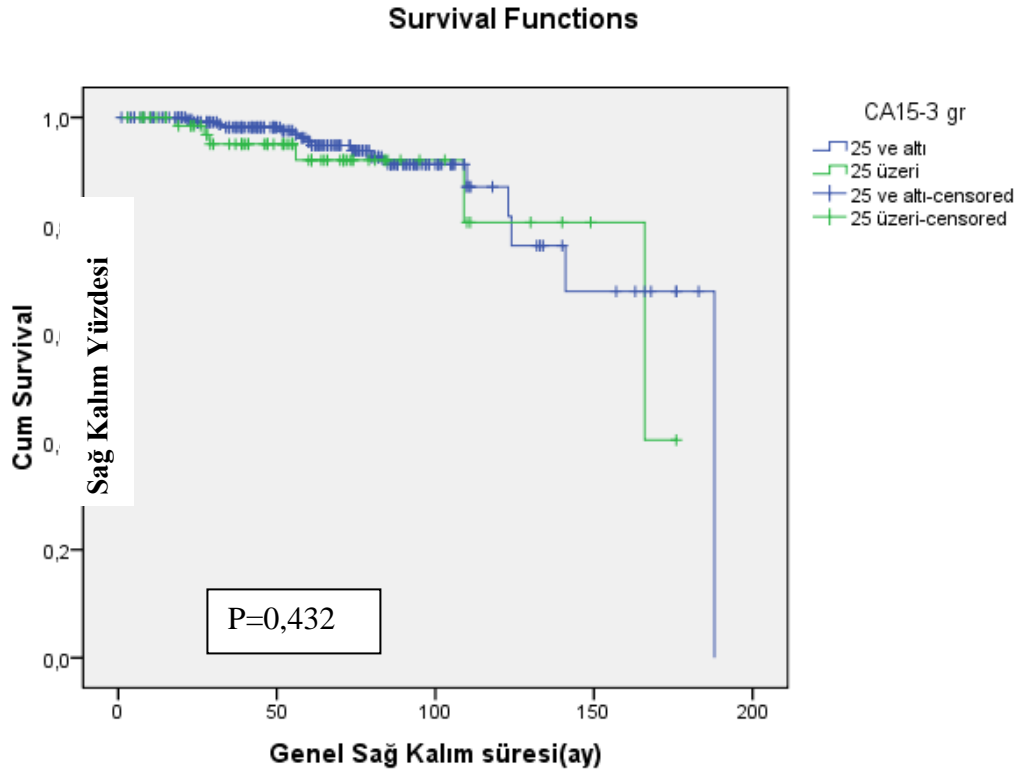
	Genel sağkalım $p=0,098$				Progresyonsuz sağkalım $p=0,494$					
	Sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NLR düzeyi										
1,83 ve altı	134	42,4	7	30,4	130	41,7	11	40,7	141	41,6
1,83'ün üzeri	182	57,6	16	69,6	182	58,3	16	59,3	198	58,4
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Çalışmaya dâhil edilen hastaların kanser antijen (CA) 15-3 düzeylerine bakıldığında ortalama $19,99 \pm 19,13$ U/mL iken; en düşük değer 3,26 U/mL, en yüksek değer 311,20 U/mL olduğu görülmüştür. CA 15-3 düzeyi gruplara göre incelendiğinde CA 15-3 düzeyi 25 U/mL ve altında olan hasta sayısı 266 (%78,5) iken CA 15-3 düzeyi 25 U/mL'nin üzerinde olan hasta sayısı 73 (%21,5) olarak tespit edilmiştir. Olgular CA 15-3 düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-39).

Tablo 39. Olguların CA 15-3 düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım $p=0,432$				Progresyonsuz sağkalım $p=0,439$					
	sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CA 15-3 düzeyi (U/mL)										
25 ve altı	249	78,8	17	73,9	243	77,9	23	85,2	266	86,3
25'in üzeri	67	21,2	6	26,1	69	22,1	4	14,8	73	13,7
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Olguların CA 15-3 düzeyi ile genel sağkalım ilişkisinin analizinin Kaplan-Meier eğrisi Şekil-11’de verilmiştir.



Şekil 12. Olguların CA 15-3 düzeyi ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerine bakıldığında ortalama $197,9 \pm 61,23$ U/L iken; en düşük değer 122 U/L, en yüksek değer 594 U/L olarak tespit edilmiştir. LDH düzeyi gruplara göre incelendiğinde LDH düzeyi 214 U/L ve altında olan hasta sayısı 266 (%78,5) iken LDH düzeyi 214 U/L'nin üzerinde olan hasta sayısı 73 (%21,5) olarak görülmüştür. Olgular LDH düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). (Tablo-40).

Tablo 40. Olguların LDH düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım p=0,580				Progresyonsuz sağkalım p=0,471					
	sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LDH düzeyi(U/L)										
214 ve altı	247	78,2	19	82,6	244	78,2	22	81,5	266	78,5
214'ün üzeri	69	21,8	4	17,4	68	21,8	5	18,5	73	21,5
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	23	100,0	339	100,0

Çalışmaya dâhil edilen hastaların alkalen fosfataz (ALP) düzeylerine bakıldığında ortalama $73,58 \pm 28,23$ IU/L iken; en düşük değer 32 IU/L, en yüksek değer 309 IU/L olarak tespit edilmiştir. ALP düzeyi gruplara göre incelendiğinde ALP düzeyi 104 IU/L ve altında olan hasta sayısı 311 (%91,7) iken ALP düzeyi 104 IU/L'nin üzerinde olan hasta sayısı 28 (%8,3) olarak görülmüştür. Olgular ALP düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-41).

Tablo 41. Olguların ALP düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım p=0,783				Progresyonsuz sağkalım p=0,483					
	sağ		ex		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ALP düzeyi(IU/L)										
104 ve altı	290	91,8	21	91,3	288	92,3	23	85,2	311	91,7
104'ün üzeri	26	8,2	2	8,7	24	7,7	4	14,8	28	8,3
Toplam	316	100,0	23	100,0	312	100,0	27	100,0	339	100,0

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ölüm oranlarına bakıldığında takip süresi içinde 23(%6,8) hastanın kaybedildiği, 216(%93,2) hastanın ise hayatta kaldığı saptandı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların takip süresi içindeki progresyon durumuna bakıldığında 27 (%8) hastanın progrese olduğu, 312 (%92) hastanın ise progrese olmadığı tespit edilmiştir. Progresyon görülen 27 hasta incelendiğinde ilk metastaz yerinin 8 (%29,6) hastada kemik, 12 (%44,4) hastada visseral organ ya da yaygın metastaz, 4 (%14,8) hastada kemik+visseral organ, 3 (%11,2) hastada lenf nodu (LN) ve/veya karşı taraf meme olduğu görüldü. Lokal nüks (aynı taraf meme) görülen hasta olmadı. Olgular nüks durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz

sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo-42).

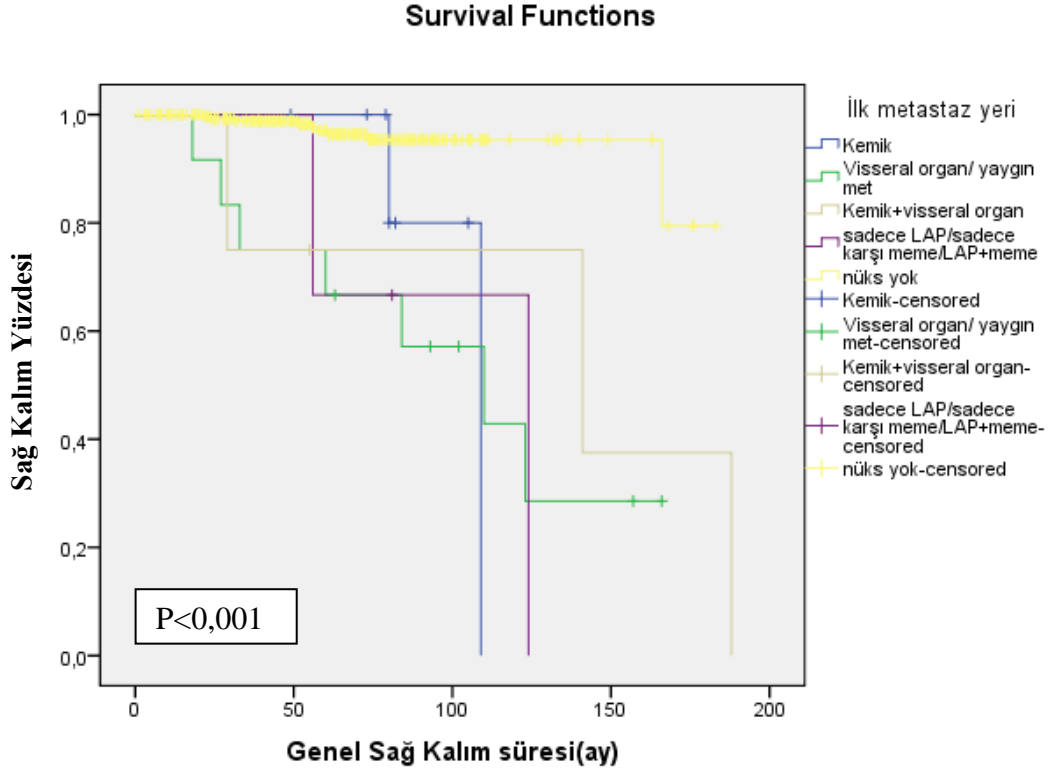
Tablo 42. Olguların ilk metastaz yerine göre dağılımı ve genel sağkalım ile ilişkisi

	Sağ		ex		Toplam		p
					n	%	
İlk metastaz yeri							<0,001
Kemik	6	1,9	2	8,7	8	2,4	
Visseral organ/ Yaygın met	5	1,6	7	30,4	12	3,6	
Kemik+ Visseral organ	1	0,3	3	13,1	4	1,2	
LN ve/veya karşı meme	1	0,3	2	8,7	3	0,9	
Lokal nüks	0	0	0	0	0	0	
Nüks yok	303	95,9	9	39,1	312	91,9	
Toplam	316	100,0	23	100,0	339	100,0	

Olguların ilk metastaz yeri ile genel sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-43'te ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-12'de verilmiştir.

Tablo 43. Olguların ilk metastaz yeri ile genel sağkalım ilişkisinin analizi

İlk metastaz yeri	Ortalama			p
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
İlk metastaz yeri				<0,001
Kemik	103,200	7,336	88,820- 117,580	
Visseral organ/ Yaygın met	100,214	16,247	68,371- 132,058	
Kemik+ Visseral organ	130,625	39,038	54,111- 207,139	
LN ve/veya karşı meme	101,333	26,173	50,034- 152,633	
Lokal nüks				
Nüks yok	174,285	3,224	167,965- 180,605	
Genel	161,729	5,982	150,004- 173,454	



Şekil 13 . Olguların ilk metastaz yeri ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Olguların komorbidite durumu, tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, aldıkları KT rejimi, RT alma durumu, verilen HRT türü, NLR, CA15-3 düzeyi, nüks görülen hastalardaki ilk metastaz yeri, tanı anındaki yaşı ile Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi yapıldığında genel sağkalım açısından yaş, CA15-3 düzeyi ve ilk metastaz yeri için istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-44).

Tablo 44. Komorbidite durumu, tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, KT rejimi, RT alma durumu, HRT türü, NLR, CA15-3 düzeyi, nüks görülen hastalardaki ilk metastaz yeri, tanı anındaki yaşı ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi

	HR	p	%95 GA'da HR	
			Alt	Üst
Tanı anındaki yaşı	1,066	0,003	1,022	1,111
İlk met yeri				
nüks yok	ref.			
kemik	5,541	0,038	1,1	27,909
visseral organ/ yaygın met	18,403	<0,001	5,68	59,618
kemik+visseral organ	15,232	0,002	2,78	83,445
sadece LAP/sadece karşı meme/LAP+meme	39,938	<0,001	6,737	236,754
CA15-3				
CA15-3 25 ve altı	ref.			
CA15-3 25 in üzeri	3,898	0,015	1,298	11,708

Olguların komorbidite durumu, tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, PNI durumu, aldıkları KT rejimi, RT alma durumu, verilen HRT türü, NLR, CA15-3 düzeyi, tanı anındaki yaşı ile Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi yapıldığında progresyonsuz sağkalım açısından verilen HRT türünde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-45).

Tablo 45. Komorbidite durumu, tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, PNI durumu, KT rejimi, RT alma durumu, HRT türü, NLR, CA15-3 düzeyi, tanı anındaki yaşı ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi

	HR	p	%95 GA'da HR	
			Alt	Üst
Hormonal tedavi türü				
Almadı	ref.			
Tamoksifen	0,043	0,001	0,006	0,296
Aromataz inh	0,071	0,003	0,013	0,395
TMX + AI	0,093	0,014	0,014	0,62

TARTIŞMA

Çalışmamızda birimize Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran adjuvan tedavi verilen erken evre luminal A meme kanserli hastalar incelendi. Adjuvan tedavi verilen erken evre luminal A meme kanserli hastalarda sağkalıma etki eden faktörleri araştırdık. Amacımız bu hasta grubunda tedavi ve takip sürecinde klinisyenlere yardımcı olabilecek faktörleri ortaya çıkarmak ve mevcut çalışmalara bu anlamda katkı sağlamaktır.

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür(1). Ülkemiz dahil tüm dünyada prevalansı her yıl artmakta olup kadınlarda ana ölüm nedenleri arasındadır.

Meme kanserinin tanı ve tedavisinde son yıllarda ciddi anlamda gelişme görülmüştür. Özellikle hedefe yönelik tedavilerin artmasıyla tedavide başarı oranları artmıştır. Artık erken evre hastalarda hangi hastanın ne yoğunlukta tedavi alacağı konusu ön plana çıkmıştır. Bu nedenle hastalarda tedavi öncesinde hastaların prognozu ile ilgili bilgi verecek parametreler gündeme gelmiştir.

Erken evre luminal A meme kanserli hastalarda sağkalıma etki eden incelenmiş pek çok faktör mevcuttur.

Meme kanserinin bilinen en önemli risk faktörü kadın cinsiyettir ve erkeklere oranla 100 kat daha artmış risk ile ilişkilidir. Risk yaşın ilerlemesi ile birlikte artış gösterir(5).

Ülkemizde meme kanseri ile ilgili yapılan bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 51,6 ($\pm 12,6$) olup, %17'si 40 yaş altında saptanmıştır(86). Ülkemiz verileriyle uygun olarak çalışmamızda hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 53,07 ($\pm 11,95$) ve yaşı 40 ve altı olan hastaların oranı %15 idi. Çalışmamızda Cox Regresyon analizleri ile yaş arttıkça sağkalımın azaldığını saptadık.

Malignitesi olan özellikle yaşlı hastaların yarısından fazlasının, primer kanser tedavilerini ve klinik sonuçlarını da etkileyebilecek bir veya daha fazla komorbiditesi vardır. Hem genç hem de ileri yaş hasta gruplarında en sık görülen dört kronik hastalık iskelet sistemi hastalığı, gastrointestinal hastalıklar, diyabetes mellitus ve

hipertansiyondur(87). On üç kronik hastalık (önceki malignite tanısı, miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, demans, paralizisi, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, peptik ülser, romatoid artrit) ile meme kanseri sağkalım ilişkisini araştıran, ileri yaş hastaların dahil edildiği bir çalışmada komorbid durumların varlığı, büyük ölçüde azalmış sağkalım ile ilişkili bulundu ve bu sonuç araştırılan tüm komorbiditeler için geçerliydi(39). Bir başka çalışmada özellikle diyabetes mellitus ya da çoklu komorbiditeler nüks riski ve sağkalımın azalması ile ilişkili bulundu(104). Ancak literatürde luminal A meme kanserli hastalar ve komorbidite durumu ile ilgili yapılmış özellikli bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların %67,6'sında komorbidite saptanmazken, %32,4'ünde diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığından en az biri mevcuttu. Literatüre göre komorbiditesi olan hasta oranı daha düşüktü ve komorbidite durumuna göre genel ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptamadık. Bunun sebebi dahil edilen hastalık gruplarının farklı olması ve hastaların yaş ortalamasının daha düşük olması olabilir.

Obezite, meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanser türleri için bağımsız bir risk faktörüdür. Meta-analizler, meme kanseri teşhisi konan normal kilolu kadınlara kıyasla obezlerde nüks veya ölüm riskinin yaklaşık %30 arttığını bildirmiştir(88). Başka bir çalışmada BMI, özellikle endokrin tedavi olmaksızın kemoterapi ile tedavi edilen pre/perimenopozal kadınlarda genel ve progresyonsuz sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Ancak tedavi ve menopoz durumundan bağımsız olarak değerlendirildiğinde, BMI ile genel sağkalım arasında yine anlamlı ilişki saptanırken, progresyonsuz sağkalımın etkilenmediği bulunmuştur(105). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %55,5'inde vücut kitle indeksi 30 ve altında iken, %44,5'inde 30'un üstünde idi. Çalışmamızda vücut kitle indeksi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmadı. Bunun nedeni, çalışmamızda hastaların menopoz ve tedavi durumunun standardize edilmemiş olması olabilir. Ayrıca luminal A meme kanserli hastalarda VKI ve sağkalım açısından yeterli literatür verisi bulunmadığından ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Günümüzde invaziv meme kanserleri histopatolojik olarak özel olmayan duktal karsinom ve özel subtipler olarak sınıflandırılmaktadır. Özel subtipler tüm meme kanserlerinin % 20-25 'ini oluşturur ve en yaygın tipleri lobuler, müsinöz, tübüler ve papiller meme kanserleridir. Özel olmayan invaziv duktal karsinomlar ise meme kanserlerinin yaklaşık %60-75'inden sorumludur(29,30). Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak hastaların %76,7'sinde histolojik olarak invaziv duktal karsinom tanısı mevcuttu. Diğer histolojik tiplerdeki hastaların oranı %23,3 idi.

Erken evre meme kanseri hastalarında genel yaklaşım, öncelikle meme ve bölgesel lenf nodu cerrahisi ile tümörün tamamen çıkarılmasıdır. Cerrahinin asıl amacı en az agresif yaklaşımla nüks ve metastaz kontrolünü en üst düzeye çıkarmaktır. Erken evre invaziv meme kanserleri için modifiye radikal mastektomi geleneksel bir yöntem olsa da estetik sonuçları nedeni ile son 20 yılda meme koruyucu cerrahiye yönelim artmıştır. Ancak yüksek lokal nüks riski taşıyan hastalarda yapılması önerilmemektedir. Çalışmamızda hastaların %52,2'sine modifiye radikal mastektomi uygulandığı görülmektedir.

Meme kanserinin lokalizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda meme kanserinin sol memede ve memenin üst dış kadranında daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Meme kanserinin solda teşhis edilme olasılığı sağdan yaklaşık % 5 daha fazladır(89,90). Çalışmamızda literatüre uygun olarak tümör dokusu hastaların %52,8'inde solda, %47,2'sinde sağda görülmüş olup solda sağdan %5,6 daha fazla tespit edildi.

Tümör boyutunun meme kanserinde bağımsız bir prognostik gösterge olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Tümör boyutu, TNM evrelemesinin anahtar unsurudur ve tümör boyutuyla birlikte lenf nodu metastazlarının insidansı artar(91). Tümör çapı özellikle aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda en önemli prognostik faktördür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tümör evresi T1 olan olgular için %90 olarak bulunan beş yıllık sağkalım olasılığı, T2 olgular için %70, T3 olgular için %50 ve T4 olgular için %37 oranlarında bulunmuştur(92). Çalışmamızda hastaların %46,3'ünde tümör boyutu 2 cm ve altında olup tümör boyutu ile sağkalımlar açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ve mortaliteyi belirlemede en önemli prognostik faktördür ve tutulan nod sayısı ile prognoz yakın ilişkilidir. Tutulan aksiller lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım tümör boyutundan bağımsız olarak kısılmaktadır(92). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların tutulan lenf nodu sayısı ile genel ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı($p=0,03$ ve $<0,001$; sırasıyla).

Tümörün histolojik derecesi, tümör dokusunun farklılaşma derecesine dayanır. Meme kanserinde histolojik derecelendirme, morfolojik özelliklerin yarı-kantitatif değerlendirilmesini ifade eder. Nispeten basit ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Uygun şekilde hazırlanmış ve hematoksilen-eozinle boyanmış tümör doku kesitlerinin, standart bir protokol kullanılarak iyi eğitilmiş bir patolog tarafından değerlendirilmesini gerektirir(93). Histolojik grade (HG), uluslararası sistemlerde en kabul görmüş ve en yaygın kullanılan Nottingham derecelendirme sistemi(NDS) ile değerlendirilir. NDS tübül veya gland oluşumu derecesi, nükleer pleomorfizm ve mitotik sayım olmak üzere tümörün üç morfolojik özelliğinin değerlendirilmesine dayanır. Yapılan çalışmalarda histolojik grade ile sağkalım arasında önemli ilişki olduğu gösterilmiştir(93). Biz çalışmamızda hastalarda histolojik grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptamadık.

Nükleer derecenin invaziv meme kanserinde sağkalım açısından anlamlı bir belirteç olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Nükleer derecelendirme için, Japonya'da yapılan Meme Kanseri Ulusal Cerrahi Adjuvan Çalışması (NSAS-BC) ile yeni kriterler geliştirilmiştir. Bu çalışmada nükleer atipi kriterleri ve mitotik sayım kriterleri birlikte değerlendirilerek nükleer dereceler tanımlanmıştır(94). Meme kanserinde nükleer grade ve sağkalım ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda özellikle ER pozitif ve HER2 negatif, LN tutulumu olmayan hastalarda nükleer grade ile erken nüks arasında önemli ilişki saptanmıştır. Ancak Oshiro ve ark. yaptıkları bir çalışmada özellikle NG 2 olan hastalarla geç nüks arasında önemli ilişki saptanmamıştır(95). Çalışmamızda nükleer grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Bunun nedeni çalışma hastalarımızın büyük çoğunluğunda NG 2 olması ve çalışmamızda erken ve geç nüks ayırımı yapmamış olmamız olabilir.

Lenfovasküler invazyon (LVI); tümör trombüsü tarafından lenfatik kanalların ve/veya kan damarlarının invazyonudur. LVI, meme kanseri için histopatolojik bir prognostik faktördür ve LVİ olan hastalarda metastaz ve lokal nüks oranları daha yüksektir(96). Bununla birlikte farklı çalışmalarda bu konuda fikir birliği net oluşmamıştır. Çalışmamızda LVİ ile sağkalım arasında bir ilişki saptamadık. Bunun sebebi hastalara verilen adjuvan tedavinin standardize edilmemiş olması olabilir.

Perinöral invazyon (PNİ), bir tümörün etrafındaki nöral dokunun kanser hücreleri tarafından infiltrasyonu anlamına gelir. Tümörün lokal yayılımını değerlendirmek için anlamlıdır. PNI varlığının meme kanserleri arasında lokal nüksü nasıl etkilediği hakkında çok az şey bilinmektedir. PNI farklı organ malignitelerinde kötü progresyon ile güçlü bir şekilde ilişkiliyken, meme kanseri prognozu ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda tutarsız sonuçlar mevcuttur. Bununla birlikte Priyanka Narayan ve ark yaptıkları bir çalışmada PNI ile lokal nüks arasında anlamlı ilişki saptamıştır(97). Bizim çalışmamızda da PNİ durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki görülmezken($p>0,05$), progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı($p=0,047$).

Meme kanserinde adjuvan kemoterapiyi değerlendiren ilk randomize çalışma, 1958'de başlatılan ve 1968'de sonuçları açıklanan Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi (NSABP) B-01 çalışmasıydı. Bu çalışma, dört veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu olan premenopozal kadınlarda yapılmış ve radikal mastektomi sonrası verilen bir adjuvan alkilleyici ajanın (tiotepa) nüks oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. 1975'te rapor edilen bir randomize çalışma, başka bir alkilleyici ajanın (L-fenilalinin hardalı) faydasını gösterdi. Sonraki yıllarda İtalya'da yapılan bir çalışma, bir alkilleyici (siklofosfamid) ve 2 antimetabolit ajan (metotreksat ve 5-florourasil) içeren "CMF" olarak adlandırılan kombinasyon kemoterapi rejiminin, nüks riskini önemli ölçüde azalttığını gösterdi. Böylece günümüzde klinik pratikte de yaygın olarak uygulanan adjuvan polikemoterapi rejimlerinin modern çağı başlamış oldu(98). Bu çalışmalar, nüks açısından yüksek riskli, aksiller lenf nodu tutulumu olan, premenopozal kadınlarda adjuvan kemoterapinin nüks riski üzerine etkisi için yol göstericiydi. Daha sonraki çalışmalarda daha düşük riskli, lenf nodu tutulumu olmayan, postmenopozal kadınlarda da adjuvan polikemoterapinin sağkalımı iyileştirdiği yönünde sonuçlar

ortaya çıktı. Yüzbin kadını içeren 123 randomize çalışmanın uzun dönem sonuçlarının incelendiği bir metaanalizde standart 4 AC ve standart CMF rejiminin eşdeğer olduğu, ancak standart 4 AC rejiminden daha yüksek kümülatif doz antrasiklin içeren rejimlerin (örneğin,CAF veya CEF) standart CMF'den üstün olduğu gösterilmiştir(99). Erken evre meme kanseri için uygun adjuvan kemoterapi ve hedefe yönelik tedavinin seçimi için hazırlanan ASCO Klinik Uygulama Kılavuzu'nda antrasiklin bazlı rejimlere taksan eklenmesi ile antrasiklin bazlı rejimlere üstünlük sağlandığı gösterilmiştir(100). Çalışmamızda hastaların %37,5'i antrasiklin bazlı rejim, %49'u antrasiklin ve taksan içeren rejim, %1,7'si antrasiklin içermeyen bir kemoterapi rejimi almış olup; hastaların %11,8'i herhangi bir kemoterapi rejimi almamıştır. Hastalar kemoterapi alma durumuna göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptadık($p < 0,001$ ve $0,001$; sırasıyla). Çalışmamızda antrasiklin bazlı rejim uygulanan 127 hastada ortalama genel sağkalım süresi 181,159 ay ve progresyonsuz sağkalım süresi 173,691 ay; antrasiklin ve taksan kombinasyonu alan 166 hastada ortalama genel sağkalım süresi 147,727 ay ve progresyonsuz sağkalım süresi 134,343 ay; antrasiklin içermeyen rejim uygulanan 6 hastada ortalama genel sağkalım süresi 62,8 ay ve progresyonsuz sağkalım süresi 55,4 ay olup hiç kemoterapi almamış olan 40 hastada ise ortalama genel sağkalım süresi 116,751 ay ve progresyonsuz sağkalım süresi 127 ay olarak tespit edildi. Literatürden farklı olarak antrasiklin ve taksan kombinasyonu alan hastalarda sağkalım sürelerinin sadece antrasiklin içeren rejim uygulanan hastalara göre daha kısa olmasının nedeninin, bu hastaların daha ileri evre hastalığı olması olduğunu düşünüyoruz.

Duktal karsinoma in situ (DCIS) ve erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahiye takiben verilen adjuvan radyoterapi, meme koruyucu tedavi açısından kanıta dayalı modern kanser tedavisinin en dikkat çekici başarılarından biridir. Ulusal Cerrahi Adjuvant Meme ve Bağırsak Projesi (NSABP), Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve Birleşik Krallık Kanser Araştırmaları Koordinasyon Komitesi tarafından yürütülen bir çok çalışmada radyoterapinin invaziv kanser ve karsinoma in situda lokal nüks riskini sırasıyla %60 ila %70 ve %50 ila %60 oranında azalttığı gösterilmiştir(101). Çalışmamızda

hastalarımızın %73,4'ünün radyoterapi aldığı ve hastaların radyoterapi alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında bir ilişki görülmüştür(p=0,006 ve 0,003; sırasıyla). Buna göre radyoterapi alan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 151,106 ay iken almayanlarda 179,693 ay olarak bulundu. Radyoterapi alan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi 139,086 ay iken almayanlarda 178,399 ay idi. Radyoterapi almayanlarda, alanlara göre daha iyi sağkalım süreleri görülmesinin nedeninin daha erken evre hastalığa sahip olmaları olabileceğini düşündük.

2002'de yayınlanan bir meta-analiz, HRT kullanımı ile meme kanserinin tüm nedenlere bağlı mortalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdi ve HRT kullanan hastalarda genel sağkalımın arttığını gösterdi(102). Premenopozal kadınlarda tamoksifen ile beş yıllık tedavi meme kanseri ölüm oranını düşürür. Erken evre meme kanseri ile ilgili yapılan son çalışmalarda, aromataz inhibitörlerinin tek başına kullanıldığında ve 5 yıllık tamoksifen tedavisini takiben kullanıldığında her iki kolda da nüks riskini ve kontralateral meme kanseri insidansını azalttığı ve genel sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir.(60). Farklı çalışmalarda tamoksifene toplam 10 yıl devam etme veya bir AI'ye geçerek tedaviyi uzatma stratejilerinin her ikisi de meme kanseri nüksü riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bu konu ile ilgili genel görüş, uzun süreli endokrin tedavisinin sağkalıma olumlu etkisinin en çok tamoksifenden AI'ye geçiş yapılan hastalarda olduğudur(103). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama hormonal tedavi (HRT) kullanma süresi $63,84 \pm 23,89$ ay; en kısa HRT kullanma süresi 2,17 ay, en uzun HRT kullanma süresi 170,81 ay idi. Hastaların %27,1'i sadece tamoksifen, %59,9'u AI, %10,9'u tamoksifen ve AI kullanmış olup, hastaların %2,1' her hangi bir endokrin tedavi almamıştı. Hastalar hormonal tedavi alma durumuna göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı(p=0,035 ve 0,002; sırasıyla). Bizim çalışmamızda sadece tamoksifen kullanan 92 hastada ortalama genel sağkalım süresi 150,097 ay ve progresyonsuz sağkalım süresi 149,783 ay; sadece aromataz inhibitörü verilmiş olan 203 hastada ortalama genel sağkalım süresi 145,921 ay ve progresyonsuz sağkalım süresi 140,600 ay; tamoksifeni takiben aromataz inhibitörü verilmiş olan 37 hastada ortalama genel sağkalım süresi 178,917 ay ve progresyonsuz sağkalım süresi

155,624 ay olup hiç hormonal tedavi almamış olan 7 hastada ise ortalama genel sağkalım süresi 109 ay ve progresyonsuz sağkalım süresi 71 ay olarak tespit edildi.

Kanser hastalarında sıklıkla hastalık veya tedavi yöntemlerine bağlı olarak hemoglobin (Hb) seviyeleri düşebilir. Kronik hastalıklar ve kanser organizmada demir kullanımının bozulmasına ve eritropoietin (EPO) üretiminin azalmasına neden olur. Anemi kanser hastalarının prognozunda olumsuz bir faktör olarak bulunmuştur. Hastaların yaşam kalitesini azaltır ve mortalite riskini artırır(127). Aneminin tedavisi halsizlik semptomunda ve yaşam kalitesinde düzelmeye neden olmuştur, fakat sağkalıma katkısı bazı çalışmalarda önemsiz olarak bulunmuştur(127). Bizim çalışmamızda hemoglobin düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

İnflamatuvar hücreler tarafından düzenlenen tümör mikroçevresi ve özellikle inflamatuvar yanıt kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Önceki çalışmalarda NLR, meme kanseri de dahil olmak üzere farklı kanser türleri için prognostik faktör olarak saptanmış olup yüksek NLR, sağkalımın azalmasında bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bir çalışmada yüksek NLR'nin sağkalıma etkisinin özellikle luminal A alt tipi için daha kötü prognoz ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir(106). Çalışmamızdaki hastaların ortalama NLR düzeyi 2,34 olup; çalışmamızda belirlediğimiz 1,83 kesme değerine göre gruplar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. NLR'nin özellikle luminal A alt tipine ilişkin etkisinin araştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Preoperatif CA15-3 düzeyi yüksekliğinin, prognozu etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada serum CA15-3 artışının daha büyük tümör boyutu, tutulan aksiller lenf nodu sayısının artışı ve ileri TNM evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin luminal A tipinde belirgin olduğu ve preoperatif CA15-3 düzeyi artışı ile genel ve progresyonsuz sağkalım arasında ters orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak, Ebeling ve ark. 1046 meme kanseri hastası ile yaptığı bir çalışmada CA15-3 bağımsız bir prognostik belirteç olarak bulunmadı. Ayrıca Clinton ve Maric tarafından yapılan diğer iki çalışmada da CA15-3 düzeyi ile sağkalım arasında net ilişki saptanmadı(107). Bununla birlikte, literatürde CA15-3 seviyesi ve luminal A tip meme kanseri prognozu arasındaki

ilişkiye yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda yapılan Kaplan-Meier analizinde CA15-3 düzeyi ve genel sağkalım ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptamadık. Ancak Cox Regresyon analizlerimizde CA15-3 düzeyi yüksek olduğunda hastalığa bağlı mortalite riskinin istatistiksel anlamlı olarak 3,9 kat artmış olduğunu saptadık. Cox Regresyon analizlerinde CA15-3 düzeyi ile progresse olma olasılığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık.

Serum laktat dehidrogenaz, glikoliz sırasında piruvatın laktata dönüşmesinden sorumlu olan enzimdir. Ek olarak LDH metabolik aktivite, inflamasyon, doku hasarı, hemoliz, miyokard infarktüsü ve neoplazmlar ile ilişkili bir marker olarak bilinir. LDH artışı, tümör mikroçevresindeki hipoksiye karşı geliştirilen bir adaptasyon mekanizmasıdır. Sonuç olarak artan LDH seviyesi, malign hücrelerin metabolik gereksinimlerinin karşılanması ve anaerobik glikoliz için yardımcı olur. Ayrıca tümör hücreleri çevresinde artan laktik asit seviyeleri normal hücreleri de nekroza götürerek, anjiogenez başlamasına ve metastaz için koruyucu olan bariyerlerin de yıkımına neden olur(108). Bu nedenle, LDH'nin kanser hastalarında prognostik bir biyobelirteç olarak kötü sağkalım ile ilişkili olduğu kabul edilmiştir(109). Meme kanseri için de serum LDH ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada incelenmiştir. Ancak literatürdeki mevcut çalışmalar genellikle küçük çaptadır ve birbirleriyle çelişkili sonuçlar içermektedir. Bu nedenle meme kanserinde serum LDH'nin prognostik değerini doğrulamak hala zordur. Toplamda meme kanserli 6.102 hastayı içeren 11 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde serum LDH seviyeleri ile genel ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, LDH'nin meme kanserli hastalarda prognostik bir faktör olarak çalışabileceği sonucuna varılmıştır(110). Bununla birlikte, Petekkaya ve ark. yaptığı çalışmalarda metastatik meme kanseri olan hastalarda LDH ile sağkalımın ilişkili olduğunu saptarken, operabl meme kanserli hastalarda LDH düzeyi ile genel ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptamamışlardır(111,112). Bizim çalışmamızda ise LDH düzeyi ile genel ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Alkalin fosfataz, fosfat monoesterlerinin bazik pH değerlerinde hidrolizini katalize eden, tüm dokularda bulunan, hücre zarına bağlı bir glikoproteindir. Serum alkalin fosfataz düzeyi; karaciğer, kemik, böbrek, bağırsak izoenzimlerinin toplam

aktivitesini yansıtır(113). Önceki çalışmalarda yüksek ALP düzeyinin kolorektal, nazofaringeal, prostat kanseri ve özofagus skuamöz hücreli karsinom'da daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(114). Meme kanserinde ise ALP'nin biyolojik aktivitesi temelinde beklendiği gibi kemik metastazlarını ve bir dereceye kadar karaciğer metastazlarını öngördüğü tutarlı bir şekilde gösterilmiştir(113). Ancak meme kanserinde yapılan çalışmalarda ALP'nin prognostik değeri ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Bir çalışmada lokalize meme kanserli hastalarda ALP'nin kötü prognozun göstergesi olabileceğini ortaya koyulmuştur(115). Başka bir çalışmada uzak metastazı olan meme kanserli hastalarda serum ALP düzeyinde önemli bir artış saptanırken lokalize tümörlerde önemli bir artış olmadığı gözlenmiştir(116). Biz çalışmamızda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ALP düzeyi arasında ilişki saptamadık.

Erken tanı yöntemleri ve yeni tedavi modalitelerinin özellikle hedefe yönelik tedavi şekillerinin gündeme gelmesi ile meme kanserinde sağkalım son yıllarda giderek iyileşmiştir, ancak meme kanseri hala kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Bir çalışmada meme kanserinde nükslerin çoğunluğunun (%79) tedaviden sonra ilk beş içinde meydana geldiği ve nüks riskinin primer cerrahi tedaviden sonraki 1 ila 2 yıl arasında en yüksek olduğu görülmüştür(122). Aynı çalışmada ortalama 4,5 yıllık takipten sonra %4,9'luk lokal nüks oranı bulunmuştur. Lokal nüks en sık ilk 2-3 yıl içerisinde görülür ve daha sonra gittikçe azalır ama hiçbir zaman nüks ihtimali ortadan kalkmaz(120). Lokal nüks gelişen meme kanserli hastaların 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları %50–60 olarak bildirilmektedir(121). Bölgesel nüksü olan 213 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, izole meme nüksü olan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %68, göğüs duvarı nüksü olan hastalarda %50 bulunmuştur. İzole bir lokal memede nüks uzak yayılma olasılığını artıran lokal bir olay olarak görülebilirken, göğüs duvarı nüksü zaten var olan bir sistemik tutulumu gösterebilir(123). Aksilladaki lenf nodlarının durumu, günümüzde meme kanseri için halen en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazlarının varlığı 5 yıllık sağkalımı yaklaşık %40 oranında azaltır(119). Tutulan aksiller lenf nodu sayısı arttıkça, sağkalım tümör boyutundan bağımsız olarak kısalmaktadır(92). Aksiller nüks sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %39 olarak bildirilmiştir(122). Meme kanserinde uzak metastaz hastaların %20 ila %30'u arasında karşımıza çıkmaktadır.

Erken meme kanserli olup metastaz gelişen hastaların oranı cerrahi teknikten bağımsız olarak 5 yılda %15 ile %25 arasında değiştiği bilinmektedir(122). Kemik, hastalığın en yaygın metastaz ve nüks bölgesi olup, daha çok hormon reseptörü pozitif ve iyi diferansiye tümörlerde görülür(117,118,122). Toplamda meme kanserindeki metastazların %60-75'i ilk başta kemik metastazı olarak tespit edilir. Meme kanserine bağlı kemik metastazları hastanın sağkalımını, mobilizasyonunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler(118). Bununla birlikte, diğer bölge metastazlarına göre daha uzun sağkalım süresi ile ilişkilidir(117). Nüks yeri ile prognoz arasında açık bir ilişki vardır. Bir çalışmada kemik metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %16, akciğer metastazı varlığında %12 ve karaciğer metastazında %0 olarak bulunmuştur(122). Tekrarlayan meme kanserli 834 hastadan oluşan başka bir çalışmada, 5 yıllık sağkalım viseral metastaz varlığına göre (%13), lokal nükslerin dahil edildiği yumuşak doku metastazlarında (%41) üç kat daha iyi bulunmuştur ve kemik metastazları için 5 yıllık genel sağkalım %23 olarak rapor edilmiştir(124). Benzer şekilde, metastatik yayılımı olan 648 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ilk nükste kemik metastazı olan hastalar, viseral metastazları olan hastalardan önemli ölçüde daha iyi sağkalıma sahipti (ortanca sağkalım sırasıyla 24 ay ve 12 ay)(125). Çalışmamızdaki hastaların takip süresi içindeki progresyon durumuna bakıldığında 27 (%8) hastanın progrese olduğu, 312 (%92) hastanın ise progrese olmadığı tespit edilmiştir. Progresyon görülen 27 hasta incelendiğinde ilk metastaz yerinin 8 (%29,6) hastada kemik, 12 (%44,4) hastada visseral organ ya da yaygın metastaz, 4 (%14,8) hastada kemik+visseral organ, 3 (%11,2) hastada lenf nodu (LN) ve/veya karşı taraf meme olduğu görüldü. Lokal nüks (aynı taraf meme) görülen hasta olmadı. Biz çalışmamızda nüks durumu ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark saptadık ($p < 0,001$). Buna göre ortalama genel sağkalım süresi, ilk metastaz yeri kemik olan 8 hastada 103,2 ay; visseral organ tutulumu ya da yaygın metastaz görülen 12 hastada 100,214 ay; kemik ve visseral organ tutulumu olan 4 hastada 130,625 ay; LN ve/veya karşı memede nüks görülen 3 hastada 101,333 ay olarak saptanırken nüks görülmeyen 312 hastada 174,285 ay olarak bulundu. Çalışmamızda Cox Regresyon analizleri ile mortalite oranı nüks olmayan hastalara göre kemik metastazı olan hastalarda 5,5 kat; visseral organ metastazı ya da yaygın metastazı olan hastalarda 18,4 kat; kemik ve visseral organ metastazı olan hastalarda

15,2 kat; sadece LN ya da sadece karşı meme ya da LN ve meme metastazı olan hastalarda ise 39,9 kat yüksek olduğunu saptadık.

Prevelansı her geçen gün artan, tarama programlarıyla erken tanı konulup uygun tedavi başlanabilen bir hastalık haline gelen meme kanserinde, hastaların takibinin ve sağkalımı öngören belirteçlerin önemi artmıştır. Bu anlamda literatürdeki çalışmaların önemi bilindiğinden, çalışmamız ile literatüre katkıda bulunulmuştur.

SONUÇ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran adjuvan tedavi verilen erken evre luminal A meme kanserli hastaların retrospektif incelendiği bu çalışmanın sonuçlarına göre;

1. Hastaların tanı anındaki yaşı ortalama 53,07 ve 40 yaş ve altı hasta oranı %15 olarak saptandı. Çalışmamızda Cox Regresyon analizleri ile yaş arttıkça sağkalımın azaldığı tespit edildi.
2. Hastalarda komorbidite durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
3. Hastaların vücut kitle indeksi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
4. Hastaların %76,7'sinde histolojik alt tip invaziv duktal karsinom olarak tespit edildi.
5. Hastalara yapılan cerrahi operasyonlarda hastaların %52,2'sinde modifiye radikal mastektominin tercih edildiği görüldü.
6. Hastalarda tümör yönünün solda %5,6 daha fazla olduğu tespit edildi.
7. Hastalarda tümör boyutu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
8. Hastalarda tutulan lenf nodu sayısı ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,03$ ve $<0,001$; sırasıyla).
9. Hastalarda histolojik grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).
10. Hastalarda nükleer grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
11. Hastalar LVİ durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

12. Hastalarda PNİ durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki görülmezken, PNİ durumu ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı ($p>0,05$ ve $p=0,047$; sırasıyla).
13. Hastalar kemoterapi alma durumuna göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,001$; sırasıyla).
14. Hastalar radyoterapi alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görüldü ($p=0,006$ ve $p=0,003$; sırasıyla).
15. Hastalar hormonal tedavi alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,035$ ve $p=0,002$; sırasıyla).
16. Hastalar Hb düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
17. Hastalar NLR ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
18. Hastalarda CA15-3 düzeyi ve genel sağkalım ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan Kaplan-Meier analizinde istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak Cox Regresyon analizlerinde CA15-3 düzeyinin genel sağkalım (HR 3,898; %95 GA, 1,298 ila 11,708; $p=0,015$) açısından anlamlı olduğu saptandı.
19. Hastalarda LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
20. Hastalarda ALP düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
21. Olgular nüks durumu ile genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Literatürde meme kanserli hastalarda komorbidite varlığı ile sağkalım azaldığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Ancak luminal A meme kanserli hastalarda komorbidite durumu ve sağkalım açısından yeterli literatür verisi bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda hastaların komorbidite durumu ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Meme kanserli hastaların VKI durumu ile sağkalım ilişkileri üzerine yapılan çalışmalarda, VKI artışı ile sağkalımın azaldığı ve nüks riskinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda VKI ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilmemiştir. Luminal A meme kanserli hastalar ile VKI ilişkisi üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde tümör çapının özellikle aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda en önemli prognostik faktör olduğu belirtilmekle birlikte luminal A meme kanserli hastalarda tümör boyutu ve sağkalım açısından yeterli literatür verisi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların tümör boyutu ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde lenf nodu tutulumunun, uzak metastaz ve mortaliteyi belirlemede en önemli prognostik faktör olduğu ve tutulan aksiller lenf nodu sayısı arttıkça, sağkalımın kısaldığı belirtilmektedir. Çalışmamızda literatüre uygun şekilde hastaların tutulan lenf nodu sayısı ile genel ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p=0,03$ ve $p<0,001$; sırasıyla).

Yapılan çalışmalarda histolojik grade ile sağkalım arasında önemli ilişki olduğu gösterilmiş olsa da literatürde luminal A meme kanserli hastalarda histolojik grade ve sağkalım ilişkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastalarda histolojik grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmadı.

Literatürde nükleer grade ile erken nüks arasında ilişki olduğu, ancak NG 2 olan hastalarla geç nüks arasında bu ilişkinin doğrulanmadığı belirtilmiş olup, luminal A meme kanserli hastalarda nükleer grade ve sağkalım açısından yeterli literatür verisi bulunmamaktadır. Çalışmamızda nükleer grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi.

LVI'nin prognostik değeri ile ilgili literatür verileri arasında fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda LVI ile sağkalım arasında bir ilişki görülmedi.

Meme kanserinde perinöral invazyon (PNI) varlığı ile lokal nüks arasındaki ilişki açısından literatür bilgileri kısıtlıdır ve çalışmalarda tutarsız sonuçlar

mevcuttur. Bizim çalışmamızda da PNİ durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki görülmezken, progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı.

Literatürde nüks riski yüksek, özellikle LN tutulumu olan hastalarda standart 4 AC ve standart CMF rejiminin eşdeğer olduğu, ancak standart 4 AC rejiminden daha yüksek kümülatif doz antrasiklin içeren rejimlerin (örneğin, CAF veya CEF) sağkalımı iyileştirmede daha üstün olduğu; ayrıca antrasiklin ile taksan kombinasyonunda da sağkalımda iyileşme olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda kemoterapi alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$ ve $p = 0,001$; sırasıyla). Buna göre antrasiklin bazlı rejim uygulanan hastaların genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri, antrasiklin içermeyen rejim uygulanan hastalara göre daha yüksekti. Ancak bizim çalışmamızda antrasiklin ve taksan kombinasyonu ile sağkalımdaki iyileşme gösterilemedi.

Literatürde bir çok çalışmada radyoterapinin invaziv kanser ve karsinoma in situda lokal nüks riskini sırasıyla %60 ila %70 ve %50 ila %60 oranında azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın %73,4'ünün radyoterapi aldığı ve hastaların radyoterapi alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında bir ilişki görülmüştür ($p = 0,006$ ve $0,003$; sırasıyla). Biz çalışmamızda radyoterapi almayanlarda, alanlara göre daha iyi sağkalım süreleri saptadık.

Literatürde HRT kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre genel sağkalımın arttığı bildirilmektedir. Premenopozal kadınlarda tamoksifen ile beş yıllık tedavi meme kanseri ölüm oranını düşürür. Ayrıca aromataz inhibitörleri tek başına kullanıldığında ve 5 yıllık tamoksifen tedavisini takiben kullanıldığında her iki kolda da genel ve progresyonsuz sağ kalımı artırmaktadır. Bununla birlikte tamoksifene toplam 10 yıl devam ederek veya bir AI'ye geçip tedaviyi uzatarak meme kanseri nüksü riskinin azaldığı bildirilmiştir. Bu konu ile ilgili genel görüş, uzun süreli endokrin tedavisinin sağkalıma olumlu etkisinin en çok tamoksifenden AI'ye geçiş yapılan hastalarda olduğudur. Bizim çalışmamızda hastalar hormonal tedavi alma durumuna göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p = 0,035$ ve $0,002$; sırasıyla). Çalışmamızda tamoksifenden AI'ye geçilmiş olan hasta grubunda genel ve progresyonsuz sağkalım diğerlerine göre daha yüksek bulundu.

Literatürde aneminin kanser hastalarının prognozunda olumsuz bir faktör olduğu, hastaların yaşam kalitesini azaltıp mortalite riskini artırdığı belirtilmiştir. Aneminin tedavisi yaşam kalitesinde düzelme sağlasa da sağkalıma katkısı önemsiz olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hemogloblin düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde yüksek NLR'nin sağkalım ile ters orantılı etkisi belirtilmiş olup, bu etkinin özellikle luminal A alt tipi için daha belirgin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak luminal A tipi için özellikli çalışmaların sayısı az olup, çalışmamızda hastaların NLR değerine göre gruplar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde meme kanserli hastalarda preoperatif CA15-3'ün prognostik değerine ilişkin farklı görüşler mevcuttur. Literatürde luminal A meme kanserli hastalarla yapılan az sayıdaki bir kaç çalışmada artan CA15-3 düzeyi ile sağkalım arasında ters orantılı bir ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte çalışmamızda yapılan Kaplan-Meier analizinde CA15-3 düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmazken; Cox Regresyon analizlerimizde CA15-3 düzeyinin genel sağkalım açısından anlamlı olduğu saptandı.

Literatürde LDH düzeyi ile sağkalım ilişkisi açısından farklı sonuçların bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Genel görüş olarak farklı bir çok malignitede olduğu gibi LDH düzeyi ile genel ve progresyonsuz sağkalım arasında ters orantılı bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda metastatik meme kanseri olan hastalarda LDH ile sağkalımın ilişkili olduğu saptanırken, operabl meme kanserli hastalarda LDH düzeyi ile genel ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak bu konuda erken evre luminal A meme kanserli hasta grubu için yeterli literatür verisi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatürde meme kanserinde ALP'nin prognostik değeri ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda ALP'nin kötü prognozün göstergesi olabileceği ortaya koyulmuşken, bazı çalışmalarda ALP düzeyinin sadece metastatik hastalarda prognozu öngördüğü ve lokalize tümörlerde önemli bir artış olmadığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ALP düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

Literatürde meme kanserinin nüks sonrası prognozunun metastazın görüldüğü lokalizasyona göre değiştiği bildirilmiştir. Buna göre lokal nüks sonrası 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları %50–60 olup izole meme nüksünde bu oran %68'lere çıkabilmektedir. Bununla birlikte meme kanserinde lenf nodu tutulumu en önemli prognostik gösterge olarak bilinmektedir ve aksiller nüks sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %39'dur. Erken evre meme kanserinde cerrahi teknikten bağımsız olarak 5 yıldaki uzak metastaz oranı %15-25'tir ve en yaygın uzak metastaz bölgesi kemiktir. Meme kanserindeki metastazların %60-75'i ilk başta kemik metastazı olarak tespit edilir. Literatürde uzak metastazlarda kemik metastazlarını sıklık olarak akciğer ve karaciğer metastazları takip etmektedir. Bununla birlikte, kemik metastazı diğerlerine göre daha uzun sağkalım süresi ile ilişkilidir. Çalışmamızda progrese olan hastaların ilk metastaz yeri %29,6 kemik, %44,4 visseral organ ya da yaygın metastaz, %14,8 kemik+visseral organ, %11,2 lenf nodu ve/veya karşı taraf meme idi ve lokal nüks (aynı taraf meme) görülmedi. Visseral organların alt gruplara ayrılmamış olması kemik metastaz oranının literatüre göre daha az saptanmasına neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda ilk metastaz yeri ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Çalışmamızda Cox Regresyon analizleri ile mortalite oranı nüks olmayan hastalara göre kemik metastazı olan hastalarda 5,5 kat; visseral organ metastazı ya da yaygın metastazı olan hastalarda 18,4 kat; kemik ve visseral organ metastazı olan hastalarda 15,2 kat; sadece LN ya da sadece karşı meme ya da LN ve meme metastazı olan hastalarda ise 39,9 kat yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak bu çalışmada; adjuvan tedavi verilen erken evre luminal A meme kanserli hastalarda sağkalımda etkili olabilecek ve klinisyene ışık tutabilecek bir takım parametreler değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile, meme kanserinin bir çok farklı prediktif ve prognostik değişkene sahip heterojen bir hastalık olduğu bir kez daha vurgulanmıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada değerlendirmeye alınan hasta sayısı geniş bir örneklem oluşturmamaktadır. Literatürdeki farklı sonuçların nedenlerinin ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda hastayı kapsayan ileri araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:43-46.
- 2- The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - December, 2020.
- 3- Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72:333–338.
- 4- Ozmen V. Breast cancer in the World and Turkey, *J Breast Health* 2008;4:6-12.
- 5- Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. *Int J Biol Sci.* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397.
- 6- Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), last updated November 2019
- 7- 2021 Breastcancer.org - All rights reserved.
- 8- Meme Kanseri Eğitim Modülü / Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF)
- 9- Boyd N, Lockwood G, Byng J, Trichler D, Yaffe M. Mammographic Densities and Breast Cancer Risk. *Cancer Epid Biomark Prevent.* 1998;7:1133–44.
- 10- Land, C. E., Tokunaga, M., Koyama, K., Soda, M., Preston, D. L., Nishimori, I., & Tokuoka, S. (2003). Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiation Research*, 160(6), 707-717.
- 11- Ma, H., Hill, C. K., Bernstein, L., & Ursin, G. (2008). Lowdose medical radiation exposure and breast cancer risk in women under age 50 years overall and by estrogen and progesterone receptor status: results from a case–control and a case–case comparison. *Breast Cancer Research and Treatment*, 109(1), 77-90.

- 12- Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1972;48:605–13.
- 13- Cancer, C. G. o. H. F. i. B. (2002). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet*, 360(9328), 187-195.
- 14- Newcomb P, Storeer B, Longnecker M, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *New Engl J Med.* 1994;330:81–7.
- 15- Toniolo, P. G., Levitz, M., Zeleniuch-Jacquotte, A., Banerjee, S., Koenig, K. L., Shore, R. E., Pasternack, B. S. (1995). A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(3), 190-197.
- 16- Potischman, N., Christine, A., Swanson, P. S., & Hoover, R. N. (1996). Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *Breast Cancer*, 13, 15.
- 17- Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen–progestin replacement. *Cancer Causes Control.* 1999;10:253–60.
- 18- Ban, K. A., & Godellas, C. V. (2014). Epidemiology of breast cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 23(3), 409-422.
- 19- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347:1713–27.
- 20- Hunter DJ, Willett WC. Nutrition and breast cancer. *Cancer Causes Control.* 1996;7:56–8.
- 21- Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer. *JAMA.* 2006;295(6):629.

- 22- Garland M, Willett WC, Manson JE, Hunter DJ. Antioxidant micronutrients and breast cancer. *J Am Coll Nutr.* 1993;12:400–11.
- 23- Janowsky E, Lester G, Weinberg C, Millikan RC, Schildkraut JM, Garrett PA et al. The association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Publ Health Nutr* 1999;2:283–91.
- 24- Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Calle, E., Heath Jr, C., & et al. (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.
- 25- Land, S. R., Liu, Q., Wickerham, D. L., Costantino, J. P., & Ganz, P. A. (2014). Cigarette smoking, physical activity, and alcohol consumption as predictors of cancer incidence among women at high risk of breast cancer in the NSABP P-1 Trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 23(5), 823-8(32)
- 26- Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int. J. Cancer.* 2015;136:2204–2209.
- 27- Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58: 347-371.
- 28- Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS et al. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 327-333.
- 29- Ellis IO, Cornelisse CJ, Schnitt SJ, Sasco AJ, Sastre-Garau X, Kaaks R. Invasive breast carcinomas. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Lyon: IARC Press 2003;13-19.
- 30- Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 6:718- 730.

- 31- Çapanoğlu ve Bakar 2018, Meme Kanseri ve Meme Kanseri Metastazında Rol Oynayan Moleküler Prognostik Faktörler, Cumhuriyet Üniv. Sağ. Bil. Enst. Derg. Çapanoğlu ve Bakar 2018 2018 (3)2: 40-48
- 32- Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health* 2015; 11: 59-66
- 33- Kapp AV, Jeffrey SS, Langerod A, Borresen-Dale AL, Han W, Noh DY et al. Discovery and validation of breast cancer subtypes. *BMC Genomics*. 2006; 7:231.
- 34- Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):412-24.
- 35- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008; 14:1368-1376.
- 36- Schnitt SJ. Will molecular classification replace traditional breast pathology? *Int J Surg Pathol*. 2010; 18:162S-166S.
- 37- Cummings MC, Chambers R, Simpson PT, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer: is it time to pack up our microscopes? *Pathology*. 2011; 43: 1-8.
- 38- Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, Hayes MM, Hauptmann M, Wessels LF et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol*. 2008; 216:141-150.
- 39- Jennifer L. Patnaik, Tim Byers, Carolyn DiGuseppi, Thomas D. Denberg, Dana Dabelea. The Influence of Comorbidities on Overall Survival Among Older Women Diagnosed With Breast Cancer. Manuscript received September 18, 2010; revised January 13, 2011; accepted March 28, 2011.
- 40- Gruel N, Lucchesi C, Raynal V, Rodrigues MJ, Pierron G, Goudefroye R et al. Lobular invasive carcinoma of the breast is a molecular entity distinct from luminal invasive ductal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2010; 46:2399-2407.

- 41- Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. *Semin Diagn Pathol.* 2010; 27:49-61.
- 42- Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). *Jpn J Clin Oncol.* 2019 Mar 1;49(3):228-231.
- 43- Breast Cancer Staging 8th edition American Joint Committee on Cancer 2017
- 44- Güllüoğlu BM. Approach to common breast diseases: risk evaluation and screening strategies for breast cancer. *Türk Aile Hek Derg.* 2008; 12(1): 9-17
- 45- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2009.
- 46- Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1541-8.
- 47- Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):549–53.
- 48- Dershaw DD. Mammographic screening of the high-risk woman. *Am J Surg.* 2000; 180: 288–289.
- 49- Hollingsworth AB, Singletary SE, Morrow M ve ark. Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 187: 349-62.
- 50- Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, BöhmVélez M et al. ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008; 299: 2151-2163
- 51- Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak SD, Tükün A, Yalçın B. Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *The Journal of Breast Health.* 2011;7:2.

- 52- Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. 2020 Sep 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29083600.
- 53- Fatin R .Polat, Erün Yıldız, Sabriye Polat. Ultrasonografi Eşliğinde Memede İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi. Bozok Tıp Derg. 2013,2:(12-16)
- 54- Sennerstam RB, Franzén BSH, Wiksell HOT, Auer GU. Core-needle biopsy of breast cancer is associated with a higher rate of distant metastases 5 to 15 years after diagnosis than FNA biopsy. *Cancer Cytopathol.* 2017 Oct;125(10):748-756.
- 55- Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Gunay EC, Yucel E, Duce. Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable breast lesions: randomized controlled trial. *MN.Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):1003-7.
- 56- Rovera F, Frattini F, Marelli M, Corben AD, Vanoli C, Dionigi G, Boni L, Dionigi R. Radio-guided occult lesion localization versus wire-guided localization in non-palpable breast lesions. *Int J Surg.* 2008;6 Suppl 1:S101-3.
- 57- Maughan, K. L., Lutterbie, M. A., & Ham, P. S. (2010). Treatment of breast cancer. *American family physician, 81*(11), 1339–1346.
- 58- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Faryback DG, Clarke L, Zelen M et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353:1784.
- 59- Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Allison KH, Anders CK, Openshaw TH et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. *J Clin Oncol* 2016; 34:2303.
- 60- Maughan, K. L., Lutterbie, M. A., & Ham, P. S. (2010). Treatment of breast cancer. *American family physician, 81*(11), 1339–1346.

- 61- Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:2431.
- 62- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-1936.
- 63- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-1748.
- 64- Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-3646.
- 65- Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol.* 2008;26:745-52.).
- 66- Soto C, Torrecillas L, Reyes S, Ramirez M, Perez L, Cervantes G et al. Capecitabine (X) and taxanes in patients (pts) with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC): sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:(Abstr 570).
- 67- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-533.
- 68- Litton J, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz S, Goncalves A, Lee K-H et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. Abstract GS6-07, San Antonio Breast Cancer Symposium 2017.
- 69- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:719- 26.
- 70- Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2- positive

- and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1068-74.
- 71- Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-34.
- 72- Miles D, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortes J, Pivot X et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008;26:(Abstr LBA1011).
- 73- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30.
- 74- Vidal M, Paré L, Prat A. Molecular classification of breast cancer. *Manag Breast Dis Second Ed*. 2016;27(1):203–19.
- 75- Ahn S, Woo JW, Lee K, Park SY. HER2 status in breast cancer: Changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J Pathol Transl Med*. 2020;54(1):34–44.
- 76- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, Mcguire WL. Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene.
- 77- Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
- 78- Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684–91.
- 79- Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast cancer staging systems. 8. Vol. 4, *AJCC Cancer Staging Manual*. Chicago, Illinois; 2017. 589–636 p.

- 80- Türk Aile Hek Derg 2020; 24 (4): 175-183
- 81- Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. 2018;13(3):339–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>
- 82- Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R. Breast Cancer. NCCN [Internet]. 2020;Version 6.:1–450. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- 83- Hulka BS, Moorman PG. Reprint of Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*. 2008;61(1–2):203–213
- 84- Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami H. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *New Engl J Med*. 1994;331:5–9.
- 85- Finsterbusch K, Decker T, van Diest PJ, Focke CM. Luminal A versus luminal B breast cancer: MammaTyper mRNA versus immunohistochemical subtyping with an emphasis on standardised Ki67 labelling-based or mitotic activity index-based proliferation assessment. *Histopathology*. 2020 Apr;76(5):650-660.
- 86- *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*. 2013;6(2):1-6
- 87- Topaloğlu US, Özaslan E. Comorbidity and polypharmacy in patients with breast cancer. *Breast Cancer*. 2020 May;27(3):477-482. doi: 10.1007/s12282-019-01040-8. Epub 2020 Jan 2.
- 88- Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ. Diabetes, Obesity, and Breast Cancer. *Endocrinology*. 2018 Nov 1;159(11):3801-3812.
- 89- Perkins CI, Hotes J, Kohler BA, Howe HL. Association between breast cancer laterality and tumor location, United States, 1994-1998. *Cancer Causes Control*. 2004;15(7):637–45.
- 90- Mokone-Fatunla DH, Koto MZ, Becker JHR, Bondo M, Mundawarara S. Laterality of breast cancer at Dr George Mukhari Academic Hospital. *South African J Surg*. 2019;57(3):55–61.

- 91- Going JJ, Mallon EA, Leake RE, Bartlett JM, Gusterson BA. What the clinician needs from the pathologist: evidence-based reporting in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001 Oct;37 Suppl 7:S5-17.
- 92- Izmirli, M., YILMAZ, B. D., Ömür, A. L. A. N., Yalciner, M., BERBEROĞLU, E., & ÜNSAL, M. (2006). Adjuvant treatment results and prognostic factors in patients with stage I-III operated breast cancer. *TURKISH JOURNAL OF ONCOLOGY*, 21(2).
- 93- Rakha EA, Reis-filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(207):1–12.(4):207.
- 94- Tsuda H, Akiyama F, Kurosumi M, Sakamoto G, Watanabe T. Establishment of histological criteria for high-risk node-negative breast carcinoma for a multi-institutional randomized clinical trial of adjuvant therapy. Japan National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (NSAS-BC) Pathology Section. *Jpn J Clin Oncol*. 1998 Aug;28(8):486-91.
- 95- Oshiro C, Yamasaki M, Noda Y, Nishimae A, Takahashi H, Inaji H. Comparative evaluation of nuclear and histological grades as prognostic factors for invasive breast cancer. *Breast Cancer*. 2020 Sep;27(5):947-953.
- 96- Morkavuk ŞB, Güner M, Çulcu S, Eroğlu A, Bayar S, Ünal AE. Relationship between lymphovascular invasion and molecular subtypes in invasive breast cancer. *Int J Clin. Pract*. 2021;75:e13897.
- 97- Narayan P, Flynn J, Zhang Z, Gillespie EF, Mueller B, Xu AJ, Cuaron J, McCormick B, Khan AJ, Cahlon O, Powell SN, Wen H, Braunstein LZ. Perineural invasion as a risk factor for locoregional recurrence of invasive breast cancer. *Sci Rep*. 2021 Jun 17;11(1):12781.
- 98- Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med*. 2015 Aug 17;13:195. doi: 10.1186/s12916-015-0439-8.

- 99- Albain K, Anderson S, Arriagada R, Barlow W, Bergh J, Bliss J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9814):432–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
- 100- Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2433–43.
- 101- Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017 Jul;26(3):371-382. doi: 10.1016/j.soc.2017.01.013. Epub 2017 May 11.
- 102- Yu X, Zhou S, Wang J, Zhang Q, Hou J, Zhu L, He Y, Zhao J, Zhong S. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer*. 2017 Sep;24(5):643-657.
- 103- Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, Giordano SH, Hudis CA, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 10;37(5):423-438.
- 104- Patterson, R.E., Flatt, S.W., Saquib, N. *et al*. Medical comorbidities predict mortality in women with a history of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 122, 859–865 (2010).
- 105- G. Berclaz,S. Li,K.N. Price,A.S. Coates,M. Castiglione-Gertsch,C.-M. Rudenstam,S.B. Holmberg,J. Lindtner,D. Erien,J. Collins,R. Snyder,B. Thürlimann,M.F. Fey,C. Mendiola,I. Dudley Werner,E. Simoncini,D. Crivellari,R.D. Gelber,A. Goldhirsch. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Annals of Oncology* 15: 875–884, 2004

- 106- Hany Noh, Minseob Eomm1, Airi Han. Usefulness of Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Disease-Specific Survival in Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer* 2013 March; 16(1): 55-59
- 107- Li, J., Liu, L., Feng, Z. *et al.* Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study. *Breast Cancer* 27, 621–630 (2020).
- 108- Dong, T., Liu, Z., Xuan, Q. *et al.* Tumor LDH-A expression and serum LDH status are two metabolic predictors for triple negative breast cancer brain metastasis. *Sci Rep* 7, 6069 (2017).
- 109- Liu D, Wang D, Wu C, Zhang L, Mei Q, Hu G, Long G, Sun W. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019 Apr 26;11:3611-3619. doi: 10.2147/CMAR.S199260. PMID: 31118783; PMCID: PMC6497911.
- 110- Agrawal A, Gandhe MB, Gupta D, Reddy MV. Preliminary Study on Serum Lactate Dehydrogenase (LDH)-Prognostic Biomarker in Carcinoma Breast. *J Clin Diagn Res.* 2016 Mar;10(3):BC06-8.
- 111- Petekkaya I, Unlu O, Roach EC, Gecmez G, Okoh AK, Babacan T, et al. Prognostic role of inflammatory biomarkers in metastatic breast cancer. *J BUON.* 2017;22(3):614–22.
- 112- Petekkaya I, Aksoy S, Roach EC, Okoh AK, Gecmez G, Gezgen G, et al. Impact of inflammatory markers on the prognosis of patients with operable breast cancer. *J BUON.* 2014;19(3):673–80.
- 113- A. Keshaviah, S. Dellapasqua, N. Rotmensz, J. Lindtner, D. Crivellari, J. Collins, M. Colleoni, B. Thürlimann, C. Mendiola, S. Aebi, K.N. Price, O. Pagani, E. Simoncini, M. Castiglione Gertsch, R.D. Gelber, A.S. Coates, A. Goldhirsch. CA15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence: a combined analysis of seven International Breast Cancer Study Group trials, *Annals of Oncology*, Volume 18, Issue 4, 2007, Pages 701-708

- 114- Chen B, Dai D, Tang H, Chen X, Ai X, Huang X, Wei W, Xie X. Pre-treatment serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase as prognostic factors in triple negative breast cancer. *J Cancer*. 2016 Nov 25;7(15):2309-2316.
- 115- Said NM. Three gold indicators for breast cancer prognosis: a case–control study with ROC analysis for novel ratios related to CBC with (ALP and LDH). *Mol Biol Rep* [Internet]. 2019;46(2):2013–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-019-04650-9>
- 116- Choudhari A, Desai P, Indumati V, Kadi S. Activities of serum Ada, GGT and alp in carcinoma breast-a case control study for diagnostic and prognostic significance. *Indian J Med Sci*. 2013;67(5):123–9.
- 117- Yazdani A, Dorri S, Atashi A, Shirafkan H, Zabolinezhad H. Bone Metastasis Prognostic Factors in Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2019 Feb 22;13:1178223419830978.
- 118- Naomi Brook, Emily Brook, Arun Dharmarajan, Crispin R. Dass, Arlene Chan. Breast cancer bone metastases: pathogenesis and therapeutic targets. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, Volume 96, 2018, Pages 63-78
- 119- B. C. H. van der Wal, R. M. J. M. Butzelaar, S. van der Meij and M. A. Boermeester. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival instage I and II breast cancer. *EJSO*2002;28: 481±489
- 120- Hirsch A, Sabel MS, Hayes DF. Management of locoregional recurrence of breast cancer after mastectomy. www.uptodate.com 2018
- 121- Karanlık H, Özmen V, Asoğlu O, Abdullah <ğci A, Keçer M, Tuzlalı S, et al. Meme kanseri cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006;2:89-95
- 122- E.E.Elder, C.W.Kennedy, L.Gluch, H.L.Carmalt, N.C.Janu, M.G.Joseph, M.J.Donellan, J.G.Molland, D.J.Gillett. Patterns of breast cancer relapse.

European Journal of Surgical Oncology (EJSO) Volume 32, Issue 9, November 2006, Pages 922-927

- 123- M.S. Moran, B.G. Haffty. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J*, 8 (2002), pp. 81-87
- 124- S.H. Giordano, A.U. Buzdar, T.L. Smith, S.W. Kau, Y. Yang, G.N. Hortobagyi. Is breast cancer survival improving?. *Cancer*, 100 (2004), pp. 44-52
- 125- E.F. Solomayer, I.J. Diel, G.C. Meyberg, C. Gollan, G. Bastert. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat*, 59 (2000), pp. 271-278
- 126- Eliyatkin, Nuket et al. "Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way." *The journal of breast health* vol. 11,2 59-66. 1 Apr. 2015, doi:10.5152/tjbh.2015.1669
- 127- Harper P, Littlewood T. Anemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology* 2005; 69 (Suppl 2): 2-7.