



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI

# LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERİ HASTALARININ PROGNOSTİK EVRELEMeye GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasemin ŞENGÜN COŞKUN

Antalya, 2023



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI

# LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERİ HASTALARININ PROGNOSTİK EVRELEMeye GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasemin ŞENGÜN COŞKUN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Aylin Fidan KORCUM

*“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”*

Antalya, 2023

## TEŞEKKÜR

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, hem akademik konuda hem hayat konusunda her zaman yol gösterici olan, asistanlık sürecim boyunca bana her zaman destek olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Aylin Fidan Korcum'a,

Hekimlik sanatını öğrendiğimiz bu zorlu süreçte bana yol gösteren, her zaman desteğini hissettiğim, bilgilerini ve deneyimlerini aktaran değerli hocam Doç. Dr. Timur Koca'ya

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Mine Genç ve Prof. Dr. Melek Gamze Aksu'ya,

Asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan, asistanlık dönemimi daha da güzelleştiren başta Dr. Rahmi Atıl Aksoy ve Dr. Ece Atak olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Benim bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan en büyük destekçilerim canım annem Ummahan Şengün ve canım babam İbrahim Şengün'e

Her zaman her yönüyle örnek aldığım bana hayat yolunda ışık olan çok değerli ablam Uzm. Dr. Sevinç Şengün Dinç'e

Her anımda yanımda olan, hayata daha güzel bakmamı sağlayan, tez yazma sürecinde beni yalnız bırakmayan canım eşim Uzm. Dr. Mustafa Nogay Coşkun'a

Sonsuz teşekkürler...

## İÇİNDEKİLER

|                                                       | Sayfa     |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| Kısaltmalar Dizini                                    | iii       |
| Şekiller Dizini                                       | iv        |
| Çizelgeler Dizini                                     | v         |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                               | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                              | <b>2</b>  |
| 2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji                       | 2         |
| 2.2. Anatomi ve Histoloji                             | 3         |
| 2.3. Patoloji                                         | 4         |
| 2.4. Prognostik Faktörler                             | 5         |
| 2.5. Klinik Bulgular ve Tanı                          | 7         |
| 2.6. Evreleme                                         | 8         |
| 2.7. Tedavi                                           | 17        |
| 2.7.1. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi              | 17        |
| 2.7.2. Lokal İleri Evre Meme Kanserinde Tedavi        | 17        |
| 2.7.3. Rekürren/Metastatik Meme Kanserinde Tedavi     | 19        |
| 2.7.4. Radyoterapi Tekniği                            | 20        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                             | <b>24</b> |
| 3.1 Hastaların Seçilme Kriterleri ve Çalışma Tasarımı | 24        |
| 3.2 Tedavi ve İzlem                                   | 24        |
| 3.3 İstatistiksel Analiz                              | 25        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                    | <b>27</b> |
| 4.1. Hasta Özellikleri                                | 27        |
| 4.2. Tümöre ait özellikler                            | 27        |
| 4.3. Hastaların Anatomik ve Prognostik Evrelemeleri   | 29        |
| 4.4. Tedavi Özellikleri                               | 30        |
| 4.5. Sağkalım Analizleri                              | 32        |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                    | <b>39</b> |
| <b>6. SONUÇLAR</b>                                    | <b>44</b> |

|                     |    |
|---------------------|----|
| <b>7. ÖZET</b>      | 45 |
| <b>8. ABSTRACT</b>  | 46 |
| <b>9. KAYNAKLAR</b> | 47 |



## KISALTMALAR DİZİNİ

|        |                                                            |
|--------|------------------------------------------------------------|
| AC     | Dokсорubisin, siklofosfomid                                |
| AJCC   | American Joint Committee on Cancer                         |
| APBI   | Akselere parsiyel meme ışınlaması                          |
| BIRADS | Breast Imaging Reporting and Data System                   |
| CAF    | Siklofosfomid, dokсорubisin, 5-florourasil                 |
| CEF    | Siklofosfomid, epirubisin, 5-florourasil                   |
| EORTC  | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| ER     | Östrojen reseptörü                                         |
| HDR    | High dose rate                                             |
| HER2   | İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2                  |
| LHRH   | Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon                  |
| MR     | Manyetik rezonans                                          |
| NCCN   | National Comprehensive Cancer Network                      |
| NSABP  | The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project    |
| PDR    | Pulse dose rate                                            |
| PET-BT | Pozitron emisyon tomografisi                               |
| PR     | Progesteron reseptörü                                      |
| SEER   | The Surveillance, Epidemiology, and End Results            |
| TNM    | Tümör, nod, metastaz                                       |
| USG    | Ultrasonografi                                             |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil</u></b>                                                                             | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>4.1.</b> Prognostik evrelemeye göre genel, hastalıksız ve uzak metastazsız sağkalım eğrileri | 35                  |
| <b>4.2.</b> Anatomik evrelemeye göre genel, hastalıksız ve uzak metastazsız sağkalım eğrileri   | 37                  |

## ÇİZELGE DİZİNİ

| <b><u>Çizelge</u></b>                                                                | <b><u>Sayfa</u></b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. Meme tümörleri için AJCC 8. Baskı TNM sınıflaması                               | 9                   |
| 2.2. AJCC anatomik evreleme grupları                                                 | 11                  |
| 2.3. AJCC prognostik evreleme grupları                                               | 12                  |
| 4.1. Hasta özellikleri                                                               | 27                  |
| 4.2. Tümöre ait özellikler                                                           | 28                  |
| 4.3. Hastaların klinik ve patolojik T ve N evreleri                                  | 29                  |
| 4.4. Tedavi özellikleri                                                              | 31                  |
| 4.5. Lokal bölgesel yineleme ve uzak metastaz bölge dağılımı                         | 32                  |
| 4.6. Beş, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranları                                          | 33                  |
| 4.7. Anatomik ve prognostik evreye göre 5-10 yıllık genel<br>ve hastalıksız sağkalım | 33                  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Günümüzde meme kanseri taramasındaki ve tedavisindeki gelişmelerle birlikte meme kanserinin 5 yıllık rölatif sağkalım oranı %91,7'e ulaşabilmektedir (1).

Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, tümörün hormon ve HER2 (insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2) durumu, histopatolojik grad ve tanı yaşı gibi faktörler hastalığın prognozunu etkilemektedir (2).

Meme kanserinin tedavisi evre, hormonal ve HER2 (insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2) durumu gibi faktörlere bağlı çeşitlilik göstermektedir. Lokal ileri evre meme kanseri hastalarında cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedavilerin (kemoterapi, hormonoterapi, hedefe yönelik ajanlar) kombine uygulanması ile kür sağlanmaya çalışılmaktadır (3). Bu hastalarda multimodalite tedavilerle 5 yıllık sağkalım oranı %50'ye yükselebilmektedir (4).

Meme kanseri evrelemesinde AJCC'nin (American Joint Committee on Cancer) yayınladığı TNM (tümör, nod, metastaz) evreleme sistemi 1977 yılında kullanılmaya başlanmış ve yıllar içinde revize edilmiştir. Bu evreleme sisteminde sadece tümör yayılımı değerlendirilmekte olup bunun prognozu ön görme açısından yetersiz olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeple tümörün biyobelirteci gibi başka faktörlerin de göz önünde bulundurulduğu yeni bir evreleme sistemi oluşturulmuştur (5). Bunun sonucunda, AJCC 8. son baskısında meme kanseri evrelemesine anatomik evreleme dışında, prognostik evreleme de eklenmiştir. Prognostik evrelemede, TNM (tümör, nod, metastaz) evresi dışında, ER (östrojen reseptörü), PR (progesteron reseptörü), HER2 durumu ve tümör gradı da değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda lokal ileri evre meme kanserli hastaların prognostik evrelemeye göre yeniden evrelendirilerek, yeni evreleme sisteminin sonuçlarımıza etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca lokal ileri evre meme kanseri hastalarının retrospektif incelenmesi ve genel, hastalıksız ve uzak metastazsız sağkalım oranlarını değerlendirmek hedeflenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve kansere bağlı ölüme sebep olan kanser tipidir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde insidansı en yüksek saptanan kanser türü olmuş ve 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası saptanmıştır. Kansere bağlı ölüm sıralamasında ise 5. sırada yer almıştır (6).

Meme kanserinin insidansı ve mortalite oranları kıtalar arasında değişkenlik göstermektedir. Avustralya/ Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da meme kanseri insidansı daha yüksek iken, Malezya, Güney Afrika bölgesinde meme kanserine bağlı mortalite oranları daha yüksek izlenmektedir (6). Avustralya, Avrupa, Kuzey Amerika gibi gelişmiş ülkelerde insidansın yüksek olmasının sebebi bu bölgedeki kadınların hormonal maruziyeti ve yaşam tarzı olabilir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde erken tanı ve tarama imkanlarının da etkisiyle insidans daha yüksek saptanabilmektedir (7).

Meme kanseri insidansı yaşla artış göstermektedir. Meme kanseri görülme oranı 40 yaşından sonra artmakla birlikte ortalama görülme yaşı 63'tür (8).

Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri hormonal maruziyettir. Erken menarş ve geç menapoz yaşı endojen hormon maruziyetini artırdığı için risk oluşturmaktadır (9). Doğum yapmış kadınların, doğum yapmamış kadınlara göre meme kanseri riski daha düşüktür. Gebelik sonrası erken dönemde risk artsa da 10 yıl sonrası koruyucu etki görülmektedir. Bu nedenle ilk gebeliğin genç yaşta olması daha koruyucu olmaktadır. Gebelik dışında emzirmenin de meme kanserine karşı koruyucu etkisi mevcuttur (10).

Endojen hormon maruziyeti dışında ekzojen maruziyet de meme kanseri riskini artırabilmektedir. Oral kontraseptif kullanımının az da olsa riski artırabileceği bildirilmiştir. Bu riskin oral kontraseptifi bıraktıktan sonra azaldığı, 10 yıl sonrasında riskin diğer bireylerle benzer olduğu izlenmiştir. Ancak günümüzde oral kontraseptiflerde östrojen miktarı daha azaltılmıştır ve bunun meme kanseri riskine etkisi belirsizdir (11,12). Postmenapozal kadınlarda hormon replasman tedavisi de meme kanseri riskini artırmaktadır.

Hormonal maruziyet dışında yaşam tarzı da meme kanseri için risk oluşturmaktadır. Vücut ağırlığının fazla olması, yetersiz egzersiz, alkol alımı riski artıran faktörler arasındadır (13).

Aile öyküsünün olması meme kanseri gelişim riskini artırmaktadır. Anne ya da kız kardeşte meme kanseri öyküsü olması, riski diğer bireylere göre yaklaşık 2 kat artırmaktadır (14). Meme kanseri ile ilişkilendirilen çeşitli genler mevcuttur. Bunların başında BRCA1/2 genleri bulunmaktadır. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5-10'unun, BRCA1 ve BRCA2 genlerinin otozomal dominant mutasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (15). Prospektif bir çalışmada, 70 yaşına kadar kümülatif meme kanseri gelişme riski BRCA1 taşıyıcıları için %60 iken, BRCA2 taşıyıcıları için bu oran %55 olarak saptanmıştır (16). BRCA1/2 genlerinin yanı sıra, Li-Fraumeni sendromu ile ilişkili p53 geni ve Cowden sendromu ile ilişki PTEN geni meme kanserinde etkili diğer genler arasındadır (10).

## **2.2. Anatomi ve Histoloji**

Meme dokusu pektoral kas fasyası önünde, ikinci ve altıncı kostalar arasında yer almakta, medialde sternum, lateralde midaksiller çizgiye uzanmaktadır. Meme dokusunun aksillaya doğru uzanan superolateral kısmı Spence kuyruğu olarak adlandırılmaktadır. Yüzeyel fasya dermisin altında yer alırken, yüzeyel pektoral fasyanın derin tabakası memenin arka yüzünde yerleşmektedir. Cooper ligamanı bu iki fasyal tabakayı birbirine bağlamakta ve memenin parankimini loblara ayırmaktadır. Meme şekli ve büyüklüğü genetik, ırk, diyet, yaş, parite, menopoz durumuna bağlı değişebilmektedir. Meme başı-areolar kompleksi nullipar kadınlarda 4-5. kostalar arasında yerleşimli ve yaklaşık 3-4 cm boyutundadır. Memenin 15-20 büyük duktusu meme başı-areolar kompleksine açılmaktadır (17).

Meme parankimi lobül, duktus ve destekleyici fibröz dokudan oluşmaktadır. Duktuslar tek sıra epitel ve derinde bazal membranı saran myoepitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Duktuslar, myoepitelyal hücrelerin kontraksiyonu ile süt taşınmasında rol oynamaktadır. Meme lobülleri duktusların sonunda yer almaktadır ve lobüller, yaklaşık 20 glanddan oluşan asinüslerden meydana gelmektedir. Asinüsler çift katlı epitel ve bazal membranı örten myoepitelyal hücrelerden oluşmakta ve sütün sentezini sağlamaktadır (18).

### 2.3. Patoloji

İnvaziv meme kanseri histopatolojik açıdan heterojen dağılım göstermektedir. Çoğu invaziv meme kanseri terminal duktus-lobüler birimden kaynaklanmakta ve meme kanserlerinin yaklaşık %60-80'ini invaziv duktal karsinoma oluşturmaktadır. İnvaziv duktal karsinomadan sonra en sık invaziv lobüler karsinoma görülür ve vakaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. İnvaziv lobüler karsinomanın diğer kanser tiplerine göre multifokal ve bilateral görölme olasılığı daha yüksektir (19).

Tübüler karsinoma iyi diferansiye invaziv meme kanserleridir. Tümörün yapısını %90'dan fazla tübüler yapı ve bunun sardığı tek sıra malign epitelyal hücreleri oluşturmaktadır. Meme kanseri taramalarından önce yaklaşık %2 oranında görölse de meme taramaları sonrası bu oran %10'lara yükselmiştir. Tübüler karsinoma gibi iyi diferansiye olan invaziv kribriform kanser meme kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Tübüler ve invaziv kribriform kanserlerin prognozları iyi seyirlidir (20, 21).

Müsinöz kanser 75 yaş ve üzeri daha fazla olmak üzere meme kanserlerinin yaklaşık %1'inde görölmemektedir. Bu tümörler sıklıkla luminal A tiptir. Apokrin karsinomalar ise daha nadir görölmemektedir ve sıklıkla ER ve PR negatif, androjen reseptörleri ya da HER2 pozitif tümörlerdir. Adenoid kistik karsinomalar düşük dereceli tükrük bezi tipi tümörlerdir ve bölgesel lenf nodu tutulumu çok nadir görölmemektedir. Diğer nadir görölmemen meme kanseri tipi olan metaplastik karsinoma squamöz veya mezenkimal kökenli olup heterojen bir gruba oluşturmakta ve tipik olarak üçlü negatif tümörler olarak izlenmektedir. Diğer üçlü negatif kanserlere göre daha kötü prognozlu seyretilmektedir. Nöroendokrin karsinom ise genelde düşük veya orta dereceli tümörlerdir ve morfolojik olarak gastrointestinal ve akciğer tümörlerine benzemektedir (21).

Meme kanserinde patolojik değeriendirilmede, histopatoloji dışında biyobelirteçlerin incelenmesi sonucu oluşan moleküler alttıplendirme de tedavi ve prognoz açısından önemli rol oynamaktadır. Bununla ilgili olarak 2011 ve 2013 St. Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferanslarında, meme kanserinin tedavisinde moleküler alttıplendirme vurgulanmıştır (22, 23). Moleküler alttıplendirme, tümörün ER, PR ve HER2 durumuna göre belirlenmektedir. Meme kanserlerinin

yaklaşık %75'i hormon pozitif olarak izlenmektedir. Luminal A tümörler östrojen reseptörünün pozitif olduğu ve düşük ki67 seviyesine sahip olan gruptur. Luminal A tümörler tüm meme kanser vakalarının %50-60'ını oluşturur ve bu tümörlerin prognozu genellikle iyidir. Rekürrens durumunda, sıklıkla kemik metastazı izlenmektedir. Luminal B tümörler ise daha agresif ve yüksek proliferasyona sahip olup, meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Luminal B tümörler ER pozitif, HER2 negatif ve ki67 proliferasyon indeksi yüksek olan ya da ER ve HER2 pozitif olan grubu kapsamaktadır. HER2 reseptörü dört membran tirozin kinaz inhibitöründen biridir ve 17q21 kromozomunda kodlanan bir protoonkogendir. HER2 pozitif tümörler yüksek proliferatif indeksi olan agresif seyirli gruptur. Üçlü negatif grup ise hormon ve HER2 negatif olan tümörlerdir, yüksek derecelidirler ve prognozları kötü seyretmektedir (24).

#### **2.4. Prognostik Faktörler**

Meme kanserinde tümör boyutu, nodal evre, tümörün hormonal reseptör ile HER2 durumu, tümör gradı, ki67 proliferasyon indeksi ve tanı yaşı prognozu etkileyen önemli faktörlerdir (25, 26).

Bir SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri analizinde 24.000 hasta değerlendirilmiş ve tümör boyutu ile lenf nodu tutulumunun, sağkalım üzerinde etkili bağımsız prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada tümör boyutuna bağlı 5-yıllık sağkalım oranları 2 cm'den küçük tümörler için %91,3, 2-5 cm tümörler için %79,8, 5 cm'den büyük tümörler için ise %62,7 olarak saptanmıştır (27). Kanada'da yapılan bir çalışmada ise tümör boyutunun lokal-bölgesel rekürrens, uzak metastaz, kansere özgü ve genel sağkalımda etkili bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (28). Bir başka çalışmada ise T4 evre hastaların, diğer faktörlerden bağımsız olarak N3 evre hastalara göre daha kötü sonuçları olduğu gösterilmiştir (29).

Lenf nodu metastaz varlığı ve sayısı rekürrens gelişimi, metastaz oluşumu ve sağkalımda etkili en önemli parametredir (28,30). Rekürrens durumunda, tanıda lenf nodu metastazı olan hastaların nodal tutulumu olmayan hastalara göre daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (31). Geçmiş yıllarda yapılan NSABP (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmalarında metastatik lenf nodu sayısına bağlı 5 yıllık sağkalım oranları, tutulu lenf nodu yoksa

%83, 1-3 lenf nodu tutulumunda %73, 4-12 lenf nodu tutulumunda %46, 13'ten fazla lenf nodu tutulumunda ise %28 olarak bildirilmiştir (32,33). Gelişen tedavi seçenekleriyle nodal tutulum olması durumunda da sağkalım sonuçları iyileşmektedir (34). Lenf nodu tutulumunun yanısıra tutulu lenf nodu sayısının diseke edilen lenf nodu sayısına oranının da prognozda etkili olabileceği bildirilmiştir (35). Pozitif lenf nodu olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada lenf nodu oranının artması ile hastalıksız sağkalımın kötüleştiği gösterilmiştir (36).

Tümörün evresi dışında, hormon reseptör ve HER2 durumu ile tümör gradı da önemli prognostik faktörlerdendir. Östrojen negatif tümörlerin prognozu pozitif tümörlere göre daha kötüdür (37). ER ve PR pozitif vakalara göre, ER pozitif/PR negatif vakalarda 1,2-1,5 kat, ER negatif/ PR pozitif vakalarda 1,5-2,1 kat, ER ve PR negatif vakalarda ise 2,1-2,6 kat daha fazla mortalite artışı izlenmektedir (38). Nodal tutulumu olan HER2 pozitif vakaların negatif vakalara göre 5 yıllık sağkalım oranlarının %20'den daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 10 yıl sonra sağkalım oranları arasındaki fark azalsa da devam etmektedir (39). Üçlü negatif hastaların ise tanıdan sonraki ilk 3-5 yılda sağkalımı diğer tiplere göre daha kötüdür ancak tanıdan 10 yıl sonra nüks olasılığı diğer kanserlere göre daha düşüktür (40).

Tümörün gradı kaynaklandığı dokudan farklılaşma derecesine bağlı olarak değişmektedir. Tümörün gradı, prognoz üzerinde tümör boyutu ve tutulu lenf nodu sayısı kadar etkili bir faktördür (41). Bir çalışmada, grad 1 evre 2 hastalar ile grad 3 evre 1 hastaların benzer sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (42). AJCC 8. evreleme sisteminde de tümör derecesi ve biyobelirteç durumu prognostik evrelemeye dahil edilmiştir (43). Tümörün gradı dışında, ki67 proliferasyon indeksi önemli bir prognostik faktördür (44). Ki67 proliferasyon indeksi hem nod negatif hem de nod pozitif hastalıkta genel ve hastalıksız sağkalımı etkilemektedir (45). Ayrıca ki67 proliferasyon indeksi neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik cevabın değerlendirilmesi için prediktif bir faktördür (46).

Yukarıdaki belirtilen tümöral özelliklere ek olarak lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı ile ektranodal yayılım sağkalım üzerinde etkili histopatolojik özelliklerdendir (47, 48). Lenfovasküler invazyon varlığı lenf nodu tutulumu için yüksek risk oluşturmakta ve hastalıksız ile genel sağkalımı

etkilemektedir (49). Ayrıca, vasküler invazyon varlığı ipsilateral meme rekürrensleri için de önemli bir faktördür (50).

Yukarıda bahsedilen tümöre bağlı faktörler dışında hastanın yaşı prognoz üzerinde etkili bir faktördür. Meme kanserinin 40 yaşından önce görülme oranı %4-6'dır. Ancak daha nadir görülmesine rağmen genç yaşta tanı almak prognozu kötüleştirmektedir. Genç hastalarda, nodal tutulum daha fazla, tümör boyutu daha büyük, ER negatifliği ve HER2 pozitifliğinin görülme olasılığı daha yüksektir (51,52). Bir SEER veri analizinde, düşük dereceli ve hormon pozitif tümöre sahip olan hastalarda, genç yaştan meme kanserine bağlı ölüm riskini artırdığı saptanmıştır (53).

## **2.5. Klinik Bulgular ve Tanı**

Memede kitle, meme kanserinin en sık görülen semptomudur. Ayrıca memede ağrı, çekinti, şekil ve boyut değişikliği, cilt rengi değişikliği, meme başı akıntısı (kanlı, pürülan vb.), parestezi de görülebilmektedir.

Memede kitle ile gelen hastada öncelikle fizik muayene yapılmalıdır, meme dışında, supraklavikular ve aksiller lenf nodları da değerlendirilmelidir. Rutin radyolojik değerlendirme, meme ultrasonografisi ve mammografi ile yapılmaktadır. Mammografi meme kanserinde en önemli görüntüleme yöntemidir. Mammografinin sensitivitesi yaklaşık %90 iken, spesifitesi %94'tür. BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) adı verilen sınıflandırmayla kitlenin kanser riski öngörülmektedir. BIRADS kategori 1 bulgular negatif, kategori 2 benign, kategori 3 yüksek ihtimalle benign, kategori 4 şüpheli anormal, kategori 5 ise yüksek şüpheli malign lezyonları ifade etmektedir. Kategori 4 ve 5 lezyonlardan biyopsi yapılması önerilmektedir. Kategori 0 bulgularda ise ek görüntüleme ile değerlendirme gerekmektedir.

Meme ultrasonu özellikle kist ve solid tümör ayrımında, memedeki palpabl ya da palpabl olmayan anormalliklerin karakterizasyonunda ve biyopsi kılavuzluğunda faydalıdır. Meme MR'ı (manyetik rezonans) tümörün multifokalite ve multisentrisite değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca MR, neoadjuvan öncesi ve sonrası değerlendirmede, okkült kanserlerde ve invaziv lobüler kanserlerde de faydalıdır (54).

Kemik taraması tümör boyutu 3 cm'den büyük ve agresif histopatolojili hastalıkta ve evre 3-4'te yapılabilir. PET-BT (Pozitron emisyon tomografisi) ise lokal ileri evre meme kanserinde evreleme amaçlı önerilmektedir. Meme kanserinde PET-BT'nin sensitivitesi %93 iken, spesifitesi %78'dir. Lenf nodu değerlendirmesinde ise yanlış negatiflik oranı %20'dir. Bu nedenle aksiller değerlendirme için histopatolojik değerlendirme daha önemlidir.

Meme kanserinin patolojik tanısı için ince iğne aspirasyon biyopsisi basit ve ucuz olsa da sadece sitolojik değerlendirme sağlamakta, doku örnekleme sağlamamaktadır. Stereotaktik kor biyopsi ise histolojik değerlendirme imkanı da sağlamaktadır ve komplikasyon riski çok düşük olduğundan tanı amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (55).

## **2.6. Evreleme**

Meme kanseri evrelemesinde en sık AJCC evreleme sistemi kullanılmaktadır ve AJCC'nin en son 8. baskısı 2017 yılında güncellenmiştir. En önemli değişiklik ise ikili evreleme sisteminin olmasıdır. Anatomik evrelemede, tümör boyutu (T evresi), nodal durum (N evresi) ve metastaz varlığı (M evresi) değerlendirilmektedir. Prognostik evrelemede ise TNM evresine ek olarak tümör gradı ve ER, PR, HER2 durumu da kullanılmaktadır.

Güncellemedeki diğer değişiklikler, lobüler karsinoma insitunun, patolojik tümör insitu kategorisinden çıkarılması ve 1,5 mm boyutuna kadar olan tümörlerin mikroinvaziv kanser olarak sınıflandırılmamasıdır.

Meme kanserinin AJCC 8. Baskısına göre TNM evrelemesi Çizelge 2.1.' de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Meme tümörleri için AJCC'nin 8. Baskı TNM sınıflaması

| <b>Tümör (T)</b> |                                                                                                      |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx               | Primer tümör değerlendirilemedi                                                                      |
| T0               | Tümör bulgusu yok                                                                                    |
| Tis (DCIS)       | Duktal karsinoma in situ                                                                             |
| Tis (Paget)      | Meme başının Paget hastalığı                                                                         |
| T1               | Tümör boyutu $\leq 20$ mm                                                                            |
| T1mi             | Tümör $\leq 1$ mm                                                                                    |
| T1a              | Tümör $>1$ mm ama $\leq 5$ mm                                                                        |
| T1b              | Tümör $>5$ mm ama $\leq 10$ mm                                                                       |
| T1c              | Tümör $>10$ mm ama $\leq 20$ mm                                                                      |
| T2               | Tümör $>20$ mm ama $\leq 50$ mm                                                                      |
| T3               | Tümör $>50$ mm                                                                                       |
| T4               | Herhangi bir tümör boyutunda göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya makroskopik nodül) invazyonu |
| T4a              | Göğüs duvarı invazyonu (sadece pektoralis major invazyonu yeterli değil)                             |
| T4b              | Ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya ciltte ödem (peau d'orange)        |
| T4c              | T4a ve T4b                                                                                           |
| T4d              | İnflamatuvar karsinoma                                                                               |

| <b>Klinik Nodal (cN)</b> |                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| cNx                      | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi                                                                                                                                                                                         |
| cN0                      | Bölgesel lenf nodu metastazı yok                                                                                                                                                                                                 |
| cN1                      | İpsilateral seviye I, II aksillerde hareketli lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                |
| cN1mi                    | Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük)                                                                                                                                                             |
| cN2                      | İpsilateral seviye I, II aksillerde fikse lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı                                                                       |
| cN2a                     | İpsilateral seviye I, II aksillerde fikse lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                    |
| cN2b                     | Aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı                                                                                                                                          |
| cN3                      | İpsilateral infraklavikular (seviye III aksiller) lenf nodu metastazı veya seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı |
| cN3a                     | İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                  |
| cN3b                     | İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                   |
| cN3c                     | İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                  |

| <b>Patolojik Nodal (pN)</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pNx                                      | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| pN0<br>pN0(i+)<br>pN0(mol+)              | Tanımlanmış bölgesel lenf nodu metastazı yok veya izole tümör hücresi<br>İzole tümör hücreleri (0,2 mm'den büyük değil)<br>Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular, izole tümör hücresi yok                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| pN1<br><br>pN1mi<br>pN1a<br>pN1b<br>pN1c | Mikrometastaz, veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisinde makrometastaz veya mikrometastaz ile tespit edilen klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodu<br>Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük)<br>1-3 aksiller lenf nodu metastazı, en az biri 2 mm'den büyük<br>İpsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı, izole tümör hücresi dışında<br>pN1a ve pN1b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| pN2<br><br>pN2a<br>pN2b                  | 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan pozitif internal mammarian lenf nodu metastazı<br>4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az biri 2 mm'den büyük<br>Aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak saptanmış pozitif internal mammarian lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| pN3<br><br>pN3a<br><br>pN3b<br><br>pN3c  | 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikular (seviye III aksiller) lenf nodu veya 1 veya daha fazla seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı ve klinik negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu biyopsiyle tespit edilen mikrometastaz veya makrometastaz veya supraklavikular lenf nodu metastazı<br>10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az biri 2 mm'den büyük) veya infraklavikular (seviye III aksiller) lenf nodu metastazı<br>cN2b varlığında (görüntüleme pozitif internal mammarian lenf nodu) pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a<br>İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı |

| <b>Uzak Metastaz (M)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M0<br>cM(i+)             | Klinik ve radyolojik uzak metastaz yok<br>Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı olmadan kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan nodlarda mikroskopik ya da moleküler tekniklerle saptanan tümör hücresi ya da 0,2 mm'den büyük olmayan tümör depozitleri |
| cM1                      | Klinik ya da radyolojik uzak metastaz                                                                                                                                                                                                                              |
| pM1                      | Uzak organlarda ya da bölgesel olmayan nodlarda 0,2 mm'den büyük histolojik olarak kanıtlanmış metastaz                                                                                                                                                            |

Meme kanserinin AJCC 8. Baskısına göre anatomik ve prognostik evre grupları sırasıyla Çizelge 2.2 ve 2.3'te verilmiştir.

Çizelge 2.2 AJCC anatomik evreleme grupları

|           |                                                          |
|-----------|----------------------------------------------------------|
| Evre 0    | Tis N0 M0                                                |
| Evre IA   | T1 N0 M0                                                 |
| Evre IB   | T0 N1mi M0<br>T1 N1mi M0                                 |
| Evre IIA  | T0 N1 M0<br>T1 N1 M0<br>T2 N0 M0                         |
| Evre IIB  | T2 N1 M0<br>T3 N0 M0                                     |
| Evre IIIA | T0 N2 M0<br>T1 N2 M0<br>T2 N2 M0<br>T3 N1 M0<br>T3 N2 M0 |
| Evre IIIB | T4 N0 M0<br>T4 N1 M0<br>T4 N2 M0                         |
| Evre IIIC | T (fark etmeksizin) N3 M0                                |
| Evre IV   | T (fark etmeksizin) N (fark etmeksizin) M1               |

Çizelge 2.3. AJCC prognostik evreleme grupları

| TNM                            | Grad               | HER2               | ER                 | PR                 | Evre |  |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------|--|
| Tis N0 M0                      | Fark<br>etmeksizin | Fark<br>etmeksizin | Fark<br>etmeksizin | Fark<br>etmeksizin | 0    |  |
| T1N0M0<br>T0N1miM0<br>T1N1miM0 | G1                 | Pozitif            | Pozitif            | Pozitif            | IA   |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |      |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    | Negatif            | Pozitif            | Pozitif            |      |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |      |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    |                    |                    | IB                 |      |  |
|                                |                    |                    |                    |                    |      |  |
|                                | G2                 | Pozitif            | Pozitif            | Pozitif            | IA   |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |      |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    | Negatif            | Pozitif            | Pozitif            |      |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |      |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    |                    |                    | IB                 |      |  |
|                                |                    |                    |                    |                    |      |  |
|                                | G3                 | Pozitif            | Pozitif            | Pozitif            | IA   |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |      |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    | Negatif            | Pozitif            | Pozitif            |      |  |
|                                |                    |                    |                    | Negatif            |      |  |
|                                |                    |                    | IB                 |                    |      |  |
|                                |                    |                    |                    |                    |      |  |

| <b>TNM</b>                 | <b>Grad</b> | <b>HER2</b> | <b>ER</b> | <b>PR</b> | <b>Evre</b> |
|----------------------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------|
| T0N1M0<br>T1N1M0<br>T2N0M0 | G1          | Pozitif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                            |             |             |           | Negatif   | IIA         |
|                            |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                            |             |             |           | Negatif   |             |
|                            |             | Negatif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                            |             |             |           | Negatif   | IIA         |
|                            |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                            |             |             |           | Negatif   |             |
|                            | G2          | Pozitif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                            |             |             |           | Negatif   | IIA         |
|                            |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                            |             |             |           | Negatif   |             |
|                            |             | Negatif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                            |             |             |           | Negatif   | IIA         |
|                            |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                            |             |             |           | Negatif   | IIB         |
|                            | G3          | Pozitif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                            |             |             |           | Negatif   | IIA         |
|                            |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                            |             |             |           | Negatif   |             |
|                            |             | Negatif     | Pozitif   | Pozitif   | IIB         |
|                            |             |             |           | Negatif   |             |
|                            |             | Negatif     | Negatif   | Pozitif   |             |
|                            |             |             |           | Negatif   |             |

| <b>TNM</b>       | <b>Grad</b> | <b>HER2</b> | <b>ER</b> | <b>PR</b> | <b>Evre</b> |
|------------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------|
| T2N1M0<br>T3N0M0 | G1          | Pozitif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                  |             |             |           | Negatif   | IIA         |
|                  |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                  |             |             |           | Negatif   | IIB         |
|                  |             | Negatif     | Pozitif   | Pozitif   | IIA         |
|                  |             |             |           | Negatif   | IIB         |
|                  |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                  |             |             |           | Negatif   |             |
|                  | G2          | Pozitif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                  |             |             |           | Negatif   | IIA         |
|                  |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                  |             |             |           | Negatif   | IIB         |
|                  |             | Negatif     | Pozitif   | Pozitif   | IIA         |
|                  |             |             |           | Negatif   | IIB         |
|                  |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                  |             |             |           | Negatif   | IIIB        |
|                  | G3          | Pozitif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                  |             |             |           | Negatif   | IIB         |
|                  |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                  |             |             |           | Negatif   |             |
|                  |             | Negatif     | Pozitif   | Pozitif   |             |
|                  |             |             |           | Negatif   | IIIA        |
|                  |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                  |             |             |           | Negatif   | IIIB        |

| <b>TNM</b>                                               | <b>Grad</b> | <b>HER2</b> | <b>ER</b> | <b>PR</b> | <b>Evre</b> |
|----------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------|
| T0 N2 M0<br>T1 N2 M0<br>T2 N2 M0<br>T3 N1 M0<br>T3 N2 M0 | G1          | Pozitif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                                                          |             |             |           | Negatif   | IIIA        |
|                                                          |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                                                          |             |             |           | Negatif   |             |
|                                                          |             | Negatif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                                                          |             |             |           | Negatif   | IIIA        |
|                                                          |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                                                          |             |             |           | Negatif   |             |
|                                                          | G2          | Pozitif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                                                          |             |             |           | Negatif   | IIIA        |
|                                                          |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                                                          |             |             |           | Negatif   |             |
|                                                          |             | Negatif     | Pozitif   | Pozitif   | IB          |
|                                                          |             |             |           | Negatif   | IIIA        |
|                                                          |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                                                          |             |             |           | Negatif   | IIIB        |
|                                                          | G3          | Pozitif     | Pozitif   | Pozitif   | IIA         |
|                                                          |             |             |           | Negatif   | IIIA        |
|                                                          |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                                                          |             |             |           | Negatif   |             |
|                                                          |             | Negatif     | Pozitif   | Pozitif   | IIB         |
|                                                          |             |             |           | Negatif   | IIIA        |
|                                                          |             |             | Negatif   | Pozitif   |             |
|                                                          |             |             |           | Negatif   | IIIC        |

| <b>TNM</b>                                  | <b>Grad</b>        | <b>HER2</b>        | <b>ER</b>          | <b>PR</b>          | <b>Evre</b> |
|---------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| T4 N0 M0<br>T4 N1 M0<br>T4 N2 M0<br>T N3 M0 | G1                 | Pozitif            | Pozitif            | Pozitif            | IIIA        |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            | IIIB        |
|                                             |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |             |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            |             |
|                                             |                    | Negatif            | Pozitif            | Pozitif            | IIIA        |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            | IIIB        |
|                                             |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |             |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            |             |
|                                             | G2                 | Pozitif            | Pozitif            | Pozitif            | IIIA        |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            | IIIB        |
|                                             |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |             |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            |             |
|                                             |                    | Negatif            | Pozitif            | Pozitif            | IIIA        |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            | IIIB        |
|                                             |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |             |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            | IIIC        |
|                                             | G3                 | Pozitif            | Pozitif            | Pozitif            | IIIB        |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            |             |
|                                             |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |             |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            |             |
|                                             |                    | Negatif            | Pozitif            | Pozitif            | IIIC        |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            |             |
|                                             |                    |                    | Negatif            | Pozitif            |             |
|                                             |                    |                    |                    | Negatif            |             |
| T N M1                                      | Fark<br>etmeksizin | Fark<br>etmeksizin | Fark<br>etmeksizin | Fark<br>etmeksizin | IV          |

## **2.7. Tedavi**

### **2.7.1 Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi**

Evre 1-2 meme kanserlerinin prognozu iyi seyretmekte ve evre 1 hastalıkta sağkalım oranları %100'lere yaklaşmaktadır. Erken evre meme kanseri hastalarında tercih edilen standart cerrahi meme koruyucu cerrahidir. 2018 verilerine göre erken evre meme kanserli hastaların yaklaşık yarısına meme koruyucu cerrahi ve adjuvan radyoterapi uygulanırken, hastaların 1/3'üne mastektomi yapılmıştır (1). Aksiller değerlendirmede ise öncelikle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmakta ve aksiller diseksiyon da uygulanabilmektedir. Meme koruyucu cerrahi yapılabilmesi için tümör-meme volüm oranı, tümör boyutu, tümörün unifokal olması, meme başına uzanımı gibi faktörler değerlendirilmelidir. Meme koruyucu cerrahi sonrası özellikle cerrahi sınır durumu ve insitu komponentin yaygınlığına bağlı olarak lokal rekürrens riski mevcuttur. Cerrahi sonrası radyoterapi uygulanması lokal kontrolü ve sağkalımı iyileştirmektedir. Radyoterapi ile 5-yıllık lokal rekürrenste %19, 15 yıllık kansere bağlı mortalite de ise %5 oranında azalma izlenmektedir (56). Radyoterapi kontraendikasyonu olan gebelik, kollajen doku hastalığı, önceden aynı alana radyasyon almış olmak, germline mutasyonuna sahip olmak gibi durumlarda meme koruyucu cerrahi yerine mastektomi uygulanabilir (55).

Erken evre meme kanserinde sistemik tedavi olarak, luminal A tümörlerde tek başına endokrin tedavi yeterli iken luminal B ve üçlü negatif tümörlerde kemoterapi de uygulanmalıdır. Ayrıca HER2 pozitif hastalıkta transtuzumab verilmektedir (57).

### **2.7.2 Lokal İleri Evre Meme Kanserinde Tedavi**

Lokal ileri meme kanseri evre 3 hastalığı kapsamaktadır. Özellikle kanser taramalarıyla birlikte erken tanı ihtimali artmış ve lokal ileri evre meme kanseriyle karşılaşma oranları düşmüştür. Ayrıca gelişen tedavi seçenekleriyle prognoz giderek iyileşmektedir.

Bu hastalarda tedavi seçeneği olarak, özellikle T4 ve inflamatuvar meme kanserinde ve N2-3 evrede tümörün operabl hale gelmesi için neoadjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Sistemik tedavi ayrıca rekürrens ve kansere bağlı ölüm oranlarını da azaltmaktadır. NSABP-18 çalışmasında operabl hastalarda

neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi sonuçları karşılaştırılmıştır. İki grup arasında sağkalım açısından benzer sonuçlar sağlansa da neoadjuvan kemoterapi alan kolda meme koruyucu cerrahi yapılabilme oranlarının daha yüksek olduğu izlenmiştir (58). Bu çalışmanın uzun dönem sonuç değerlendirmesinde, neoadjuvan kemoterapiye tam cevabı olan hastaların hastalıksız ve genel sağkalımlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (59). Neoadjuvan kemoterapi, ayrıca hastalığın kemoterapi duyarlılığının değerlendirmesini de sağlamaktadır. Neoadjuvan kemoterapiye tam cevap prognostik açıdan da önemli bir faktördür. Tümörün neoadjuvan tedaviye tam cevabı, tümörün moleküler alt tipine bağlı olarak değişmektedir. Luminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörlerin daha kemosensitif olması nedeniyle tam cevap oranları daha yüksektir (60).

Neoadjuvan kemoterapi rejimi olarak çoklu kemoterapi uygulamak, rekürrensleri ve meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltmaktadır. NSABP B-27 çalışmasında neoadjuvan olarak antrasiklinli rejime taksanlı kemoterapi eklenmesinin patolojik tam cevap oranını artırdığı bildirilmiştir (61). Kardiyak hastalığı olan, ileri yaş hastalarda antrasiklinsiz rejimler tercih edilmelidir. Ayrıca üçlü negatif hastalarda antasiklinli kemoterapi rejimine karboplatin eklenmesiyle patolojik tam cevap oranları artmaktadır, ancak toksisite nedeniyle karboplatinin seçilmiş hastalarda uygulanabileceği bildirilmiştir (62, 63). HER2 pozitif hastalarda kemoterapiye trastuzumab eklenmesi ile 3-yıllık hastalıksız sağkalımda %12 oranında iyileşme sağlanırken, ölüm oranında %33 oranında azalma saptanmıştır (64). Ayrıca HER2 pozitif hastalarda neoadjuvan trastuzumab eklenmesiyle patolojik tam cevapta %17 oranında artış izlenmiştir (60). HER2 pozitif hastalarda neoadjuvan sistemik tedavide trastuzumaba pertuzumab eklenmesiyle patolojik tam cevap oranları %46'lara ulaşmaktadır (65).

Hastanın cerrahi değerlendirmesinde tümörün boyutu, nodal durumu, multifokal veya unifokal olması, neoadjuvan kemoterapi aldıysa rezidü tümör boyutu gibi faktörler incelenmektedir. Bu faktörler göz önüne alınarak meme koruyucu cerrahi, modifiye radikal mastektomi veya cilt koruyucu mastektomi uygulanmaktadır.

Adjuvan endokrin tedavi hormon pozitif tümörlerde rekürrensi ve kansere bağlı ölümü azaltmaktadır. Premenapozal hastalarda tamoksifen tercih

edilmektedir, tamoksifen kullanımının 10 yıl olması rekürrens ve kansere bağlı ölüm oranlarını 5 yıl kullanıma göre daha fazla azaltmaktadır. On yıl tamoksifen kullanımı, tamoksifen kullanılmamasına göre kansere bağlı ölüm oranlarını yaklaşık %50 oranında azaltmaktadır (66). Postmenopozal hastalarda ise ön planda aromataz inhibitörleri önerilmektedir. Yapılan bir metaanalizde, postmenopozal kadınlarda hormonoterapi olarak 5 yıl aromataz inhibitörü kullanılmasının, 5 yıl tamoksifen kullanılmasına göre 10 yıllık kansere bağlı ölümü %15 oranında azalttığı gösterilmiştir (67).

Lokal ileri evre meme kanseri hastalarında mastektomi sonrası radyoterapi uygulanmasıyla lokal bölgesel kontrol ve kansere bağlı ölüm oranları iyileşmektedir (68). Danish 82b ve 82c çalışmalarında yüksek riskli hastalara (tümör boyutu 5 cm'den büyük olması, metastatik lenf nodu varlığı, cilt invazyon varlığı) cerrahi sonrası göğüs duvarı ve bölgesel lenf nodlarına radyoterapi uygulanmasıyla lokal rekürrensin azaldığı ve genel sağkalımın iyileştiği gösterilmiştir (69,70).

Lokal ileri evrede neoadjuvan kemoterapiler ön planda uygulanmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası radyoterapi ile ilgili randomize çalışma bulunmamaktadır. Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif çalışmada, neoadjuvan kemoterapi sonrası mastektomi yapılan hastalarda adjuvan radyoterapi uygulanmasının lokal rekürrens ve hastalığa özgü sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiş ve lokal ileri evre hastalarda neoadjuvan kemoterapi cevabından bağımsız olarak radyoterapinin önemi bildirilmiştir (71).

### **2.7.3. Rekürren/Metastatik Meme Kanseri Tedavi**

Lokal bölgesel rekürrens riski özellikle tanı sonrası ilk iki yılda görülmekte ve sonrasında rekürrens görülme riski azalmaktadır (72). Yapılan bir çalışmada, erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmayan hastalarda lokal rekürrens %7,3 iken, radyoterapi uygulanan hastalarda lokal rekürrens oranı %4,3 bulunmuştur (73).

Lokal bölgesel rekürrenslerde de kür sağlanabilmektedir. Bu durumda hastanın önceki aldığı tedaviler önemlidir. İpsilateral memede nüks durumunda mastektomi önerilebilmektedir. Tekrar meme koruyucu cerrahi yapılacaksa radyoterapi uygulanmalıdır. Reirradiasyon için ilk radyoterapi ile rekürrens

arasındaki zaman, geç yan etki varlığı, önceki radyoterapi dozları göz önünde bulundurulmalıdır. Reirradiasyonun hipertermi ile uygulanması lokal kontrolü artırmaktadır. Eğer nodal rekürrens varsa ve aksiller disseksiyon daha önce yapılmadıysa önerilebilmektedir. Nodal rekürrens varlığında da eğer radyoterapi verilebilirse lokal kontrol artmaktadır (74, 75).

Çoğu metastatik meme kanseri hastalarında kür sağlanamamaktadır ve 5 yıllık sağkalım oranı %29 olarak bildirilmiştir (76). Visseral ve beyin metastazı olması ve metastaz yükünün fazla olması prognozu kötüleştirmektedir. Metastatik hastalıkta primerin operasyonu sağkalımı iyileştirmemektedir (77). Metastatik meme kanserinde sistemik tedavi tümörün alt tipine bağlı olarak değişmektedir. Hormon pozitif hastalarda hormonoterapi, siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri önerilmektedir. Hormonal tedaviye direnç durumunda kemoterapi uygulanmaktadır. Üçlü negatif hastalarda kemoterapi öncelikli tercih iken HER2 pozitif tümörlerde kemoterapiye ek trastuzumab ve pertuzumab eklenmektedir. Bunun dışında immun kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı da gündemdedir (78). Yapılan faz 3 bir çalışmada üçlü negatif meme kanseri hastalarında, kemoterapiye atezolizumab eklenmesinin hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği izlenmiştir (79).

Metastatik meme kanserinde semptomları azaltmak ve lokal kontrol amacıyla palyatif radyoterapi uygulanabilmektedir (80). Ayrıca oligometastatik hastalıkta metastazlara yönelik stereotaktik beden radyoterapisi kullanımıyla lokal kontrol sağlanmakla birlikte, radyoterapi immun kontrol noktası inhibitörlerinin etkisini de artmaktadır (81).

#### **2.7.4. Radyoterapi Tekniği**

Cerrahi sonrası radyoterapi geçmişte 2-boyutlu konformal olarak anatomik noktalara bağlı olarak uygulanırken, günümüzde 3-boyutlu konformal tedavide bilgisayarlı tomografide çekilen görüntüler üzerinde hedef planlanması yapılmaktadır. Üç- boyutlu tedavi ile akut ve kronik yan etkiler azalmaktadır.

#### **Tüm Meme Işınlaması**

Meme kanserinde meme koruyucu cerrahi sonrası tüm memeye yönelik radyoterapi uygulanmaktadır. Konvansiyonel olarak günlük fraksiyon dozu 1,8-2

Gy olacak şekilde 45-50 Gy uygulanmaktadır. Günümüzde tedavi süresini kısaltması, kozmetik yan etkiyi konvansiyonel tedaviye göre kötüleştirmemesi ve benzer lokal kontrol sağlaması sebebiyle hipofraksiyone tedavi gündeme gelmiştir. Hipofraksiyone tedavi dozu 42,5 Gy, 16 fraksiyonda olarak reçetelendirilmektedir (82). Bunun dışında START A ve B çalışmalarında farklı hipofraksiyone dozlarıyla konvansiyonel dozlar karşılaştırılmıştır. START A çalışmasında 13 fraksiyonda 39 Gy veya 41 Gy uygulanması ile konvansiyonel doz karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda lokal-bölgesel rekürrens gruplar arasında benzerken, 39 Gy uygulanan grupta, konvansiyonel gruba göre meme ödemi ve telenjektazi daha az görülmüştür. START B çalışmasında ise 15 fraksiyonda 40 Gy uygulanması ile konvansiyonel grup karşılaştırılmıştır. Kozmetik yan etkiler hipofraksiyone grupta daha az bulunurken lokal bölgesel rekürrens oranları benzer saptanmıştır (83).

Tüm meme ışınlaması dışında erken evre hastalarda meme koruyucu cerrahi sonrası tümör yatağı bölgesine parsiyel meme ışınlaması uygulanabilmektedir. Parsiyel meme ışınlaması brakiterapi, intertisiyel ya da 3-boyutlu konformal radyoterapi eksternal olarak uygulanabilmektedir (84). Randomize faz 3 bir çalışmada, erken evre meme kanseri ve duktal karsinoma in situ tanılı hastalarda meme koruyucu cerrahi sonrası tüm meme ve boost uygulanmasıyla multikateter brakiterapi kullanılarak uygulanan akselere parsiyel meme ışınlaması (APBI) karşılaştırılmıştır. Akselere meme ışınlaması HDR (high dose rate) veya PDR (pulse dose rate) olarak verilmiştir. HDR olarak 8 fraksiyonda 32 Gy veya 7 fraksiyonda 30,3 Gy olarak günde iki kez uygulanmıştır. PDR olarak ise saatte 0,6-0,8 Gy olacak şekilde, 50 Gy verilmiştir. Beş-yıllık lokal kontrol, hastalıksız ve genel sağkalım sonuçları değerlendirildiğinde, APBI'nın konvansiyonel tedaviye göre kötü olmadığı saptanmıştır (85). RAPID çalışmasında, APBI eksternal radyoterapi olarak günde iki kez 10 fraksiyonda 38,5 Gy uygulanmıştır. Bu çalışmada APBI kolunda kozmetik sonuçların daha kötü olduğu görülmüştür (86). Yapılan bir başka çalışmada APBI tümör yatağına 30 Gy 5 fraksiyon olarak uygulanmış ve konvansiyonel tüm meme ve boost ışınlaması ile karşılaştırılmıştır. İpsilateral meme rekürrensi ve genel sağkalım açısından iki grup benzer sonuçlar sağlarken, yan etki açısından APBI daha iyi sonuçlar vermiştir (87).

### **Boost (Ek doz) Uygulanması**

Meme koruyucu cerrahi sonrası tümör yatağına boost (ek doz) uygulanması, özellikle 50 yaştan genç hasta, grad 3 tümör, yaygın in situ komponent varlığı, vasküler invazyon, yakın/pozitif cerrahi sınır varlığı gibi yüksek riskli durumlarda önerilmektedir (88). Faz 3 bir çalışmada, tüm memeye 50 Gy uygulandıktan sonra hastalar iki kola randomize edilmiş. Bir gruba tümör yatağına 16 Gy boost uygulanırken diğer gruba boost uygulanmamıştır. Boost uygulanması ile genel sağkalım oranları değişmese de lokal kontrolün arttığı bildirilmiştir (89). Boost dozu elektron, foton veya interstisiyel olarak uygulanabilmektedir (90). Önerilen doz ise 4-8 fraksiyonda 10-16 Gy'dir (54).

### **Göğüs Duvarı Işınlaması**

Mastektomi sonrası T3-4 tümörlerde, nodal tutulumda ve pozitif cerrahi sınır varlığında radyoterapi önerilmektedir. Göğüs duvarı ışınlaması genellikle 1,8-2 Gy fraksiyon dozunda toplam 45-50,4 Gy olarak uygulanmaktadır. Wang ve arkadaşları, lokal ileri evre meme kanserinde postmastektomi göğüs duvarı ışınlamasında, konvansiyonel ve hipofraksiyone radyoterapiyi karşılaştırmıştır. Hipofraksiyone radyoterapi, göğüs duvarı ve lenfatiklere 15 fraksiyonda 43,5 Gy olarak uygulanmıştır. Hipofraksiyone ile konformal fraksiyone tedavinin lokal-bölgesel rekürrens oranları benzer bulunmuştur. Akut cilt yan etkileri hipofraksiyone grupta daha az iken, diğer akut ve kronik yan etkiler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (91). Hipofraksiyone tedavinin uygulandığı bir başka çalışmada, evre II-III A 69 meme kanserli hastaya göğüs duvarı ve lenfatiklere yönelik, 11 fraksiyonda 36,63 Gy ve operasyon skarına yönelik ek 4 fraksiyon boost uygulanmıştır. Üç-yıllık lokal yinelemesiz sağkalım oranı %89,2 bulunmuştur. Kırk-bir hastaya meme rekonstrüksiyonu yapılmış ve hastaların %24'ünde implant kaybı ya da başarısızlığı meydana gelmiştir (92).

### **Bölgesel Nodal Işınlama**

Dört veya daha fazla lenf nodu tutulumu varlığında bölgesel nodal ışınlama endikasyonu mevcutken, 1-3 lenf nodu pozitifliğinde tartışmalar mevcuttur. MA-20 çalışmasında hastalar tüm meme ve tüm memeye ek bölgesel ışınlama olarak iki kola ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunda 1-3 lenf nodu metastazı

mevcut olup, bölgesel nodal ışınlama ile hastalıksız sağkalım oranlarında iyileşme sağlanırken, genel sağkalımda iyileşme izlenmemiştir (93). Bir başka metaanalizde, 1-3 lenf nodu tutulumu varlığında, radyoterapinin lokal-bölgesel rekürrensi ve kansere bağlı ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir (94). EORTC 22922/10925 çalışmasında ise lenf nodu tutulumu olan ya da medial/santral yerleşimli tümörü olan evre I-III hastalarda, radyoterapi alanına internal mammarian ve supraklavikular ışınlama eklenmesinin 15 yıllık sonuçlarında kansere bağlı ölüm oranlarını azalttığı, hastalıksız ve uzak metastazsız sağkalımı iyileştirdiği saptanmıştır (95). Ayrıca NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzunda nodal tutulum olmasa da medial/santral tümörü olan hastalarda ve yetersiz disseksiyon (10'dan az lenf nodu çıkarıldıysa) olan T2 tümörler, yüksek grad varlığı, ER negatifliği ile lenfovasküler invazyon varlığı gibi risk faktörleri varlığında bölgesel nodal ışınlama yapılabileceği bildirilmiştir (54).

Nodal ışınlamada bir diğer önemli konu ise, internal mammarian nodal ışınlamadır. Hennequin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, adjuvan göğüs duvarı ve supraklavikular nodal ışınlamaya internal mammarian nodal ışınlama eklenmesinin genel sağkalımda iyileşme sağlamadığını saptamıştır. Ayrıca bu çalışmada araştırmacılar, çalışmaya dahil edilen hastaların 2 boyutlu tedavi aldıklarını modern tekniklerle yüksek riskli hastalarda fayda sağlanabileceğini vurgulamışlardır (96). Bir başka çalışmada, erken evre nodal tutulumu olan hastalarda internal mammarian nodal ışınlamanın genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (97). POTENTIAL çalışmasında ise yüksek riskli nodal tutulumu olan hastalarda modern tekniklerle internal mammarian nodal ışınlaması yapılmış ve bunun hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği saptanmıştır (98).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastaların Seçilme Kriterleri ve Çalışma Tasarımı

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2000-2019 yılları arasında radyoterapi uygulanmış lokal ileri evre meme kanserli hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Erkek hastalar, erken evre olgular (T1-2N0-1, T3N0), metastatik hastalar, tedaviyi tamamlayamayan ve son durumuna ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmış ve çalışmaya 557 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların yaş, ailede meme kanseri öyküsü, menopoz durumu, komorbid hastalık varlığı ve sigara kullanımı ile ilgili bilgilerine hasta dosyasındaki anamnez üzerinden ulaşılmıştır. Fizik muayene, preoperatif mammografi, meme USG ve MR ile PETBT değerlendirmesiyle hastalar klinik olarak AJCC'nin 8. baskısındaki TNM evresine göre evrelendirilmiştir.

Hastaların tedaviye ait verileri (cerrahi tipi, neoadjuvan tedavi alıp almadığı, aldıysa kemoterapi ajanı ve tedaviye yanıt durumu, adjuvan kemoterapi, hormonoterapi, trastuzumab alıp almadığı, radyoterapi doz ve sahaları) incelenmiştir. Bunun dışında cerrahi sonrası tümörün histopatolojik tipi, tümör boyutu, nodal tutulumu değerlendirilmiştir. Ayrıca histopatolojik olarak tümörün ER, PR, HER2 durumu, moleküler alt tipi, gradı, ekstrakapsüler yayılım, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı incelenmiştir. Tedavi sonrası hastalar nüks ve uzak metastaz açısından incelenmiş ve hastaların son durumları hastane bilgi sisteminden, telefonla aranarak ya da ölüm bilgi sisteminden öğrenilmiştir.

Çalışmamızda lokal ileri evre meme kanseri hastaların sonuçlarının AJCC 8. baskısına yeni eklenen TNM evresinin yanı sıra ER, PR, HER2 durumu ve tümör gradının da göz önünde bulundurulduğu prognostik evrelemeye göre yeniden değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

#### 3.2 Tedavi ve İzlem

İnvaziv meme kanseri tanısı alan, T3N1, nodal evre fark etmeksizin T4 veya T evresi fark etmeksizin N2-3 hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara inoperabl ise operabl hale gelebilmesi veya meme koruyucu cerrahiye uygun olabilmesi için neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi

rejimi olarak ön planda antrasiklin bazlı veya antrasiklin ve taksan kombinasyonlu kemoterapiler uygulanmıştır. Cerrahi sonrası hastalar patolojik değerlendirmeye göre yanıtızsız, parsiyel ya da tam yanıt olarak saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi alamayan hastalara eğer yaş ve komorbid hastalık durumu uygunsa cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi verilmiştir. Adjuvan kemoterapi; AC (doksorubisin+siklofosfomid)  $\pm$  dosataksel, AC+paklitaksel, CEF (siklofosfomid+epirubisin+5-florourasil) ve CAF (siklofosfomid+doksorubisin+ 5 florourasil) rejimleridir. Hastaların büyük bir kısmına modifiye radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmış, uygun hastalarda meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu örnekleme yapılmıştır. Tüm hastalara cerrahi ve kemoterapi sonrası adjuvan radyoterapi tasarlanmıştır. Modifiye radikal mastektomi uygulanan nodal tutulumu olan hastalarda göğüs duvarı, supraklavikular ve aksiller nodal bölge ışınlaması yapılmıştır. Seçili hastalarda lenfatik ışınlamaya internal mammarian lenf nodu eklenmiştir. Radyoterapi dozu göğüs duvarı ve lenfatiklere günlük 2 Gy fraksiyon dozundan 50 Gy'dir. Meme koruyucu cerrahi sonrası hastalarda tüm memeye ek olarak tümör yatağına ek doz planlanmıştır ve hastalara nodal ışınlama uygulanmıştır. Radyoterapi dozu bu hastalarda ise tüm memeye ve nodal sahaya 2 Gy fraksiyon dozundan 50 Gy ve ek olarak tümör yatağına 5 fraksiyonda 10 Gy'dir.

Hormon reseptörü pozitif hastalarda menopoz durumu da göz önüne alınarak tamoksifen, tamoksifen+LHRH (Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon) analogu, anastrozol veya letrozol uygulanmıştır. HER2 pozitif hastalarda ise sistemik tedaviye herseptin eklenmiştir. Hastaların tedavi sonrası ilk iki yılda üç ayda bir, iki-beş yıl arasında altı ayda bir ve beş yıl sonrasında yılda bir izlemleri yapılmıştır. Kontrolde hastaların anamnez ve fizik muayeneleri yapılmış ve hastalar yıllık mammografi ile takip edilmiştir. Klinik şüphe halinde hastalardan bilgisayarlı tomografi, MR, PETBT gibi ek görüntülemeler istenmiştir.

### 3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS v.25 programı kullanılmış ve p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir. Hastaların klinik özellikleri için tanımlayıcı analiz uygulanırken sağkalım için Kaplan-Meier analizi

kullanılmıştır. Anatomik ve prognostik evrelemenin sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek için log-rank analizi kullanılmıştır.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 557 hastanın yaş ortalaması 49'dur (değer aralığı, 26-86). Hastaların yarısı premenopozal olup, çoğunun ailede meme kanseri öyküsü bulunmamaktadır. Çizelge 4.1'de hastaların özellikleri verilmiştir.

Çizelge 4.1. Hasta Özellikleri

| Özellik                           | Sayı (N) | Yüzde (%) |
|-----------------------------------|----------|-----------|
| <b>Menopoz Durumu</b>             |          |           |
| Premenopozal                      | 279      | 50,1      |
| Postmenopozal                     | 251      | 45,1      |
| Perimenopozal                     | 27       | 4,8       |
| <b>Ailede Meme Kanseri Öyküsü</b> |          |           |
| Var                               | 86       | 15,4      |
| Yok                               | 414      | 74,3      |
| Bilinmiyor                        | 57       | 10,2      |
| <b>Komorbid Hastalık</b>          |          |           |
| Var                               | 143      | 25,7      |
| Yok                               | 380      | 68,2      |
| Bilinmiyor                        | 34       | 6,1       |
| <b>Sigara Kullanımı</b>           |          |           |
| Var                               | 62       | 11,1      |
| Yok                               | 437      | 78,5      |
| Bilinmiyor                        | 58       | 10,4      |

### 4.2. Tümöre ait özellikler

En sık görülen meme kanseri histolojik alt tipi invaziv duktal karsinomdur ve bunu ikinci sırada invaziv duktal ve lobüler karsinomanın bir arada görüldüğü mikst tip izlemektedir. Meme kanseri moleküler alttipine göre dağılımda ise Luminal A en sık görülürken, bunu Luminal B tümörler izlemiştir. Çizelge 4.2 'de tümöre ait özellikler verilmiştir.

Çizelge 4.2. Tümöre ait özellikler

| Özellik                       | Sayı (N) | Yüzde (%) |
|-------------------------------|----------|-----------|
| <b>Histopatoloji</b>          |          |           |
| İnvaziv Duktal Karsinom       | 436      | 78,3      |
| İnvaziv Lobüler Karsinom      | 36       | 6,5       |
| İnfiltratif Duktal Karsinom   | 19       | 3,4       |
| Mikst Tip                     | 42       | 7,5       |
| Diğer                         | 24       | 4,3       |
| <b>Moleküler Altıtip</b>      |          |           |
| Luminal A                     | 276      | 49,6      |
| Luminal B                     | 169      | 30,3      |
| Üçlü Negatif                  | 60       | 10,8      |
| HER2-pozitif                  | 52       | 9,3       |
| <b>ER Durumu</b>              |          |           |
| Pozitif                       | 415      | 74,5      |
| Negatif                       | 142      | 25,5      |
| <b>PR Durumu</b>              |          |           |
| Pozitif                       | 370      | 66,4      |
| Negatif                       | 187      | 33,6      |
| <b>HER2 durumu</b>            |          |           |
| Pozitif                       | 182      | 32,7      |
| Negatif                       | 375      | 67,3      |
| <b>Lenfovasküler invazyon</b> |          |           |
| Var                           | 291      | 52,2      |
| Yok                           | 164      | 29,5      |
| Bilinmiyor                    | 102      | 18,3      |
| <b>Ekstrakapsüler yayılım</b> |          |           |
| Var                           | 224      | 40,2      |
| Yok                           | 153      | 27,5      |
| Bilinmiyor                    | 180      | 32,3      |
| <b>Perinöral invazyon</b>     |          |           |
| Var                           | 88       | 15,8      |
| Yok                           | 258      | 46,3      |
| Bilinmiyor                    | 211      | 37,9      |

### 4.3. Hastaların Anatomik ve Prognostik Evrelemeleri

Hastaların anatomik evrelemeye göre dağılımları değerlendirildiğinde, vakaların %60,7'si evre IIIA, %9,9'u evre IIIB, %29,4'ü ise evre IIIC olarak saptanmıştır. Anatomik evrelemeye göre lokal ileri evre olan bu hastaların prognostik evreye göre dağılımı ise şöyledir; %23,2'si evre IIA, %1,3'ü evre IIB, %19,2'si evre IIIA, %30'u evre IIIB, %11'i evre IIIC' dir. Prognostik evreye göre değerlendirme için hastaların hormonal ve HER2 reseptör pozitifliğine göre uygun tedaviyi alması önerilmektedir. Ancak 2000'li yılların başlarındaki hastalarda trastuzumab rutin kullanılmadığı için %15,4 hasta prognostik evrelemeye göre evrelenememiştir.

Prognostik evrelemeye göre değerlendirildiğinde, hastaların %30,3'ünün aynı evrede olduğu, %9,5'inin daha yüksek ve %44,7'sinin ise daha düşük evreye geçtiği saptanmıştır.

Çizelge 4.3' de hastaların klinik ve patolojik T ve N evreleri verilmiştir.

Çizelge 4.3. Hastaların klinik ve patolojik T ve N evreleri

| Özellik                   | Sayı (N) | Yüzde (%) |
|---------------------------|----------|-----------|
| <b>Klinik T evresi</b>    |          |           |
| T0                        | 2        | 0,4       |
| T1                        | 77       | 13,8      |
| T2                        | 260      | 46,7      |
| T3                        | 142      | 25,5      |
| T4                        | 76       | 13,6      |
| <b>Klinik N evresi</b>    |          |           |
| N0                        | 11       | 2         |
| N1                        | 69       | 12,4      |
| N2                        | 313      | 56,2      |
| N3                        | 164      | 29,4      |
| <b>Patolojik T evresi</b> |          |           |
| T0                        | 53       | 9,5       |
| T1                        | 120      | 21,5      |
| T2                        | 248      | 44,5      |
| T3                        | 98       | 17,6      |
| T4                        | 38       | 6,8       |
| <b>Patolojik N evresi</b> |          |           |
| N0                        | 64       | 11,5      |
| N1                        | 86       | 15,4      |
| N2                        | 263      | 47,2      |
| N3                        | 144      | 25,9      |

#### 4.4. Tedavi Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 166 hasta neoadjuvan kemoterapi almıştır. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların %22,7'si tam, %61,7'si parsiyel yanıt verirken %15,6'sında yanıt saptanamamıştır.

Hastaların büyük bir kısmına, modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Cerrahi sonrası hastaların, %78,5'i adjuvan kemoterapi almıştır. Adjuvan kemoterapi almayan hastaların %1,9'u yaş ve komorbiditeleri nedeniyle kemoterapi alamazken diğer hastalar neoadjuvan kemoterapi almıştır. Hormon reseptörü pozitif olan hastaların tümü hormonoterapi almıştır. Premenopozal dönemdeki hastaların daha fazla olması sebebiyle hormonoterapi ajanı olarak en sık tamoksifen tercih edilmiştir. Otuz-üç hastada tamoksifen ile anastrozol veya letrozol değiştirilerek uygulanmıştır. Hastaların %32,7'sinin HER2 pozitif tümörü olmasına rağmen, hastaların %20,3'ü trastuzumab kullanmıştır. Bunun nedeni 2000'li yılların başlarında trastuzumabın rutin kullanımda olmamasındandır. Çizelge 4.4'de hastaların tedavi özelliklerine ait bilgiler verilmiştir.

Çizelge 4.4 Tedavi Özellikleri

| Özellik                                   | Sayı (N) | Yüzde (%) |
|-------------------------------------------|----------|-----------|
| <b>Neoadjuvan kemoterapi durumu</b>       |          |           |
| Var                                       | 166      | 29,8      |
| Yok                                       | 391      | 70,2      |
| <b>Neoadjuvan kemoterapi rejimi</b>       |          |           |
| AC                                        | 18       | 3,2       |
| AC+dosataksel                             | 82       | 14,7      |
| AC+paklitaksel                            | 20       | 3,6       |
| CAF                                       | 34       | 6,1       |
| CEF                                       | 2        | 0,4       |
| TC                                        | 1        | 0,2       |
| AC+karboplatin+paklitaksel                | 9        | 1,6       |
| <b>Operasyon tipi (memeye yönelik)</b>    |          |           |
| Modifiye radikal mastektomi               | 488      | 87,6      |
| Meme koruyucu cerrahi                     | 69       | 12,4      |
| <b>Operasyon tipi (aksillaya yönelik)</b> |          |           |
| Aksiller lenf nodu disseksiyonu           | 543      | 97,5      |
| Sentinel lenf nodu biyopsisi              | 14       | 2,5       |
| <b>Adjuvan kemoterapi durumu</b>          |          |           |
| Var                                       | 437      | 78,5      |
| Yok                                       | 120      | 21,5      |
| <b>Adjuvan kemoterapi ajanı</b>           |          |           |
| AC                                        | 35       | 6,3       |
| AC+ dosataksel                            | 170      | 30,5      |
| AC+ paklitaksel                           | 26       | 4,7       |
| CAF                                       | 95       | 17,1      |
| CEF                                       | 55       | 9,9       |
| TC                                        | 1        | 0,2       |
| AC+ karboplatin+paklitaksel               | 3        | 0,5       |
| Dosataksel                                | 22       | 3,9       |
| CMF                                       | 4        | 0,7       |
| Kapesitabin                               | 20       | 3,6       |
| Diğer                                     | 4        | 0,7       |
| <b>Hormonoterapi kullanımı</b>            |          |           |
| Var                                       | 447      | 80,3      |
| Yok                                       | 110      | 19,7      |
| <b>Hormonoterapi Tipi</b>                 |          |           |
| Tamoksifen                                | 155      | 27,8      |
| Anastrazol                                | 111      | 19,9      |
| Letrozol                                  | 61       | 11        |
| Tamoksifen+LHRH analogu                   | 88       | 15,8      |
| Tamoksifen- anastrazol/letrozol           | 33       | 5,9       |
| <b>Trastuzumab kullanımı</b>              |          |           |
| Var                                       | 113      | 20,3      |
| Yok                                       | 443      | 79,7      |

Çalışmaya dahil edilen hastalardan %12,4'üne boost dozu verilmiştir. Hastaların büyük bir kısmına (%98,2) aksiller ve supraklavikular nodal ışınlama uygulanmıştır. Yüz-seksen yedi hastaya ise nodal ışınlamaya ek olarak internal mammarian ışınlama yapılmıştır.

#### 4.5. Sağkalım Analizleri

Çalışmamızın izlem süresi median 83 aydır (değer aralığı 10-292 ay). İzlem sürecinde 191 hastada (%34,3) ölüm görülmüştür ve ölümlerin %80,4'ünün hastalığa bağlı olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bunun dışında halen 35 hasta (%6,3) hastalıklı, 331 (%59,4) hasta ise hastalıksız olarak sağ izlenmektedir.

Yirmi hastada (%3,7) lokal bölgesel yineleme görülmüştür. Lokal bölgesel yineleme 3 hastada nodal bölgelerde iken, 17 hastada göğüs duvarında gerçekleşmiştir. Uzak metastaz gelişiminde en sık kemik metastazları görülürken, bunu multipl odaklar halinde metastaz, akciğer, karaciğer ve beyin metastazları izlemiştir. Çizelge 4.5' de lokal bölgesel yineleme ve uzak metastaz bölgeleri verilmiştir.

Çizelge 4.5. Lokal bölgesel yineleme ve uzak metastaz bölge dağılımı

| Progresyon bölgesi             | Sayı       | Yüzde       |
|--------------------------------|------------|-------------|
| <b>Lokal bölgesel yineleme</b> | <b>20</b>  | <b>3,7</b>  |
| Nodal                          | 3          | 0,6         |
| Göğüs duvarı                   | 17         | 3,1         |
| <b>Uzak metastaz</b>           | <b>191</b> | <b>34,3</b> |
| Akciğer                        | 19         | 3,4         |
| Beyin                          | 16         | 2,9         |
| Karaciğer                      | 16         | 2,9         |
| Kemik                          | 81         | 14,5        |
| Multipl odak                   | 25         | 4,5         |
| Bilinmiyor                     | 34         | 6,1         |

Çalışmamızda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %79 ve %65 olarak bulunmuştur. Hastalıksız sağkalım oranları ise 5 yıllık %69, 10 yıllık %59 olarak saptanmıştır. Buna ek olarak 5,10 ve 15 yıllık genel, hastalıksız ve uzak metastazsız sağkalım oranları Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6 Beş, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranları

| Sağkalım                  | 5 yıllık (%) | 10 yıllık (%) | 15 yıllık (%) |
|---------------------------|--------------|---------------|---------------|
| Genel sağkalım            | 79           | 65            | 55            |
| Hastalıksız sağkalım      | 69           | 59            | 57            |
| Uzak metastazsız sağkalım | 71           | 60            | 57            |

Anatomik ve prognostik evreye göre genel ve hastalıksız sağkalım sonuçları Çizelge 4.7’de verilmiştir.

Çizelge 4.7 Anatomik ve prognostik evreye göre 5-10 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım

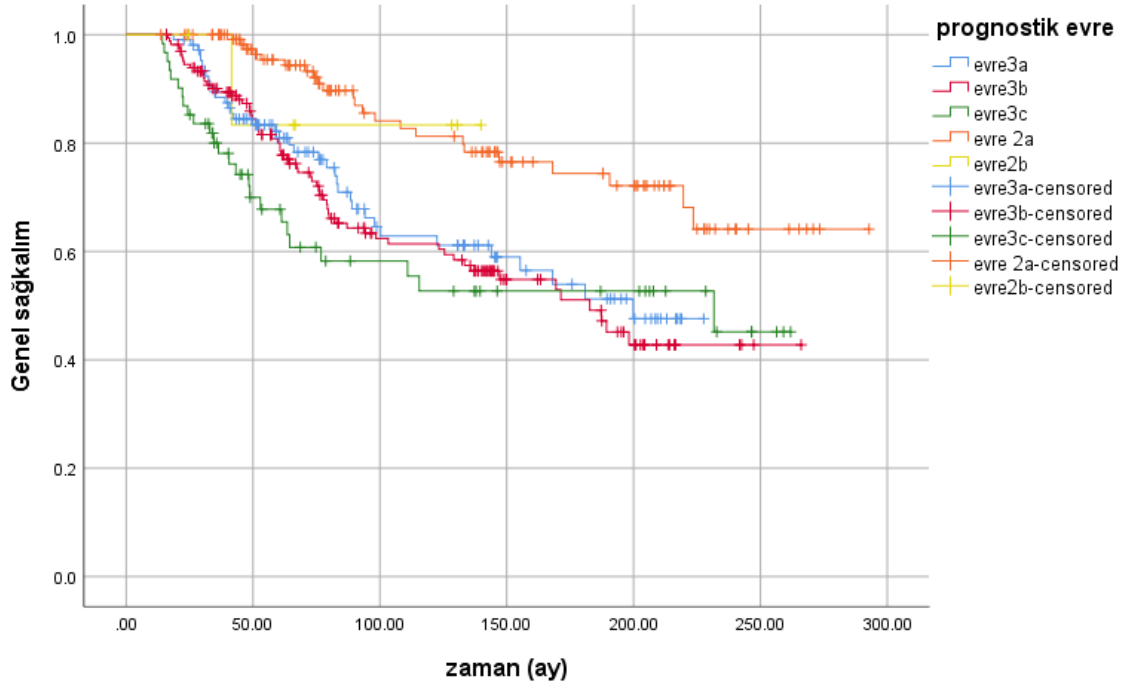
|                        | 5 yıllık           |                          | 10 yıllık          |                          |
|------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|
| Evre                   | Genel sağkalım (%) | Hastalıksız sağkalım (%) | Genel sağkalım (%) | Hastalıksız sağkalım (%) |
| <b>Anatomik evre</b>   |                    |                          |                    |                          |
| Evre IIIA              | 85                 | 74                       | 73                 | 65                       |
| Evre IIIB              | 73                 | 57                       | 52                 | 45                       |
| Evre IIIC              | 68                 | 65                       | 54                 | 51                       |
| <b>Prognostik evre</b> |                    |                          |                    |                          |
| Evre IIA               | 93                 | 80                       | 81                 | 72                       |
| Evre IIB               | 83                 | 86                       | 83                 | 86                       |
| Evre IIIA              | 78                 | 64                       | 61                 | 55                       |
| Evre IIIB              | 75                 | 66                       | 58                 | 51                       |
| Evre IIIC              | 60                 | 64                       | 52                 | 64                       |

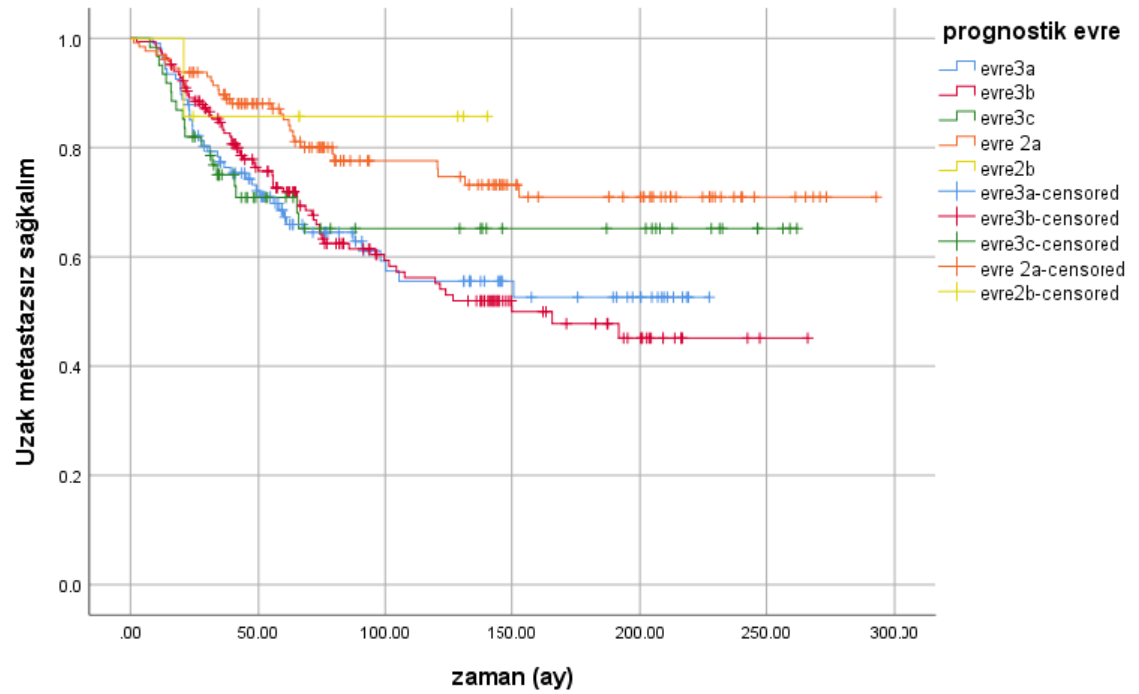
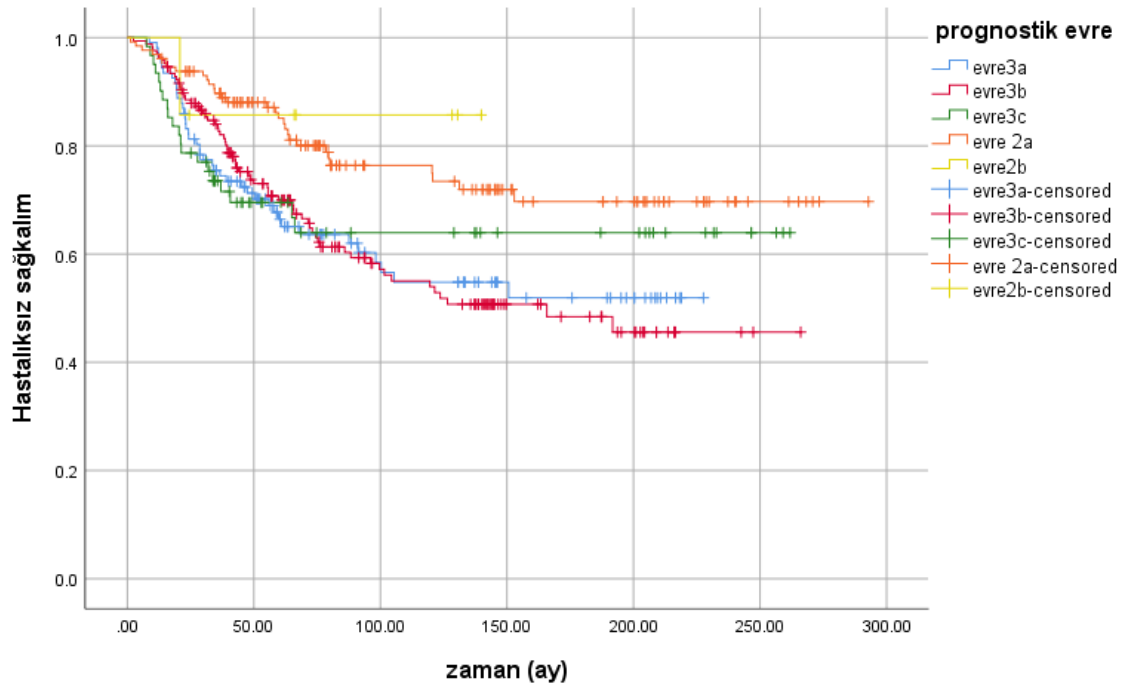
Prognostik evrelemede, evre IIA olan hastaların genel sağkalım oranlarının evre III A, IIIB ve IIIC hastalara göre daha iyi olduğu izlenmiştir (sırasıyla,  $p = 0,01$ ,  $p < 0,01$  ve  $p < 0,01$ ). Evre IIIA, IIIB ve IIIC hastaların genel sağkalım oranları

birbirine benzer bulunmuştur. Ayrıca evre IIB hastalar ile evre III ve IIA hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Hastaliksız sağkalımda prognostik evre IIA olan hastaların genel sağkalımda olduğu gibi Evre IIIA, IIIB ve IIIC hastalara göre daha iyi sağkalım sonuçlarına sahip olduğu bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,03$ ,  $p=0,01$  ve  $p=0,05$ ). Hastaliksız sağkalımda evre III ve IIB hastalar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Uzak metastazsız sağkalımda da diğer sağkalım oranlarında olduğu gibi evre IIA vakaların sağkalım oranları evre IIIA ve IIIB'ye göre daha iyi bulunmuştur (sırasıyla,  $p=0,04$  ve  $p=0,01$ ). Şekil 4.1' de genel, hastaliksız ve uzak metastazsız sağkalımın prognostik evreye göre dağılımı verilmiştir.

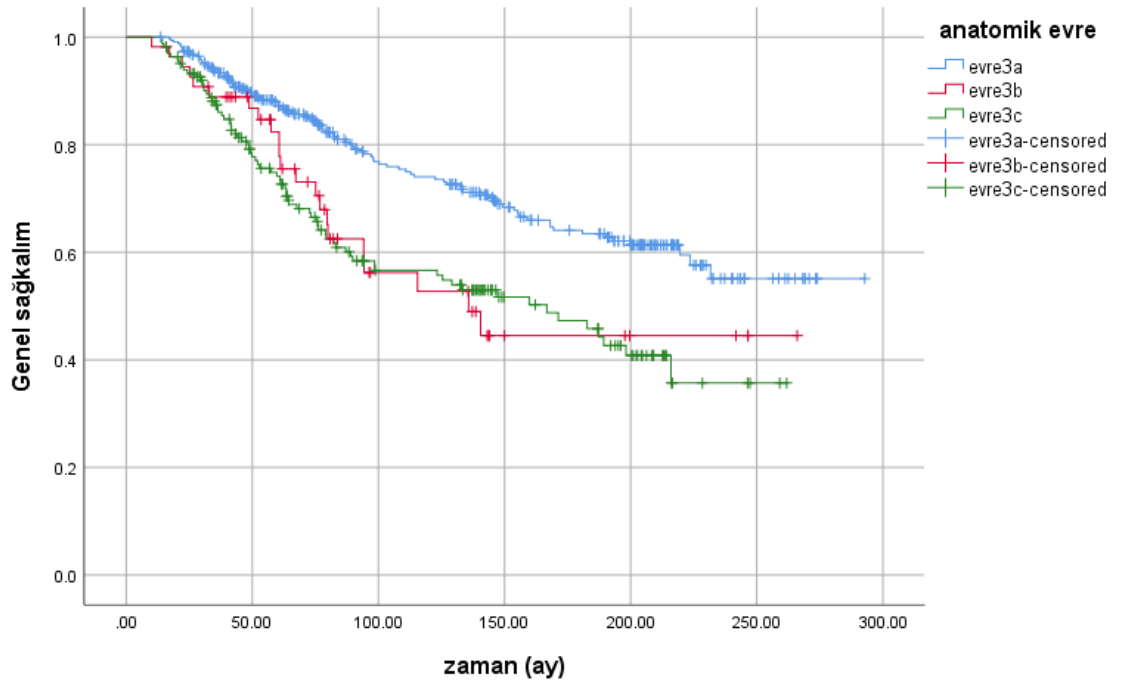


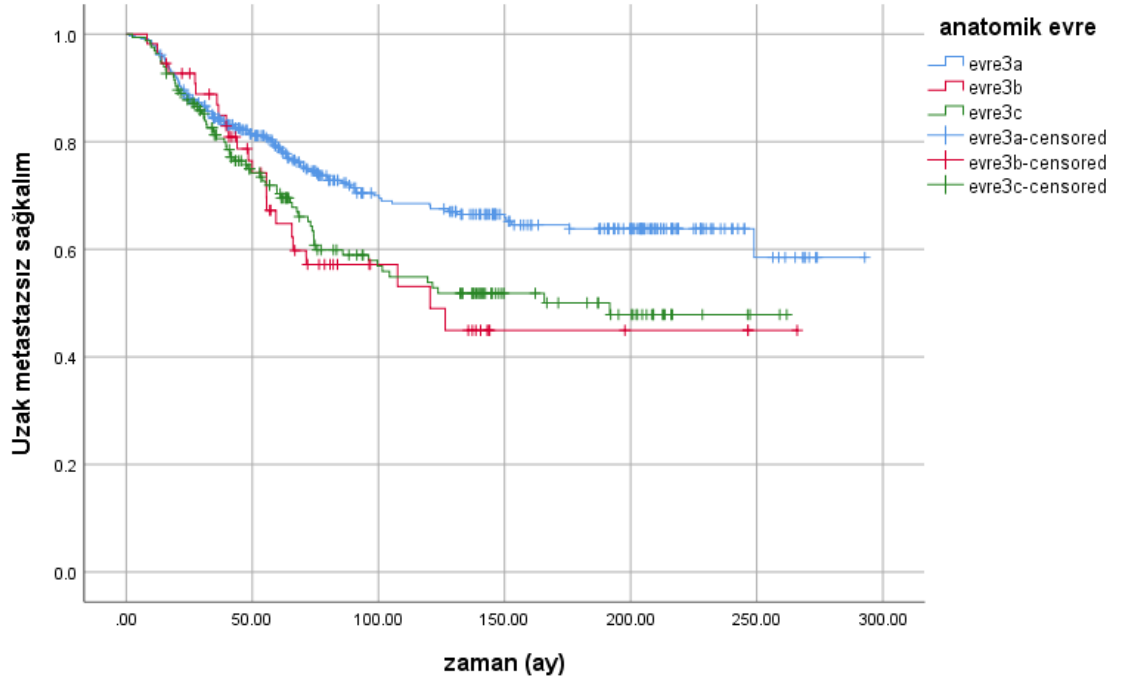
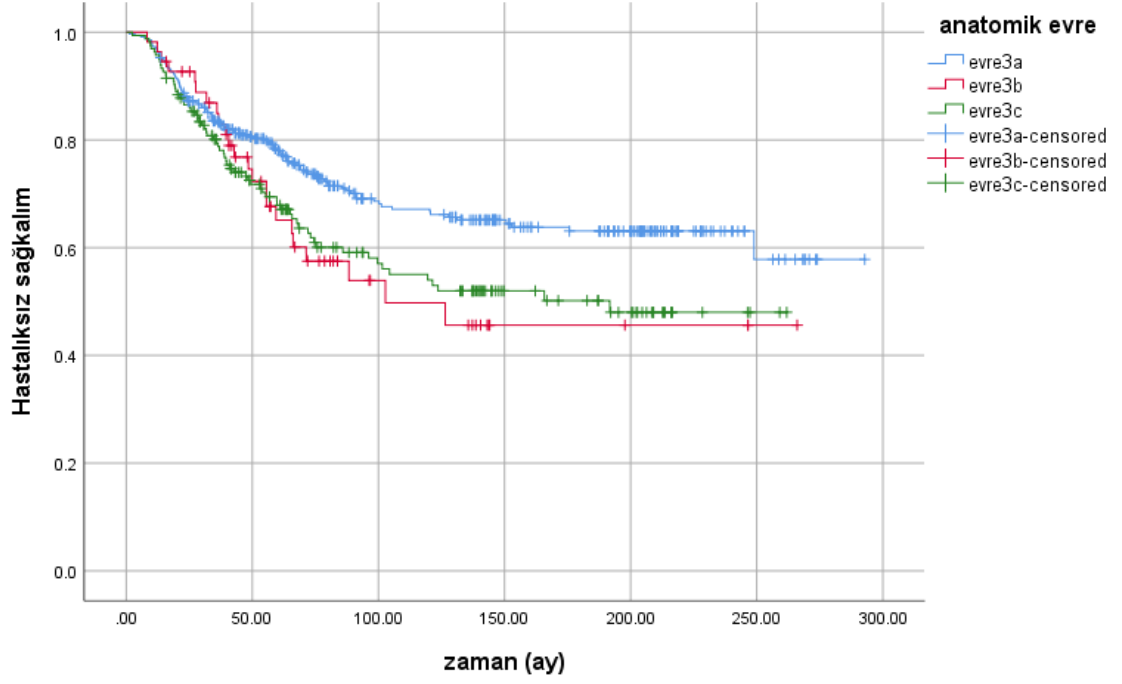


Şekil 4.1. Prognostik evrelemeye göre genel, hastaliksız ve uzak metastazsız sağkalım eğrileri

Anatomik evrelemeye göre ise evre IIIA hastaların genel sağkalım oranları evre IIIB ve evre IIIC'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanırken (sırasıyla,  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ), evre IIIB ile evre IIIC hastalar arasında fark bulunamamıştır. Hastalıksız sağkalım oranları değerlendirildiğinde ise genel sağkalıma benzer şekilde anatomik evre IIIA hastaların anatomik evre IIIB ve evre IIIC hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyi sağkalım sonuçları olduğu (sırasıyla,  $p = 0,016$  ve  $p = 0,010$ ), evre IIIB ile evre IIIC arasında anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir.

Uzak metastazsız sağkalım oranları incelendiğinde, anatomik evre IIIA hastaların anatomik evre IIIB ve evre IIIC olan hastalara göre daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğu (sırasıyla  $p = 0,009$  ve  $p = 0,007$ ) ama anatomik evre IIIB ile evre IIIC arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Şekil 4.2' de genel, hastalıksız ve uzak metastazsız sağkalımın anatomik evreye göre dağılımı verilmiştir.





Şekil 4.2. Anatomik evrelemeye göre genel, hastaliksız ve uzak metastazsız sağkalım eğrileri

Ayrıca tümörün moleküler alt gruplarına göre sağkalım sonuçları incelenmiştir. Buna göre luminal A tümörlere sahip hastalarda hem anatomik hem de prognostik evrelemenin genel sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak etkilediği

bulunmuştur (sırasıyla  $p= 0,008$  ve  $p= 0,001$ ). Bu tümör grubunda prognostik evrelemenin hastalıksız sağkalımda istatistiksel anlamlı olarak fark yarattığı ancak anatomik evrelemenin hastalıksız sağkalımı etkilemediği izlenmiştir (sırasıyla  $p=0,028$  ve  $p=0,093$ ). Luminal B moleküler alt grubunda ise anatomik evrelemenin hem genel hem de hastalıksız sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak etkilediği (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,019$ ) ama prognostik evrelemenin genel ve hastalıksız sağkalımda istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür. Üçlü negatif tümörü olan hastalarda anatomik ve prognostik evrelemenin genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır. Buna ek olarak, HER2 pozitif tümörlerde hem anatomik evrelemenin hem de prognostik evrelemenin genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde etkili olmadığı izlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde özellikle kanser taramalarının da etkisiyle meme kanseri tanısı daha erken evrelerde konulmakta ve lokal ileri evre hastalara daha az sıklıkta rastlanmaktadır (4). Nadir görülen lokal ileri evre meme kanseri agresif bir seyir göstermektedir.

Low ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, evre IIIA hastaların 15 yıllık genel sağkalım oranı %50 iken, evre IIIB hastalarda bu oran %23 olarak bildirilmiştir (99). Dhanushkodi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, 2137 evre III meme kanserli hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, hastaların %77'sine neoadjuvan eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmıştır. Evre IIIA hastaların 10 yıllık genel sağkalım oranı %65,1 iken, evre IIIB'de bu oran %41,2, evre IIIC'de ise %26,7 olarak bulunmuştur (100). Lokal ileri evre meme kanserinde sağkalım için nomogram oluşturulan bir çalışmada, 5 yıllık genel sağkalım oranı %70,8 olarak saptanmıştır (101). Bizim çalışmamızda 5 yıllık sağkalım oranı %79 iken 10 yıllık sağkalım oranı ise %65 olarak bulunmuştur. Özellikle son dönemlerde multimodalite tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle birlikte lokal ileri meme kanserinde sağkalım sonuçları iyileşebilmektedir. Bizim çalışmamızda da lokal ileri evre meme kanserli hastaların sağkalım sonuçları literatüre göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bunun bir nedeni de multimodalite tedavi seçeneklerin gelişmesi olabilir.

Son 8. AJCC evreleme sistemine, klinik T ve N evresine ek olarak tümörün ER, PR ve HER2 durumu ile tümör gradının da değerlendirildiği prognostik evreleme eklenmiştir. SEER verilerinin incelendiği bir çalışmada yaklaşık 10000 lokal ileri evre meme kanserli hasta prognostik evrelemeye göre değerlendirilmiştir. Prognostik evrelemeye göre yeniden değerlendirmede, çalışmaya dahil edilen hastaların %33'ü daha düşük evrelenirken, %41'i daha yüksek evrelendirilmiştir. Bu çalışmada anatomik evrelemeye göre sağkalım oranları değerlendirildiğinde, evre IIIA ile evre IIIB- IIIC arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenirken, evre IIIB ve IIIC arasında fark izlenmemiştir. Prognostik evrelemeye göre değerlendirmede ise evre IB- IIIA, evre IIIB ve evre IIIC arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (102). Çalışmamızda hastalar prognostik evreye göre evrelendirildiğinde vakaların %9,5'i daha yüksek, %44,7'si daha düşük

evrelendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da sağkalım oranlarının anatomik evreye göre karşılaştırılmasının sonucu SEER veri analizi ile benzerdir.

Kurundkar ve arkadaşlarının meme kanserinde anatomik ve prognostik evrelemeyi karşılaştırdıkları bir çalışmada, hastalar prognostik evrelemeye göre yeniden evrelendiğinde, hastaların %27,7'sinin daha yüksek, %24,7'sinin daha düşük evreye değiştiği gösterilmiştir. Özellikle evre I ve III hastalarda prognostik evrelemenin daha önemli olduğu bildirilmiştir (103). MD Anderson Kanser Merkezindeki 3327 evre I-IIIc hasta, prognostik evrelemeye göre değerlendirildiğinde hastaların %29,5'inin daha yüksek, %28,1'inin daha düşük evrelendiği izlenmiştir. Hastalığa özgü sağkalımda prognostik evrelemenin anatomik evrelemeye göre daha yol gösterici olduğu görülmüştür. Kaliforniya Kanser Merkezinde 54727 hastanın değerlendirilmesinde de prognostik evrelemenin anatomik evrelemeden daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (104). Yang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada evre IIIc meme kanseri hastalarında anatomik ve prognostik evrelemede 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %63,5 ile %50 olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmiştir (105). Bir başka çalışmada ise internal mammarian lenf nodu metastazı olan hastalarda prognostik evrelemenin sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya 66 cN3b hasta dahil edilmiş ve prognostik evrelemeye göre %61'i daha düşük evreye gerilemiştir. Ayrıca prognostik evreye göre evre IIIA veya IIIB olan hastaların sağkalım oranlarının evre IIIc olan hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (106). Prognostik evreleme sistemi, anatomik evrelemeye göre hastalığın prognozunu daha iyi ön görmekte ve böylelikle daha uygun tedavi planlanmasına yardımcı olabilmektedir (102,107). Bizim çalışmamızda, anatomik evreye göre lokal ileri evre olan hastaların sağkalım sonuçlarının literatüre göre daha iyi olduğu izlenmiştir. Bu hastalar prognostik evrelemeye göre yeniden evrelendirildiğinde ise hastaların yaklaşık %45'i daha düşük evrelenmiştir. Sağkalım sonuçlarının literatüre göre daha yüksek olmasının bir sebebinin de, hastaların prognostik evrelemeye göre daha düşük evrede olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Luo ve arkadaşları, yaklaşık 26000 üçlü negatif meme kanserli hastayı prognostik evrelemeye göre tekrar değerlendirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen

hastaların yaklaşık %40'ı anatomik evre IA iken bunu sıklık sırasıyla evre IIA, IIB hastalar izlemekte ve çalışmadaki evre III hastalar yaklaşık %13 oranında görülmektedir. Çalışmanın sonuçlarında hastaların yarısından fazlasının prognostik evrelemede daha yüksek evrelendiği gözlenmiştir. Araştırmacılar, aynı anatomik, farklı prognostik evreye sahip olan hastaların sağkalımları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığını, ancak hastaların farklı anatomik, aynı prognostik evreye sahip olduğu durumda sağkalımlarının istatistiksel anlamlı olarak değiştiğini bildirmişlerdir. O nedenle araştırmacılar üçlü negatif meme kanserli hastalarda prognostik evreleme sisteminin prognozu ön görmede fayda sağladığını, ancak anatomik evrenin önemli rol oynamaya devam ettiğini vurgulamışlardır (108). He ve arkadaşları da üçlü negatif meme kanserli hastalarda prognostik evrelemeyi değerlendirmişlerdir. Çalışmaya iki merkez ve bir büyük data verisi (SEER verisi) dahil edilmiş ve iki merkez hastalarının yaklaşık %46'sı prognostik evrelemeye göre daha yüksek evrelenmiş ve daha düşük evrelenen hasta olmamıştır. SEER verisinde ise yaklaşık 30000 hasta incelenmiş ve prognostik evreleme sonucu hastaların yaklaşık %62'si daha yüksek evrelenirken, sadece 8 hasta daha düşük evrelenmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında prognostik evrelemenin anatomik evrelemeye göre avantaj sağlamadığını ve üçlü negatif meme kanserinde tedavilerin gelişmesiyle prognostik evrelemenin değişebileceğini bildirmişlerdir (109).

Yukarıda bahsedilen üçlü negatif moleküler alttıpte prognostik evrelemenin değerlendirilmesi dışında HER2 pozitif tümörlerle ilgili de çeşitli çalışmalar mevcuttur. Zhou ve arkadaşları tek merkezli retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında, HER2 pozitif hormon reseptörü negatif hastalarda AJCC 8. baskısına göre yeniden evrelemenin prognostik önemini incelemişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 170 hastanın büyük bir çoğunluğu (%68,8) prognostik evreleme sistemine göre daha yüksek evrelenirken, sadece bir hastanın evresi daha düşük olarak saptanmıştır. Bu tümör grubunun yüksek grada sahip olması, daha yüksek prognostik evrelemeye sebep olmaktadır (110). ShortHER çalışmasında, 1244 HER2 pozitif meme kanserli hasta 9 hafta veya bir yıl adjuvan trastuzumab tedavisine randomize edilmiştir. Dieci ve arkadaşları bu çalışmaya dahil olan hastaları anatomik ve prognostik evrelemeye göre incelemiş ve prognostik evrelemeye göre evrelendiğinde hastaların %41,6'sının daha düşük evreye

gerilediğini bildirmişlerdir. Anatmik evre I hastalıkta sağkalım sonuçları 9 haftalık ve bir yıl trastuzumab kullanan iki grupta da benzerken, prognostik evre I hastalıkta 9 haftalık trastuzumab kullanan grupta sayısal olarak daha kötü sağkalım sonuçları izlenmiştir. Araştırmacılar sonuçlarının, prognostik evrelemenin hastalığın prognozunu ön görmede faydalı olduğunu ancak tedavi azaltılması için yeterli bilgi sağlamadığını bildirmişlerdir (111).

Ye ve arkadaşları ise 421 luminal A meme kanserli hastayı prognostik evrelemeye göre yeniden evreleyip incelemişlerdir ve prognostik evrelemeye göre hastaların çoğunun daha düşük evreye gerilediğini bildirmişlerdir. Anatmik evreleme, genel sağkalımda istatistiksel anlamlı farklılık yaratmazken, hastaliksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak farklılık oluşturmuştur. Prognostik evreleme ise hem genel sağkalımda hem de hastaliksız sağkalımda istatistiksel anlamlı farklılığa neden olmuştur. Araştırmacılar prognostik evrelemenin fazla tedaviden kaçınılma için bir fırsat olabileceğini belirtmişlerdir (112). Wang ve arkadaşları ise T1-2N1M0 östrojen reseptörü pozitif, HER2 reseptörü negatif hastaların Oncotype Dx rekürrens skorunun prognostik önemini, prognostik evrelemeye dayalı olarak incelemişlerdir. Çalışmaya prognostik evrelemeye göre evre IA-IIB olan 4059 hasta dahil edilmiş ve rekürrens skoru ile prognostik evrenin pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar Oncotype Dx rekürrens skorunun prognostik evreleme sistemini tamamlayıcı bir faktör olduğunu bildirmişlerdir (113).

Literatürde prognostik evrelemenin meme kanserinde moleküler alt tiplere göre değerlendirilmesinde üçlü negatif alt grupta faydası daha az olsa da prognozu ön görmede önemli rol oynadığı izlenmiştir. Bizim çalışmamızda özellikle luminal A tümörlerde prognostik evrelemenin önemli olduğu görülmüştür.

Li ve arkadaşları prognostik evrelemenin anatmik evrelemeye göre faydalı olduğunu ancak prognostik evrelemenin hasta yükü yoğun olan kliniklerde uygulanmasının zor olabileceğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar yaklaşık 420000 hastayı değerlendirmişler ve genel sağkalımı ön görmede üçlü negatif ve üçlü negatif olmayan olarak gruplamanın daha kolay olabileceğini öne sürmüşlerdir (114).

Prognostik evreleme anatomik evrelemeye göre klinik pratikte daha fazla zaman alsa da, hastalığın prognozunu ön görmede anatomik evrelemeye göre daha faydalı olabileceği düşünölmüştür. Prognostik evreleme ile moleküler alttıpleme de değeriendirilmekte ve bu evreleme sistemi daha bireyselleştirilmiş tedavi olanağı sağlamaktadır.



## 6. SONUÇLAR

- 1) Lokal ileri evre meme kanserli hastalarımızın 10 ve 15 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %65 ve %55 olarak bulunmuştur. Hastalısız sağkalım oranları ise 10 yıllık %59 ve 15 yıllık ise %57 olarak saptanmıştır.
- 2) Prognostik evrelemeye göre yeniden evreleme yapıldığında, hastaların %30,3'ünün aynı evrede, %9,5'inin daha yüksek, %44,7'sinin ise daha düşük evrelerde olduğu saptanmıştır.
- 3) Prognostik evrelemeye göre evre IIA olan hastaların genel sağkalım oranlarının evre IIIA, IIIB ve IIIC hastalara göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Evre IIIA, IIIB ve IIIC hastaların genel sağkalım oranları birbirine benzer bulunmuştur
- 4) Hastalısız sağkalımda prognostik evre IIA olan hastaların evre IIIA, IIIB ve IIIC hastalara göre daha iyi sağkalım sonuçları olduğu izlenmiştir.
- 5) Anatomik evrelemeye göre evre IIIA hastaların genel sağkalım oranlarının evre IIIB ve evre IIIC'ye göre daha yüksek olduğu, evre IIIB ile evre IIIC hastalar arasında fark olmadığı izlenmiştir.
- 6) Anatomik evre IIIA hastaların hastalısız sağkalım oranlarının, anatomik evre IIIB ve evre IIIC hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu, evre IIIB ile evre IIIC arasında ise anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir.
- 7) Özellikle luminal A tümörlerde prognostik evrelemenin hem genel hem hastalısız sağkalım üzerinde etkili olduğu bulunmuştur.
- 8) Lokal ileri evre meme kanseri hastalarımızın sağkalım sonuçları literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Prognostik evrelemeye göre hastaların daha düşük evrede olduğu, sağkalım oranlarının yüksekliğinin buna bağlı olabileceği düşünüldü.

## 7. ÖZET

Çalışmamızda lokal ileri evre meme kanserli hastaların, AJCC'nin son evreleme sistemine eklenen prognostik evrelemeye göre yeniden evrelendirilmesi ve yeni evreleme sisteminin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların genel, hastalıksız ve uzak metastazsız sağkalım oranları incelenmiştir. Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2000-2019 yılları arasında radyoterapi uygulanmış 557 lokal ileri meme kanserli hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Sağkalım için Kaplan-Meier analizi kullanılmıştır. Anatomik ve prognostik evrelemenin sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek için log-rank analizi kullanılmış ve p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızın izlem süresi median 83 aydır (değer aralığı 10-292 ay). Prognostik evrelemeye göre evrelendiğinde hastaların %30,3'ü aynı evrede, %9,5'i daha yüksek, %44,7'sinin ise daha düşük evrelerde olduğu saptanmıştır. Prognostik evrelemede, evre IIA olan hastaların genel sağkalım oranlarının evre III A, IIIB ve IIIC hastalara göre daha iyi olduğu izlenmiştir (sırasıyla,  $p = 0,01$ ,  $p < 0,01$  ve  $p < 0,01$ ). Hastalıksız sağkalımda prognostik evre IIA olan hastaların genel sağkalımda olduğu gibi Evre IIIA, IIIB ve IIIC hastalara göre daha iyi sağkalım sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,03$ ,  $p=0,01$  ve  $p=0,05$ ). Ayrıca luminal A tümörlerde hem anatomik hem de prognostik evrelemenin genel sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak etkilediği bulunmuştur (sırasıyla  $p= 0,008$  ve  $p= 0,001$ ). Bu tümör grubunda prognostik evrelemenin hastalıksız sağkalımda istatistiksel anlamlı olarak fark yarattığı ancak anatomik evrelemenin hastalıksız sağkalımı etkilemediği izlenmiştir (sırasıyla  $p=0,028$  ve  $p=0,093$ ). Lokal ileri evre meme kanseri hastalarımızın sağkalım sonuçları literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Prognostik evrelemeye göre hastaların daha düşük evrede olduğu, sağkalım oranlarının yüksekliğinin buna bağlı olabileceği düşünüldü. Prognostik evreleme ile moleküler biyobelirteçler de değerlendirilmekte ve bu evreleme sistemi daha bireyselleştirilmiş tedavi olanağı sağlamaktadır.

**Anahtar sözcükler:** meme kanseri, radyoterapi, anatomik evreleme, prognostik evreleme

## 8. ABSTRACT

In our study, we aimed to re-stage patients with locally advanced breast cancer according to the prognostic staging added to the 8th edition of AJCC (American Joint Committee on Cancer) and to evaluate the results of the new staging system. In addition, overall, disease-free, and distant metastasis-free survival rates of the patients were analyzed. A retrospective evaluation was conducted on 557 patients with locally advanced breast cancer who received radiotherapy at Akdeniz University School of Medicine, Department of Radiation Oncology between 2000 and 2019. The survival analysis was conducted using the Kaplan-Meier method. A log-rank test was performed to analyze the correlation between the two staging systems, and a p-value less than 0.05 was considered statistically significant. The median follow-up period was 83 months (range 10-292 months). According to the prognostic staging, 30.3% of the patients were classified in the same stage, whereas 9.5% were in higher stages, and 44.7% were in lower stages. In terms of overall survival rates, patients in stage IIA had better outcomes compared to those in stages IIIA, IIIB, and IIIC ( $p = 0.01$ ,  $p < 0.01$ , and  $p < 0.01$ , respectively). In terms of disease-free survival, patients with prognostic stage IIA had better outcomes than stage III A-C patients ( $p = 0.03$ ,  $0.01$ , and  $0.05$ , respectively). In addition, both anatomical and prognostic staging were found to make a difference in overall survival in luminal A tumors ( $p = 0.008$  and  $p = 0.001$ , respectively). In this group of tumors, disease-free survival showed a statistically significant difference with prognostic staging ( $p = 0.028$ ), but not with anatomical staging ( $p = 0.093$ ). The survival rates of our patients with locally advanced breast cancer were found to be higher than what is reported in medical literature. It was suspected that this could be due to the fact that these patients were at a lower stage than what was initially predicted by using prognostic staging. Molecular biomarkers were also evaluated alongside prognostic staging, which allowed for more individualized treatment plans.

**Keywords:** breast cancer, radiotherapy, anatomical staging, prognostic staging

## 9. KAYNAKLAR

1. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Sep;72(5):409-436.
2. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*. 2010 May;23 Suppl 2: S60-4.
3. Aebi S, Karlsson P, Wapnir IL. Locally advanced breast cancer. *Breast*. 2022 Mar;62 Suppl 1(Suppl 1): S58-S62. doi: 10.1016/j.breast.2021.12.011. Epub 2021 Dec 15.
4. Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso MJ, Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer-perspectives and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Mar;12(3):147-62. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.13. Epub 2015 Feb 10. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jun;12(6):312.
5. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jul;25(7):1783-1785.
6. Sung, Hyuna, et al. "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* 71.3 (2021): 209-249.
7. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Dec;59(4):651-672.
8. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER\*Stat Database: Incidence- SEER 8 Regs Research Data, Nov 2021 Sub (1975-2019), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2022, based on the November 2021 submission
9. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Mar;72(2):107-15.
10. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014 Jul;23(3):409-22.

11. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol*. 2015 Mar;25(3):193-200.
12. Burchardt NA, Eliassen AH, Shafrir AL, Rosner B, Tamimi RM, Kaaks R, et al. Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the Nurses' Health Study II: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jun;226(6): 821. e1-821.e26.
13. Winters, S., et al. "Chapter one—breast cancer epidemiology, prevention, and screening." *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 151.
14. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet*. 2008 Jan;40(1):17-22.
15. Evans JP, Skrzynia C, Susswein L, Harlan M. Genetics and the young woman with breast cancer. *Breast Dis*. 2005-2006; 23:17-29.
16. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al; EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jun 5;105(11):812-22.
17. Bistoni, Giovanni, and Jian Farhadi. "Anatomy and physiology of the breast." *Plastic and reconstructive surgery: Approaches and techniques* (2015): 477-485.
18. Guinebretière JM, Menet E, Tardivon A, Cherel P, Vanel D. Normal and pathological breast, the histological basis. *Eur J Radiol*. 2005 Apr;54(1):6-14.
19. Corben AD. Pathology of invasive breast disease. *Surg Clin North Am*. 2013 Apr;93(2):363-92.
20. Mallon E, Osin P, Nasiri N, Blain I, Howard B, Gusterson B. The basic pathology of human breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2000 Apr;5(2):139-63.
21. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*. 2013 May;8(2):149-54.
22. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer:

highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47.

23. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-23.

24. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):412-24.

25. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2019 Mar 14;19(1):230.

26. Fukutomi T, Akashi-Tanaka S. Prognostic and predictive factors in the adjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer.* 2002;9(2):95-9.

27. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989 Jan 1;63(1):181-7.

28. Fung F, Cornacchi SD, Vanniyasingam T, Dao D, Thabane L, Simunovic M, et al. Predictors of 5-year local, regional, and distant recurrent events in a population-based cohort of breast cancer patients. *Am J Surg.* 2017 Feb;213(2):418-425.

29. Liu D, Chen Y, Deng M, Xie G, Wang J, Zhang L, et al. Lymph node ratio and breast cancer prognosis: a meta-analysis. *Breast Cancer.* 2014 Jan;21(1):1-9.

30. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct;52(Pt 1):56-73.

31. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2334-40.

32. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1985 Mar 14;312(11):665-73.

33. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg.* 1994 Jan-Feb;18(1):63-9.

34. Koca E, Kuzan TY, Dizdar O, Babacan T, Sahin I, Ararat E, et al. Outcomes of locally advanced breast cancer patients with  $\geq 10$  positive axillary lymph nodes. *Med Oncol*. 2013;30(3):615.
35. Liu Y, He M, Zuo WJ, Hao S, Wang ZH, Shao ZM. Tumor Size Still Impacts Prognosis in Breast Cancer With Extensive Nodal Involvement. *Front Oncol*. 2021 Apr 9;11: 585613.
36. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapiti E, Vlastos G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 1;27(7):1062-8.
37. Najjar S, Allison KH. Updates on breast biomarkers. *Virchows Arch*. 2022 Jan;480(1):163-176.
38. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R6.
39. Ménard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology*. 2001;61 Suppl 2:67-72.
40. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1938-48.
41. 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(4):207.
42. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer*. 1991 Nov 15;68(10):2142-9.
43. Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Aug;217(2):278-290.
44. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):174-83.

45. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007 May 21;96(10):1504-13.
46. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011 Nov 14;11:486.
47. Narayan P, Flynn J, Zhang Z, Gillespie EF, Mueller B, Xu AJ, et al. Perineural invasion as a risk factor for locoregional recurrence of invasive breast cancer. *Sci Rep*. 2021 Jun 17;11(1):12781.
48. Sahoo PK, Jana D, Mandal PK, Basak S. Effect of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion on the survival pattern of breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(15):6287-93.
49. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M, et al.; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):306-12.
50. Kreike B, Hart AA, van de Velde T, Borger J, Peterse H, Rutgers E, et al. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1014-21.
51. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. *Ginekol Pol*. 2016;87(9):659-663.
52. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*. 2000 Feb 19;320(7233):474-8.
53. Kim HJ, Kim S, Freedman RA, Partridge AH. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. *Breast*. 2022 Feb; 61:77-83.
54. National Comprehensive Cancer Network. (2023). Breast cancer (version 5.2023). Retrieved from [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

55. Halperin, E. C., Brady, L. W., Perez, C. A., & Wazer, D. E. (2018). *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. Lippincott Williams & Wilkins.
56. Benson JR, Jatoi I, Keisch M, Esteva FJ, Makris A, Jordan VC. Early breast cancer. *Lancet*. 2009 Apr 25;373(9673):1463-79.
57. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1736-47.
58. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997 Jul;15(7):2483-93.
59. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):778-85.
60. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
61. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2019-27.
62. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):13-21.
63. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early

breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747-56.

64. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1673-84.

65. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32.

66. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al.; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013 Mar 9;381(9869):805-16.

67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015 Oct 3;386(10001):1341-1352.

68. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014 Jun 21;383(9935):2127-35

69. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997 Oct 2;337(14):949-55.

70. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999 May 15;353(9165):1641-8.

71. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4691-9.
72. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*. 1996 Oct;14(10):2738-46.
73. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1378-87.
74. Harms W, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, et al.; Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. *Strahlenther Onkol*. 2016 Apr;192(4):199-208.
75. Ge I, Erbes T, Juhasz-Böss I. Prognostic value and management of regional lymph nodes in locoregional breast cancer recurrence: a systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Oct;306(4):943-957.
76. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Jemal A, Siegel RL. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Nov;72(6):524-541.
77. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(11):3141-3149.
78. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288-300.
79. Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Diéras V, et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Aug 2;113(8):1005-1016.

80. Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, et al.; German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). *Strahlenther Onkol.* 2009 Jul;185(7):417-24.
81. Jutzy JMS, Lemons JM, Luke JJ, Chmura SJ. The Evolution of Radiation Therapy in Metastatic Breast Cancer: From Local Therapy to Systemic Agent. *Int J Breast Cancer.* 2018 May 16; 2018:4786819.
82. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010 Feb 11;362(6):513-20.
83. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al.; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1086-1094.
84. Wu TC, McCloskey SA. Established and new horizons in radiotherapy for breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2023 Mar 18;15:17588359231161415.
85. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al.; Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016 Jan 16;387(10015):229-38.
86. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 10;31(32):4038-45.
87. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2015 Mar;51(4):451-463.

88. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al.; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30.
89. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):47-56.
90. Frazier RC, Kestin LL, Kini V, Martinez AA, Chen PY, Baglan KL, et al. Impact of boost technique on outcome in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Am J Clin Oncol*. 2001 Feb;24(1):26-32.
91. Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):352-360.
92. Khan AJ, Poppe MM, Goyal S, Kokeny KE, Kearney T, Kirstein L, et al. Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Is Safe and Effective: First Results From a Prospective Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2037-2043.
93. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al.; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):307-16.
94. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Epub 2014 Mar 19. Erratum in: *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1848.
95. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, et al. ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1602-1610.

96. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Aug 1;86(5):860-6. Epub 2013 May 9. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1;89(5):1145. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1;89(5):1145.

97. Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):314-20.

98. Zhao XR, Fang H, Tang Y, Hu ZH, Jing H, Liang L, et al. Postmastectomy radioThErapy in Node-posiTive breast cancer with or without Internal mAmmary nodaL irradiation (POTENTIAL): a study protocol for a multicenter prospective phase III randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2021 Nov 6;21(1):1185.

99. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 15;22(20):4067-74.

100. Dhanushkodi M, Sridevi V, Shanta V, Rama R, Swaminathan R, Selvaluxmy G, Ganesan TS. Locally Advanced Breast Cancer (LABC): Real-World Outcome of Patients From Cancer Institute, Chennai. *JCO Glob Oncol*. 2021 May; 7:767-781.

101. Meng X, Hao F, Ju Z, Chang X, Guo Y. Conditional survival nomogram predicting real-time prognosis of locally advanced breast cancer: Analysis of population-based cohort with external validation. *Front Public Health*. 2022 Oct 31; 10:953992.

102. Wang M, Chen H, Wu K, Ding A, Zhang M, Zhang P. Evaluation of the prognostic stage in the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer in

locally advanced breast cancer: An analysis based on SEER 18 database. *Breast*. 2018 Feb; 37:56-63.

103. Kurundkar A, Gao X, Zhang K, Britt JP, Siegal GP, Wei S. Comparison of AJCC Anatomic and Clinical Prognostic Stage Groups in Breast Cancer: Analysis of 3322 Cases From a Single Institution. *Clin Breast Cancer*. 2018 Dec;18(6):e1347-e1352.

104. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, Yi M, Tadros A, Hortobagyi GN, et al. Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):203-209.

105. Yang PD, Peng QQ, Lian WB, Fu FM, Wang C, Chen D. Validation of the Eighth American Joint Committee on Cancer Anatomic and Prognostic Staging System for Breast Cancer. *J Surg Res*. 2022 Feb; 270:539-546.

106. Joo JH, Kim SS, Son BH, DO Ahn S, Jung JH, Choi EK, et al. Evaluation of the Prognostic Stage in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer in Patients with Breast Cancer and Internal Mammary Lymph Node Metastasis. *Anticancer Res*. 2018 Sep;38(9):5357-5361.

107. Hu J, Fung MW, Tsang JY, Poon IK, Chan SK, Cheung SY, et al. Improved Prognostication for the Updated AJCC Breast Cancer Pathological Prognostic Staging Varied in Higher-Stage Groups. *Clin Breast Cancer*. 2020 Jun;20(3):253-261.e7.

108. Luo SP, Wu QS, Chen H, Wang XX, Chen QX, Zhang J, et al. Validation of the Prognostic Significance of the Prognostic Stage Group According to the Eighth Edition of American Cancer Joint Committee on Cancer Staging System in Triple-Negative Breast Cancer: An Analysis From Surveillance, Epidemiology, and End Results 18 Database. *J Surg Res*. 2020 Mar; 247:211-219.

109. He J, Tsang JY, Xu X, Li J, Li M, Chao X, et al. AJCC 8th edition prognostic staging provides no better discriminatory ability in prognosis than anatomical staging in triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2020 Jan 6;20(1):18.

110. Zhou B, Xu L, Ye J, Xin L, Duan X, Liu Y. The Prognostic Value of the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System in

HER2-Enriched Subtype Breast Cancer, a Retrospective Analysis. *Anticancer Res.* 2017 Aug;37(8):4615-4621.

111. Dieci MV, Bisagni G, Brandes AA, Frassoldati A, Cavanna L, Giotta F, et al. Validation of the AJCC prognostic stage for HER2-positive breast cancer in the ShortHER trial. *BMC Med.* 2019 Nov 21;17(1):207.

112. Ye J, Wang W, Xu L, Duan X, Cheng Y, Xin L, et al. A retrospective prognostic evaluation analysis using the 8th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging system for luminal A breast cancer. *Chin J Cancer Res.* 2017 Aug;29(4):351-360.

113. Wang M, Wu K, Zhang P, Zhang M, Ding A, Chen H. The Prognostic Significance of the Oncotype DX Recurrence Score in T1-2N1M0 Estrogen Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer Based on the Prognostic Stage in the Updated AJCC 8th Edition. *Ann Surg Oncol.* 2019 May;26(5):1227-1235.

114. Li X, Zhang Y, Meisel J, Jiang R, Behera M, Peng L. Validation of the newly proposed American Joint Committee on Cancer (AJCC) breast cancer prognostic staging group and proposing a new staging system using the National Cancer Database. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Sep;171(2):303-313.