



T. C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE SAĞKALIM VE PROGNOSTİK,
PREDİKTİF FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MELİKE ALSANCAK ACET

ANKARA, 2022



T. C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE SAĞKALIM VE PROGNOSTİK,
PREDİKTİF FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

(Proje No: KA 21/41)

UZMANLIK TEZİ
DR. MELİKE ALSANCAK ACET

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET ERGUN ÖKSÜZ
ANKARA, 2022

TEŞEKKÜR

Benim manevi mirasım bilim ve akıldır." diyen ve her zaman bilimin ışığında yürümeyi hedef gösteren ilkeleri, mücadeleleri sayesinde var olabildiğimiz *Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e* teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürecine başladığım günden beri her konuda desteğiyle yanımda olan, hem tıbbi hem tıp dışı konularda bilgi ve donanımıyla kendisini örnek aldığım Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Altuğ KUT'a*, bilgi ve tecrübesi, anlayışlılığıyla tez hazırlık sürecinde desteğini her zaman hissettiğim tez danışmanım *Prof. Dr. M. Ergun ÖKSÜZ'e*, uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum hocalarım *Dr. Öğr. Üyesi Dr. Cihan FİDAN'a*, *Dr. Öğr. Üyesi Dr. Fisun SÖZEN'e*, *Öğr. Gör. Dr. M. Gökhan EMİNSOY'a*, *Uzm. Dr. Funda Salgür'e* teşekkür ederim.

Tanışmakta geç kaldığımızı hep düşündüğüm zorlu asistanlık sürecini güzelleştiren ve güzel anılar paylaştığım nicelerini paylaşmayı dilediğim arkadaşlarım *Şeyma Berfu BİRLİK'e*, *Petek MUĞLU KARAKUŞ 'a* ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Emekleriyle bugünlere geldiğim sevgi dolu, şefkatli yaklaşımlarıyla her zaman güvende hissettiğim annem *Hacer ALSANCAK*, babam *Şaban ALSANCAK' a*, her zaman başarılarını örnek alıp gururlandığım abim *Mustafa ALSANCAK*, ablam *Merve ORAL 'a*

Ailelerine katılmaktan mutluluk duyduğum her zaman sevgilerini hissettiren kayınvalidem *Belgin ACET'e*, kayınpederim *Cafer ACET'e*, kardeşlerim *Muhammet ACET'e* ve *Metehan ACET'e*,

Fedakarlığı, anlayışlılığıyla her zaman destekçim olan tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğim, yol arkadaşım, sevgili eşim *Ahmet ACET'e*

Sonsuz teşekkür ederim.

Melike ALSANCAK ACET

Ocak, 2022

ÖZET

Meme kanseri dünya çapında en sık görülen kanser olup, önde gelen ölüm sebepleri arasında yer almaktadır. Uygulanan erken tanı yöntemleriyle sağkalımda önemli iyileşmeler görülmüş olsa da meme kanseri mortalite oranlarıyla önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanısında prognostik ve prediktif faktörleri incelemek ve bu faktörlerin sağkalıma etkisini araştırmaktır.

Araştırma kapsamında 2010-2020 yılları arasındaki 10 yıllık periyotta Başkent Üniversitesi hastanesi polikliniklerine başvuran, meme kanseri tanısı konulmuş kadın hastaların verileri incelenmiş ve 1.096 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma verileri hastane kayıt veri tabanından, E-nabız Kişisel Sağlık Sistemi'nden, telefon ile görüşme yolu ile hasta ve hasta yakınlarından toplanan tüm veriler SPSS yazılımına girilerek bu yazılım aracılığıyla değerlendirilmiştir. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. KaplanMeier yönteminde Log Rank testi kullanılmıştır.

Araştırma sonucunda tanı anındaki yaşın sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu, 40-49 yaş arasında tanı almış olan hastaların diğer yaş gruplarına göre en yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğu bulunmuştur. Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü durumu ve lenfovasküler invazyon durumunun meme kanserinde sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilediği görülmüştür. Ayrıca Ki-67'nin de moleküler subtiplerden bağımsız olarak prognozu etkilediği sonucuna varılmıştır. Histolojik alt tiplerin ve geçirilen cerrahi tipinin ve hormonoterapi almanın hastaların sağkalımını anlamlı ölçüde değiştirdiği görülmüştür.

Meme kanserli hastaların tedavi yönetiminde evrelendirmeye ek olarak prognostik, prediktif faktörlerin önemli olduğu anlaşılmaktadır. Hastaların patolojik reseptör durumu sonuçları, tanı anındaki yaşı ve meme kanserinin histolojik tipi, geçirdikleri cerrahi tipi ve alınan tedavilerin prognozu değiştirdiği sonucuna varılmıştır. Sağkalım, prognostik ve prediktif faktörlerini inceleyen çalışmalar literatürde sınırlı sayıda olup bu konuyla ilgili daha uzun süreçleri kapsayan daha büyük ölçekte çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Meme kanseri, prognoz, prediktif, sağkalım, mortalite

ABSTRACT

INVESTIGATION OF BREAST CANCER SURVIVAL, PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS

Breast cancer is the most common type of cancer and is among the leading causes of death. Although significant improvements in survival have been observed, with the early diagnosis methods applied, breast cancer continues to be an important public health problem with its mortality rates. The aim of this study is to examine the prognostic and predictive factors in the diagnosis of breast cancer and to investigate the effects of these factors on survival.

Within the scope of the research, the data of female patients diagnosed with breast cancer who applied to the of Başkent University Hospital in the 10-year period between 2010-2020 were examined and 1.096 patients were included in the study. All data collected from the hospital registry database, from the E-Nabız Personal Health System, from the patients and their relatives via telephone interviews were entered into the SPSS software and evaluated through this software. Kaplan-Meier method was used for survival analysis. Log Rank test was used in Kaplan-Meier method.

As a result of the study, it was found that the diagnosis age had a significant effect on survival, and patients diagnosed between the ages of 40-49 had the highest survival rates compared to other age groups. It has been found that the estrogen receptor, progesterone receptor status, and lymphovascular invasion status has significant effect on survival in breast cancer. In addition, it was concluded that Ki-67 affects prognosis independently of molecular subtypes. Histological subtypes and type of surgery and hormone therapy were found to significantly alter patients' survival.

It is understood that prognostic and predictive factors are important in addition to staging in the treatment management of patients with breast cancer. It was concluded that the results of the patients' pathological receptor status, diagnosis age and histological type of breast cancer, type of surgery they underwent and the treatments received changed the prognosis. Studies examining survival, prognostic and predictive factors are limited in the literature, and there is a need for larger-scale studies covering longer periods on this subject.

KEYWORDS: Breast cancer, prognosis, predictive, survival, mortality

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR... ..	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Anatomisi	3
2.1.1. Memenin Arter ve Venleri.....	3
2.1.2. Memenin Lenfatik Drenajı	4
2.1.3. Memenin Sinirleri.....	4
2.2. Memenin Fizyolojisi	5
2.3. Memenin Benign Hastalıkları	6
2.4. Meme Kanseri	7
2.4.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	7
2.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	8
2.4.2.1. Cinsiyet	9
2.4.2.2. Yaş	10
2.4.2.3. Etnik Köken	10
2.4.2.4. Aile Öyküsü	10
2.4.2.5. Genetik Faktörler	11
2.4.2.6. Meme Kanseri Öyküsü.....	11
2.4.2.7. Reprodüktif Özellikler	11
2.4.2.8. Meme Dansitesi.....	12
2.4.2.9. Proliferatif Meme Lezyonları.....	12

2.4.2.9.1. Fibroadenoma.....	13
2.4.9.2. Benign Filloid Tümör.....	13
2.4.9.3. Kistler.....	13
2.4.9.4. Fibrokistik Değişiklikler	14
2.4.9.5. Yağ Nekrozu	14
2.4.9.6. Atipi Olmayan Proliferatif Lezyonlar	14
2.4.9.7. Atipili Proliferatif Lezyonlar	14
2.4.2.10. Obezite	15
2.4.2.11. Diyet.....	15
2.4.2.12. Sigara ve Alkol Kullanımı	16
2.4.2.13 Fiziksel Aktivite	16
2.4.2.14. Eksojen Hormon Kullanımı	16
2.4.2.15. Radyasyon Maruziyeti	17
2.4.3. Meme Kanserin Belirti ve Bulguları	17
2.4.4. Meme Kanserde Tanı	17
2.4.4.1. Anamnez	17
2.4.4.2. Memenin Fizik Muayenesi	18
2.4.4.3. Görüntüleme Yöntemleri	20
2.4.4.3.1. Meme Ultrasonografi (USG).....	20
2.4.4.3.2. Mamografi	20
2.4.4.3.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....	21
2.4.4.3.3.1. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	21
2.4.4.4. Meme Biyopsisi	22
2.4.4.4.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	22
2.4.4.4.2. Kalın İğne Biyopsisi (Trucut- Cor Biyopsi).....	22
2.4.4.4.3 Eksizyonel Biyopsi.....	22
2.4.5. Meme Kanserin Histopatolojik Sınıflandırması ve Özellikleri	22
2.4.5.1. Non-İnvaziv Karsinom.....	23
2.4.5.1.1. Lobüler karsinoma İn Situ (LCIS).....	23
2.4.5.1.2. Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS).....	23
2.4.5.2. İnvaziv Karsinoma	24
2.4.5.2.1. İnvaziv Duktal Karsinoma (IDC).....	24
2.4.5.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinoma (İLC).....	24
2.4.5.2.3. Diğer Bazı İnvaziv Karsinom Türleri.....	24

2.4.5.4. Mikst Bağ Doku ve Epitelyal Tümörler.....	25
2.4.5.5. Meme Kanserinde Özel Durumlar	26
2.4.5.5.1. Memenin Paget Hastalığı	26
2.4.5.5.2. İnflamatuvar Meme Kanseri.....	26
2.4.6. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflandırılması	27
2.4.6.1. Luminal A	28
2.4.6.2. Luminal B	28
2.4.6.3. HER2 Pozitif Tip	28
2.4.6.4. Basal-Like Tip.....	29
2.4.7. Meme Kanserinin Evrelemesi	29
2.4.8. Meme Kanseri Tedavisi.....	35
2.4.8.1. Meme Kanserinde Lokal Tedaviler.....	35
2.4.8.1.1. Cerrahi Tedavi.....	35
2.4.8.1.1.1. Mastektomi	35
2.4.8.1.1.2. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)	36
2.4.8.1.1.3. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB).....	37
2.4.8.1.2. Radyoterapi	37
2.4.8.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedaviler	38
2.4.8.2.1. Kemoterapi	38
2.4.8.2.2. Endokrin Tedavi	39
2.4.8.2.2.1. Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri	39
2.4.8.2.2.2. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)	40
2.4.8.2.2.3. Aromataz İnhibitörleri	40
2.4.8.2.3. İmmunoterapi (Hedefe Yönelik Tedaviler).....	41
2.4.9. Meme Kanserinde Tarama.....	41
2.4.10. Meme Kanserinde Korunma.....	42
2.4.11. Meme Kanserinde Prognostik Belirteçler.....	43
2.4.11.1. Hastaya Ait Özellikler.....	43
2.4.11.1.1. Hastanın Yaşı	43
2.4.11.1.2. Etnik Köken.....	44
2.4.11.1.3. Cinsiyet.....	44
2.4.11.2. Tümöre Ait Özellikler	45
2.4.11.2.1. Tümör Boyutu ve Yaygınlığı	45
2.4.11.2.2. Hastalığın Evresi	46

2.4.11.2.3. Histolojik Tip	46
2.4.11.2.4. Histolojik Derece (Grade) ve Farklılaşma.....	46
2.4.11.2.5. Lenfovasküler İnvazyon	47
2.4.11.2.6. Multiple Tümör Odakları	48
2.4.11.2.7. Lenf nodu tutulumu	48
2.4.11.2.8. KI-67 Durumu	49
2.4.11.2.9. Tümör Doku Belirteçleri	49
2.4.11.2.10. Genetik Belirteçler	51
2.4.11.2.11. Moleküler Alt Tipler	52
2.4.11.2.12. Metastatik Hastalık Durumu	52
2.4.12. Meme Kanseri de Prediktif Faktörler	52
2.4.12.1. Meme Kanseri de Prognostik ve Prediktif Hesaplayıcılar	55
2.4.13. Mortalite ve Morbidite Kavramları	55
2.4.14. Mortalite Çalışmalarının Halk Sağlığı Üzerindeki Etkileri	55
2. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1. Araştırmanın Amacı	56
3.2. Araştırma Projesi	56
3.3. Araştırma Evreni ve Evrenin Tanımlanması	56
3.3.1. Araştırmaya Kabul Kriterleri	57
3.3.2. Araştırmanın Tipi	57
3.3.3. Araştırmanın Örnekle mi	57
3.3.4. Araştırmanın Veri Kaynakları	58
3.3.5. Araştırmanın Süresi	58
3.4. İstatistik	59
4. BULGULAR	60
4.1. Hastaya Ait Özelliklerin Değerlendirilmesi	60
4.2. Tümöre Ait Özelliklerin Değerlendirilmesi	63
4.3. Geçirilen Cerrahiye Göre Değerlendirme	65

4.4. Tedavi Durumlarına Göre Değerlendirme	65
4.5. Progresyon ve Mortalite Durumlarına Göre Değerlendirme	66
4.6. Prognostik Faktörlere Göre Mortalite Bulguları ve Sağkalım Analizlerinin Değerlendirilmesi	67
4.6.1. Tanı Yaş Gruplarına Göre Bulgular	67
4.6.2. Ki-67 Sonucu ile Değerlendirilen Moleküler Alt Tiplere Göre Bulgular	68
4.6.3. Ki-67 Sonucu Olmadan Değerlendirilen Moleküler Alt Tiplere Göre Bulgular	70
4.6.4. Hormon Reseptör Durumuna Göre Bulgular	71
4.6.6. Hedefe Yönelik Tedavi Alma Durumuna Göre Bulgular	73
4.6.7. Kemoterapi Alma Durumuna Göre Bulgular	74
4.6.8. Radyoterapi Alma Durumuna Göre Bulgular	75
4.6.9. Cerrahi Tipine Göre Bulgular	77
4.6.10. Tanıda Menopoz Durumuna Göre Bulgular	78
4.6.11. Hormonoterapi Alma Durumuna Göre Bulgular	79
4.6.12. Lenfovasküler İnvazyona Göre	80
4.6.13. Tümör Grade 'ine Göre Bulgular	82
4.6.14. Primer Tümörün Histolojik Tipine Göre Bulgular	83
4.6.15. Evrelemeye Göre Bulgular	83
4.6.16. Progesteron Reseptörü Durumuna Göre Bulgular	84
4.6.17. HER2/neu Protein Ekspresyonuna Göre Bulgular	86
5. TARTIŞMA	88
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	93
7.KAYNAKLAR.....	94

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1 Meme lezyonlarının biyopsi sınıflandırması.....	7
Tablo 2 Meme kanseri risk faktörleri	8
Tablo 3 Meme Kanseri Rölatif Risk Faktörleri.....	9
Tablo 4 Primer meme kanserinin sınıflandırması	23
Tablo 5 Amerikan Ortak Kanser Komitesi Sekizinci Versiyon meme kanseri evrelendirmesi31	
Tablo 6 Meme kanseri T, N, M evrelemesi.....	33
Tablo 7 Meme kanserinde klinik prognostik evreleme	34
Tablo 8 Araştırma plan şeması	58
Tablo 9 Hastaların yaş dağılımı.....	60
Tablo 10 Histolojik tiplerin tanı yaşına göre dağılımları	61
Tablo 11 Histolojik alt tiplerin hastalara ait bazı faktörlere göre dağılımı	61
Tablo 12 Histolojik tiplerin hasta özgeçmişindeki bazı özelliklere göre dağılımı	63
Tablo 13 Histolojik Tiplerin tümörün patolojik özellikleri ve TNM evrelemesine göre dağılımı	64
Tablo 14 Histolojik tanıların evrelendirmeye göre dağılımı	65
Tablo 15 Tedavi durumları ve geçirilmiş cerrahi türlerine göre histolojik tiplerin dağılımı ...	66
Tablo 16 Progresyon ve mortalite durumlarına göre bulgular	66
Tablo 17 Tanı yaşlarına göre hasta sayıları.....	67
Tablo 18 Ki-67 sonucu ile değerlendirilen moleküler alt tiplere göre bulgular	68
Tablo 19 Ki-67 sonucu olmadan değerlendirilen moleküler alt tiplere göre bulgular	70
Tablo 20 Hormon reseptör (HR) durumuna göre bulgular.....	71
Tablo 21 Östrojen Reseptörü (ER) Durumuna Göre Bulgular	72
Tablo 22 Hedefe Yönelik Tedavi Alma Durumuna Göre Bulgular	73
Tablo 23 Kemoterapi alma durumuna göre bulgular	75
Tablo 24 Radyoterapi Alma Durumuna Göre Bulgular	76
Tablo 25 Cerrahi tipine göre bulgular	77
Tablo 26 Tanıda menopoz durumuna göre bulgular	78
Tablo 27 Hormonoterapi alma durumuna göre bulgular.....	80
Tablo 28 Lenfovasküler İnvazyon Durumuna Göre Bulgular.....	81
Tablo 29 Tümör grade'lerine göre bulgular	82
Tablo 30 Progesteron reseptör durumuna göre bulgular	85
Tablo 31 HER2/neu protein ekspresyonuna göre bulgular	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Memenin kan dolaşımı ve lenf bezleri	4
Şekil 2 Olgun bir memenin kesit diyagramı.....	5
Şekil 3 Memenin sık görülen fizik muayene bulguları	18
Şekil 4 Yaş Gruplarına Göre Sağkalım Analizi	68
Şekil 5 Ki-67 ile değerlendirildiğinde alt tiplerin sağkalım analizi	69
Şekil 6 Ki-67 Sonucu Olmadan Değerlendirilen Moleküler Alt Tiplere Göre sağkalım analizi	70
Şekil 7 Hormon reseptör durumuna göre sağkalım analizi	71
Şekil 8 ER durumuna göre sağkalım analizleri	72
Şekil 9 Hedefe Yönelik Tedavi Alma Durumlarına Göre Sağkalım Analizi	74
Şekil 10 Kemoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi.....	75
Şekil 11 Radyoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi	76
Şekil 12 Cerrahi Tipine Göre Sağkalım Oranları	78
Şekil 13 Tanıda menopoza durumuna göre sağkalım analizi.....	79
Şekil 14 Hormonoterapi alma durumuna göre sağkalım analizleri.....	80
Şekil 15 Lenfovasküler invazyon durumuna göre sağkalım analizleri	81
Şekil 16 Tümör grade'lerine göre sağkalım analizleri	82
Şekil 17 Primer tümörün histolojik tipine göre sağkalım analizleri.....	83
Şekil 18 Evrelemeye göre sağkalım analizi	84
Şekil 19 Progesteron reseptör durumuna göre sağkalım analizleri	85
Şekil 20 HER2/neu protein ekspresyonuna göre sağkalım analizi.....	86

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACS	Amerikan Kanseri Birliği
ACSM	American College of Sport Medicine
ADH	Atipik Duktal Hiperplazi
AI	Aromataz İnhibitörleri
AJCC	Amerikan Kanseri Komitesi
ALH	Atipik Lobüler Hiperplazi
ALND	Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
ATAC	Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination
ATM	Ataxia-telangiectasia Mutated
BARD1	BRCA1 Associated RING Domain 1
BCSS	Meme Kanseri Spesifik Sağkalım
BHWGI	Uluslararası Meme Kanseri Çalışma Grubu
BIG	Breast International Group
BI-RADS	Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
BMI	Vücut Kitle Endeksi
BRCA1	Breast Cancer Susceptibility 1
BRCA2	Breast Cancer Susceptibility 2
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CHEK2	Checkpoint kinase 2
CK 14	Sitokeratin 14
CK17	Sitokeratin 17
CK5	Sitokeratin 5
DALY	Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılları
DCIS	Duktal karsinoma in situ
DFS	Hastalıksız Sağkalım
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBCTCG	Erken Meme Kanseri Çalışma Uzmanları İş Birliği Grubu
ECIBC	Avrupa Meme Kanseri Taraması Grubu
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EP	EndoPredict

ER	Östrojen Reseptörü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
GA	Güven Aralığı
GEP	Global Gen Ekspresyon Profili
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
IBC	İnflamatuvar Meme Kanseri
IBM	International Business Machines
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
IES	Intergroup Exemestane Study
IMC	İnvaziv Musküler Karsinom
ISH	İn situ Hibridizasyon
İİA	İnce İğne Aspirasyonu
J-START	Japon Stratejik Anti-Kanser Randomize Çalışması
KT	Kemoterapi
LCIS	Lobüler karsinoma in situ
LHRH	Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
LN	Lenf Nodu
LVI	Lenfovasküler İnvazyon
M	Uzak Metastaz
MC	Medüller Karsinom
MIR	Meme Kanseri Ölüm İnsidans Oranı
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MMG	Mamografi
MPD	Meme Paget Hastalığı
MQSA	Mamografi Kalite Standartları Belgesi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
N	Lenf Nodları
NAC	Neoadjuvan Kemoterapi
NCI	Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü
NGS	Yeni Nesil Sekanslama
NPI	Nottingham Prognostic Index

NTPBCS	Nottingham/ Tenovus Primer Meme Kanseri Çalışması
OKS	Oral Kontraseptif
OR	Odds Oranı
OS	Genel Sağkalım
PALB2	The Partner and Localizer of the BRCA2 gene
PAM50	Predictor Analysis of Mikroarray 50
PARP	Poli (ADP-Riboz) Polimeraz
PASH	Psödoanjimatöz stromal hiperplazi
PBL	Proliferatif Meme Lezyonları
PBL-WA	Proliferatif Meme Lezyonları (Atipili)
PBL- WOA	Proliferatif Meme Lezyonları (Atipisiz)
PDB	Memenin Paget Hastalığı
PDL1	Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1
PLVI	Peritümöral Lenfovasküler İnvazyon
PTEN	Protein Tirozin Fosfataz ve Tensin Homoloğu
RAD51D	RAD51 Paralog D
RFS	Relaps Olmadan Sağkalım
RNA	Ribonükleik Asid
RT	Radyoterapi
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SPSS	Statistical Package For Social Sciences
SQL	Structured Query Language
T	Primer Tümör
TDLU	Terminal kanal lobüler üniteler
USG	Ultrasonografi
WCRF	Dünya Kanser Araştırma Fonu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme Kanseri; sıklığı, ölüm oranının yüksekliği ve hastalığın görülme yaşının erken yaşlara ulaşmasıyla giderek önemli hale gelen bir hastalık olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2020 yılında yaklaşık 10 milyon ölüme neden olan kanserler, dünya çapında önde gelen sağlık sorunudur. Yeni kanser vakalarını da içeren 2020 verilerinde meme kanseri 2,3 milyon vaka sayısı ile ilk sırada yer almaktadır. Yine DSÖ verilerine göre 2020 yılında kansere bağlı ölümlerin en yaygın sebepleri arasında 685 bin ölümle meme kanseri beşinci sırada yer almaktadır (1,2).

2020 itibariyle, son beş yılda meme kanseri teşhisi konan ve hayatta kalan 7,8 milyon kadın olup bu durum, meme kanserini dünya çapında prevalansı en yüksek kanser haline getirmiştir. Meme kanserli kadınlarda dünya genelinde diğer kanser türlerine göre engelliliğe ayarlanmış yaşam yılları (DALY'ler) kaybı daha fazladır (3).

2017 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm yaş gruplarındaki kadınların %25'inde meme kanseri görülmektedir. Meme kanseri, tiroid, kolorektal ve diğer kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır. 25-49 yaş grubu kadınlarda %35,6 oranla ülkemizde en sık görülen kanserdir (4).

Prognostik faktörler; kanser tanısı sırasında ve/veya lokal tedavisi cerrahi rezeksiyon sonrası saptanan ve tümör ile ilişkili hastalık seyrinin nasıl olacağı konusunda bilgi veren hastanın veya tümörün klinikopatolojik özellikleri olarak tanımlanmaktadır (5).

Meme kanserinde küratif tedaviden sonraki prognoz hastanın yaşına, etnik kökenine, tümör boyutuna tipine ve histolojisine, nodal ya da uzak metastaz olup olmamasına, genomik profiline, tümörün hormon durumu gibi birçok faktöre bağlıdır (6).

Meme kanseri mortalitesi 1930'lardan 1970'lere kadar çok az değişmiş olup bu invaziv hastalığı eradike etmek için farklı tedavi yöntemleriyle birleştirilmiş erken teşhis programlarına sahip ülkelerde 1980'li yıllarda sağ kalımda iyileşmeler başlamıştır.(7). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) 2020 verilerinde 5 yıllık sağkalım tüm evreler için %90 olarak belirtilmiştir (8).

Meme kanseriyle ilgili prognostik ve prediktif faktörlerin taranması tedavi ve takip açısından yol gösterici olmakta ve tedavi aşamasında hasta açısından değiştirilebilir faktörlerin

düzeltilmesine de olanak sağlamaktadır. Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanısında prognostik ve prediktif faktörleri incelemek ve bu faktörlerin sağkalıma etkisini araştırmaktır.

Sağkalım çalışmaları tedavi başarısı ve izlem sürecine dair aydınlatıcı bilgiler vermektedir. İncelenen hastalığın popülasyon üzerindeki yükünü belirlemekte ve halk sağlığına etkileri açısından yönlendirici olmaktadır. Mortalite ile ilişkili faktörleri değerlendirmek; tıbbi bakımda, prognozu belirlemede, kolaylıkla tedavi edilebilir durumlara erken müdahalede, mevcut hastalığın kötüleşmesini önlenmede anahtar role sahiptir. Zamanında ve etkili birincil bakım, sağlığın bozulmasını önleyerek hastaneye yatış riskini azaltacak; akut hastalık dönemlerini denetim altına almaya ve kronik durumlarla baş etmeye yardımcı olacaktır. Bu yönleriyle birinci basamak hekimlerinin sürekli bakım ilkeleri doğrultusunda meme kanserinde prognostik prediktif faktörleri bilmesi mortaliteyi etkileyen durumlara hakim olması hastaların tanı tedavi süreçlerini yönetmelerinde önemlidir. On yıllık vaka serisini retrospektif olarak ele alan bu çalışmanın literatüre önemli bir katkı sağlaması beklentisindedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

Memeyi etkileyen bozuklukları anlamak ve cerrahiyi planlamak için meme anatomisinin iyi anlaşılması gerekir. Muayene edildiğinde, çoğu memede bir dereceye kadar asimetri tespit edilebilir. Ayrıca hastada kifoz, skolyoz veya benzer bir göğüs duvarı deformitesi bulunabilir.

Memenin büyük bir kısmı glandüler ve yağlı dokulardan oluşur. Bununla birlikte, glandüler ve yağ dokusu oranı bireyler arasında farklılık gösterir. Meme, seks hormonu östrojenden büyük ölçüde etkilenir. Menopoz yaklaştıkça, östrojen seviyeleri azalır ve bu da glandüler dokuları azaltır.

Pektoralis majör kası, yaşamın erken döneminde ikinci kostadan altıncı kostaya uzanan ancak meme olgunlaşıp sarktıkça altıncı kostanın altına kadar uzayabilen meme tabanını oluşturur. Meme, Cooper bağları ile pektoralis majör fasyasına sabitlenir. Ancak bu bağlar esnektir ve memede hareketlere izin verir. Çoğu kadında, Cooper bağları zamanla ve yaşla birlikte gerilir ve sonunda pitotik meme ile sonuçlanır. Yerçekimi nedeniyle memenin alt kutbu üst kutbundan daha dolgundur. Spence'in kuyruğu memenin yan kenarlarında aksillaya uzanır.

Meme başı genellikle meme altı kıvrımının hemen üstünde yer alır ve midklaviküler hat ve dördüncü kosta boyunca bulunur. Meme başı altındaki doku, glandüler doku ve yağ dokusundan oluşur. Yağın salgı bezine oranı; yaşa, menopoz sonrası, doğum sonrası veya gebelik durumuna bağlı olarak değişir. Menopoz başlangıcında, östrojen seviyelerindeki düşüş, glandüler dokuda azalmaya ve yağ dokusunda artışa neden olur (9).

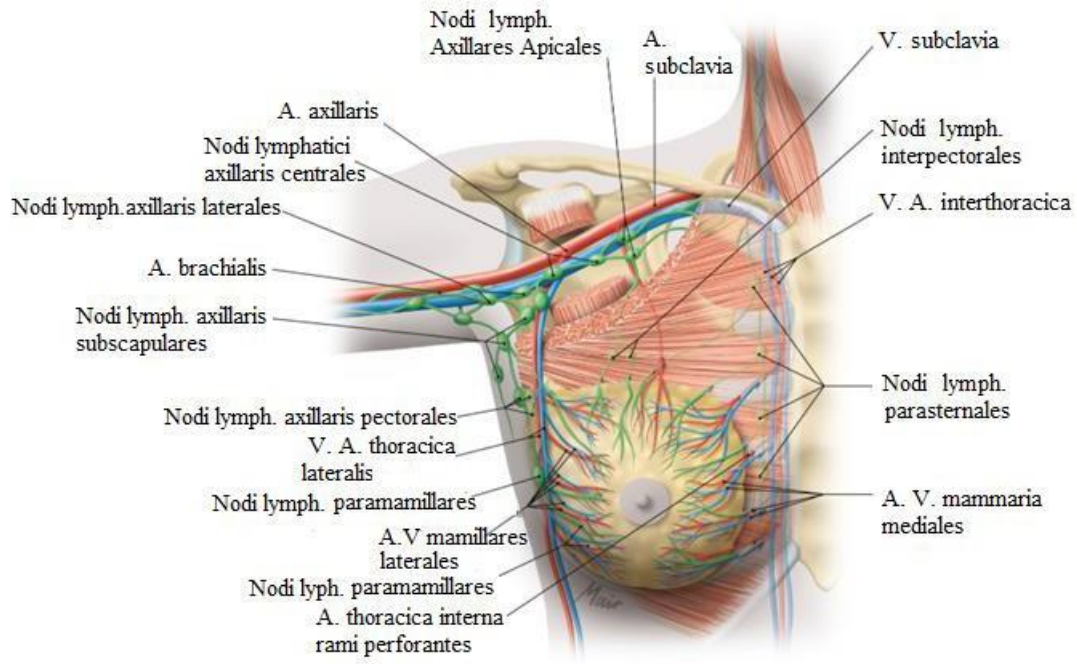
2.1.1. Memenin Arter ve Venleri

Meme derisi, kanlanmasını subdermal pleksustan alır; bu kan damarları da meme parankimini besleyen derin arteriyollerle bağlantı kurar.

- Arteria thoracoacromialis
- Arteria mammarian internales 'in perforan dalları (2 ila 5.)
- Arteria thoracica lateralis
- Arteria thoracodorsalis
- Arteria interkostaleslerin perforan dallarının terminal uçları (3 ila 8.)

Genel olarak, kanlanmanın en az %60'ı internal mammarian arterden çıkan süperomedial perforan dallardan gelir.

Memenin ayrıca yüzeysel ve derin venler olarak ayrılan yoğun venöz drenajı vardır. Yüzeysel venler, fasyanın ön yüzeyi boyunca bulunur; bu damarlar, genellikle Haller 'in venöz pleksusu olarak adlandırılan meme başı areolar kompleksinin altındaki areolayı takip eder. Memenin derinliklerinde göğüs duvarını besleyen venlere drene olan çok sayıda ven de bulunur (10).



Sobotta Clinical Atlas of Human Anatomy' den alınmıştır.

Şekil 1 Memenin kan dolaşımı ve lenf bezleri

2.1.2. Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin ayrıca, meme içinde hem yüzeysel hem de derin tabakasına uzanan geniş lenfatik drenajı vardır. Yüzeysel lenfatikler, areolar ve subareolar pleksustur. İkincisi ayrıca, glandüler dokulardan lenfatikler alır. Yüzeysel lenfatikler posterior ve medial olarak devam eder ve sonunda aksiller lenf nodlarına ulaşır (11).

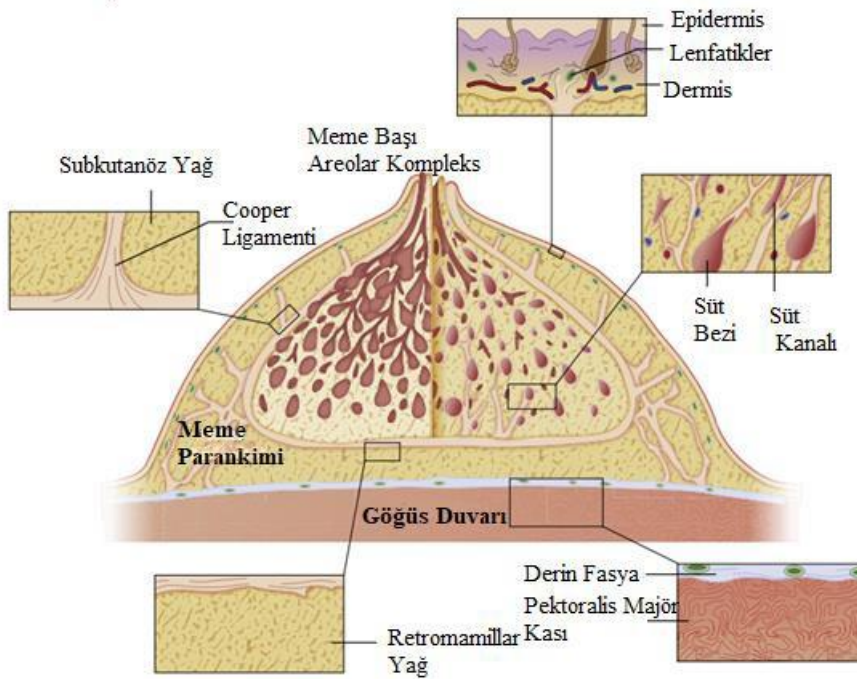
2.1.3. Memenin Sinirleri

Memenin duyuşal inervasyonu, interkostal sinirlerin T3-T5 dallarından derive olur. Diğler sinirler duyuşal inervasyonunu alt servikal pleksustan sağılar. Meme başıının duyuşu, T4'ün lateral kutanöz dalından sağılanır (12).

2.2. Memenin Fizyolojisi

Memenin birincil işlevi sıvı taşınmasıdır. Meme, sıvı taşınmasını sağılamak için birlikte çalışan yağ doku, ligamentler, glandüler doku ve duktal sistemi içerir. Duktal sistem, sıvıların meme içinde taşınmasında kritik öneme sahiptir. Duktal sistem aynı zamanda birçok patolojik durumun ortaya çıktığı yerdir.

Memenin reproduktif yıllarda önemli bir işlevi, besinlerden ve kan dolaşımından alınan sudan süt salgılamaktır. Süt, asini içinde üretilir ve kanallarla meme ucuna taşınır. Laktasyon sırasında sütün taşınması, duktal ağı oluşturan iki epitel hücrenin fonksiyonuna bağılıdır: süt bileşenlerini duktal lümene salgılayan lümen hücreleri ve kontrakte olarak sütün ejeksiyonuna yardımcı olan miyoepitelyal hücreler.



Sabiston 2021' den alınmıştır.

Şekil 2 Olgun bir memenin kesit diyagramı

Kadın memesi, her menstrüel siklus sırasında değişen hormonal seviyelerden, gebelikten, emzirmeden önemli ölçüde etkilenir. Meme gelişimi menarştan önce başlar ve yaklaşık on altı yaşa kadar devam eder. Bu süre içerisinde, duktal sistem östrojenin etkisi altında çoğalır. Gebelik sırasında asiner gelişim hızlanarak östrojen, progesteron ve prolaktin tarafından süt üretimi sağlanır. Prolaktin, hipofiz bezi tarafından üretilen ve asinileri süt üretmesi ve salgılaması için uyaran bir hormondur. Prolaktin seviyeleri genellikle gebeliğin son döneminde yükselir, ancak yüksek seviyelerde progesteron süt üretimini baskılar.

Doğumdan sonra plasentanın atılması, dolaşımdaki progesteronda bir düşüşe neden olarak memede süt üretimini başlatır. Bebek tarafından emmenin fiziksel olarak uyarılması, süt üretimini uyarak prolaktin salgılanmasını artıran oksitosin salınımını (hipotalamus tarafından üretilir ve hipofiz bezi tarafından salınır) başlatır. Asininin tam olgunlaşması emzirme döneminde gerçekleşir ve meme kanseri gelişiminde bunun koruyucu olduğu düşünülmektedir. Laktasyonun sonunda meme dokusu parankimi içe döner. Yoğun, emziren bir memede mamografi ile meme değerlendirmesi zor olabilir; bu nedenle memenin mamografik taraması genellikle emzirmenin kesilmesinden en az altı ay sonrasına kadar yapılmaz.

Hormonlar ve büyüme faktörleri, meme bezi gelişimini, olgunlaşmasını ve farklılaşmasını düzenlemek için stromal ve epitel hücreleri üzerinde hareket eder. Östrojen, duktal doku gelişimine aracılık ederken progesteron, duktal dallanmayı, lobulo-alveolar gelişimi sağlar ve prolaktin süt proteini üretimini düzenler. Ergenlikte, meme gelişimini başlatmak için östradiol ve progesteron seviyeleri yükselir. Karmaşık bir ağaç benzeri yapı oluşur ve meme ucundan çıkan 5 ila 10 primer süt kanalı, 20 ila 40 segmental kanal ve terminal kanal lobüler üniteler (TDLU'lar) adı verilen glandüler birimlerle biten 10 ila 100 alt segment kanaldan oluşur. Menstrüel siklus sırasında östrojen ve progesterondaki artışlar, luteal faz sırasında hücre çoğalmasını uyarır. Siklusa bağlı apoptoz proliferasyonu dengeler. Artan proliferasyona yanıt olarak meme, luteal faz sırasında %15'e kadar büyüyebilir (13).

2.3. Memenin Benign Hastalıkları

Kadınlarda benign meme hastalığı çok yaygındır ve ABD'de yılda yaklaşık bir milyon kadın tanı almaktadır (14). Meme gelişimi ve fonksiyonunun hormonal ve büyüme faktörü kontrolünün anlaşılması, hastaların rasyonel ve sistematik olarak değerlendirilmesi ve tedavinin anahtarıdır. Benign meme hastalığının anlaşılması önemlidir, çünkü daha sonra meme kanseri

riski yüksek olan lezyonları, risksiz lezyonlardan ayırt etmek için ardışık adımlar gereklidir (15).

Şüpheli lezyon tespit edildiğinde tanıyı kesinleştirmek üzere biyopsi yapılır. Minimal invaziv biyopsi sonrası histolojik bulgular biyopsi sınıflamasına göre kategorize edilir; burada B1 normal bir sonuç, B2 kesinlikle benign bir lezyon ve B3 belirsiz malign potansiyele sahip benign bir lezyondur (16) (Tablo 1).

Tablo 1 Meme lezyonlarının biyopsi sınıflandırması

Kategori	Açıklama	Tanımlar
B1	Doku normal veya değerlendirilemiyor	Sadece yağ dokusu (istisna: lipom, B2) Gerileyen değişiklikler/involüsyon Laktasyonel değişiklikler
B2	Benign lezyon	Kitle: Fibroadenom, adenom fibrokistik lezyonlar, adenozis hamartom, papillom, psödoanjomatöz stromal hiperplazi (PASH) mastitis, apse yağ nekrozu Radyolojik olarak önemli mikrokalsifikasyon(lar): Fibrokistik meme hastalığı/ (papiller) apokrin metaplazi, künt duktal adenozis, sklerozan adenozis, kalsifiye yağ nekrozu
B3	Belirsiz malign potansiyele sahip benign lezyon	DCIS veya invaziv karsinom riski yüksek lezyonlar: Atipik duktal hiperplazi, düz(flat) epitelyal atipi, klasik lobüler neoplazi Eksik örnekleme riski olan potansiyel olarak heterojen lezyonlar: Hücrel fibroepitelyal lezyon veya fillodes tümörü, atipi olan/olmayan intraduktal papillom, eksik örneklenmiş, radyal skar veya kompleks sklerozan lezyon
B4	Şüpheli lezyon	
B5	Malignensi	B5a: İn situ karsinom B5b: İnvaziv karsinom B5c: İnvaziv veya in situ karsinom olarak alt kategorilere ayrılamaz B5d: Diğer histogenez veya metastaz malignitesi

Kaynak: Stachs, A., Stubert, J., Reimer, T., & Hartmann, S. (2019). Benign Breast Disease in Women. Deutsches Arzteblatt international, 116(33-34), 565–574

2.4. Meme Kanseri

2.4.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

2017 yılında tüm yeni kanser vakalarının %15'ini oluşturan 252.710 yeni meme kanseri vakası olduğu tahmin edilmektedir. Aynı yıl meme kanserinden ölümlerin tahmini sayısı 40.610 olup, tüm kanser ölümlerinin %6,8'ini oluşturmaktadır. Kadın meme kanseri en sık 55-64 yaş arası görülür ve ortalama tanı yaşı 62'dir. Nadir olmasına rağmen, erkek meme kanseri ABD'deki tüm meme kanseri vakalarının %1'ini oluşturur. Meme kanseri insidansı yılda %0,3 artarken,

ölüm oranı her yıl %1,8 oranında azalmaktadır. 5 yıllık rölatif sağkalım oranı, 30 yılda %16 artarak 1980'de %74 iken 2010'da %90,9'a yükselmiştir (17).

2.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri için iyi bilinen risk faktörleri arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, beyaz ırk, obezite, yüksek düzeyde hormonal maruziyet (eksojen veya endojen), kişisel ve ailesel meme kanseri öyküsü, kalıtsal genetik mutasyonlar, benign meme hastalığı (örn. hiperplazi ve lobüler karsinoma in situ -LCIS), göğüs kafesine radyasyon tedavisi öyküsü ve ayrıca alkol tüketimi ve obezite gibi yaşam tarzı faktörleri yer almaktadır.

BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu taşıyan bireyler meme kanseri geliştirme açısından önemli ölçüde daha yüksek risk altındadır. Couch ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında meme kanseri olan 65binden fazla kadında, vakaların %10,2'sinde meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkili genetik mutasyonlar tespit edilmiştir. Tanımlanan en yaygın gen mutasyonları BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, BARD1 ve RAD51D'dir.

Ailesinde güçlü kanser öyküsü olan bireylerde, uygun risk sınıflandırması için genetik danışmanlık ve testler değerlendirilmelidir (17).

Tablo 2 Meme kanseri risk faktörleri

Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri
• Artan Yaş
• Kadın Cinsiyet
• Menstrual faktörler
• Erken yaşta menarş (12 yaştan önce)
• Geç yaşta menopoz (55 yaştan sonra)
• Nulliparite
• Ailede meme kanseri öyküsü
• Genetik predispozisyon (BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcıları)
• Kişisel meme kanseri öyküsü
• Irk, etnik köken (Beyaz kadınlar, diğer ırklara göre daha yüksek risk taşır)
• Radyasyon maruziyeti öyküsü
Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri
• Reprodüktif Faktörler
• İlk Doğum Yaşı (30 yaştan sonraki tam süreli gebelik)
• Parite

• Emzirmenin kesilmesi
• Obezite
• Alkol
• Sigara
• Hormon replasman tedavisi kullanımı
• Azalmış fiziksel aktivite
• Gece vardiyalı çalışma
Histolojik Risk Faktörleri
•Proliferatif meme hastalığı
•Atipik duktal hiperplazi
•Atipik lobuler hiperplazi
•Lobular karsinoma in situ

Sabiston Textbook of Surgery den alınmıştır.

Tablo 3 Meme Kanseri Rölatif Risk Faktörleri

Faktör	Rölatif Risk	Yüksek Risk Grubu
Yaş	> 10	Yaşlı
Coğrafi konum	4-5	Gelişmiş ülke
İlk tam süreli gebelik yaşı	3	40 yaşından önce ilk gebelik
Önceki benign hastalık	4-5	Atipik hiperplazi
Diğer memede kanser	> 4	Meme kanseri tedavisi almış hasta
Kilo	2	Premenopozal kadında BMI*>30
Sosyoekonomik grup	2	Sosyal sınıf I ve II
Alkol tüketimi	1,3	Aşırı tüketim
İyonize radyasyon maruziyeti	3	10 yaşın altında genç kızda aşırı maruziyet
Oral kontraseptifler	1,24	Mevcut kullanım
Aile öyküsü	≥ 2	Birinci derece akrabada meme kanseri

Principles and Practice of Surgery' den alınmıştır.

*BMI (Vücut Kitle İndeksi)

2.4.2.1. Cinsiyet

Meme kanserinin erkeklerde görülme sıklığı, kadınlarda görülme sıklığının %1'inden daha azdır. Bir erkeğin memesindeki kitlelerin meme kanserinden ziyade benign olma ya da jinekomasti veya kanseröz olmayan tümörlerin sonucu olma olasılığı daha yüksektir (18).

Meme kanseri teşhisi konmuş erkek hastalardan elde edilen arşiv doku materyalinin detaylı histopatolojik analizinin yapıldığı bir çalışmada, meme kanserli kadınlardan elde edilen materyalde gözlemlenene göre önemli ölçüde, %80'in üzerinde, daha yüksek düzeyde östrojen ve progesteron reseptörleri aşırı ekspresyonu gösterilmiş olup bu aşırı ekspresyon, sıklıkla bcl-

2 proteininin aşırı ekspresyonu ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. Bununla birlikte, östrojen resptörü (ER) (+) tümörlerin bu kadar büyük oranına rağmen, tamoksifene yanıtlarının daha zayıf olduğu ve reseptör durumunun daha iyi prognoz ile ilişkili olmadığı varsayılmaktadır (19).

2.4.2.2. Yaş

Yaş muhtemelen meme kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Yaşa göre ayarlanmış meme kanseri insidansı, kadın popülasyonun ilerleyen yaşıyla birlikte artmaya devam etmektedir. Meme kanseri 20 yaşından küçük kadınlarda nadirdir ve tüm vakaların %2'sinden azını oluşturur. Amerikan Kanser Birliği (ACS) verilerine göre zamanla insidans 30 ila 39 yaş arasında 225'te 1'e, 40 ila 49 yaş arasında 69'da 1'e, 50 ila 59 yaş arasında 44'te 1'e, 60 ila 69 yaş arasında 29'da 1'e ve 80 yaşında 8'de 1'e çıkmıştır. Kadınların yaşamlarının herhangi bir döneminde meme kanserine yakalanma risk ortalaması %12,2'dir (18).

2.4.2.3. Etnik Köken

ABD'de Afrika kökenli Amerikalı ve Hispanik kadınların meme kanseri insidansı beyaz ırktan kadınlara göre daha düşüktür. İnsidans daha düşük olmasına rağmen, ölüm oranları daha yüksektir. 2000 ile 2010 yılları arasında toplanan bilimsel bir veri, kanser insidansının beyaz kadınlarda siyah kadınlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (19). Bununla birlikte, aynı zaman diliminde kanserden ölüm oranı, siyah ırkta beyaz ırka kıyasla daha yüksek bulunmuştur (20).

Bilimsel çalışmalar Afrika kökenli Amerikalı kadınlar ve beyaz kadınlar arasında biyolojik özelliklerde özellikle büyüme faktör ve hormonların plazma seviyeleri , reproduktif faktörler, duyarlılık lokusları ve steroid ve büyüme faktörü reseptörlerinin ekspresyonu, hücre siklus proteinleri, tümör baskılayıcı genlerin ve kromozomal anormallikleri gibi primer tümör özelliklerindeki olası farklılıkları belirlemiştir Biyolojik özelliklerdeki bu olası farklılık, iki etnik grup arasındaki meme kanseri tarama ve tedavi sonuçlarını etkileme potansiyeline sahiptir (21).

2.4.2.4. Aile Öyküsü

Ailede meme kanseri öyküsü ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma vardır. Hastaların birinci derece akrabalarında (anne, kız kardeş ve kız çocukları) meme kanseri varlığı hastalığın gelişimi için iki ila üç kat fazla riske sahiptir. Anne veya babanın etkilenen birinci derece akrabalarında premenopozal başlangıçlı ve bilateral meme kanseri varsa risk çok

daha yüksektir. Aile bireylerinden birkaç kişi etkilenmişse özellikle bilateral ve erken başlangıçlı kanserde birinci derece akrabalarda mutlak risk %50 olup, bu ailelerde otozomal dominant kalıtım söz konusudur (18).

Aile öyküsü için yapılan bir meta-analiz çalışmasında Malezya ve Endonezya'daki Malay etnik kökeninde ailede meme kanseri öyküsü ile meme kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (Odds oranı - OR = 3,34 [%95 Güven aralığı - GA 2,68-4,15, $p < 0,00001$]). Bu analiz, Malezya ve Endonezya'daki Malay etnik kökenleri arasında ailede meme kanseri öyküsü ve meme kanseri riski ilişkisini doğrulamıştır (22).

2.4.2.5. Genetik Faktörler

Meme kanserine yatkınlık oluşturan spesifik genetik mutasyonlar nadirdir; tüm meme kanserlerinin sadece %5-6'sı BRCA1, BRCA2, p53, ATM, PTEN gibi meme kanserine duyarlı genlerin kalıtımı ile doğrudan ilişkilendirilebilir. Kişisel kanser geçmişine veya aile geçmişine dayalı olarak bir hasta meme kanseri için genetik yatkınlık açısından yüksek riskli olarak tanımlandığında hasta genetik danışmanlık ve olası genetik testler için sevk edilir. Meme kanseri hastalarının yalnızca yaklaşık %5'i, meme kanseriyle ilgili eyleme sahip bir mutasyon barındırır. Bu hasta grubunda, tanımlanan spesifik gene bağlı olarak profilaktik cerrahi müdahale endike olabilir (23).

2.4.2.6. Meme Kanseri Öyküsü

Bir memede kanser öyküsü, karşı memede ikinci primer kanser olasılığını artırır. Riskin büyüklüğü, ilk primer kanserin teşhis edildiği yaşa, birinci primer kanserin ER durumuna ve adjuvan sistemik kemoterapi ve endokrin tedavinin kullanım durumuna bağlıdır. Gerçek risk genç hastalarda yılda %0,5 ila %1,0, yaşlı hastalarda ise yılda %0,2 oranında değişir (18).

2.4.2.7. Reprodüktif Özellikler

Bir kadının yaşam boyu östrojen maruziyetini artıran üreme kilometre taşlarının meme kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir. Bunlar 12 yaşından önce menarş başlangıcı, 30 yaşından sonra ilk canlı doğum, nulliparite ve 55 yaşından sonra menopozdur. Menarştaki her 2 yıllık gecikme meme kanseri riskinde %10'luk bir azalma sağlarken 55 yaşından sonra menopoz ile risk iki katına çıkar. 18 yaşından önce ilk tam süreli gebelik, 30 yaşından sonra ilk tam süreli gebeliğin meme kanseri gelişme riskinin yarısı kadardır. İndüklenmiş küretaj, meme kanseri risk artışı ile ilişkili değildir. Emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir ve bu etki,

yaşam boyu menstrüel siklus sayısındaki azalmaya sekonder olabilir. Cinsiyet, yaş, histolojik risk faktörleri ve genetik ile karşılaştırıldığında, üreme risk faktörleri riske nispeten düşük oranda katkıda bulunurlar. Bununla birlikte, aile öyküsü veya histolojik faktörlerin aksine, üreme risk faktörlerinin popülasyonlardaki meme kanseri prevalansı üzerinde büyük etkisi vardır (18).

2.4.2.8. Meme Dansitesi

Meme kanseri taramasına yaklaşım, zaman içinde genel bir yaklaşımdan daha kişiselleştirilmiş, risk temelli bir yaklaşıma dönüşmüştür. En yaygın risk faktörlerinden biri olan dens meme yapısına sahip kadınlara artık meme kanseri geliştirme riskinin arttığı ve mamografinin ötesinde ek taramayı düşünmeleri gerektiği konusunda bilgi verilmektedir.

Meme dansitesi, aile öyküsü gibi diğer risk faktörlerine göre daha düşük bir risk olmasına rağmen, genel popülasyonda daha yaygındır. Bu nedenle, bazı araştırmacılar meme dansitesinin tek başına popülasyon düzeyinde kanser riskinin önemli bir oranını oluşturduğunu öne sürmüşlerdir.

Artan meme dansitesi, mamografide dens dokudaki kanserleri maskeleyebilir ve bu da mamografinin daha düşük doğruluğuna yol açabilir. 1996 ve 1998 yılları arasında ABD'de tarama mamografisi uygulanan 329.495 kadın üzerinde yapılan bir araştırma, mamografinin yağlı memeye sahip kadınlar için %87 duyarlılığına ve %97 özgüllüğüne sahip olduğunu bulmuştur. Karşılaştırıldığında, aşırı dens memesi olan kadınlar için duyarlılık %63 ve özgüllük %89'du. Mamografik meme dansitesi, yaşla birlikte tarama mamografisinin doğruluğu için birincil belirleyici olmaya devam etmektedir. Bu göz önüne alındığında, radyologlar artık sık sık mamografinin duyarlılığını azalttığı için nihai raporlarında heterojen veya aşırı dens memeyi tetkikle ilgili bir sınırlama olarak belirtmektedirler (24).

2.4.2.9. Proliferatif Meme Lezyonları

Proliferatif meme lezyonları (PBL) ile meme kanseri arasındaki ilişki tartışılrsa da proliferatif meme lezyonları meme kanseri gelişiminde önemli bir risk grubu olarak bilinmektedir. Meme lezyonlarında proliferasyonun derecesine göre meme kanseri gelişme riski değişmektedir.

PBL olmayanlarda meme kanseri riski bulunmamakla birlikte, bu risk PBL-Atipisiz (PBL-WOA) hastalar için ortalama olarak iki katına çıkar ve PBL- atipili kadın (PBL-WA) hastalarda 4-6 kat artar.

Meme kanseri riskinde artışa işaret eden benign bulguları olan hastalara, erken teşhisi amacıyla yüksek riskli tarama programlarına kayıt yaptırılması önerilmelidir. Hastaların rölatif meme kanseri riskini tahmin edebilen birçok farklı istatistiksel model vardır. Meme kanseri riski yüksek olan kadınlar, diyet yağını ve alkolü azaltma, normal vücut ağırlığını korumaya dikkat etme, sigarayı bırakma ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri yapmaya teşvik edilebilir. Tamoksifen ve raloksifen gibi ilaçlar, yüksek riskli kadınlarda kemoprevensiyonda kullanım için onaylanmıştır. Bunlar, yüksek riskli bir tarama programı bağlamında ve risklerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve hastanın fayda görme şansının hesaplanmasıyla değerlendirilebilir (25).

2.4.2.9.1. Fibroadenoma

Fibroadenom memenin en sık görülen benign solid kitlesidir. Genellikle hareketlidirler, düzgün kenarlara sahiptirler ve kauçuksu bir kıvama sahiptirler. En sık reproduktif yıllarda görülürler, hamilelik sırasında boyutları artabilir ve sıklıkla menopozdan sonra ortaya çıkarlar. Yapıları, ultrason eşliğinde kor biyopsi ile doğrulanabilir. Çoğu yerinde bırakılabilir ve seri ultrason ile zamanla gözlemlenebilir. Bir fibroadenom büyükse (tanı anında >3 cm), semptomatikse, boyutu artıyorsa veya hasta anksiyetesine önemli ölçüde katkıda bulunuyorsa eksize edilmelidir. Kor biyopsinin patolojisi, fibroadenomun klinik izlenimini açıkça doğrulamıyorsa, daha ciddi bulguları dışlamak için lezyonun eksize edilmesi gerekebilir (26).

2.4.9.2. Benign Filloid Tümör

Benign bir filloid tümörü, değişken bir davranış aralığına sahip bir fibroepitelyal tümördür. Belirgin derecede benign bir filloid tümör, fibroadenoma benzer şekilde bulunur ancak daha hızlı büyüyebilir ve lokal olarak agresif hale gelebilir. Ultrason tek başına bir fibroadenomu filloid tümörden ayırt edemez, bu nedenle kor biyopsi gereklidir. Hücrel fibroepitelyal lezyon olarak bildirilen bir kor biyopsi, bir fibroadenomu veya bir filloid tümörünü temsil ediyor olabilir, tanı ve lokal kontrol için lezyon eksize edilmelidir (26).

2.4.9.3. Kistler

Kistler, meme ağrısının veya odak kitlenin yaygın bir nedenidir; genellikle reproduktif yıllarda görülürler ancak bazen postmenopozal kadınlarda da ortaya çıkabilirler. Ultrason ile, iyi sınırlı, ince duvarlı ve septasyon veya ilişkili solid bileşeni olmayan kistler, basit kistler olarak adlandırılır ve bir kanserle ilişkili olmaları olası değildir. Ultrason veya palpasyon rehberliğinde aspirasyon, büyük veya semptomatik olan basit kistler için uygundur. Küçük, asemptomatik

basit kistlerin rutin aspirasyonuna gerek yoktur. Kanlı kist sıvısı sitopatolojiye gönderilmelidir. Ultrason ile septasyonlar, debris veya ilişkili solid bir bileşeni olan kistler, kompleks kistler olarak bilinir ve biyopsi alınmalıdır (26).

2.4.9.4. Fibrokistik Değişiklikler

Fibrokistik değişiklik memede en sık görülen benign antitedir ve genellikle reproduktif çağıdaki kadınlarda görülür. Kadınlar genellikle üst dış kadrantlarda en belirgin olan hassas, nodüler meme ile çift taraflı, adetle ilişkili döngüsel ağrı öyküsü ile başvururlar. Tanısal değerlendirme hiçbir şüpheli lezyon bulunmadan tamamlanmışsa, semptom kontrolü ve takip en uygun yönetim stratejisidir (26).

2.4.9.5. Yağ Nekrozu

Memede yağ nekrozu, yumuşak dokuların yaralanmasından kaynaklanabilir. Tipik radyolojik özellikler, kalsifikasyonlu veya kalsifikasyonsuz yuvarlak bir dansiteyi içerir. Yağ nekrozu bazen radyografik olarak kanserden ayırt edilemez ve kor iğne biyopsisi gerekebilir. Geniş bir yağ nekrozu alanı, kaygıya neden olabilecek fokal sert bir kitle oluşturabilir ve bazı hastalar eksize etmeyi tercih eder (26).

2.4.9.6. Atipi Olmayan Proliferatif Lezyonlar

Günümüzde benign lezyonların kor biyopsisi kesindir ve eksizyona gerek yoktur; bununla birlikte bazı lezyonlar, eşlik eden bir maligniteyi ekarte etmek için eksize edilmelidir. Genellikle eksizyonel biyopsi için önerilen atipi olmayan bazı proliferatif lezyonlar şunları içerir: kompleks sklerozan lezyon, radyal skar ve intraduktal papillom. Bu lezyonların eksizyonunda malignite oranı genellikle %5 civarındadır. Gelecekte, eksizyon yerine gözlem ve tekrar görüntüleme ile güvenli bir şekilde yönetilebilecek kor biyopsi sonuçları ile bu tür bazı lezyonları tanımlamak mümkün olabilir (26).

2.4.9.7. Atipili Proliferatif Lezyonlar

Atipik hiperplazi hem atipik duktal hiperplaziyi (ADH) hem de atipik lobüler hiperplaziyi (ALH) içerir; her ikisi de özellikle hastanın meme kanseri olan birinci derece bir akrabası varsa

hastayı meme kanseri açısından yüksek risk altında olarak tanımlar. Kor biyopside bulunan atipik duktal hiperplazi, eksizyonel biyopsi gerektirir çünkü %5 ila %10 arasında duktal karsinoma in situ veya eksizyonel patolojide invaziv kanser bulunur. Öte yandan, ALH'nin kor biyopsi teşhisini takiben eksizyonda kanser bulma ihtimali daha düşüktür (26).

2.4.2.10. Obezite

Obezite, morbidite ve mortalitede genel bir artış ile ilişkilendirilse de vücut kitle indeksi (BMI) ile ilişkili meme kanseri riski, kadınların menopoz durumuyla ilgilidir (27). Obez kadınlardaki androstenedionun östrona periferik dönüşüm miktarlarının artmasıyla, postmenopozal yıllarında meme kanseri gelişme riski daha yüksektir. Menopoz öncesi kadınlarda, artan vücut kitle indeksi (BMI), daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilidir (28).

2.4.2.11. Diyet

Meme kanseri insidans oranlarındaki dikkate değer coğrafi farklılıklar, popülasyonlar arasındaki genetik çeşitlilik ve diyet veya çevresel maruziyetler dahil yaşam tarzı farklılıkları ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin meme kanseri riskinde önemli bir etkisi olduğu bilinmesine rağmen, diyetle ilişkili faktörlerin meme kanseri riskine etkisine ilişkin bulgular yetersizdir.

Yüksek miktarda lif içeren veya az miktarda lif içeren diyetlerin belirli mekanizmalar aracılığıyla meme kanserine karşı koruma sağladığı varsayılmaktadır. Bu tür mekanizmalar, safra sistemi yoluyla atılan östrojenin bağırsaktan yeniden emiliminin inhibisyonu, insan östrojen sentetazının inhibisyonu yoluyla östrojen sentezinde azalma ve glisemik indekste bir azalmayı içerir. Diyetle lif alımı ile meme kanseri riski arasındaki ilişki prospektif çalışmaları içeren bir meta-analizde incelenmiştir. Bu meta-analizin bulgularına göre lif alımındaki her 10 gr/gün artış meme kanseri riskinde %7'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Vitaminlerin kanser önlemedeki etkisini inceleyen bir vaka-kontrol çalışmasında 17 mikrobesein ile meme kanseri riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Potasyum, karotenoidler, likopen, folik asit, C vitamini, E ve B6'nın meme kanseri riski ile ters ilişki içinde olduğu bulunmuştur (29).

Sonuç olarak meme kanseri ile yaşam tarzı faktörleri arasında bir bağlantı olduğu ve yaşam tarzı faktörlerinden biri olan diyet değişiklikleri ile meme kanserine yakalanma riskinde azalma sağlanabileceği söylenebilir (30).

2.4.2.12. Sigara ve Alkol Kullanımı

20 ila 79 yaşları arasında 20.691 kadını inceleyen bir çalışmaya göre postmenopozal 5 yıl içinde sigaraya başlayan doğum yapmış kadınlarda ve günde 20'den fazla veya 20 paket/yıl dan fazla (riskte yedi kat artış) sigara içen nullipar kadınlarda meme kanseri riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (31).

Alkol ve meme kanseri ilişkisini ele alan bir çalışmada ise alkol tüketimi doz bağımlı bir şekilde artan risk ile ilişkilendirilmiş olup; tüketim ne kadar fazlaysa meme kanseri riski de o kadar büyük olarak belirtilmiştir. Artan alkol tüketimi, haftada 3-6 içkiye eşdeğer, 5.0-9.9 gr/gün gibi düşük seviyelerde meme kanseri riskinin istatistiksel olarak anlamlı artışıyla ilişkilendirilmiştir (32).

2.4.2.13 Fiziksel Aktivite

The American College of Sports Medicine (ACSM) tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için haftada toplam 150 dakika orta yoğunlukta kardiyorespiratuar egzersiz yapılmasını önermektedir. Meme kanseri riskini azaltmak için optimal fiziksel aktivite seviyesi haftada ek her 180 dakikalık orta yoğunlukta egzersiz için riskte tahmini %3 azalma ile bu önerilerden daha fazla olarak belirtilmektedir. Fiziksel aktivite, genel popülasyona göre belirgin olarak daha küçük bir etkiye sahip olsa da menopoz öncesi ve sonrası kadınlar ve aile öyküsü olan kadınlar arasında hem ER-pozitif hem de ER-negatif kanser riskini azaltmıştır. Fiziksel aktivitenin potansiyel antikanser etkileri, endojen seks hormonu konsantrasyonlarında azalma, insülin direnci ve kronik düşük dereceli inflamasyonu içerir (33).

2.4.2.14. Eksojen Hormon Kullanımı

Terapötik veya tamamlayıcı östrojen ve progesteronun en yaygın iki kullanımı premenopozal kadınlarda kontrasepsiyon ve menopoz sonrası kadınlarda hormon replasman tedavisi (HRT) dir. Eksojen hormonların kullanımına ilişkin diğer endikasyonlar arasında adet düzensizlikleri, polikistik over, infertilite tedavisi ve hormon yetersizliği durumları bulunur. Çalışmalar, mevcut veya geçmişte oral kontraseptif kullananlarda meme kanseri riskinin arttığını, ancak kullanımın kesilmesinden sonraki süre arttıkça riskin azaldığını göstermiştir.

50 ila 79 yaşları arasındaki postmenopozal sağlıklı 16.608 kadının HRT kullanımı, ABD'de 40 merkezde randomize kontrollü prospektif bir çalışmada incelenmiştir. Çalışmada 5,2 yıllık takipte plasebo ile karşılaştırıldığında, östrojen ve progesteron kombinasyonunun, uterusun

intakt olduğu postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir. Daha büyük endişe, östrojen progesteron kombinasyonu alan kadınlarda meme kanserinin daha ileri bir evrede tanı alma olasılığının daha yüksek olması ve bu kadınların anormal mamogramlara sahip olma olasılığının önemli ölçüde daha yüksek olmasıdır.

Aynı çalışmada 5 yıl boyunca östrojen ve progesteron ile kombinasyon hormon replasman tedavisi (HRT) alan kadınların meme kanseri gelişme riskinin yaklaşık %20 arttığı belirtilmiştir. Yalnızca östrojen içeren formülasyonları alan (önceki histerektomi nedeniyle) kadınlarda meme kanseri açısından anlamlı bir risk artışı görülmemiştir (18).

2.4.2.15. Radyasyon Maruziyeti

Terapötik iyonize radyasyona maruz kalma, meme kanseri gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Meme karsinomu geliştirme riskinde lineer bir doz-yanıt ilişkisi vardır. Bu ilk olarak İkinci Dünya Savaşı'nda atom bombalarından kurtulan Japon kadınlarda fark edilmiş olup genç yaşlarda radyasyona maruz kalıp otuzlu yaşlarda meme kanseri gelişen kadınların insidansı yüksektir. İyonize radyasyona bağlı meme kanserinin diğer örnekleri arasında, postpartum mastit için radyasyon tedavisi öyküsü, infant döneminde timusun ışınlanması veya tüberküloz tedavisi sırasında çoklu floroskopik muayeneleri olan kadınlar bulunur.

Radyasyona maruz kalma riski en yüksek olan kadınlar, çocukluk çağı maligniteleri, özellikle Hodgkin lenfoma için radyasyonla tedavi edilenlerdir. Prepubertal maruziyeti olanlar en savunmasız yaş grubunu temsil eder ancak 45 yaşına kadar maruz kalan kadınlarda artmış risk belirgindir. Tanısal görüntülemenin bir sonucu olarak terapötik iyonize radyasyonu radyasyon maruziyetinden ayırt etmek önemlidir. Çok kesitli toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), bir kadının yaşam boyu meme kanseri riskine %1'den daha az katkıda bulunur (34).

2.4.3. Meme Kanserinin Belirti ve Bulguları

2.4.4. Meme Kanserinde Tanı

2.4.4.1. Anamnez

Meme hastalığından şüphelenilen bir kadında muayene eden kişinin hastanın yaşını, menarş, menopoz yaşlarını ve ilk gebelik yaşını içeren reproduktif öyküsünü alması önemlidir. Önceki meme biyopsi öyküsü patolojik bulgularıyla birlikte alınmalıdır. Eğer hasta histerektomi geçirmişse overlerin çıkarılıp çıkarılmadığını öğrenmek önemlidir.

Premenopozal kadınlarda yakın zamanda gebelik ve emzirme öyküsü kaydedilmelidir. Anamnez, HRT kullanımını, kontrasepsiyon için hormon kullanımı bilgilerini içermelidir. Aile öyküsü kanser gibi genetik anormallikleri detaylandırmalı varsa meme kanserli akrabaların menopoza durumu, meme, overlerin durumuyla ilgili bilgileri içermelidir.

Hastaya kitle öyküsü, meme ağrısı, meme başı akıntısı ve cilt değişiklikleri hakkında soru sorulmalıdır. Hastada kitle varsa ne kadar süredir var olduğu ve menstrüel siklus ile büyüme ya da değişim olup olmadığı sorulmalıdır. Kanser tanısından şüpheleniliyorsa kemik ağrısı, kilo kaybı, solunum değişiklikleri ve benzeri klinik belirtilerin sorgulanması metastatik hastalık bulgularını ortaya çıkarabilecek araştırmaları yönlendirebilir (18).

2.4.4.2. Memenin Fizik Muayenesi

Fizik muayeneye hasta dik oturma pozisyonundayken başlanır. Memedeki cilt değişiklikleri gözle görülür kitleleri, asimetriteri tespit etmek için inspeksiyon yapılır. Meme uçları incelenir ve Paget hastalığında olduğu gibi yüzeysel epidermiste retraksiyon, meme başı inversiyonu veya eksskoryasyonun varlığı açısından karşılaştırılır (Şekil 3). Meme başının uzun süredir içe çöküklüğü ve bilateral olması subareolar duktal ektazi gibi bazı benign durumlarda olabilirken haftalar veya aylar içinde gelişen tek taraflı içe çöküklük daha çok karsinomu düşündürür.



Sabiston Diseases of Breast'ten alınmıştır.

Şekil 3 Memenin sık görülen fizik muayene bulguları

(A) **Meme başı akıntısı:** Birden fazla kanaldan ya da bilateral meme başı akıntısı, sağlıklı memede yaygın bir bulgudur. Gösterilen tek kanal açıklığından olan akıntı altta yatan duktal hastalığı gösterebilir. Bu hastada papillom, semptomların sebebidir. (B) **Meme başının Paget hastalığı:** Malign duktal hücreler subareolar kanalın veya epidermisin bazal membranını geçerek epidermisi invaze eder. Hastalık bir psoriatik döküntü olarak meme ucunda başlar ve areolaya ve meme derisine yayılır. (C) **Deride çukurlaşma:** Bir skiröz tümör tarafından Cooper bağları üzerindeki çekiş, memenin yüzeyini bozuyor ve bir çukur oluşturuyor kolların yukarıya doğru abduksiyonu sırasında açılı indirekt ışıkla görülür. (D) **Portakal kabuğu (portakal kabuğu) veya meme derisinin ödemi:** Bu bulgu meme bağımlılığından, lenfatik tıkanıklıktan (ameliyat veya radyasyondan) veya mastitten kaynaklanabilir. En korkulan durum malign hücrelerin, dermal lenfatikleri tıkadığı neden inflamatuvar karsinomdur, bu aynı zamanda hastalığın patolojik bulgusudur.

Karsinom hücreleri, epidermal ve duktal epitel hücreler birleşimi boyunca istila eder ve meme başı derisinin epidermal tabakasına girer. Klinik olarak, egzematoid, nemli veya kuru ve psoriyatik görünebilen dermatit oluşur. Areola derisine yayılabilmesine rağmen meme ucunda başlar. Egzema gibi memeyi etkileyen pek çok benign cilt hastalığı sıklıkla areolada başlarken Paget hastalığı, meme ucundan başlar ve sekonder olarak areolayı içerir.

İnspeksiyonu bölgesel lenf düğümleri ve meme dokusunun palpasyonu takip etmelidir. Hasta hala oturma pozisyonundayken, muayene eden kişi hastanın kolunu destekler posterior yaklaşımdan aksiller lenf nodları palpe edilir, supraklaviküler ve infraklaviküler boşluklar benzer şekilde palpe edilir. Daha sonra hasta yatar ve meme palpe edilir.

Memenin palpasyonu her zaman hasta sert bir muayene yüzeyinde sırtüstü yatarken, kol başın üzerinde gergin haldeyken yapılır. Hasta otururken memenin palpasyonu sıklıkla yanlış yorumlamaya yol açar çünkü üst üste binen meme dokusu bir kitle gibi hissedilebilir veya meme dokusunda olan bir kitle fark edilmeyebilir. Meme, en iyi dokunun göğüs duvarına doğru sıkıştırılması, her kadranın ve meme başı-areolar kompleksin altındaki dokunun palpasyonu ile muayene edilir. Palpe edilebilen kitleler boyutlarına, şekillerine, kıvamlarına ve yerlerine ve deriye veya alttaki kas sistemine fikse olup olmamasına göre karakterize edilir.

Fibroadenomlar ve kistler gibi benign tümörler, karsinomlar kadar sert olabilir; genellikle, bu benign oluşumlar belirgin, iyi sınırlı ve mobildir. Karsinom tipik olarak serttir daha az sınırlıdır ve bir karsinomun hareket ettirilmesi bitişik dokuda bir çekinti oluşturur. Kistler ve fibrokistik değişiklikler memenin palpasyonu ile hassaslaşabilir; ancak hassasiyet nadiren yardımcı bir tanısal işarettir. Palpe edilebilen kitlelerin çoğu, hastalar tarafından tesadüfi veya kendi kendine muayene sırasında bilinçli bir şekilde fark edilir (18).

2.4.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.4.4.3.1. Meme Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, birincil tarama yöntemi olarak kullanılmak yerine, palpe edilen veya mamografik olarak tanımlanmış kitlelerin tanısal değerlendirilmesi için kullanılır. Avrupa Meme Kanseri Taraması Grubu (ECIBC) tarafından yapılan literatür ve uzman görüşü gözden geçirildiğinde, “popülasyondaki her yaşta meme kanseri taramasında ultrason kullanımını destekleyen çok az kanıt olduğu” sonucuna varılmıştır. Japon Stratejik Anti-Kanser Randomize Çalışması (J-START), 40 ila 49 yaşları arasındaki kadınları ya mamografi ve ultrasonografi taramasına (çalışma grubu) ya da tek başına mamografi taramasına (kontrol grubu) rastgele atanan bir tarama çalışmasıdır. Bu çalışmanın ilk sonuçları, ultrasonografi ile tamamlayıcı taramanın (yani, mamografi + ultrasonografiye karşı tek başına mamografi) erken evre meme kanserlerinin saptanma oranını artırdığını göstermiştir (35).

2.4.4.3.2. Mamografi

Mamografi, meme dokusunu görüntülemek için iyonize radyasyon kullanır. Tetkik üst üste gelen dokuları yayan ve görüntü için gereken radyasyon miktarını azaltan iki plaka arasında meme sıkıca sıkıştırılarak uygulanır. ABD'de rutin tarama için hem mediolateral oblik hem de kraniyokaudal projeksiyonlarda incelemeler yapılır. Her iki görünüm de meme başından pektoral kaslara kadar olan meme dokusunu içerir. İki planlı tetkikler tek planlı tetkiklere göre normal meme yapılarının üst üste binmesinden kaynaklı anormalliklere daha az sebep olduğundan daha düşük hata oranına sahiptir. İki planlı tetkiklerin tek planlı tetkiklere göre sensitivitesi daha yüksektir.

1992'de kabul edilen Mamografi Kalite Standartları Belgesi (MQSA) uyarınca, mamografi uygulayan tüm ABD birimleri, personel için standardize eğitimin ve düşük doz radyasyon kullanılan standardize mamografi tekniğinin kullanıldığından emin olmak için Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından sertifikalandırılmalıdır.

Mamografik sonuçların raporlanması için aşağıdaki Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) kategorileri kullanılmaktadır:

- 0: Eksik—karşılaştırma için ek görüntü değerlendirmesi ve/veya önceki mamogramlar gerekir.

- 1: Negatif; 1 yıl içinde kanser teşhisi riski %1'dir.
- 2: Benign; 1 yıl içinde kanser teşhisi riski %1'dir.
- 3: Muhtemelen benign; 1 yıl içinde kanser teşhisi riski %2'dir.
- 4: Şüpheli; 1 yıl içinde kanser tanısı alma riski %2-95'tir.
- 4a: %2–%10.
- 4b: %10–%50.
- 4c: %50- %95.
- 5: Yüksek derecede malignite düşündürür; 1 yıl içinde kanser teşhisi riski %95'tir.
- 6: Bilinen biyopsi—kanıtlanmış malignite.

Çoğu tarama mamogramı negatif veya benign olarak yorumlanır (sırasıyla BI-RADS 1 veya 2); ABD 'deki kadınların yaklaşık %10'unun ek değerlendirme için başvurmaları istenmektedir. Ek değerlendirme için başvurması istenen kadınların oranı, yalnızca hastaların özelliklerine göre değil, aynı zamanda mamografi birimi ve radyologlara göre de değişmektedir (35).

2.4.4.3.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

2.4.4.3.3.1. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kadınlarda meme MRG, silikon meme implantlarının bütünlüğünün değerlendirilmesi, cerrahi tedavi veya radyoterapi sonrası ele gelen kitlelerin değerlendirilmesi, aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda mamografik ve sonografik olarak tespit edilemeyen meme kanserinin saptanması ve meme kanseri tanılı bazı hastalarda preoperatif planlama dahil olmak üzere tanısal değerlendirme için kullanılır. Bu prosedürde iyonize radyasyona maruz kalma yoktur. MRG, BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarına, güçlü bir aile meme kanseri öyküsüne veya Li-Fraumeni sendromu veya Cowden hastalığı gibi çeşitli genetik sendromlara bağlı olarak yüksek meme kanseri riski taşıyan kadınlarda meme kanseri için bir tarama testi olarak kullanılmaktadır (36,37). Meme MRG, tarama mamografisinden daha duyarlıdır ancak daha az seçicidir (38).

2.4.4.4. Meme Biyopsisi

2.4.4.4.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyonu (İİA) meme kitlelerinin tanısında kullanılan yaygın bir araçtır. Aspire edilen içerik sitolojik incelemeye alınır. Solid kitleleri değerlendirmede İİA'nın kısıtlılığı sitolojik değerlendirmenin invaziv olmayan lezyonları diğerlerinden ayırt etmemesidir (18).

2.4.4.4.2. Kalın İğne Biyopsisi (Tru-cut- Core Biyopsi)

Kalın iğne biyopsisi meme lezyonlarını örneklemek için tercih edilen yöntemdir. Ultrasonografi, mamografik (stereotaktik) veya MRG rehberliğinde uygulanabilir. Kitle lezyonları ultrasonografide görselleştirilir, ultrasonografi rehberliğinde örneklenebilir; mamografide en iyi görülen kalsifikasyonlar ve dansiteler stereotaktik rehberlik altında örneklenir. Kalın iğne biyopsisi uygulanan hastaların %10'undan azında yetersiz sonuç ve kesin tanı için cerrahi biyopsi gerekir (18).

2.4.4.4.3 Eksizyonel Biyopsi

Minimal invaziv bir prosedürün kullanılması kalın iğne biyopsisinde olduğu gibi meme lezyonlarının teşhisi için tercih edilen yaklaşımdır. Teşhis prosedürü olarak eksizyonel meme biyopsisinin kullanılması maliyetleri arttırır ve kanserli hastalarda cerrahinin gecikmesine neden olur (18).

2.4.5. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması ve Özellikleri

Meme kanserinin histopatolojik özellikleri meme kanserinin uygun tedavisi için önemlidir.

Tablo 4 Primer meme kanserinin sınıflandırması

Primer Meme Kanserinin Sınıflandırılması
Non-İnvaziv Epitelyal Kanserler
Lobüler karsinoma in situ
Duktal karsinoma in situ ya da intraduktal karsinoma
• Papiller, kribriform, solid ve komedo tipleri
İnvaziv Epitelyal Kanserler (Toplam Yüzde)
İnvaziv lobüler karsinom (10%)
İnvaziv duktal karsinom
• İnvaziv duktal karsinom, başka şekilde tanımlanmamış (50%–70%)
• Tübüler karsinom (2%–3%)
• Müsinöz ya da kolloid karsinom (2%–3%)
• Medüller karsinom (5%)
• İnvaziv kribriform karsinom (1%–3%)
• İnvaziv papiller karsinom (1%–2%)
• Adenoid kistik karsinom (1%)
• Metaplastik karsinom
Mikst Konnektif Epitelyal Tümörler
Filloid Tümörler (benign ve malign)
Karsinosarkom
Anjiosarkom
Adenokarsinom

Sabiston Diseases of Breast'ten alınmıştır

2.4.5.1. Non-İnvaziv Karsinom

2.4.5.1.1. Lobüler karsinoma İn Situ (LCIS)

Memenin non-invaziv neoplazmaları genel olarak LCIS ve duktal karsinoma in situ (DCIS) olmak üzere iki ana tipe ayrılır. LCIS, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) evreleme sisteminin sekizinci baskısında artık bir meme neoplazmı olarak görülmemektedir ancak meme kanseri gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (18).

LCIS, terminal duktal lobüler birimlerde proliferasyon merkezidir ve asininin çoğunu (>%50) dolduran ve genişleten neoplastik hücrelerden oluşur. Klasik LCIS tanısından sonra göreceli invaziv karsinom riski, genel popülasyonun yaklaşık 9 ila 10 katıdır (39).

2.4.5.1.2. Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)

DCIS, LCIS' den morfolojik olarak daha heterojendir ve patologlar dört DCIS tipini tanımlar. Bunlar; papiller, kribriform, solid ve komedo tipleridir. DCIS genellikle normal miyoepitelyal hücrelerden oluşan belirgin bir bazal hücre katmanından ayrık malign hücrelerle dolu boşluklar olarak tanınır. Bu dört morfolojik DCIS tipi nadiren saf lezyonlar olarak görülür; DCIS

lezyonları genellikle karışık morfolojiye sahiptir. DCIS' ın kapiller ve kribriform tipleri genellikle daha düşük dereceli lezyonlardır ve invaziv kansere dönüşmesi uzun sürebilir, solid ve komedo türleri genellikle daha yüksek dereceli lezyonlardır (18).

2.4.5.2. İnvaziv Karsinoma

2.4.5.2.1. İnvaziv Duktal Karsinoma (IDC)

İnvaziv duktal karsinoma (IDC): DSÖ'nün invaziv meme kanseri sınıflandırma sisteminde vurgulandığı gibi, meme kanserlerinin %40 ila %75'i IDC olarak sınıflandırılmaktadır. Meme karsinomlarının erken sınıflandırmaları, LCIS ile yaygın olarak ilişkili tümörler için lobüler terimini kullanmıştır. Kanallar meme içindeki diğer epitel kaynağı olduğundan, lobüler bir paterni olmayan lezyonlar duktal olarak adlandırılmıştır (40).

2.4.5.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinoma (İLC)

İnvaziv karsinomların yaklaşık %5 ila %15'i invaziv lobüler (ILC) olarak sınıflandırılır. Tümörün bu şekilde sınıflandırılabilmesi için %90'ından fazlasının lobüler özellikler göstermesi gerekir. Tümörün %50 ila %90'ı lobüler özellikler gösteriyorsa, bu kanserler duktal-lobüler karsinom olarak sınıflandırılmaktadır.

ILC insidansı 1980'lerden beri artmaktadır. İnsidanstaki artış HRT'ye bağlı olabilir. Artan insidans için alternatif bir açıklama, tespit metodolojisindeki gelişmeler olabilir. Bu kanserlerin birçoğunun fibröz septum boyunca büyüdüğü ve belirgin bir kitle oluşturmadığı bilinmektedir. Tümör hücreleri genellikle normal duktal yapılar etrafında konsantrik bir patern oluşturur ve ILC'nin karakteristik targetoid paternini gösterir. Bu tümörlerin daha sık multisentrik olduğu bilinmektedir.

Birkaç morfolojik patern tanımlanır. En yaygın tip, uniform, uyumsuz hücre popülasyonundan oluşan “klasik tiptir”. Pleomorfik varyant, tek sıralı pleomorfik hücreler olarak büyüyebilir veya küresel kümeler oluşturabilir. Tübülolobüler varyant hem tübül oluşumunun kanıtını hemde tek sıralı tümör hücrelerinin karakteristik lobüler özelliğini gösterir. Bu tümörlerin %95'inden fazlası lüminal tiptedir ve ER'yi güçlü bir şekilde eksprese eder (40).

2.4.5.2.3. Diğer İnvaziv Karsinom Türleri

Tübüler karsinomlar, ER ve progesteron reseptörü (PR) eksprese eden ancak insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2'yi (HER2) eksprese etmeyen grade I invaziv karsinomlardır ve luminal A moleküler alt tipi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu tümör pür haldeyken uzak metastaz pek mümkün değildir. Tanı belirgin bir pleomorfizm içermeyen, nispeten uniform

hücrelerden oluşan tek bir tabakadan oluşan karakteristik açılı tübüller, karsinomun en az %90'ını oluşturduğunda konulur (41). Bu neoplastik tübüller rastgele yerleşmiştir ve genellikle mevcut benign yapılar arasına infiltre olurlar. Düşük dereceli DCIS ve atipik duktal hiperplazi sık görülen ilişkili bulgulardır (40).

Tübüler karsinomlu hastaların prognozu histolojik paternin homojenliğine bağlıdır. Cooper, Patchefsky ve Krall tarafından bildirilen 54 vakalık seride, karsinoması tamamen karakteristik düşük dereceli, açılı tübüllerden oluşan 12 hastanın tümü, tümör boyutundan bağımsız olarak 15 yıl hayatta kaldığı belirtilmiştir.

Müsinöz (kolloid) karsinom, pür haliyle mevcut olduğunda iyi prognoz ile ilişkilidir. Tanımlayıcı histolojik özelliği, içinde askıya alınmış gibi görünen düşük dereceli tümör agregatlarının bulunduğu hücre dışı müsin havuzlarıdır. Tübüler karsinomda olduğu gibi, adjuvan kemoterapi yokluğunda iyi prognoz (%90 10 yıllık sağkalım) sağlamak için saf paternlerin önemi esastır.

Medüller karsinomlar (MC) karakteristik mamografik, klinik ve patolojik ilişkilere sahiptir. MC, kalıtsal meme kanserinin yaygın bir fenotipidir ve tümör baskılayıcı gen BRCA1'deki mutasyonlar nedeniyle kanser riski taşıyan kadınlarda bulunur (42). Bu tip, genel popülasyonda %2 ile karşılaştırıldığında BRCA1 hastalarının %7,8 ila %13'ünde gözlenmektedir (43).

ER, PR ve HER-2 ekspresyonu olmayan tümörlere sıklıkla üçlü (triple) negatif meme kanserleri denir. Gen ekspresyon profil çalışması ve meme kanserlerinin mikrodizi analizi, üçlü negatif meme kanserlerinin diğer duktal meme kanserlerinden belirgin şekilde farklı olduğunu ve ayrıca bazal veya miyoepitelyal hücrelerde bulunan moleküler belirteçleri de eksprese edebildiğini ortaya çıkarmıştır (18).

2.4.5.4. Mikst Bağ Doku ve Epitelyal Tümörler

Benign fibroadenomlar fibroblastik büyüme girdapları tarafından sıkıştırılmış duktal elemanların değişken komponentleri şeklinde görülen bağ dokusunun proliferasyonu ile karakterize oluşumlardır.

Stroma ve meme epitelinin bifazik proliferasyonunu içeren fillodes tümörleri klinik olarak daha komplekstir. İlk olarak sistosarkom filloidler olarak adlandırılan bu tümörler, genellikle benign seyirleri nedeniyle artık filloid tümörler olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte, artan selülarite, invaziv bir kenar ve sarkomatöz görünümle bu tümörler malign filloid tümörler olarak sınıflandırılabilir. Malign filloid tümörler hücresel atipi, yüksek sayıda mitoz ve stromal aşırı büyüme gibi özelliklerle karakterize edilir.

Nadir bir vasküler tümör olan anjiyosarkom (tüm meme tümörlerinin %1'i) meme parankiminde oluşabilir veya memenin dermisi içinde radyoterapi sonrası da oluşabilmektedir. Anjiyosarkomun, lenfödemli hastaların üst ekstremitesinde de radikal mastektomi ve radyoterapiden 10 ila 15 yıl sonra geliştiği görülmüştür (18).

2.4.5.5. Meme Kanseri Özel Durumlar

2.4.5.5.1. Memenin Paget Hastalığı

Sir James Paget, 1874'te, kronik meme başı lezyonları olan 15 kadın hastayı tanımlamıştır. Hepsinde daha sonra meme kanseri gelişmiştir. Bu lezyonlar, berrak sarımsı eksüdalı egzematöz ülseratif veya veziküler lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta bu lezyonlar benign olarak kabul edilmiş, ancak daha sonra genellikle meme başı ve areola üzerinde bulunan bu epidermal lezyonların malign hücrelere sahip olduğu keşfedilmiştir. Bu durum daha sonra meme Paget hastalığı (MPD) veya memenin Paget hastalığı (PDB) olarak tanımlanmıştır.

PDB'nin histolojik özelliği, meme ucunun epidermisinde tek başına veya küçük gruplar halinde bulunan, genellikle büyük boyutlu, değişken boyutlardaki malign, intraepitelyal adenokarsinom hücreleri olan Paget hücrelerinin varlığıdır.

Tedavi planını etkileyen en önemli konu, altta yatan meme malignitesidir. Basit mastektomi, daha önce altta yatan kitle olan veya olmayan PDB için standart tedavi olmuştur. Son zamanlarda, meme koruyucu cerrahi (MKC), DCIS için tercih edilen tedavi olmuştur. İnvaziv meme malignitesi için herhangi bir kılavuz mevcut değildir. Palpe edilebilen bir kitle veya tanımlanmış mamografik anormallik ile birlikte PDB mevcut olduğunda, ilişkili meme kanseri daha ileri bir evre olma eğilimindedir. Altta yatan multifokal veya invaziv hastalık veya aksiller lenf nodu pozitifliği riski, kitle yokluğundan daha yüksektir. Altta yatan lezyon meme başı-areolar kompleksi ile çıkarılmalıdır. Negatif sınırlar ve kabul edilebilir kozmetik sonuçlarla geniş lokal eksizyon uygulanabiliyorsa, meme koruyucu cerrahi, ardından tüm meme radyasyon tedavisi takip eden uygun tedavi seçeneğidir (44).

2.4.5.5.2. İnflamatuar Meme Kanseri

İnflamatuar meme kanseri (IBC), TNM meme kanseri evreleme sistemine göre lokal ileri meme kanserinin nadir bir alt tipidir. ABD'deki meme kanseri vakalarının yaklaşık %2 ila %4'ünü oluşturur. Düşük insidansına rağmen IBC, meme kanserine bağlı ölümlerin %7'sine katkıda bulunur. Klinik olarak erizipeloid görünümde derinin yaygın endüasyonu ile karakterizedir ve genellikle altta kitle yoktur.

AJCC kılavuzları, IBC'yi, memenin en az üçte birini kaplayan eritem ve ödem ile birlikte, tüm meme ve karşı memeyi mediasteni, üst ekstremiteler ve boyun bölgesini kapsayan ayrı bir klinikopatolojik antite olarak tanımlar.

İnvaziv karsinomun ilk tanısını koymak için memeden tru-cut biyopsi alınmalıdır. İnflamatuvar meme kanserinde etkilenen deri biyopsisinde görülen klasik histolojik bulgu, tümör hücreleri tarafından dermal lenfatik invazyondur. Tümör embolilerindeki aynı malign hücreler, lokal ve metastatik hastalıktan sorumludur.

Hem ulusal kapsamlı kanser ağı hem de uluslararası inflamatuvar meme kanseri kılavuzları, primer inflamatuvar meme kanserli hastalar için üç yaklaşımla en iyi lokal kontrol ve sağkalım sonucunu elde etmek için yoğun tedavi önermektedir: Sistemik tedavi, cerrahi ve radyasyon tedavisi. İnflamatuvar meme kanserli hastaların bakımında multidisipliner bir ekip yaklaşımı çok önemlidir (45).

2.4.6. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflandırılması

Meme kanseri, çeşitli tedavi yöntemlerine ve klinik sonuçlara yanıt modellerinde farklılıklara yol açan farklı biyolojik özelliklere sahip birçok alt tipten oluşan bir spektrumu olan heterojen bir hastalık kompleksidir. Tümörlerin histolojik görünümü, altta yatan karmaşık genetik değişiklikleri ve kanser gelişimi ve ilerlemesinde yer alan biyolojik olayları belirlemek için yeterli olmayabilir. Benzer klinik ve patolojik prezentasyonlara sahip tümörlerin farklı davranışları olabilir. Bu nedenle, son çalışmalar, hasta risk sınıflandırmasını iyileştirmek ve belirli bir tedavi modalitesinden en yüksek fayda şansını ve en az toksisiteyi sağlamak için daha ayrıntılı biyolojik özellikleri tanımlamaya odaklanmıştır. Global gen ekspresyon profili (GEP) çalışmaları, meme kanserini gen ekspresyon paternlerine dayalı olarak hastanın sağkalımı ile ilişkili farklı biyolojik sınıflarda sınıflandırmak için kanıt sağlamıştır (46, 47).

Popülasyona dayalı tarama programları, erken evre hastalığa yönelim sağlamış ve biyolojik prognostik ve prediktif faktörlerin araştırılmasına olan ilgiyi artırmıştır (48). Yeni moleküler tekniklerle meme kanseri analizleri artık nüks tahmini için daha doğru testlerin geliştirilmesi için umut vaat etmektedir. Gen imzaları, tedaviye yanıtın öngörücüleri olarak geliştirilmiştir ve kanser hücrelerinin biyolojisini ve klinik davranışını yönlendirmede doğrudan rolleri olan protein gen ürünleri, yeni terapötiklerin geliştirilmesi için potansiyel hedeflerdir (49).

2.4.6.1. Luminal A

Luminal-A en yaygın alt tiptir ve tüm meme kanserlerinin %50-60'ını temsil eder. Bu tümörler sıklıkla düşük histolojik dereceye, düşük nükleer pleomorfizme, düşük mitotik aktiviteye sahiptir ve iyi prognoza sahip özel histolojik tipleri (yani tübüler, invaziv kribriiform, müsinöz ve lobüler) içerir. Luminal-A, daha yüksek ER seviyeleri ve daha düşük proliferasyonla ilgili gen seviyeleri ile karakterize edilir (49). Luminal-A alt tipi, immünohistokimya ile HER2 negatif ve Ki67 (proliferatif hücre nükleer antijeni) indeksi düşük olan ER-pozitif ve/veya PR-pozitif tümörler olarak tanımlanır (50).

Luminal-A meme kanseri olan hastalar iyi bir prognoza sahiptir; nüks oranı diğer alt tiplere göre önemli ölçüde düşüktür. Kemikte nüks sıklığı, oysa karaciğer, akciğer ve merkezi sinir sistemi metastazları hastaların %10'undan azında görülür ve tedavi esas olarak hormonal tedaviye dayanır (51,52).

2.4.6.2. Luminal B

Luminal-B tümörler meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturur ve daha agresif bir fenotipe, daha yüksek histolojik dereceye, proliferatif indekse ve daha kötü prognoza sahiptir (53). Bu alt tip, luminal A ile karşılaştırıldığında daha yüksek nüks oranına ve nüks sonrası daha düşük sağkalım oranlarına sahiptir.

İmmünohistokimyasal açıdan luminal-B alt tipi ER-pozitif, HER2-negatif ve Ki-67 yüksek veya ER ve HER-2 pozitif tümörler olarak tanımlanır, ancak bu tanım tüm luminal-B tümörlerini kapsamaz %6 kadarı hem ER hem de HER2 negatiftir.

Tedavi edilmemiş luminal-B meme kanserlerinde genel sağkalım, yaygın olarak yüksek riskli tümörler olarak kabul edilen bazal benzeri ve HER2-pozitif alt tiplere benzerdir. Luminal-B tümörleri hormonoterapi ile daha kötü sonuçlara sahiptir (49).

2.4.6.3. HER2 Pozitif Tip

HER2, dört membran tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. HER2 reseptörü, kromozom 17q21'de haritalanmış bir proto-onkogen olan HER2 geni tarafından kodlanır.

HER2-pozitif kanser, meme kanseri alt tiplerinin %15-20'sini oluşturur. HER2 pozitifliği daha agresif biyolojik ve klinik davranış sağlar. Morfolojik olarak, bu tümörler yüksek oranda

proliferatiftir, Yüzde 75'i yüksek histolojik ve nükleer dereceye sahiptir ve %40'tan fazlasında p53 mutasyonları vardır (54). HER2 pozitif meme kanserlerinin yaklaşık yarısı ER için pozitifdir, ancak genellikle daha düşük ER seviyeleri ifade ederler. Tedavinin yokluğunda HER2 pozitif tümörler kötü prognoza sahiptir (49).

2.4.6.4. Basal-Like Tip

Bazal-like alt tip tüm meme kanserlerinin %8 ila %37'sini oluşturur.[44]. Bazal-like kanserler, yüksek histolojik ve nükleer dereceli, belirgin lenfositik infiltrat ve çok yüksek mitotik ve proliferatif indekslere sahip medüller özellikler ile ilişkilidir. Bu tümörlerin çoğu solid büyüme paterni, agresif klinik davranış ve beyin ve akciğere yüksek metastaz oranı ile infiltrate duktal tümörlerdir.

Bazal benzeri alt gruba ait tümörler, CK5, CK14, CK17 ve laminin gibi yüksek düzeyde bazal miyoepitelyal belirteçleri ifade eder ve ER, PR ve HER2'yi ifade etmez, dolayısıyla üçlü negatif olarak adlandırılır. Üçlü negatif meme kanseri genellikle agresif bazal meme kanseri alt tipini tanımlamak için kullanılır ve iki model birçok benzerliği paylaşırken biyolojik olarak eş anlamlı değildir (55). Üçlü negatif terimi, ER, PR ve HER2 protein ekspresyonu olmayan meme tümörlerinin immünohistokimyasal sınıflandırmasına atıfta bulunurken, bazal benzeri alt tip, gen ekspresyonu mikrodizi analizi ile tanımlanır. Hem bazal benzeri hem de üçlü negatif meme kanserleri, kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (55).

Mikrodizi ve immünohistokimyasal analizler, bazal benzeri alt tipin “Breast Cancer 1” (BRCA1) geni ile ilişkili meme kanserlerinin yaklaşık dörtte üçünü oluşturduğunu göstermiştir. Genellikle genomun bekçisi olarak adlandırılan bu gen, 17.kromozom üzerinde bulunur ve hem doğal DNA hasar algılama süreçleri hem de DNA onarım mekanizmaları ile ilgilidir. BRCA1 ile ilişkili meme kanserleri sıklıkla üçlü negatif fenotip eksprese eder ve Ki67 bazal sitokeratinler, TP53, EGFR ve P kaderin ve X kromozom anormallikleri için sıklıkla pozitifdir. Bazal like tümörleri ve BRCA1 ile ilişkili meme kanserleri olan kadınlar için sonuçlar, özellikle erken nüks ve metastatik hastalık paterni açısından benzerdir (49).

2.4.7. Meme Kanserinin Evrelemesi

Meme kanseri tanısı konulan hastalar tedaviye başlamadan önce klinik olarak evrelendirilmelidir (56). TNM (primer tümör [T], bölgesel lenf nodları [N], uzak metastazlar[M]) evreleme sistemi 1959'da AJCC evreleme sonuçları raporlamasının bir ürünü

olarak başlamıştır (57). Ocak 2018'de yayımlanan AJCC 8. versiyonunda TNM evrelemesi anatomik (klinik ve patolojik) ve prognostik (klinik ve patolojik) olmak üzere iki bölümde değerlendirilmektedir (56).

AJCC 8. versiyon tümör boyutu, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların (TNM olarak bilinir) anatomik değerlendirmesine ER ve PR ifadesi, HER2 ifadesi ve/veya amplifikasyon ve histolojik dereceyi eklemiştir. Sekizinci versiyon, modern biyobelirteçlerin her zaman mevcut olmadığı bölgeler için anatomik bir evreleme sisteminin sürekliliğini korurken, klinik prognostik evre gruplarının ve patolojik prognostik evre gruplarının artan prognostik kesinliğini vurgulamaktadır. Klinik prognostik evre grupları, herhangi bir tedavi uygulanmadan önce primer meme kanserli tüm hastalara uygulanabilir, ancak klinik ve görüntüleme değerlendirmesinin yanı sıra derece ile mevcut ER, PR ve HER2 sonuçlarına sahip bir biyopsi gerektirir. Patolojik prognostik evre grupları, ilk tedavi olarak tam cerrahi eksizyonla tedavi edilen tüm hastalara uygulanabilir ve ayrıca eksiksiz bir patoloji raporu, derece ve ER, PR ve HER2 gerektirir.

Patolojik prognostik evre gruplarının, temel TNM gruplamaları ile evrelenen geniş bir hasta veri tabanına uygulanması, hastaların neredeyse %40'ının evre gruplamasını değiştirmiştir. Patolojik prognostik evre gruplarına göre gruplandırma, grubun daha iyi prognostik dağılımına ve daha kesin bireysel prognoz değerlendirmesini sağlamıştır (58).

T: Primer invaziv tümör boyutunu gösterir. Fizik muayene ya da radyolojik görüntülemelerde (MR, US ya da MMG) elde edilen tümör boyutuna göre belirlenir.

N: Bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığını gösterir.

M: Uzak metastaz varlığını gösterir (56).

AJCC-TNM8, prognostik faktörlerin dünyada mevcut olduğu bölgelerde kullanılması gerektiğini belirtir. Bununla birlikte, dünyada faktörlerin ulaşılabilirdiği alanlar vardır ancak hedeflenen tedaviye hepsinde ulaşamayabilir (59) ve bu, evreleme sisteminde bir yanlışlığa sebep olabilir. Bu nedenle, verilen prognostik faktörün evreleme sistemine dahil edilmesi yeterli değildir, ancak en iyi kanıta dayalı tedaviyi verebilmek için prognostik ve prediktif faktörlerin kombinasyonu gerekmektedir (60).

Tablo 5 Amerikan Kanser Komitesi Sekizinci Versiyon meme kanseri evrelendirmesi

T	T Kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis (DCIS) ¹ Tis (Paget)	Duktal karsinoma in situ Memenin Paget hastalığı Meme ucunun Paget hastalığı, altta yatan meme parankiminde invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS) ile ilişkili DEĞİLDİR. Paget hastalığı ile ilişkili meme parankimindeki karsinomlar, parankimal hastalığın boyutuna ve özelliklerine göre kategorize edilir, ancak yine de Paget hastalığının varlığı not edilmelidir.
T1 T1mic T1a T1b T1c	Tümör en geniş çapı ≤ 20 mm Tümör en geniş çapı ≤ 1 mm Tümör > 1 mm, en geniş çapı ≤ 5 mm Tümör > 5 mm, en geniş çapı ≤ 10 mm Tümör > 10 mm, en geniş çapı ≤ 20 mm
T2	Tümör > 20 mm, en geniş çapı ≤ 50 mm
T3	Tümör en geniş çapı > 50 mm
T4 T4a T4b T4c T4d	Göğüs duvarına ve/veya deriye (ülserasyon ya da deri nodülü) yayılan herhangi bir boyuttaki tümör (Tek başına dermis invazyonu T4 olarak kabul edilmez) Göğüs duvarı invazyonu (Pektoral kaslara invazyon sayılmaz) Meme cildindeki ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange da dahil) (inflamatuvar meme karsinomu özelliklerini karşılamayan) T4a ve T4b kriterleri birlikte olduğunda İnflamatuvar meme karsinomu
1: Lobüler karsinoma in situ (LCIS) benign oluşumdur ve AJCC 8. Versiyon TNM sınıflamasından kaldırılmıştır.	
N	Lenf Nodu Metastazı (Klinik)
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin daha önceden çıkartılmış)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (Görüntüleme ve klinik muayenede)
cN1 cN1mi	Hareketli ipsilateral, level I-II lenf nodu (nodları) Mikrometastazlar (Yaklaşık 200 hücre $> 0,2$ mm, < 2 mm)
cN2	İpsilateral fikse ya da konglomere level I-II lenf nodları veya ipsilateral internal mammarian lenf nodları (Aksillada metastaz yok)
cN2a	İpsilateral fikse ya da konglomere level I-II lenf nodu (nodları)
cN2b	İpsilateral internal mammarian lenf nodları (aksillada metastaz yok)
cN3	İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level III) veya internal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu veya supraklavikular lenf nodu tutulumu
cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level III) metastazı
cN3b	İpsilateral internal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu metastazı
cN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu tutulumu

	Lenf Nodu Metastazı (Patolojik)
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin daha önceden çıkarılmış)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0(i-)	Histolojik lenf nodu tutulumu yok, negatif IHC (immünohistokimya)
pN0(i+)	Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif IHC (immünohistokimya)
pN0(mo l-)	Histolojik lenf nodu tutulumu yok, negatif RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction)
pN0(mo l+)	Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction)
pN1	Mikrometastaz veya 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya internal mammarian lenf nodunda mikroskobik tutulum (klinik olarak negatif)
pN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0,2-2 mm)
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz
pN1b	İpsilateral internal mammarian lenf nodunda mikroskobik metastaz (klinik olarak negatif)
pN1c	pN1a + pN1b
pN2	4-9 aksiller lenf nodu tutulumu veya ipsilateral internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum (Patolojik aksiller lenf nodu tutulumu yok)
pN2a	4-9 aksiller lenf nodu tutulumu
pN2b	İpsilateral internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum (Patolojik aksiller lenf nodu tutulumu yok)
pN3	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III) veya klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II) veya 3'ten fazla aksilla lenf nodu + internal mammarian arter mikrometastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodları
pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III)
pN3b	Klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II) veya 3'ten fazla aksilla lenf nodu + internal mammarian arter mikrometastazı

pN3c	İpsilateral supraklavikuler lenf nodları
M	M Kriteri
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Klinik ya da radyolojik olarak uzak organ metastazı yok
cM0(i+)	Klinik ya da radyolojik olarak uzak organ metastazı kanıtı yok fakat kanda, kemik iliğinde ya da diğer reyonel olmayan lenf nodlarında hastada bulgulara neden olmayan ve 0.2 mm'yi geçmeyen moleküler veya mikroskobik olarak tespit edilebilen tümör hücresi var
cM1	Klinik ve radyolojik olarak saptanabilen uzak metastaz var
pM1	Histolojik olarak uzak organlarda veya reyonel olmayan nodlarda tanımlanmış 0,2 mm'den büyük tümör hücresi var

Kaynak: Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., ... & Hortobagyi, G. N. (2017). Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians, 67(4), 290-303.

Tablo 6 Meme kanseri T, N, M evrelemesi

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

Kaynak: Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., ... & Hortobagyi, G. N. (2017). Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians, 67(4), 290-303.

Opere olmamış meme kanserli hastalara klinik prognostik evreleme uygulanır. Klinik prognostik evreleme TNM evreleme bilgisine ek olarak Histolojik grade, HER-2, östrojen ve progesteron reseptör bilgisini de kullanarak evrelemeyi sağlar.

Tablo 7 Meme kanserinde klinik prognostik evreleme

		ER+/PR+ HER2+	ER+/PR+ HER2-	ER+/PR- HER2+	ER-/PR+ HER2+	ER-/PR- HER2+	ER+/PR- HER2-	ER-/PR+ HER2-	ER-/PR- HER2-
T1SN0M0 G1-3		0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
	G2	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
	G3	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B	E1B
T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0	G1	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A
	G2	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B
	G3	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B
T2N1M0 T3N0M0	G1	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E2B
	G2	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E3B
	G3	E1B	E2B	E2B	E2B	E2B	E3A	E3A	E3B
T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0	G1	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
	G2	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
	G3	E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
		E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1-4N3M0	G1	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
	G2	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
	G3	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
		E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
T1-4N1-3M1		E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4

Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi'nden alınmıştır.

2.4.8. Meme Kanseri Tedavisi

Meme kanseri tedavisi multidisipliner olup erken evre meme kanseri olan çoğu kadın, radyoterapi veya mastektomi ile MKC için adaydır. Lokal nüks riski ve sağkalım şansı bu yaklaşımlarda farklılık göstermez. Aksiller evreleme için sentinel nod biyopsisi kullanılmakta ve kişiye özel yaklaşımlar pozitif sentinel nodlu kadınlarda aksiller diseksiyon ihtiyacını en aza indirmektedir. Adjuvan sistemik tedavi çoğu kadında kanıtlanmış sağkalım yararına dayalı olarak kullanılmaktadır ve riske dayalı kişiselleştirilmiş tedavi için moleküler profil oluşturma artık hormon reseptörü (HR) pozitif kanserli hastalar için klinik bir gerçektir (61).

2.4.8.1. Meme Kanserinde Lokal Tedaviler

2.4.8.1.1. Cerrahi Tedavi

2.4.8.1.1.1. Mastektomi

Mastektomi yapılan hastalarda total mastektomi (basit mastektomi), deri koruyucu mastektomi ve meme başı areolar koruyucu mastektomi hastaların çoğunluğu için seçeneklerdir.

Basit mastektomi , meme parankimini, meme başı areolar kompleksini ve göğüs duvarındaki fazla deriyi çıkararak sadece kesiği kapatacak kadar deri bırakır. Genellikle hastanın hemen rekonstrüksiyona girmeyeceği durumlarda kullanılır (61).

Deri koruyucu mastektomi, anında rekonstrüksiyonu kolaylaştırmak için geliştirilmiştir ve meme parankimini ve meme başı areolar kompleksini çıkararak, doku genişletici/implant veya otolog flep yerleştirilmesi için cildi doğal bir zarf olarak bırakır (62,63).

Meme başı areolar koruyucu mastektomi, meme başı areolar kompleksini korur deri zarfı ve başlangıçta esas olarak profilaktik olarak kullanılmış olup invaziv karsinomalı hastalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır (61).

Klinik ve patolojik olarak aksillaya metastaz saptanmış olgularda ve sentinel lenf nodu biyopsi (SLNB) sonucu metastaz olarak gelen hastalarda mastektomiyle birlikte aksiller lenf nodlarının çıkarılması işlemidir. ACOSOG Z011 çalışmasına göre ≤ 2 SLN pozitif hastalarda aksiller diseksiyondan kaçınılmaktadır. Aksiller diseksiyon sırasında klasik olarak düzey (Level) 1 ve 2 lenf nodüllerinin çıkarılması yeterlidir. Aksillanın eksplorasyonunda düzey 3'teki gangliyonlarda tutulum şüphesi görülürse bunlar da diseksiyona eklenir. Eğer pektoral

kaslar da işleme dahil edilirse bugün tarihi bir öneme sahip olan ve nadiren uygulanan Halsted radikal mastektomi yapılmış olur (64).

2.4.8.1.1.2. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)

Meme koruyucu cerrahi tümörün eksizyonunu (lumpektomi) ve ardından adjuvan tüm meme radyoterapisini içerir. MKC uygulanabilmesi için tümörün kabul edilebilir bir kozmetik sonuçla negatif sınırlara çıkarılması mümkün olmalı, hasta radyoterapi alabilmeli ve lokal nüksün hemen saptanabilmesi için meme takibe uygun olmalıdır.

Memedeki tümörün cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde çevresindeki en az 1 cm’lik sağlıklı doku ile birlikte çıkarılması işlemidir. Yapılan konsensus toplantılarında, tümörün cerrahi sınıra uzaklığı DCIS için 2 mm, invaziv kanserler için tümör üzerinde mürekkep (boya) olmaması “tümör üzerinde mürekkep yok” olarak tanımlanmıştır.

MKC mutlak kontrendikasyonları:

1. Hastanın daha önce göğüs duvarına radyoterapi alması,
2. Memede mültisentirik kanser olması
3. Memede yaygın malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar,
4. Cerrahi sınır negatifliğinin elde edilememesi,
5. Birinci trimester gebelik,
6. İnflamatuvar meme kanseri,
7. MKC sonrası nüks meme kanseri,
8. Geniş tümör eksizyonu sonrası tümör kavitesinin doldurulamaması ve kötü kozmetik görünüm.

MKC rölatif kontrendikasyonları:

1. Hastanın mastektomi tercihi,
2. Pitotik ve çok büyük memeler (radyoterapiyi homojen vermenin güçlüğü),
3. Radyoterapi merkezine uzaklık (sosyal/ekonomik nedenler),
4. Aktif kollajen bir hastalığın bulunması (skleroderma, lupus, vb.)

2.4.8.1.1.3. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Popülasyonda kanser önleme bilincinin gelişmesi ve tıbbi teşhis teknolojisi ile meme kanserlerinin çoğunluğu erken evrede, klinik aksiller lenf nodu (ALN) negatif bulunmuştur. Bu hastalar için aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) klinik faydaları çok sınırlıdır ve aksiller lenf nodu diseksiyonunun neden olduğu üst ekstremité lenfödemine ciddi komplikasyonları göz ardı edilemez. Bu nedenle kılavuzlar, aksiller evrelemenin doğruluğunu daha az cerrahi travma ile birleştiren SLNB'yi klinik aksiller negatif hastalarda standart aksiller tedavi olarak kabul eder (65,66). SLN, meme lezyonundan aksiller lenfatik drenaja ulaşan lenf nodunun ilk istasyonu olarak tanımlanır ve bu lenf nodunun patolojik durumu, total aksiller lenf nodlarının patolojik durumunu gösterebilir. Şu anda, SLNB için yaygın klinik lenfatik haritalama yöntemleri arasında izotop ve/veya mavi boya bulunmaktadır.

2.4.8.1.2. Radyoterapi

MKC ile tedavi edilen invaziv meme kanserli hastalarda, memenin adjuvan radyoterapisinin meme nüks olasılığını azalttığı ve sonucu iyileştirdiği kesin olarak kanıtlanmıştır.

Erken Meme Kanseri Çalışma Uzmanları İş Birliği Grubu'nun (EBCTCG) yayınladığı randomize çalışmaya katılan MKC tedavisi olan veya olmayan 7.300 kadından elde edilen verileri içeren bir meta analizde radyasyonun 10 yıllık hastalık sürecinde lenf nodu negatif olan hastalarda meme nüksünü %29'dan %10'a azalttığı bulunmuştur, bu oran lenf düğümleri ve pozitif olan hastalar için %47 ila %13 tür. Lokal kontroldeki bu gelişme, 15 yıllık meme kanseri ölüm oranında ve genel ölüm oranında bir azalmaya yol açmıştır. Bu verilere dayanarak MKC sonrası radyasyon tedavisi standart olarak kabul edilmelidir.

Radyasyondan güvenli bir şekilde kaçınabilecek tek grup, evre I ER pozitif meme için lumpektomi ve adjuvan hormonal tedavi uygulanan 70 yaşından büyük hastalardır (18).

MKC'den sonra, korunmuş memeye uygulanan radyoterapi, hastalığın nüks oranını yarıya indirir ve meme kanseri ölüm oranını yaklaşık altıda bir oranında azaltır. Bu yararlar farklı kadın grupları arasında çok az farklılık gösterir. Buna karşılık, radyoterapiden elde edilen

mutlak faydalar, hastanın özelliklerine göre büyük ölçüde değişir ve tedavi kararlarının verilmesi gereken zamanda tahmin edilebilirler (67).

2.4.8.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedaviler

Sistemik tedavi, erken evre meme kanseri tanısı konulan hastalarda lokal tedavi sonrası lokal-bölgesel ve uzak metastaz riskini azaltmak için uygulanır. Tümöre ait patolojik (histopatoloji, tümör çapı, lenf nodülü tutulumu, derece, proliferatif indeks, lenfovasküler invazyon vb.), genetik ve moleküler özelliklere ve hastaya ait faktörlere (yaş, menopozal durum, komorbid hastalıklar vb.) göre sistemik tedavi planlanır (68).

2.4.8.2.1. Kemoterapi

Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi, genellikle nüks riski yüksek olan hastalara önerilir. ER-, PR- ve HER2 negatif; HER2 pozitif, daha büyük tümör boyutu ve pozitif lenf düğümleri gibi klinikopatolojik özellikler kemoterapi endikasyonları olabilir (69). Lenf düğümleri negatif ve ER pozitif sonuçları olan hastalar için, uzak bir nüks riskini daha iyi tahmin etmenin yanı sıra kemoterapiden en fazla fayda görecektir hastaları belirlemek için RNA bazlı genomik testler kullanılabilir (70). SNLB veya aksiller diseksiyon sonrası sınırlı sayıda pozitif lenf nodu olan hastalarda kemoterapinin endike olup olmadığını belirlemek için genomik testler de düşünülebilir (71). Yüksek riskli hastalığı olan hastalar için sitotoksik tedavi hem antrasiklin hem de taksan içermelidir. Düşük riskli hastalık için antrasiklinler daha yaygın olarak atlanır. Kemoterapi kullanma kararı, hastanın komorbiditeleri ve komplikasyon riski ile potansiyel sağkalım faydası dengesine dayanmalıdır (69). Neoadjuvan kemoterapinin (NAC) lokal ileri ve ameliyat edilemez (inoperable) meme kanserinde büyük klinik değeri olduğu gösterilmiştir (72).

Önceki araştırmalar, NAC'a patolojik tam yanıt elde eden, özellikle üçlü negatif ve HER2+ meme kanseri olan hastaların daha uzun genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) oranlarına sahip olduğunu belirtmiştir (73,74).

2.4.8.2.2. Endokrin Tedavi

HR pozitif hastalığı olan çoğu hasta için endokrin tedavi önerilir. Hastalar 5-10 yıl ve muhtemelen daha uzun süre endokrin tedavisi ile tedavi edilebilir. Beş yıllık adjuvan tamoksifen, 0-4 yılları arasında nüks riskini yaklaşık %50 azaltırken, 5-9. yıllarda sürekli risk azalması %30'un üzerindedir. Ayrıca, yıllık meme kanseri mortalitesi ilk 15 yılda %30 oranında azalmıştır (75). ER pozitif hastalığı olan kadınlar için, tamoksifeni 5 yılda durdurmak yerine 10 yıla kadar sürdürmek, özellikle 10 yıldan sonra nüks ve mortalitede daha fazla azalma sağlar(76). Bu sonuçlar, 5 yıllık tamoksifen tedavisine karşı önceki çalışmaların sonuçlarıyla birlikte alındığında 10 yıllık tamoksifen tedavisinin tanıdan sonraki ikinci on yılda meme kanseri mortalitesini yaklaşık olarak yarıya indirebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, daha uzun tedavi süresi ek yarar sağlamaktadır (77).

Tamoksifen, menopoş öncesi ve menopoş sonrası kadınlarda kullanılır; aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol ve eksemestan) sadece menopoş sonrası kadınlarda kullanılır. Bu ilaçların yaygın yan etkileri arasında sıcak basması, vajinal kuruluk, artralji ve myalji bulunur. Tamoksifen, venöz tromboembolik olaylar ve uterus kanseri riskini artırır ve aromataz inhibitörleri osteopeni ve osteoporozu hızlandırabilir (77).

2.4.8.2.2.1. Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri

Adjuvan tedavinin amacı nüksü önlemek ve genel sağkalımı iyileştirmektir. Erken meme kanseri olan premenopozal kadınlarda adjuvan tedavi seçenekleri arasında sitotoksik kemoterapi; over ablasyonu ya cerrahi ya da radyoterapi ile geri döndürülemez şekilde ya da luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri ile geri döndürülebilir şekilde anti-östrojen tedavisinden oluşur.

LHRH agonistleri grubundaki en yaygın ilaçlar löprolid ve goserelindir.

LHRH agonisti ve kemoterapi kombinasyonu alan hastalarda; LHRH agonisti, kemoterapi ve tamoksifen kombinasyonu alan hastalarda tek başına kemoterapi alanlara kıyasla nüksüz ve genel sağkalımda iyileşme yönünde bir eğilim vardır.

2.4.8.2.2.2. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

Tamoksifen, selektif östrojen reseptör modölatörü (SERM) olup, hem pre-menopozal hem de post-menopozal hastalarda kullanılmaktadır. HR pozitif hastalarda en az 5 yıl kullanılır. Premenopozal olup rekürrens riski yüksek olan hastalarda ise over supresyonu ile birlikte 5 yıl ya da tek başına 10 yıl kullanılması önerilir (8-10). Tamoksifen kullanımı süresince sıcak basması, vajinal akıntı, seksüel disfonksiyon, menstrüel düzensizlik gibi yan etkiler görülebilir. Bu tür yan etkilerin hastanın yaşam kalitesini çok bozması durumunda tamoksifenin aktif metaboliti olan endoksifene dönüşümünü sağlayan CYP2D6 enzimini inhibe etmeyen uygun selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI; örneğin venlafaksin) açısından psikiyatri konsültasyonu önerilir. Tamoksifen kullanımının derin ven trombozu, pulmoner emboli ve endometrial kanser riskini arttırabileceği akılda tutulmalıdır.

2.4.8.2.2.3. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri (AI) (anastrozol, letrozol, eksemestan) postmenopozal hastalarda kullanılan endokrin tedavi ajanlarıdır. Premenopozal hastalarda over fonksiyonları baskılanmadan kullanılmamaları gerekir. Postmenopozal hastalarda en az 5 yıl süre ile kullanılır. Bu ilaçlara bağlı olarak artralji, miyalji, osteopeni/osteoporoz, hiperkolesterolemi görülebilir (77).

Tamoksifen, meme hücrelerinde bir antagonist görevi gören SERM'dir. Çalışmalar, tamoksifen içermeyen veya daha kısa rejimlere kıyasla 5 yıllık adjuvan tamoksifenin DFS'yi iyileştirebileceğini bulmuştur.

AI, dolaşımdaki östrojenleri azaltabilir, böylece östrojene bağımlı hücreleri “aç bırakır”. Menopoz sonrası kadınlarda, 5 yıllık AI tedavisi tamoksifenden daha üstündür ve genellikle postmenopozal ER-pozitif meme kanseri için tercih edilen ajandır. 10 yıllık sonuçlarda bir AI ile birinci sıra tedavi, tamoksifen ile karşılaştırıldığında, nükste %3,6'lık önemli bir mutlak risk azalması ve genel sağkalımda %2,1'lik bir artış ile sonuçlanır. Anastrozol, letrozol ve eksemestan sağkalım sonlanım noktaları açısından eşit derecede etkili oldukları düşünülürken, bireysel metabolizmadaki farklılıklar nedeniyle hastalar, farklı ilaçlarla, özellikle AI ile ilişkili kas-iskelet sistemi semptomlarıyla farklı yan etki profilleri yaşayabilir.

HR pozitif, HER2 negatif, lenf nodu pozitif meme kanseri olan premenopozal hastalar, kombine endokrin tedavisi ve kemoterapiden yararlanır. Faz 3 RxPONDER çalışmasından elde edilen son veriler, endokrin tedavisine kemoterapinin eklenmesinin, multigen testi ile düşük biyolojik riske sahip premenopozal kadınlarda 5 yıllık DFS ve OS'yi iyileştirdiğini göstermiştir (78).

2.4.8.2.3. İmmunoterapi (Hedefe Yönelik Tedaviler)

Hastaların %15-20'sinde HER-2 ekspresyonunda artış görülmektedir (16). Trastuzumab, HER-2 reseptörünün ekstraselüller komponentine bağlanarak etki gösteren monoklonal antikor olup, en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir. Bu toksik etki, kalp yetmezliği olmayan hastalarda asemptomatik ejeksiyon fraksiyonunda düşme şeklinde kendini gösterir. Bu nedenle tedavi öncesinde bazal ekokardiyografinin yapılması ve tedavi süresince üç ayda bir tekrarlanması önerilir. HER-2 pozitif meme kanserinde lenf nodülü pozitif veya tümör boyutu >1 cm olan tüm hastalarda trastuzumab ve kemoterapi önerilir. Lenf nodülü negatif ve tümör boyutu ≤ 1 cm tümörlerde tedavi kararı diğer yüksek risk faktörleri birlikte değerlendirilerek verilir. Lenf nodülü pozitif olan hastalarda trastuzumaba pertuzumab eklenebilir. Trastuzumab, taksanla, endokrin tedavi ve radyoterapi ile eşzamanlı olarak kullanılabilir, ancak antrasiklin ile birlikte verilmemelidir. Adjuvan anti – HER-2 tedavinin optimal süresi 1 yıldır (77).

2.4.9. Meme Kanseri Tarama

Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ana nedeni, gelişmiş ülkelerde ikinci önde gelen nedendir. Kanada'da kanser, kaybedilen yaşam yıllarıyla ölçüldüğünde, erken ölümlerin de önde gelen nedenidir. Meme kanseri ölüm oranındaki 1988 zirvesinden bu yana tahminler, tarama ile erken teşhis ve tedavideki ilerlemelerle birlikte Kanada'da 32.000 meme kanserine bağlı ölümün önlendiğini göstermektedir. Tarama mamografisi, asemptomatik kadınlarda erken meme kanseri tespiti için dünya çapında en yaygın olarak kullanılan yöntemdir mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış tek görüntüleme yöntemidir.

Tarama mamografisine katılmak, 40-74 yaş arası ortalama riskli kadınlarda meme kanseri mortalitesini %40 oranında azaltma avantajına sahiptir. Mamografide oluşan %10'luk yanlış

pozitiflerin 10'undan 8'i ek görüntüler veya ultrasonografi görüntüleri alınarak çözülür, kalan 2'si biyopsi ile çözülür. Aşırı teşhis, taranan kadınların yaklaşık %10'unda meydana gelir ve çoğunlukla DCIS tespit edilir.

Mamografi ile yanlış negatiflikler önemli bir kısıtlılıktır ve bu durum dens meme dokusu ile ilişkilidir. Meme ultrasonografisi, meme MR ve kontrastlı mamografi ile tamamlayıcı tarama, yüksek meme kanseri riski taşıyan kadınlarda anlamlı meme kanseri saptama oranını artırma konusunda umut vaat etmektedir. 2018'de, mevcut en iyi kanıtlara dayanarak, ortalama risk altındaki 40-74 yaş arasındaki kadınlara 1-2 yılda bir tarama mamografisi önerilmelidir. Gelecekte bu tarama mamografi rejimine muhtemelen daha kişiselleştirilmiş tarama eklenmesi öngörülmektedir (79).

2.4.10. Meme Kanseri Korunma

Birincil korunma popülasyondaki bireylerde hastalığın ortaya çıkmasına neden olan faktörlerin ortadan kaldırılmasını ve bağışıklık sistemini güçlendirmeyi kapsamaktadır.

2007 yılında Dünya Kanser Araştırma Fonu / Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (WCRF / AICR) diyet ve fiziksel aktivitenin kanser gelişimi ile bağlantısını doğrulayan çok sayıda analiz yapmıştır.

Önerilere göre meyve sebze, tahıllar ve baklagillerden zengin; kırmızı et, tuz ve işlenmiş etin az olduğu bir diyet, uygun vücut ağırlığının korunması ve kanseri önleme açısından sağlıklı bir diyetdir. Tatlı içecekler ve yüksek kalorili yiyecek ve alkollü içeceklerin tüketimini azaltmak da kanser gelişimini önlemede önemli bulunmuştur. Trans yağ asitlerinin tüketimi ve glisemik indeksi yüksek besin tüketimi meme kanseri gelişim riskini artırmaktadır.

WCRF sedanter aktivitelerin azaltılmasının, hızlı yürüyüş gibi günlük 30 dakikalık fiziksel aktivitenin kanseri önlemede önemli olduğu belirtmektedir.

İkincil korunma hastalık gelişim sürecini tam olarak sona ermeden sonlandırmayı, hastalığı engelleyebilecek veya önleyebilecek semptomları teşhis etmeyi amaçlar. Tarama böyle bir önleme örneğidir ve sağlıklı popülasyondaki yüksek riskli spesifik grupları hedefler. Meme kanserinde mamografi, kolon kanserinde kolonoskopi yapılması örnek olarak verilebilir. Temel sonuç olarak erken tanı ile kansere bağlı ölümlerde azalma olması beklenir (80).

2.4.11. Meme Kanserinde Prognostik Belirteçler

Prognoz hem klinik hem de klinik olmayan profillere dayalı olarak belirli bir süre içinde bir sonucun (ölümler, komplikasyonlar, yaşam kalitesi, ağrı veya hastalık gerilemesi gibi) gelişme olasılığı veya riski anlamına gelir (81). Meme kanseri hastalarında, 5 yıllık relaps olmadan sağkalım (RFS) %65 ila %80 arasında değişmektedir ve 10 yıllık genel sağkalım (OS) %55 ila %96 arasında değişmektedir (82).

Meme kanseri için prognoz birkaç yönden önemlidir. İlk olarak, hastaları hastalıklarının gelecekteki seyri hakkında bilgilendirir. İki Avustralya araştırması, sağkalım süresi bilgisinin erken ve metastatik meme kanseri hastalarının sırasıyla %87 ve %85'i tarafından istendiğini bulmuştur. İkincisi, meme kanseri tedavisi için prognoz esastır: tahmin edilen sonuç ne kadar kesinse, hastaya doğru tedavi o kadar iyi verilir. Örneğin, prognozu çok kötü olan hastalar agresif tedaviler için düşünülebilirken, prognozu iyi olanlar aşırı tedaviden ve buna bağlı yan etkilerden ve finansal maliyetlerden kurtarılabilir. Üçüncüsü, deneysel çalışmalara hastaların dahil edilmesi ve sınıflandırılması için prognoz kullanılabilir. Son olarak, prognoz, politika yapımcıların hastaneler ve kurumlar arasındaki ölüm oranlarını karşılaştırmasına yardımcı olur.

Erken evre meme kanseri için prognozun en önemli iki belirleyicisi patolojik lenf nodu durumu ve tümör boyutudur. Prognozda katkıda bulunan diğer faktörler, ER, PR ve HER2 proteinlerinin ekspresyonu; bunlar geleneksel olarak immünohistokimya ile ölçülür, ancak HER2 gen amplifikasyonu için in situ hibridizasyon (ISH) da kullanılır. Kötü prognoz, yüksek lenf nodu yükü, zayıf histolojik derece, büyük tümör boyutu, ER ve PR ekspresyonu yokluğu ve HER2'nin aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir (83).

2.4.11.1. Hastaya Ait Özellikler

2.4.11.1.1. Hastanın Yaşı

35 yaşından küçük hastalarda, daha yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında, genel nüks oranı ve uzak metastaz geliştirme riski anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Daha genç hastalardaki kanserlerin, yaşlı hastalara kıyasla grade 3 histoloji, lenfovasküler invazyonu (LVI), nekroz ve ER negatifliği gibi daha kötü prognozla ilişkili faktörlere sahip olduğu bulunmuştur. 35 yaş altı meme kanseri hastaları, yaşlı hastalara göre daha kötü prognozla sahiptir. Bu farkın daha genç

hastalarda görülen daha yüksek advers patolojik faktör sıklığıyla açıklanabileceği belirtilmiştir (84).

2.4.11.1.2. Etnik Köken

Wisconsin’de yapılmış olan bir çalışmaya göre Yahudi olmayan beyaz hastalarla karşılaştırıldığında, Yahudi hastaların sağkalımında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tanı anındaki kanser evresi ve tümör biyolojisinin ölçümleri de karşılaştırılmış olup siyah ırktan hastaların sağkalım sonuçları beyaz ırka mensup hastalardan anlamlı olarak daha kötü olarak bulunmuştur. Tanı anında ileri tümör evresi, olumsuz tümör biyolojisi ve daha kötü bir sağlık durumunun var oluşu, siyah ırka mensup hastaların kötü sağkalım sonuçlarına katkıda bulunmuş olabileceği belirtilmiştir (85).

2.4.11.1.3. Cinsiyet

65 meme kanserli erkekte tedavi sonuçlarının analiz edildiği bir çalışmada benzer klinik parametrelere (yaş, lenf nodu durumu, derece) sahip kadın hastalarla karşılaştırıldığında veriler, derece ve lenf nodu durumunu en güçlü prognostik faktörler olarak göstermiştir. Erkekler için rölatif ölüm riski kadınlardan 1,5 kat daha yüksek olduğunda, cinsiyetin prognoz üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Erkek meme kanseri prognozunun kadınlardan daha kötü olup olmadığı sorusunun yanıtı verilemediği belirtilmiştir (86).

Bir başka çalışmada erkek meme kanserli hastaların, özellikle erken evre ve HR pozitif olduğu durumda kadın hastalardan daha kötü sağkalıma sahip olduğu sonucuna varılmıştır (87).

2.4.11.2. Tümöre Ait Özellikler

2.4.11.2.1. Tümör Boyutu ve Yaygınlığı

Primer meme tümörünün en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu (T), meme kanserinde erken dönemde önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (88).

Klinik veya görüntüleme ölçümü yeterince doğru olmadığından, prognostik amaçlar için tümörlerin boyutu patolojik tarafından değerlendirilmelidir. Tümör çapının üç düzlemde ölçümü en yakın milimetreye yapılmalıdır ve en büyük çap invaziv tümör boyutu olarak alınır. Doğru ölçümün mümkün olmadığı durumlarda, ultrasonografi, mamografik veya MRG incelemesine dayalı görüntüleme ile tanımlanan tümör boyutu, gerçek tümör boyutunun mevcut en iyi kaydı olarak kullanılmalı ve patolojik boyut değerlendirmesinin yerini almalıdır. Tümör boyutu milimetre cinsinden ölçülmelidir. Satelit lezyonlar ve DCIS, maksimum invaziv tümör boyutunun ölçümüne veya LVI odaklarına dahil edilmemelidir.

Tümör boyutunun tahmini, meme kanseri taraması bağlamında özellikle önemli hale gelmiştir. Minimal invaziv karsinomlar olarak adlandırılan, çapı 10 mm veya daha az olan tümörlerin, 15 mm veya daha fazla olan tümörlerden daha erken bir aşamada (yani lenf nodu negatif) olma olasılığı daha yüksektir. Birleşik Krallık Ulusal Meme Tarama Programında tespit edilen invaziv kanserlerin %50'sinden fazlasının 14 mm veya daha az olması beklenmektedir.

Tümör boyutunun prognozla bağıntılı olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir, küçük tümör boyutu olan hasta, büyük tümör boyutlu hastalardan daha iyi sağkalıma sahiptir. Ayrıca, Nottingham / Tenovus Primer Meme Kanseri Çalışması (NTPBCS), çok değişkenli analizle tümör boyutunun önemli bir bağımsız değişken olduğunu doğrulamıştır, böylece tümör boyutu Nottingham Prognostic Index'in (NPI) ayrılmaz bir bileşeni olmuştur (89).

Tümör boyutu, nodal tutulum ile ilişkilidir, ancak iki faktörün prognostik değeri bağımsızdır. Üçlü negatif tümörlerde, tümör boyutunun nodal durum ve prognoz ile korelasyonu çok daha zayıftır.

İnflamatuvar meme kanseri (IBC, T4d), memede klinik bir inflamasyon tablosu ve kötü bir prognoz ile karakterize, nadir fakat oldukça agresif bir meme kanseri şeklindedir. Tanının ayırt edici özelliği, dermal lenfatik invazyon gösteren cilt biyopsisi ile yapılır. IBC, iyi bir prognostik

özellik olarak kabul edilen meme kanserinde histolojik inflamasyon veya inflamatuvar hücrelerin varlığı ile karıştırılmamalıdır (89).

2.4.11.2.2. Hastalığın Evresi

Genel olarak, evre prognostik bir faktördür. Meme kanseri, tümör boyutuna, lenf nodu tutulup tutulmadığına ve metastatik hastalık olup olmadığına göre evrelendirilir.

(AJCC sekizinci versiyon evreleme sisteminin doğrulama kohortlarında, anatomik evreye göre beş yıllık DFS oranları evre I hastalık için yüzde 98 ila 100; evre II hastalık için yüzde 85 ila 98; ve evre III hastalık için yaklaşık yüzde 70 ila 95 tir (90).

2.4.11.2.3. Histolojik Tip

En yaygın tip, tüm vakaların yüzde 70'inden fazlasını oluşturan IDC'dir, bunu yaklaşık yüzde 10'luk bir sıklıkla ILC takip eder (91). 13,220 hastanın birleştirilmiş veri analizini içeren bir çalışmada takip süresinin ilk altı yılında ilk 6 yıl ILC'li hastalar için DFS riski, IDC'li hastalarla karşılaştırıldığında %16 daha düşük tespit edilmiştir (92).

İnvaziv meme kanserinin diğer alt tipleri tanımlanmıştır. Tübüler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom iyi bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir; aksine, mikropapiller ve metaplastik karsinomların daha kötü bir prognoz sağladığı görülmektedir (88).

2.4.11.2.4. Histolojik Derece (Grade) ve Farklılaşma

Meme kanserinin mevcut rutin klinik yönetimi, potansiyel olarak uygun tedavi seçeneklerinin giderek daha fazla mevcut olduğu klinik ve hasta karar verme sürecini desteklemek için sağlam klinik ve patolojik prognostik ve prediktif faktörlerin mevcudiyetine dayanmaktadır. Meme kanserinde en iyi belirlenmiş prognostik faktörlerden biri, tümörün biyolojik özelliklerinin morfolojik değerlendirmesini temsil eden ve meme kanserlerinin klinik davranışı ile ilgili önemli bilgiler üretebildiği gösterilen histolojik derecedir.

İnvaziv karsinomlar, büyüme paternlerine ve farklılaşma derecelerine göre morfolojik olarak alt bölümlere ayrılırlar. Histolojik tümör grade 'i tümör dokusunun farklılaşma derecesine dayanır. Farklılaşma dereceleri normal meme epitel hücrelerine ne kadar benzediklerini yansıtır. Meme kanserinde, morfolojik özelliklerin yarı nicel değerlendirmesini ifade eder ve nispeten basit ve düşük maliyetli bir yöntemdir, yalnızca uygun şekilde hazırlanmış hematoxilen-eozinle boyanmış tümör doku bölümlerinin standart bir protokol kullanılarak uygun şekilde eğitilmiş bir patolog tarafından değerlendirilmesini gerektirir. Nottingham grade sistemi (NGS) üç morfolojik özelliğin değerlendirilmesine dayanır: (a) tübül veya bez oluşumunun derecesi, (b) nükleer pleomorfizm ve (c) mitotik sayı.

Çok sayıda bağımsız çalışma, NGS 'nin LN (Lenf nodu) durumuna eşdeğer ve tümör boyutundan daha büyük prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir. 22.616 meme kanseri vakasının sağkalım oranlarını değerlendiren Henson ve ark. geniş bir çalışmada, histolojik grade 1, evre II hastalığı olan hastaların grade 3, evre I hastalığı olanlarla aynı sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir. Yazarlar ayrıca, boyutu 2 cm'den küçük olan grade 1 tümörleri olan hastaların, pozitif LN ile başvurdıklarında bile 5 yıllık sağkalım ile %99 ile mükemmel bir prognoza sahip olduklarını bulmuşlardır. Bu sonuçlar, Nottingham grubundan, uzun süreli takipli 2.219 ameliyat edilebilir meme kanseri vakasını içeren yakın tarihli bir çalışma tarafından desteklenmektedir. Bu çalışma, derecenin meme kanseri sonucunun önemli bir belirleyicisi olduğunu ve farklı LN evresi kategorilerindeki hastaların sonuçlarını etkileme yeteneği yoluyla LN evresini tamamlayıcı olduğunu göstermiştir. Benzer uzun vadeli doğrulama, tanı anındaki tümör derecesi, LN durumu ve tümör boyutunun sonraki sağkalım üzerinde kalıcı bir etkiye sahip olduğunu gösteren İsveç İki Ülke Çalışmasında taramayla saptanan meme kanserinde gösterilmiştir.

Erken rekürrens ve ölüm riskleri ile yüksek dereceli tümörler, adjuvan kemoterapinin hızlı kullanımı için dikkate alınmasını gerektirirken, hemen her zaman ER pozitif olan grade I tümörleri olan veya potansiyel olarak daha az toksik sistemik tedavi (endokrin tedavisi) ile ya da tedavisiz uzun süreli takip önerilebilir (93).

2.4.11.2.5. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon varlığının, özellikle yüksek gradeli tümörlerde kötü bir prognostik gösterge olabileceği, peritümöral lenfovasküler invazyonun (PLVI) lokal nüks ve ölüm için

bağımsız bir risk faktörü olduğu, herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almayan 1704 hastadan oluşan bir kohort çalışmada gösterilmiştir. Ancak, daha güncel raporlar, PLVI' nin bağımsız prognostik değere sahip olup olmadığı konusunda daha az nettir.

15binden fazla hastayı içeren popülasyona dayalı bir çalışmada, PLVI diğer olumsuz prognostik faktörlerle (tümör boyutu, derece, pozitif nodal durum, duktal histoloji, ER negatifliği) anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu diğer faktörlerin yokluğunda, PLVI'nın sağkalım üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Bu çalışmada beş yılda, PLVI olmayan hastaların yüzde 98'i hayatta kalmıştır (PLVI' li hastalar için yüzde 94,1'e karşı).

İki adjuvan terapi ile tedavi edilen 2754 hastanın incelendiği bir başka retrospektif analizde, PLVI daha kötü DFS ile ilişkilendirilmiş olup PLVI prognostik değeri adjuvan endokrin tedavisi ile ortadan kaldırılmıştır.

Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar PLVI 'nın prognostik bir değere sahip olduğunu göstermektedir; ancak klinik faydası henüz belirlenmemiştir.

2.4.11.2.6. Multiple Tümör Odakları

Multifokal (yani, aynı meme kadranı içinde tanımlanan invaziv tümörler) veya çok merkezli (yani, ayrı meme kadranlarında tanımlanan invaziv tümörler) tümörlerin prognoz üzerindeki etkisi, kötü prognozla ilişkili olduklarına dair bazı kanıtlarla birlikte tartışmalıdır. Sekizinci versiyon TNM evreleme sistemi, çok odaklılığa veya çok merkezliliğe bağımsız bir değer atamaz ve T evresini atamak için en büyük lezyonun çapını kullanır (88).

2.4.11.2.7. Lenf nodu tutulumu

Nodal tutulum (yani, metastatik tümör büyümesi olan ipsilateral aksiller nodların sayısı) güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Metastatik hastalık kanıtı olmayan kadınlar arasında (M0), lokalize (yani sadece meme) karşı bölgesel hastalık (yani, patolojik düğüm tutulumu) ile başvuranlar için beş yıllık sağkalım oranı sırasıyla yüzde 99 ve 85'tir. Küçük tümörler bile (<2 cm) patolojik lenf nodu tutulumu varlığında daha kötü prognoza sahiptir.

Meme kanserli 3369 hastayı içeren ileriye dönük bir kohort çalışmada, pN1mic hastalığı olan hastalarda (n = 123), N0 hastalara kıyasla (yüzde 80'e karşı yüzde 87) önemli ölçüde daha düşük meme kanserine özgü beş yıllık sağkalım tespit edilmiştir (94). pN1mic'in varlığı, pN0 meme

kanserli hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü bir OS'ye doğru bir eğilim ile ilişkilendirilmiştir (88). Lenf nodu makrometastazı iyi bilinen bağımsız bir prognostik faktör olsa da aksiller nodlarda <2 mm metastatik hastalığın (mikrometastazlar, pN1mic) veya izole tümör hücrelerinin (ITC, pN0ITC) önemi daha az açıktır. Bununla birlikte, kanıtlar, pN1mic meme kanserli hastaların, nod negatif meme kanserli hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü bir sonuca sahip olduğunu ve izole tümör hücrelerinin varlığının prognozu etkilemediğini göstermektedir.

2.4.11.2.8. Ki-67 Durumu

Hücre proliferasyonu ile ilişkili tüm biyobelirteçlerden Ki-67, meme kanseri araştırmaları için en uygun adaydır, çünkü hemen hemen tüm normal ve malign hücrelerde eksprese edilir ve hücre siklus yollarını değerlendirmek için kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Ayrıca, meme kanseri araştırmalarında bu biyobelirtecın prognostik önemi gösterilmiştir. Çalışmalar, yüksek Ki-67 indeks değerlerinin, kategorik olarak yüksek dereceli, büyük, pozitif lenf nodu tutulumu olan ve üçlü negatif veya HER-2 pozitif alt tiplerine ait tümörlerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Diğer çalışmalar, Ki-67 indeksinin kemoterapi ve AI gibi adjuvan sistemik tedavilere tümör yanıtını tahmin etmede anahtar bir belirleyici olduğunu bulmuştur. 2011 St. Gallen Uluslararası Uzman Uzlaşısı Ki-67 indeksinin Luminal A ve B tipi tümörleri ayırt etmede etkili olduğunu bulmuş ve %14'lük bir kesme noktası önermiştir (95).

Ki-67'nin daha kesin bir prognostik biyobelirteç olup olmadığını vurgulayan çalışmalar da vardır. Prognoz için hem derece hem de Ki-67 seviyeleri kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Son kanıtlar, postmenopozal kadınlarda meme kanseri tümörlerinde HER2 aşırı ekspresyonunun yüksek Ki-67 etiketleme indeksi ile ilişkili olduğunu, ancak premenopozal kadınlarda ilişkili olmadığını göstermektedir. Ayrıca, Ki-67 düşükliğünün HER2 ve PR etiketleme indeksi ile ilişkili olduğu gerçeği, Ki-67 ekspresyonunun tümörün moleküler sınıflandırmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir (96).

2.4.11.2.9. Tümör Doku Belirteçleri

ER ve PR ifadesi genellikle kısa vadeli meme kanseri sonuçlarıyla ilişkilidir. Bir hastanın adjuvan endokrin tedavisi alması gerekip gerekmediğini belirlemek için ER kullanılmalıdır. Örneğin, Uluslararası Meme Kanseri Çalışma Grubu (BHWGI) tarafından ameliyat edilebilir

meme kanserli 4000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ER pozitif hastalığı olan hastaların, ilk tedaviden sonraki ilk beş yıl içinde, karşılaştırıldığında daha düşük bir yıllık nüks riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (ER-negatif hastalığı olanlarda yüzde 9,9'a karşı yüzde 11,5). Bununla birlikte, beş yıldan sonraki takiplerde, ER-pozitif hastalığı olan hastaların yıllık nüks riski daha yüksek bulunmuştur. Diğer veriler, erken evre, ER-pozitif meme kanserli kadınlarda meme kanseri nükslerinin, beş yıllık endokrin tedavisinden en az 20 yıla kadar istikrarlı bir şekilde oluşmaya devam ettiğini ve uzak nüks riskinin orijinal kanser evresi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.

ER durumu ayrıca metastatik yayılımla da ilişkilidir. Belirsiz nedenlerle, ER-pozitif tümörlerin kemik, yumuşak doku veya üreme/genital yollarda klinik olarak belirgin metastazlar geliştirmesi daha olasıdır; aksine, ER-negatif tümörler daha sık olarak daha kısa sağkalım ile ilişkili bölgeler olan beyin ve karaciğere metastaz yapar.

ER-pozitif tümörlerin histolojik olarak iyi diferansiye olma, bölünen hücre fraksiyonunun daha düşük olması ve diploid olma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, p53, HER2 veya HER1 (epidermal büyüme faktörü reseptörü [EGFR]) gibi meme kanseri ile ilgili genlerin mutasyonları, kaybı veya amplifikasyonu ile ilişkili olma olasılıkları daha düşüktür, bunların tümü daha kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir.

PR, ER' den bağımsız bir prognostik faktör olarak görülmektedir. Bu, tümü küratif amaçla primer cerrahi uygulanan 1000'den fazla erken meme kanserli kadını içeren geniş bir popülasyon temelli kohort çalışmasında gösterilmiştir. Eksik PR ifadesi, ER-pozitif, lenf nodu-negatif grup içinde bile OS, meme kanseri spesifik sağkalım (BCSS) ve DFS için daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir ve endokrin tedavisinden etkilenmemiştir. Bu veriler, ER-pozitif, PR-negatif hastalığı olan hastaların daha agresif bir HR-pozitif meme kanseri alt tipine sahip olduğunu göstermektedir.

Genel olarak, tek başına HR pozitif olan tümörler (yani, ER pozitif ve PR negatif veya PR pozitif ve ER negatif), ER pozitif ve PR pozitif olanlardan daha kötü bir prognoza sahip gibi görünmektedir. Bu, HR pozitif meme kanseri olan 820binden fazla hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışmada 6 yıllık bir takipte tek HR pozitif alt tiplerine sahip hastaların, çift HR pozitif alt tiplerine sahip hastalardan daha kötü sağkalım oranına sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

(HER2 aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonunun tespiti tüm primer meme kanserlerinde tanısal çalışmanın rutin bir parçasıdır. HER2 aşırı ekspresyonu, özellikle hastalar kemoterapi ve HER2'ye yönelik ajanlarla tedavi edilmiyorsa prognoz olumsuz olacaktır. Bununla birlikte, klinik pratikte bu bilginin katma değeri sorgulanabilir çünkü sonuçlar, tedavinin uygulanmasından büyük ölçüde etkilenmektedir. Meme kanserli kadınlarda HER2 testinin ana faydası, HER2'ye yönelik ajanları alması gereken uygun adaylar için prediktif değeridir.

Sistemik tedavinin yokluğunda, HER2 aşırı ekspresyonu, patolojik olarak nod pozitif ve nod negatif meme kanseri olan hastalarda kötü prognozun bir belirtecidir. Ek olarak, veriler HER2'nin ≤ 1 cm'lik küçük tümörlerin varlığında bile prognostik değerini koruduğunu göstermektedir (88).

2.4.11.2.10. Genetik Belirteçler

Meme kanseri vakalarının yaklaşık %5 ila %10'u genetik ve genetik meme kanserlerinin %25'e kadarı belirli genlerin germ hattı mutasyonlarıyla bağlantılıdır. En çok çalışılan genler, yüksek oranda penetran mutasyonları, kadınları hem meme hem de over kanserine yatkın hale getiren BRCA1 ve BRCA2'dir. BRCA ile ilişkili meme kanseri, sporadik meme kanserinden daha agresif fenotip ile karakterize edilir, BRCA1 ile ilişkili meme kanseri daha sık yüksek dereceli ve üçlü negatiftir ve BRCA2 ile ilişkili meme kanseri sporadik vakalardan ortalama olarak daha yüksek histolojik derecelidir. Bu nedenle, BRCA ile ilişkili meme kanserinin sporadik muadili ile karşılaştırıldığında farklı bir prognoza sahip olduğu varsayılmıştır. Ancak, BRCA mutasyon durumunun prognostik rolüne ilişkin klinik bulgular tartışmalıdır. Az sayıda çalışma, BRCA ile ilişkili meme kanserli hastalarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım sonuçları bildirirken, diğer çalışmalar daha kötü prognoz ya da fark olmadığını bildirmiştir. Bu tartışma kısmen birçok çalışmada nispeten küçük örneklem büyüklüğünden kaynaklanmaktadır çünkü BRCA1/2 mutasyon taşıyıcıları meme kanseri popülasyonunda nadirdir. Baretta ve ark.'nın bu konuda yapmış olduğu çalışma bu hastalarda meme kanseri prognozunu daha iyi tanımlamak için BRCA germline mutasyonlarını barındırma riski yüksek olan hastalarda BRCA mutasyon durumunun değerlendirilmesinin önemli olacağı belirtilmiştir (97).

2.4.11.2.11. Moleküler Alt Tipler

Muhtemelen tüm meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 40'ını oluşturan Luminal A tümörleri, genellikle ER ile ilgili genlerin yüksek ekspresyonuna, HER2 gen kümesinin düşük ekspresyonuna ve proliferasyonla ilgili genlerin düşük ekspresyonuna sahiptir. Luminal A tümörleri en sık görülen alt tiptir ve genel olarak tüm meme kanseri alt tipleri arasında en iyi prognozu taşır. Buna rağmen, meme kanseri ölümlerinin çoğu ER-pozitif, HER2-negatif hastalıktan kaynaklanmaktadır ve sonuçlarda etnik farklılıklar özellikle bu alt kümede bulunmaktadır.

Daha az yaygın (yaklaşık yüzde 20) luminal B tümörleri, ER ile ilgili genlerin (hala mevcut olmasına rağmen) nispeten daha düşük ekspresyonuna, HER2 kümesinin değişken ekspresyonuna ve proliferasyon kümesinin daha yüksek ekspresyonuna sahiptir. Luminal B tümörleri, luminal A tümörlerinden daha kötü bir prognoza sahiptir (88).

2.4.11.2.12. Metastatik Hastalık Durumu

Metastatik hastalığın varlığı kötü bir prognostik faktördür. Yeni teşhis edilmiş meme kanseri olan ve metastatik hastalık kanıtı olan kadınlar, klinik veya radyografik olarak saptanmış olmasına bakılmaksızın, metastatik meme kanseri olarak tedavi edilmelidir (88).

2.4.12. Meme Kanserinde Prediktif Faktörler

Prediktif faktörler belirli bir hastalığa verilen yanıtı ifade etmektedir. İdeal amaç, her hastaya kendi hastalığı için tam olarak doğru tipte ve miktarda tedavi vermektir. Meme kanseri tek bir hastalık değil, farklı hızlarda ilerleyen ve tedavilere farklı yanıt veren bir grup hastalıktır. Zorluk, ekstra tedavi gerektiren (cerrahi ve radyoterapiye ek olarak) kanserleri ve hormonal tedavilere yanıt verecek kanserleri belirlemektir.

Tedavi öncelikle tümörün tipine, derecesine ve klinik ve patolojik evresine bağlıdır. Yaş, diğer sağlık sorunları ve hasta tercihleri gibi hasta faktörleri de önemlidir. Bununla birlikte, ek olarak,

meme kanseri hücrelerinde ER ve PR varlığının, iyileştirilmiş bir prognoz sağladığı ve kanseri hormonal tedaviye duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir. ER ve PR için kanserleri test etmek uzun yıllardır standart uygulama olmuştur. Daha yakın zamanlarda, HER-2 veya erbB2 varlığının daha kötü bir prognoza yol açtığı gösterilmiştir. HER-2, normal hücrelerin normal bir bileşenidir ancak, meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde, genellikle yüksek dereceli, ileri evreli, kötü prognozlu tümörlerde aşırı eksprese edilir. HER-2'yi aşırı eksprese eden tümörlerin (genellikle gen amplifikasyonu nedeniyle), trastuzumab gibi ilaçlarla tedaviye yanıt verme olasılığı yüksektir. Bunlar, özellikle HER-2 proteinini hedefleyen ve onu kapatabilen monoklonal antikorlardır.

Daha yakın zamanlarda, genomik testler, hangi hastaların hastalığın tekrarlama riskinin en yüksek olduğunu ve hangilerinin kemoterapi ve radyoterapiden en çok fayda göreceğini belirleyerek daha da iyi risk sınıflandırması umudu sunmuştur. Tümör gen ekspresyonu analiz edilir ve olası hasta riskini tahmin etmek ve tedaviden fayda sağlamak için bir puan verilir (98). Birkaç büyük adjuvan çalışması, tamoksifen yerine veya sonrasında erken meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda AI kullanımını incelemiştir. Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) çalışmasında ilk anastrozol çalışılırken, Breast International Group (BIG) çalışmasında letrozol kullanılmıştır. İki ila 3 yıllık tamoksifen sonrasında eksemestana geçiş, Intergroup Exemestane Study'de (IES) incelenmiştir ve anastrozole geçiş, Avusturya (ABCSG Deneme 8), Alman (ARNO95) ve Boccardo ve ark. çalışmalarının ortak analizinde anastrozole geçiş incelenmiştir. MA.17 çalışmasında 5 yıllık tamoksifenden sonra letrozol ile uzatılmış adjuvan tedavi bildirilmiştir. Bu çalışmaların her biri güncellenmiş olup ve her biri AI'nin 5 yıllık tamoksifen tedavisi veya bir plaseboya göre üstünlüğünü göstermiştir. Sonuç olarak erken evre invaziv meme kanserli hastaların primer tümöründeki ER ve PR içeriği, adjuvan endokrin tedavilere yanıtın güçlü prediktif faktörleridir. Endokrin reseptörlerinin tüm primer meme kanseri numunelerinde ölçülmesi önerilir ve endokrin yanıt, adjuvan sistemik tedavinin seçimi için birincil temeldir (99).

Hormon reseptörlerinde olduğu gibi, HER2 aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu testi, meme kanserlerinin (hem primer hem de metastatik) değerlendirilmesinin rutin bir parçasıdır çünkü trastuzumab, ado-trastuzumab gibi HER2'ye yönelik tedavilerden (emtansin, pertuzumab ve lapatinib gibi) kimlerin fayda görebileceğini öngörmektedir (88).

NAC sonra patolojik bir tam yanıt, tedavinin yararının güçlü bir göstergesidir ve olumlu uzun vadeli sonuç için erken bir göstergedir. Tümör proliferasyonu için bir belirteç olan Ki-67'nin

meme kanserinde NAC 'ye verilen yanıtın bir göstergesi olarak işlev görüp görmediği belirsizliğini korumaktadır. 6793 hastayı inceleyen bir meta-analiz Ki-67 indeksinin patolojik tam yanıt için prediktif bir marker olduğu sonucuna varmıştır (100).

Programlanmış hücre ölümü-ligandı 1'in (PDL1) ekspresyonunun, randomize bir çalışmanın alt küme analizinde, üçlü negatif meme kanserinde bir taksan grubuna PDL1 antikoru atezolizumabın eklenmesinin faydası açısından prediktif rolü olduğu gösterilmiştir.

Çalışmalar Mikroarray 50 (PAM50) intrinsik alt tipinin tahmini analizinin, metastatik hastalıkta belirli tipteki anti-HER2 tedavileri için öngörücü bir rolü olabileceğini düşündürmektedir ancak mevcut verilere dayanarak bu yöntemin kullanılması önerilmemektedir. Bu testin metastatik hastalığın yönetimine dahil edilmesinden önce prospektif doğrulamaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

CA 15-3 ve CA 27.29 dahil olmak üzere tümör belirteçleri, periferik kanda dolaşan MUC-1 antijenini saptayan tetkiklerdir ve metastatik meme kanseri tedavisi gören hastalarda hastalık durumunu izlemek için yaygın olarak kullanılır. Bu, özellikle metastatik hastalıkta tümör yükünün bu tümör belirteçlerinin yükselme derecesi ile bir korelasyonunun olduğu ve geleneksel klinik muayene ve radyolojik izlemenin zor veya seyrek olduğu durumlarda geçerlidir.

Metastatik HER2 negatif meme kanserli hastalar için germline meme kanseri duyarlılık geni (BRCA) testi, tedavi seçiminde yardımcı olabilir. Germline BRCA mutasyonu olan hastalar, poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) olaparib ve talazoparib'in oral inhibitörlerinden potansiyel olarak fayda görebilir. Her ikisi de klinisyenin tercih ettiği tedavilerle karşılaştırıldığında, faz III çalışmalarında klinik aktivite göstermiştir.

Meme kanserinde yeni nesil sekanslama (NGS) kanser progresyonunun ve metastazlarının moleküler itici güçlerini anlamak, ağırlıklı olarak nihayetinde bireyselleştirilmiş kanser tedavisi ile sonuçlanabilecek spesifik genomik sapmaları belirleme hedefiyle yönlendirilen, devam eden ve aktif bir araştırma alanıdır. Muhtemel prognostik bilgi sağlamanın yanı sıra, spesifik mutasyona dayalı tedavi için adayları belirlemeye yardımcı ve prediktif faktör olması yönüyle NGS'nin değeri umut vaat etmektedir ancak henüz rutin klinik kullanım için hazır değildir (101).

2.4.12.1. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Hesaplayıcılar

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, erken evre invaziv meme kanserli kadınlar için adjuvan sistemik tedavi kararlarına rehberlik etmesi için aşağıdaki biyobelirteç testlerinin kullanımını desteklemektedir: Oncotype DX 21-gen Rekürrens Skoru (RS), EndoPredict (EP), Predictor Analysis of Mikroarray 50 (PAM50) ve Meme Kanseri İndeksi Ek olarak, Amsterdam 70 gen profili (MammaPrint) belirli durumlarda faydalı olabilmektedir (102).

2.4.13. Mortalite ve Morbidite Kavramları

Epidemiyolojik sürveyans için yaygın olarak kullanılan iki ölçüt morbidite ve mortalitedir. Bu ölçütler, belirli bir sağlık olayının progresyonunu ve ciddiyetini tanımlar. Hastalıkların risk faktörleri hakkında bilgi edinmek ve sağlık olaylarını ve farklı popülasyonlar arasında karşılaştırmalar yapmak için faydalı araçlardır. Benzer ve sıklıkla ilişkili olmakla birlikte, morbidite ve mortalite farklı sonuç ölçümleridir. Morbidite, bir hastalık veya durum için semptomatik veya sağlıklı olma durumudur. Genellikle prevalans veya insidans kullanılarak temsil edilir. Prevalans, belirli bir semptom veya hastalığa sahip popülasyonun oranını tanımlar. Etkilenen bireylerin sayısının belirli bir popülasyondaki toplam birey sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Genellikle oran veya yüzde olarak ifade edilir. Öte yandan, insidans, belirli bir popülasyondaki bireylerin belirli bir semptom geliştirme sıklığını gösterir. Belirlenmiş, belirli bir dönemdeki yeni vakaların sayısının popülasyondaki birey sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Bu hesaplamayı yaparken, bir popülasyondaki toplam birey sayısından halihazırda etkilenen bireylerin sayısı çıkarılır.

Mortalite, incelenen sağlık olayının neden olduğu ölüm sayısı ile ilgilidir. Oran veya mutlak sayı olarak belirtilebilir. Mortalite, genellikle 1000 kişi başına ölüm hızı olarak temsil edilir. Bu hız belirli bir nüfus için belirli bir zamanda ölüm sayısını toplam nüfusa bölerek hesaplanır (103).

2.4.14. Mortalite Çalışmalarının Halk Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Morbidite ve mortalite, belirli bir sağlık hizmet sisteminin veya yerinde uygulanan bir müdahalenin etkinliğinin sürekli değerlendirilmesine izin veren iki tür retrospektif bilgidir.

Örneğin, gebelik ve doğum risklerini ölçmek için anne morbidite ve mortalitesinin kullanılması ve aldıkları sağlık hizmetinin etkinliği hayati önem taşımaktadır. İlgili bir şekilde, bu önlemlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, etkilerini ve gidişatını anlamak ve değerlendirmek için çok önemlidir. Nihayetinde, morbiditenin yanı sıra mortalite, epidemiyologların bir sağlık olayının bir popülasyon üzerinde oluşturabileceği yükleri daha fazla incelemesine izin verir. Bu ölçümler ayrıca yöneticilerin hangi sağlık olaylarının ele alınacağını daha etkin bir şekilde önceliklendirmesine ve kaynakları bu duruma tahsis etmesine ve bir sağlık olayının olası başlangıcını proaktif olarak yönetmesine olanak tanır (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada meme kanseri tanı ve tedavisine yön veren prognostik ve prediktif faktörleri incelemek ve bu faktörlerin sağkalıma etkisini araştırmak amaçlanmıştır. En sık görülen kanserlerden olan ve erken tanının oldukça önemli olduğu, halk sağlığını yakından ilgilendiren meme kanserinin olası risklerini birinci basamak hekimlerinin bilmesi, değiştirilebilir risk faktörleri konusunda donanımlı olması ve uygun önerilerle hastanın tarama, tanı, ilgili bölüme uygun zamanda konsültasyon, takip ve tedavi süreçlerinde yer alması önemlidir. Klinisyenlerin bu yönüyle farkındalığını artırmak hedeflenmiştir.

3.2. Araştırma Projesi

Bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun olarak değerlendirilip 27.01.2021 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA21/41'dir.

3.3. Araştırma Evreni ve Evrenin Tanımlanması

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 2011-2020 yılları arasında başvuran ve ilk kez meme kanseri tanısı alan hastalar çalışma grubunu oluşturmakta olup toplam 1.096 hasta araştırma evrenini oluşturmaktadır.

3.3.1. Araştırmaya Kabul Kriterleri

Araştırmanın kabul kriterleri aşağıdaki gibidir.

1. Kadın cinsiyet
2. En az 18 yaşında olmak
3. İlk kez meme kanseri tanısı konmuş olmak (ICD 10 tanı kodları C50 ve D05 olarak kodlanmış olan)
4. Araştırmanın veri bilgilerine eksiksiz sahip olmak

Yukarıda bahsedilen kriterlere göre araştırma evreninde tarama yapıp, kriterleri sağlayan hastalar araştırmanın örneklemini oluşturmuştur.

3.3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif kohort tipindedir.

3.3.3. Araştırmanın Örneklemi

Başkent Üniversitesi hastanesi polikliniklerine Nisan 2011 tarihinden 31.12.2020 tarihine kadar başvuran ICD 10 tanı kodları C50 ve D05 tanı kodları ile meme kanseri tanısı konulmuş hastaların (N=2.907) verileri incelenmiş ve kabul kriterine uyan 1.096 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, doğum tarihi, ilk doğum yaşı, gravida, parite, düşük küretaj sayısı, ilk doğum yaşı, emzirme süresi, menarş yaşı, OKS/ HRT kullanım durumları, sigara alkol kullanımı, boy, kilo, vücut kitle indeksi(BMI) değerleri, meme hastalığı öyküsü, ailede meme kanseri öyküsü ,fizik muayene bulguları, alınan tedaviler, patolojik verileri (tümör boyutu, pozitif lenf nodu sayısı, lenfovasküler invazyon durumu, hormon reseptör durumu), genetik belirteç sonuçları, meme USG ve mamografi bulguları kaydedilmiştir.

Hastaların tanı tarihi olarak patoloji raporu tarihleri baz alınmıştır. Ayrıca hastaların emzirme süresi olarak reproduktif süreç boyunca tüm emzirme dönemlerinin toplam süresi baz alınmıştır.

3.3.4. Araştırmanın Veri Kaynakları

Araştırmada hastalara ait verilerin incelenmesinde hastane veri tabanı olan NUCLEUS Medikal Bilgi Sistemi v9.25.38 kullanılmıştır. Nucleus veri tabanında eksik verileri olan hastaların bilgilerine Sağlık Bakanlığı e-Nabız Kişisel Sağlık Sistemi’nden ve ilgili hastalar araştırmacı tarafından telefonla aranarak ulaşılmıştır. Telefonla mortalite bilgisi öğrenmek istenen hasta yakınlarından konuyla ilgili bilgi vermek istemeyen hasta yakınları olmuştur. Benzer çalışmalar yürütecek araştırmacıların bu durumu göz önünde bulundurması önemli olacaktır.

3.3.5. Araştırmanın Süresi

Tablo 8 Araştırma plan şeması

2021-2022	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Hazira	Temm	Ağusto	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak
PLANLAMA AŞAMASI													
Literatür Tarama													
Araştırma Önerisinin Hazırlanması													
Araştırma Projesinin Verilmesi													
UYGULAMA AŞAMASI													
Verilerin Toplanması													
Verilerin Bilgisayara Aktarılması													
ANALİZ AŞAMASI													
Verilerin Analizi (Tablo ve Grafiklerin Oluşturulması)													
Verilerin Yorumu													
RAPOR AŞAMASI													
Tez raporunun hazırlanması													
Tez raporunun sunulması													

3.4. İstatistik

Araştırma verileri, SQL (Structured Query Language) sorgulaması ile hastane kayıt veri tabanından, E-nabız Kişisel Sağlık Sistemi'nden, hastalardan telefonla aranarak toplanıp tüm veriler bilgisayar ortamında IBM® (International Business Machines) SPSS® (Statistical Package For Social Sciences) Statistics 24.0 (IBM Corp, USA) programına girilerek bu program aracılığıyla değerlendirilmiştir.

Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. Kaplan Meier yönteminde Log Rank testi kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hastaya Ait Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya 1.096 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 150'si (%13,7) 40 yaşın altındadır. 249'u (%22,7) 40-49 yaş aralığında, 268'i (%24,5) 50-59 yaş aralığında, 230'u (%21,0) 60-69 yaş aralığında, 135'i (%12,3) 70-79 yaş aralığında, 64'ü (%5,8) 80 ve 80 üstü yaş grubundadır (Tablo 9).

Tablo 9 Hastaların yaş grubu dağılımları

Yaş	Sayı (%)
<40	150 (13,7)
40-49	249 (22,7)
50-59	268 (24,5)
60-69	230 (21,0)
70-79	135 (12,3)
≥80	64 (5,8)
Total	1096 (100)

Histolojik tanılarına göre hastaların %65,3'ü (n=716) IDC, %7,6'sı (n=83) ILC, %4,1'i (n=45) invaziv mikst karsinom (IMC), %6,5'i (n=71) DCIS tanısı almıştır.

Tüm yaş grupları için IDC en yüksek histolojik tanıdır. ILC sıklığı 40 yaş altı hastalar arasında en düşük oranda gözlenmiştir. 40-49 yaş aralığında ve 80 yaş üstü hastalarda en az oranda DCIS görülmüştür. 50-59, 60-69 ve 70-79 yaş aralığında en az sıklıkla IMC tanısı mevcuttur (Tablo 10).

Tablo 10 Histolojik tiplerin tanı yaşı gruplarına göre dağılımları

Yaş Grupları	Histolojik Tanı				
	IDC	ILC	IMC	DCIS	Diğer
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<40	101 (%67,3)	5 (%3,3)	12 (%8,0)	11 (%7,3)	21 (%14,0)
40-49	172 (%69,1)	17 (%6,8)	4 (%1,6)	12 (%4,8)	44 (%17,7)
50-59	173 (%64,6)	18 (%6,7)	9 (%3,4)	22 (%8,2)	46 (%17,2)
60-69	150 (%65,2)	25 (%10,9)	10 (%4,3)	12 (%5,2)	33 (%14,3)
70-79	84 (%62,2)	10 (%7,4)	6 (%4,4)	11 (%8,1)	24 (%17,8)
≥80	36 (%56,3)	8 (%12,5)	4 (%6,3)	3 (%4,7)	13 (%20,3)
Total	716 (%65,3)	83 (%7,6)	45 (%4,1)	71 (%6,5)	181 (%16,5)

IDC tanılı hastaların tanı yaşı ortalaması 55 yıl, ILC tanılı hastaların 60 yıl, IMC tanılı hastaların 56 yıl, DCIS tanılıların 56,5 yıl, diğer tanıları alanların tanı yaşı ortalaması 56,1 yıldır. En düşük yaşta tanı alan hasta grubu IDC olarak bulunmuştur.

IDC, ILC, DCIS tanılı hastalarda ve diğer tanıları olan grupta ortalama menarş yaşı 13,2 yıl iken IMC tanılılarda 12,9 yıl olarak bulunmuştur. Menopoz yaşı ortalamaları IDC 'de 48 yıl, ILC 'de 48,2 yıl, IMC 'de 47,7 yıl, DCIS 'de 48,1 yıl, diğer tanılılarda 46,9 yıldır. Böylece en erken menarş yaşı IMC grubunda; en geç menopoz yaşı ILC grubunda tespit edilmiştir.

Hastaların gravida, parite ve abortus sayıları ortalaması IDC grubunda sırasıyla 2,3, 1,9 ve 0,4 olarak sonuçlanmıştır. ILC' de bu değerler 2,5, 1,8 ve 0,6 olmuştur. IMC 'de 2,6, 2,2 ve 0,2'dir. Bu bulgularla gravida ve parite en fazla olan grup IMC'dir. En fazla abortus görülen grup ise DCIS tanılı hastalar olmuştur.

En geç ilk gebelik yaşı ortalaması olan 27,4 yıl ile ILC tanılı hastalardır. En uzun emzirme süresine sahip hastalar 20,1 ay ile IMC, en kısa emzirme süresine sahip hastalar 17,7 ay ile DCIS tanılı hastalardır (Tablo 11).

Tablo 11 Histolojik alt tiplerin hastalara ait bazı faktörlere göre dağılımı

Histolojik Tanı	IDC			ILC			IMC			DCIS			Diğer			Total		
	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Sayı	Ortalama	Std. Sapma
Tanı Yaşı	716	55	14	83	60	14	45	56	17	71	57	14	181	57	14	1096	56	14
Menarş Yaşı	376	13	1,3	39	13	1,3	14	13	1,1	43	13	1,5	53	13	1,4	525	13	1,3
Menopoz Yaşı	366	48	5	44	48	3,5	21	48	6	42	48	3,9	68	47	4,7	541	48	4,8
Gravida	574	2,3	1,7	64	2,5	1,7	37	2,6	2	65	2,1	2	109	2,4	2	849	2,3	1,8
Parite	570	1,9	1,3	64	1,8	0,9	37	2,2	1,5	65	1,6	1	109	1,9	1,3	845	1,9	1,2
Abortus	513	0,4	0,9	55	0,6	1,3	33	0,2	0,5	60	0,5	1,5	81	0,6	1,4	742	0,4	1,1
İlk Gebelik Yaşı	235	25	5,6	30	27	5,4	11	25	5	29	25	4,6	34	25	5,4	339	25	5,5
Emzirme Süresi (Ay)	457	20	23	48	18	14	28	20	24	54	18	23	68	19	24	655	20	22

IDC tanıılı hastaların %12,8 inde, ILC tanıılı hastaların %10,8’inde, IMC tanıılıların %6,7 sinde ve DCIS tanıılıların %9,9 unda OKS/HRT kullanım öyküsü vardır. OKS kullanım oranı en yüksek olan grup IDC tanıılı hastalardır.

IDC’li hastaların %41,9’ u, ILC tanıılı hastaların %43,4 ü, IMC tanıılıların %45,1’i ve diğer tanıları almış olan hastaların %29,3’ü tanı anında menopozda olarak tespit edilmiştir. IDC hastalarının %8,7’sinde, ILC hastalarının %3,6’sında, IMC hastalarının %11,1’inde, DCIS hastalarının %18,3’ünde ve diğer grup hastalarının %6,1 inde non-kanser meme hastalığı öyküsü vardır.

IDC hastalarının %26,4’ünde, ILC hastalarının %32,5’inde, IMC hastalarının %15,6’sında, DCIS hastalarının %25,4’ünde, diğer grup hastaların %21,5 ‘inde pozitif ailede meme kanseri öyküsü vardır. Ailede meme kanseri öyküsü oranı en yüksek olan grup ILC tanıılı hastalar olmuştur (Tablo 12).

Tablo 12 Histolojik tiplerin hasta özgeçmişindeki bazı özelliklere göre dağılımı

Özellikler	IDC	ILC	IMC	DCIS	Diğer
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
OKS / HRT kullanımı	92 (%12,8)	9 (%10,8)	3 (%6,7)	7 (%9,9)	13 (%7,2)
Tanıda Menopoz Durumu	300 (%41,9)	36 (%43,4)	21 (%46,7)	32 (%45,1)	53 (%29,3)
Non-Kanser Meme Hastalık Öyküsü	62 (%8,7)	3 (%3,6)	5 (%11,1)	13 (%18,3)	11 (%6,1)
Aile Öyküsü	189 (%26,4)	27 (%32,5)	7 (%15,6)	18 (%25,4)	39 (%21,5)

4.2. Tümöre Ait Özelliklerin Değerlendirilmesi

IDC hastalarının %90,4'ünde tümör boyutu ≤ 5 cm olup T (tümör boyutu) sınıflaması Tis-1-2 'dir. %9,6'sında tümör boyutu > 5 cm'dir ve T sınıflaması T3-4'tür. Bu hastaların %51,9'unda N (nodal tutulum) N0, %48,1 'inde N1-3'tür. Bu grupta hastaların %8,9'unda uzak metastaz pozitifdir. Hastalardaki patoloji sonuçlarına göre tümör grade'i en fazla grade 2 bulunmuştur. Yine bu grup hastaların %52,6'sında patoloji sonuçlarında LVI pozitif tespit edilmiştir.

ILC hastalarının %85,0'ında tümör boyutu ≤ 5 cm olup T sınıflaması Tis-1-2'dir. %15 'inde tümör boyutu > 5 cm ve T sınıflaması T3-4'tür. Bu hastaların %48,8'inde N0, %51,3 'ünde N1-3'tür. Bu grupta hastaların %10,8'inde metastaz bulunmaktadır. Hastalardaki patoloji sonuçlarına göre tümör grade'i en fazla grade 2 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %47,7'sinde patoloji sonuçlarında LVI pozitif tespit edilmiştir.

IMC hastalarının %93,3'ünde tümör boyutu ≤ 5 cm olup Tis-1-2'dir. %6,7'sinde tümör boyutu > 5 cm ve T sınıflaması T3-4'tür. Yüzde 46,7'sinde N0, %53,3 'ünde N1-3'tür. Bu grupta hastaların %8,9'unda metastaz vardır. Hastalardaki patoloji sonuçlarına göre tümör grade 'i en fazla grade 2 bulunmuştur. Bu grup hastaların %46,4'ünde patoloji sonuçlarında LVI pozitif tespit edilmiştir.

DCIS hastalarının tamamı Tis-1-2 'dir. Hastaların tamamında N0 'dır. Hastalardaki patoloji sonuçlarına göre tümör grade 'i en fazla grade 2 bulunmuştur. Bu grup hastalarda LVI söz konusu değildir.

Diğer grup tanılara sahip hastaların %91,2 'sinde tümör boyutu Tis-1-2 'dir. %8,8' inde tümör boyutu >5 cm ve T sınıflaması T3-4'tür. %56,3'ünde N0, %43,7'sinde N1-3'tür. Bu grupta hastaların %9'unda metastaz vardır. Hastalardaki patoloji sonuçlarına göre tümör grade 'i en fazla grade 2 bulunmuştur. Bu grup hastaların %40,4'ünde patoloji sonuçlarında LVI pozitif tespit edilmiştir.

Bu bulgularla patoloji sonuçlarında >5 cm tümör boyutuna en fazla oranda rastlanan hastalar ILC grubu hastalardır. N1 ila N3 nodal tutulumu en yüksek oranda sahip olan hastalar IMC tanılı hastalar olmuştur. En yüksek oranda metastaz saptanan hastalar diğer tanılara sahip hastalardır. Grade 3 oranı en fazla sonuçlanan ve LVI pozitifliği en yüksek olan grup ILC hastaları olmuştur (Tablo 13).

Tablo 13 Histolojik Tiplerin tümörün patolojik özellikleri ve TNM evrelemesine göre dağılımı

Patolojik Özellikler		Histolojik Tanı					
		IDC	ILC	IMC	DCIS	Diğer	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
T	≤5 cm Tis-1-2	634 (90,4)	68 (85,0)	42 (93,30)	71 (100,0)	154 (92,8)	969 (91,2)
	>5 cm T3-4	67 (9,6)	12 (15,0)	3 (6,7)	0 (0,0)	12 (7,2)	94 (8,8)
N	pN0	364 (51,9)	39 (48,8)	21 (46,7)	71 (100,0)	103 (62,0)	598 (56,3)
	pN1-3	337 (48,1)	41 (51,3)	24 (53,3)	0 (0,0)	63 (38,0)	465 (43,7)
M	0	652 (91,1)	74 (89,2)	41 (91,1)	71 (100,0)	159 (87,8)	997 (91,0)
	1	64 (8,9)	9 (10,8)	4 (8,9)	0 (0,0)	22 (12,2)	99 (9,0)
Grade	1	54 (11,5)	9 (18,0)	2 (5,4)	1 (11,1)	14 (23,3)	80 (12,8)
	2	217 (46,1)	31 (62,0)	29 (78,4)	5 (55,6)	24 (40,0)	306 (48,8)
	3	200 (42,5)	10 (20,0)	6 (16,2)	3 (33,3)	22 (36,7)	241 (38,4)
LVI	(-)	181 (52,6)	23 (52,3)	15 (53,6)	71 (100,0)	28 (59,6)	318 (59,6)
	(+)	163 (47,4)	21 (47,7)	13 (46,4)	0 (0,0)	19 (40,4)	216 (40,4)

IDC: Invaziv duktal karsinom, ILC: Invaziv lobüler karsinom, IMC: Invaziv mikst karsinom, DCIS: duktal karsinoma in situ, LVI: lenfovasküler invazyon

Evrelendirmeye göre histolojik alt tipler değerlendirildiğinde IDC, ILC, IMC tanılı ve diğer tanılara sahip hastalar en çok evre II olarak sınıflandırılmıştır. DCIS tanılı hastalar ise Evre 0

olarak sınıflandırılmıştır. Evre IV olan hasta oranı IDC hastalarında %8,9, ILC hastalarında %10,8, IMC hastalarında %8,9 ve diğer tanıları almış olan hastalarda %9,0 olarak bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 14 Histolojik tanıların evrelendirmeye göre dağılımı

TNM Evresi	Histolojik Tanılar					
	IDC	ILC	IMC	DCIS	Diğer	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	71 (100)	0 (0,0)	71 (6,5)
I	203 (28,4)	19 (22,9)	9 (20,0)	0 (0,0)	63 (34,8)	294 (26,8)
II	306 (42,7)	36 (43,4)	22 (48,9)	0 (0,0)	71 (39,2)	435 (39,7)
III	143 (20,0)	19 (22,9)	10 (22,2)	0 (0,0)	25 (13,8)	197 (18,0)
IV	64 (8,9)	9 (10,8)	4 (8,9)	0 (0,0)	22 (12,2)	99 (9,0)
Toplam	716 (100)	83 (100)	45 (100)	71 (100)	181 (100)	1096 (100)

IDC: Invaziv duktal karsinom, ILC: Invaziv lobüler karsinom, IMC: Invaziv mikst karsinom, DCIS:duktal karsinoma in situ

4.3. Cerrahi Tedaviye Göre Değerlendirme

Hastalara uygulanan cerrahi tipine bakıldığında IDC, ILC, IMC hastaları ve diğer tanıları olan hastaların tamamında en yüksek oranda modifiye radikal mastektomi (MRM) en az basit mastektomi ameliyatı olmuştur. Farklı olarak en fazla MKC uygulanan hasta grubu DCIS tanılı hastalardır.

4.4. Tedavi Durumlarına Göre Değerlendirme

En yüksek oranda radyoterapi alan hasta grubu IMC tanılı hastalardır. En az oranda RT alan hastalarsa DCIS tanılı hastalar olmuştur. Hormonoterapi en yüksek oranda alan hastalar IMC tanılı hastalardır. En düşük hormonoterapi alan grup DCIS tanılı hastalardır. Kemoterapi en yüksek oranda IDC ve ILC tanılı hastalara verilmiştir. Hedefe yönelik tedaviyi en yüksek oranda alan hasta grubu %19,7'lik oranla IDC tanılı hastalardır. %15,6 ile IMC tanılı hastalar ikinci sıklıktadır (Tablo 15).

Tablo 15 Tedavi durumları ve geçirilmiş cerrahi türlerine göre histolojik tiplerin dağılımı

	Histolojik Tanılar					
	IDC	ILC	IMC	DCIS	Diğer	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cerrahi Tedaviler						
Basit Mastektomi	39 (5,4)	2 (2,4)	4 (8,9)	17 (24,0)	9 (5,0)	71 (6,5)
MKC	308 (43,0)	20 (24,0)	13 (28,9)	54 (76,0)	77 (43,0)	472 (43,0)
MRM	369 (51,5)	61 (74,0)	28 (62,2)	0 (0,0)	95 (53,0)	553 (51,0)
Radyoterapi	483 (67,5)	55 (66,0)	32 (71,1)	39 (55,0)	105 (58,0)	714 (65,0)
Hormonoterapi	570 (79,6)	77 (93,0)	42 (93,3)	54 (76,0)	122 (67,0)	865 (79,0)
Kemoterapi	509 (71,1)	50 (60,0)	32 (71,1)	0 (0,0)	112 (62,0)	703 (64,0)
HYT	141 (19,7)	5 (6,0)	7 (15,6)	0 (0,0)	15 (8,3)	168 (15,0)

MKC: Meme koruyucu cerrahi, MRM: Modifiye radikal mastektomi, HYT: Hedefe yönelik tedavi, IDC: Invaziv duktal karsinom, ILC: Invaziv lobüler karsinom, IMC: Invaziv mikst karsinom, DCIS:duktal karsinoma in situ

4.5. Progresyon ve Mortalite Durumlarına Göre Değerlendirme

En yüksek oranda progresyon gelişen grup %10,8 progresyon oranı ile ILC tanılı hastalar olmuştur. En az progrese olan hasta grubu ise DCIS tanılı hastalar olup bu grupta progresyon gelişen hasta yoktur (Tablo 16).

Mortalite bulguları değerlendirildiğinde en yüksek mortalite %17,8 oranla IMC tanılı hastalarda gerçekleşmiştir. Sırasıyla bu grubu ILC, diğer ve IDC hastaları izlemiştir (Tablo 16).

Tablo 16 Progresyon ve mortalite durumlarına göre bulgular

Olay	Histolojik Tanılar					
	IDC	ILC	IMC	DCIS	Diğer	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Progresyon	33 (4,6)	9 (10,8)	2 (4,4)	0 (0,0)	16 (8,8)	60 (5,5)
Mortalite	84 (11,7)	12 (14,5)	8 (17,8)	0 (0,0)	23 (12,7)	127 (11,6)

IDC: Invaziv duktal karsinom, ILC: Invaziv lobüler karsinom, IMC: Invaziv mikst karsinom, DCIS:duktal karsinoma in situ

4.6. Prognostik Faktörlere Göre Mortalite Bulguları ve Sağkalım Analizlerinin Değerlendirilmesi

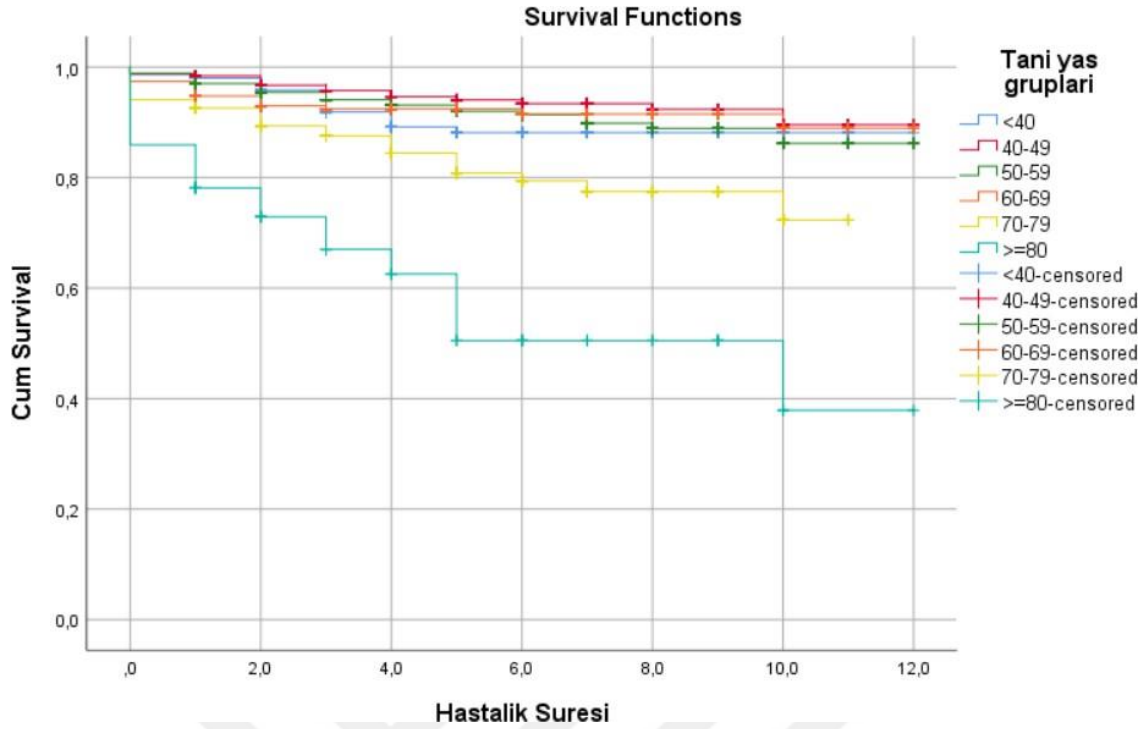
4.6.1. Tanı Yaş Gruplarına Göre Bulgular

40-49 yaş aralığındaki 249 hastadan 16 'sında mortalite gelişmiş olup sağkalım oranı %93,6 olmuştur ve bu yaş aralığı sağkalım oranı en yüksek yaş aralığı olmuştur. 80 yaş üzeri 64 hastadan 28'inde mortalite gerçekleşmiş olup en yüksek mortalite hızı (%43,8) bu yaş aralığında olmuştur. 40 yaş altı hastaların yaşam süresi ortalaması 10,9 yıldır (%95 GA 10,4-11,4; log rank p= 0,000) (Tablo 17).

Tablo 17 Tanı yaşlarına göre hastaların sağkalım durumları

Tanı Yaş Grupları	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
<40	150	15	10,907	0,266	10,385	11,429
40-59	249	16	11,29	0,171	10,954	11,626
50-59	268	24	11,019	0,19	10,646	11,393
60-69	230	19	11,063	0,206	10,660	11,467
70-79	135	25	9,131	0,335	8,474	9,787
≥80	64	28	6,948	0,684	5,607	8,290
Toplam	1096	127	10,699	0,108	10,487	10,911

Yaş gruplarına göre Kaplan-Meier grafikleri incelendiğinde 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranı en yüksek yaş grubu 40-49 yaş arasında olan hastalar olmuştur. 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları en düşük olan hasta grubu tanı yaşı 80 üzeri olan hastalar olmuştur (Şekil 4).



Log Rank p = 0,000

Şekil 4 Kaplan Meier Eğrisi: Yaş Grupları

4.6.2. Ki-67 Sonucu ile Değerlendirilen Moleküler Alt Tiplere Göre Bulgular

Ki-67 sonucu ile değerlendirilen Luminal A tipi meme kanserli 393 hastadan 45 'inde mortalite gerçekleşmiş olup 10 yıllık sağkalım oranı %88,5 dir. Luminal B de bu oran %88,7 bulunmuştur. HER2 reseptörü (+) hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %84,5; üçlü (triple) negatif hastalarda %80,6 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla %88,7 ile en yüksek sağkalım oranı Luminal B alt tipinde %80,6 ile en düşük sağkalım oranı triple negatif tiptedir (Tablo 18).

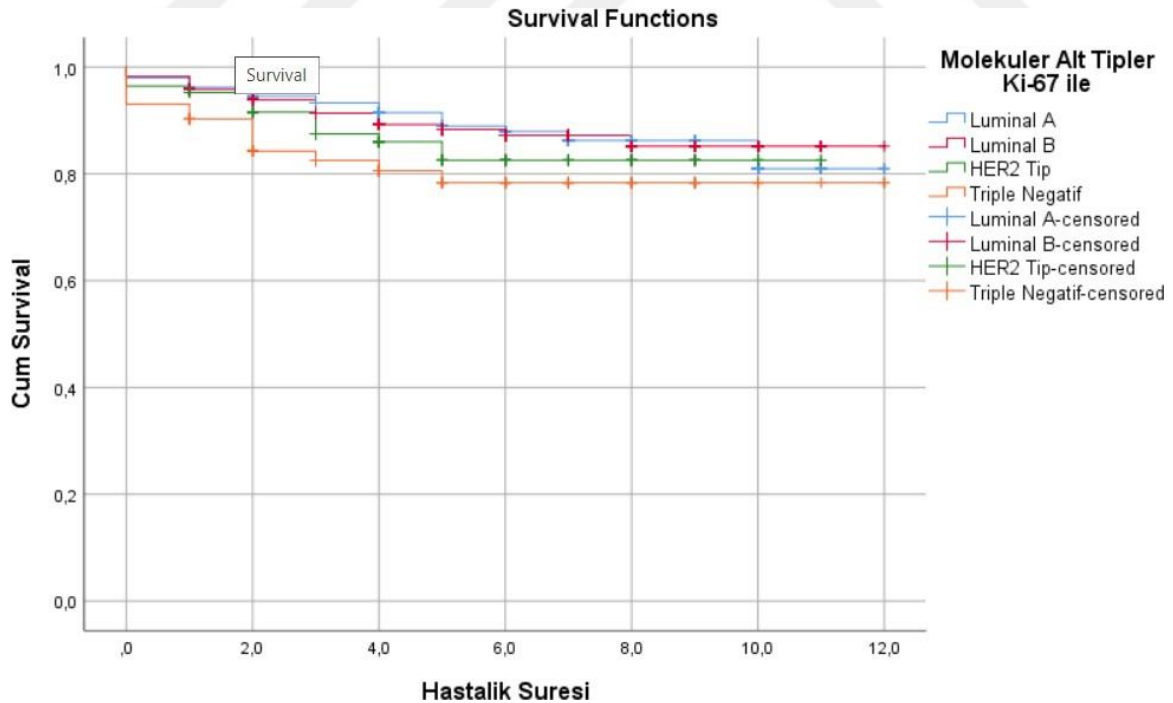
HER2 (+) hasta grubunun yaşam süresi ortalaması 9,5 yıl olarak bulunmuştur (%95 GA 8,8-10,3; log rank p= 0,147). Alt gruplar içinde en uzun yaşam süresi Luminal B tipinde olup 10,7 yıldır (%95 GA 10,3-11,1; log rank p= 0,147).

Tablo 18 Ki-67 sonucu ile değerlendirilen moleküler alt tiplere göre bulgular

Moleküler Alt Tipler Ki-67 ile	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Luminal A	393	45	10,711	0,179	10,360	11,061
Luminal B	337	38	10,720	0,195	10,339	11,102
HER2 Tip	84	13	9,520	0,378	8,780	10,26
Triple Negatif	72	14	9,791	0,528	8,756	10,826
Toplam	886	110	10,587	0,125	10,342	10,833

5 ve 10 yıllık sağkalım analizleri değerlendirildiğinde Luminal A alt tipinin sağkalım oranı en yüksek; triple negatif tipin sağkalım oranları en düşük olarak bulunmuştur (Şekil 5).

Ortalama yaşam süresi olarak 10,7 yıl ile Luminal A tip en uzun yaşam süresi olan alt tiptir (%95 GA 10,4-11,1; log rank p= 0,126). 9,5 yıl ile HER2 (+) grup en kısa yaşam süresine sahip grup olarak bulunmuştur (%95 GA 8,8-10,3; log rank p= 0,126) (Tablo 18).



Log Rank p= 0,147

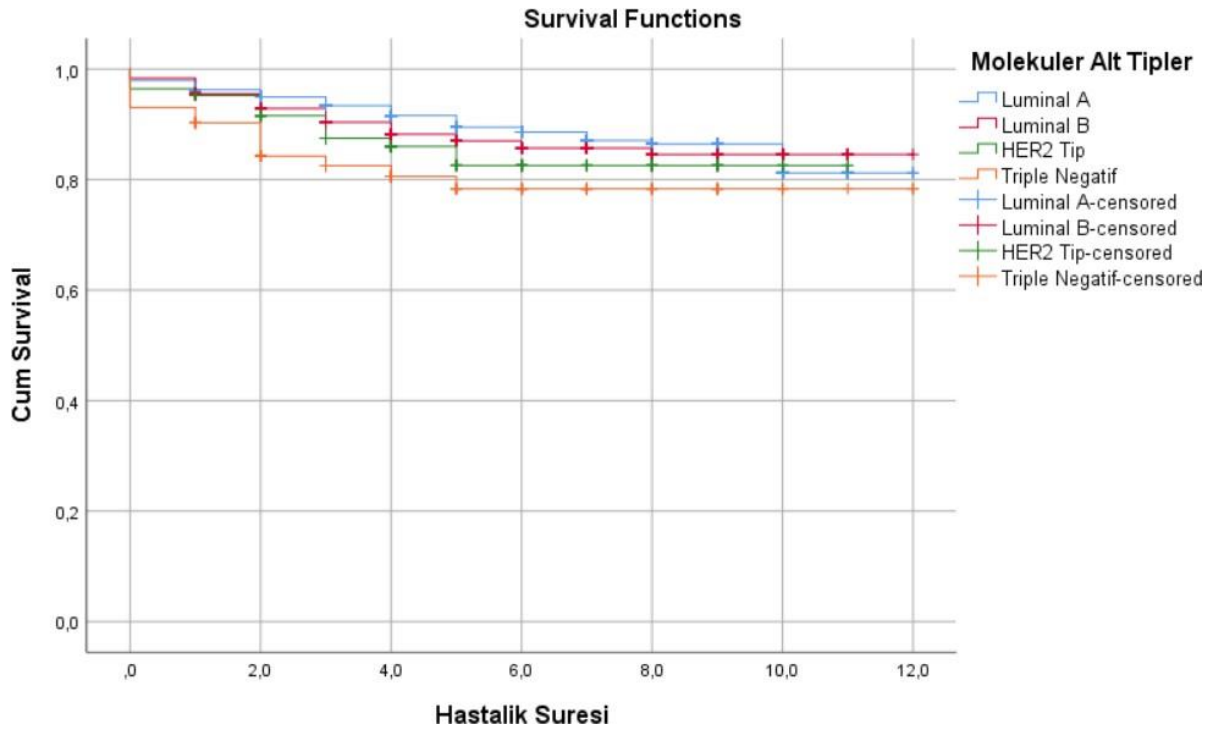
Şekil 5 Kaplan-Meier Eğrisi: Ki-67 ile moleküler alt tipler

4.6.3. Ki-67 Sonucu Olmadan Değerlendirilen Moleküler Alt Tiplere Göre Bulgular

Ki-67 sonucu dikkate alınmaksızın değerlendirilen moleküler alt gruplardan Luminal A tipinde 484 hastanın 52'sinde mortalite gerçekleşmiş olup %89,3 ile en yüksek sağkalım bu grupta görülmüştür. Üçlü negatif 72 hastadan 14'ünde mortalite gözlenmiş olup %80,6 ile en düşük sağkalım oranı bu alt tiptedir (Tablo 19).

Tablo 19 Ki-67 sonucu olmadan değerlendirilen moleküler alt tiplere göre bulgular

Moleküler Alt Tipler Ki-67 Hariç	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Luminal A	484	52	10,746	0,162	10,428	11,064
Luminal B	246	31	10,621	0,231	10,169	11,072
HER2 Tip	84	13	9,520	0,378	8,780	10,260
Triple Negatif	72	14	9,791	0,528	8,756	10,826
Toplam	886	110	10,587	0,125	10,342	10,833



Log Rank p =0,126

Şekil 6 Kaplan-Meier Eğrisi: Moleküler Alt Tipler

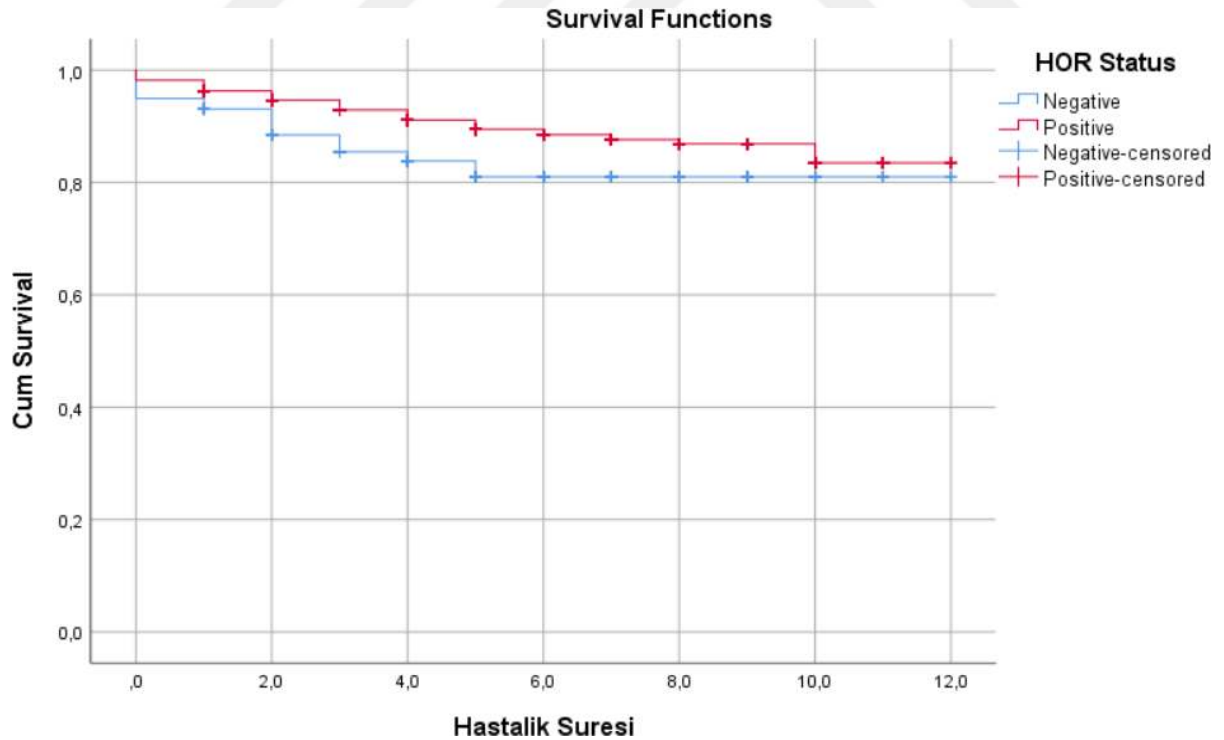
Ki-67 sonucu dikkate alınmaksızın değerlendirilen moleküler alt gruplardan 5 ve 10 yıllık sağkalım oranı en yüksek olan Luminal A tip, en düşük olan üçlü negatif tiptir (Şekil 6).

4.6.4. Hormon Reseptör Durumuna Göre Bulgular

HR pozitif olan 782 hastanın 83'ünde mortalite gerçekleşmiş ve sağkalım oranı %89,4 olmuştur. HR negatif olan 159 hastanın 27'sinde mortalite gözlenmiş ve sağkalım oranı %83,0 olarak tespit edilmiştir. HR pozitif olan hastalar HR negatif hastalara göre daha uzun yaşam süresine sahip bulunmuştur (%95 GA 10,5-11,0; log rank $p=0,021$) (Tablo 20).

Tablo 20 Hormon reseptör (HR) durumuna göre bulgular

HR Durumu	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
Negatif	159	27	10,129	0,328	9,487	10,771
Pozitif	782	83	10,795	0,124	10,552	11,038
Toplam	941	110	10,678	0,118	10,447	10,908



Log Rank $p=0,021$

Şekil 7 Kaplan-Meier Eğrisi: Hormon reseptörü

Beş yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranlarının her ikisinde de HR pozitif hastaların sağkalım oranları negatif olan hastalara göre yüksek bulunmuştur (Şekil 7).

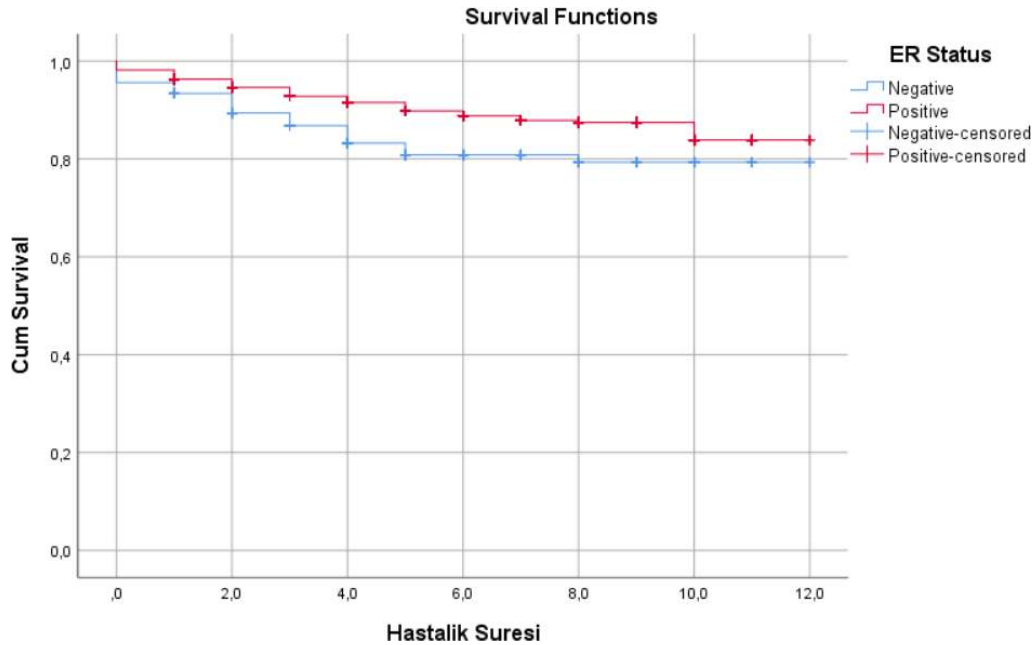
4.6.5. Östrojen Reseptörü (ER) Durumuna Göre Bulgular

ER pozitif olan 758 hastanın 78'inde mortalite gözlenmiş olup 10 yıllık sağkalım oranı %89,7 ve ER negatif olan 182 hastanın 32'sinde mortalite gözlenmiş ve 10 yıllık sağkalım oranı %82,4 olarak hesaplanmıştır. ER pozitif hastaların ortalama yaşam süreleri ER negatif hastalardan daha uzun olmuştur. (%95 GA 10,5-11,0; log rank p= 0,008) (Tablo 21).

Tablo 21 Östrojen Reseptörü (ER) Durumuna Göre Bulgular

ER Durumu	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Negatif	182	32	10,082	0,307	9,481	10,683
Pozitif	758	78	10,825	0,125	10,579	11,070
Toplam	940	110	10,676	0,118	10,445	10,907

Sağkalım analizlerine bakıldığında ER pozitif hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları ER negatiflere göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 8).



Log Rank p= 0,008

Şekil 8 Kaplan-Meier Eğrisi: Östrojen reseptörü

4.6.6. Hedefe Yönelik Tedavi Alma Durumuna Göre Bulgular

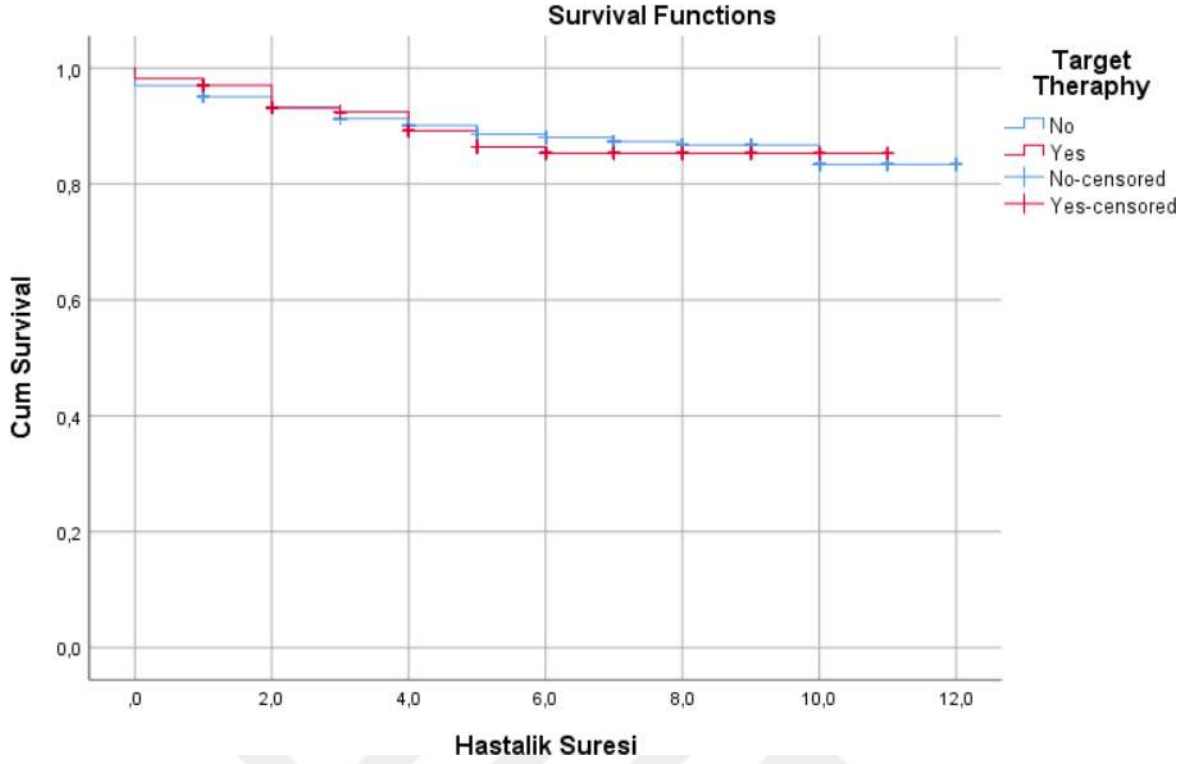
Çalışmaya dahil edilen 1.096 hastadan hedefe yönelik tedavi alan 168 hasta vardır ve bu hastalardan 20 ‘sinde mortalite gerçekleşmiştir. Sağkalım oranı %88,1 olmuştur. Hedefe yönelik tedavi almayan 928 hastanın 107’sinde mortalite gerçekleşmiştir. On yıllık sağkalım oranı bu grupta %88,5 olarak bulunmuştur.

Ortalama yaşam süreleri değerlendirildiğinde hedefe yönelik tedavi almayan hastalarda tahmini yaşam süresi 10,7 yıl bulunmuştur (%95 GA 10,4-10,9; log rank p= 0,796). Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda tahmini yaşam süresi 9,8 yıl olmuştur. (%95 GA 9,3-10,3; log rank p= 0,796) (Tablo 22)

Tablo 22 Hedefe Yönelik Tedavi Alma Durumuna Göre Bulgular

Hedefe Yönelik Tedavi	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Hayır	928	107	10,708	0,117	10,479	10,937
Evet	168	20	9,829	0,244	9,350	10,308
Toplam	1096	127	10,699	0,108	10,487	10,911

Hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları hedefe yönelik tedavi almayan grupta daha yüksek olarak bulunmuştur (Şekil 9).



Log Rank $p=0,796$

Şekil 9 Kaplan-Meier Eğrisi: Hedefe Yönelik Tedaviler

4.6.7. Kemoterapi Alma Durumuna Göre Bulgular

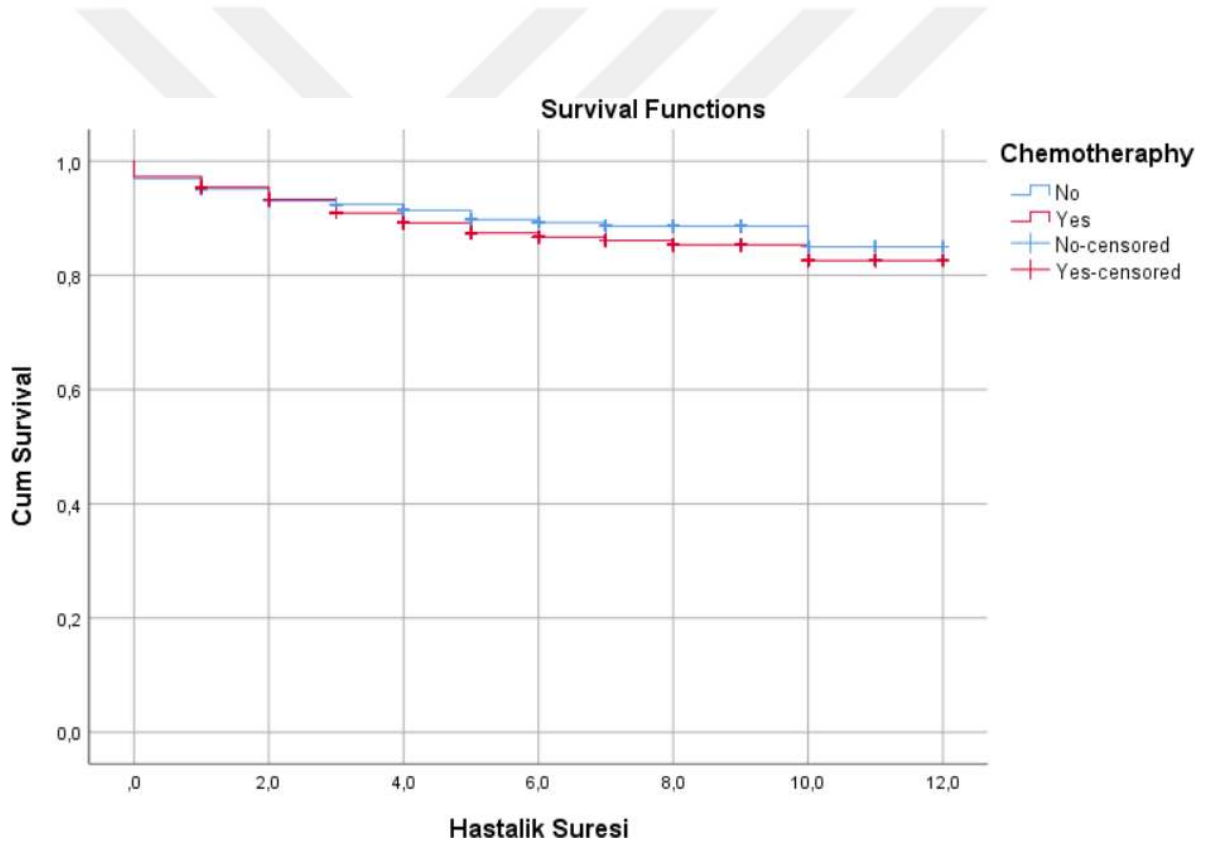
Çalışmaya dahil edilen hastalardan kemoterapi alan 703 hastanın 87'sinde mortalite gözlenmiştir ve bu grupta sağ kalım oranı %87,6 'dır.

Kemoterapi alan hastaların ortalama yaşam süreleri 10,6 yıl (%95 GA 10,3-10,8; log rank $p=0,318$); KT almayan hastaların ortalama yaşam süreleri 10,8 yıldır (%95 GA 10,4-11,1; log rank $p=0,318$) (Tablo 23).

Tablo 23 Kemoterapi alma durumuna göre bulgular

Kemoterapi	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Hayır	393	40	10,839	0,174	10,499	11,180
Evet	703	87	10,622	0,138	10,352	10,892
Toplam	1096	127	10,699	0,108	10,487	10,911

Hastalar 5 ve 10 yıllık sağkalım analizleriyle değerlendirildiğinde kemoterapi almayan hastaların sağkalım oranları alan hastalara göre yüksek bulunmuştur (Şekil 10).



Log Rank p= 0,318

Şekil 10 Kaplan-Meier Eğrisi: Kemoterapi

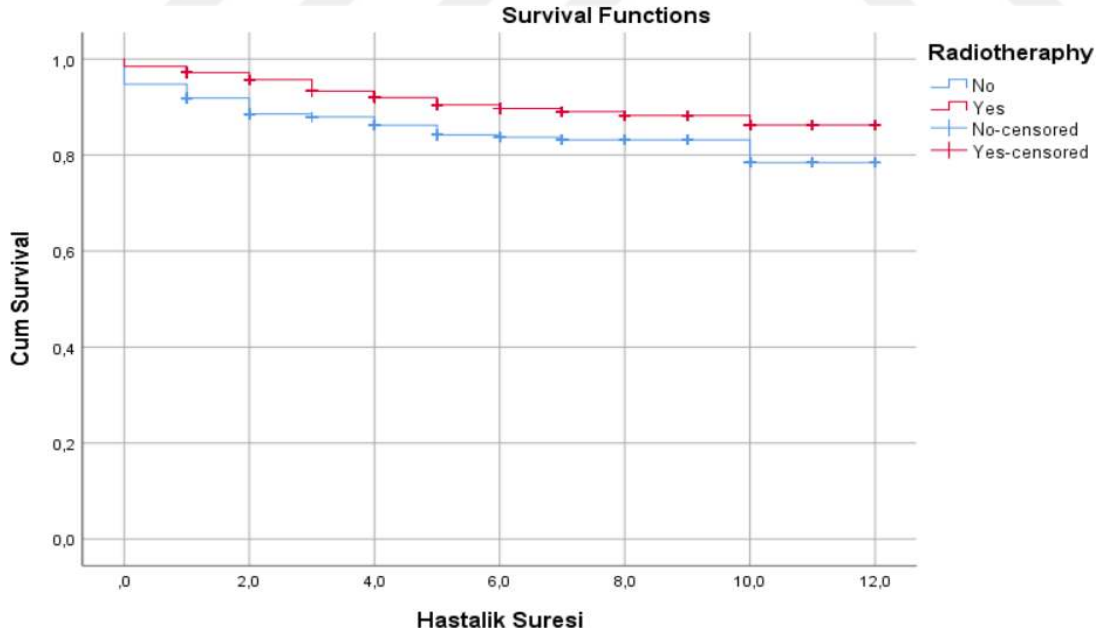
4.6.8. Radyoterapi Alma Durumuna Göre Bulgular

Hastaların 714 ü radyoterapi almış olup bu hastaların 67'sinde mortalite gerçekleşmiştir. %90,6 sağkalım oranı ile radyoterapi uygulanan hastalar almayanlara göre daha yüksek sağkalım oranlarına sahiptir.

Radyoterapi alan hastaların ortalama yaşam süreleri 10,9 yıl (%95 GA 10,7-11,2; log rank p= 0,002) ve radyoterapi uygulanmamış hastaların ortalama yaşam süresi 10,2 yıldır (%95 GA 9,8-10,6; log rank p= 0,002) (Tablo 24).

Tablo 24 Radyoterapi Alma Durumuna Göre Bulgular

Radyoterapi	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Hayır	382	60	10,237	0,208	9,829	10,645
Evet	714	67	10,949	0,122	10,710	11,187
Toplam	1096	127	10,699	0,108	10,487	10,911



Log Rank p= 0,002

Şekil 11 Kaplan-Meier Eğrisi: Radyoterapi

Hataların 5 ve 10 yıllık sağkalım analizlerine bakıldığında RT alan hastaların sağkalım oranları almayanlara göre yüksek bulunmuştur (Şekil 11).

4.6.9. Cerrahi Tipine Göre Bulgular

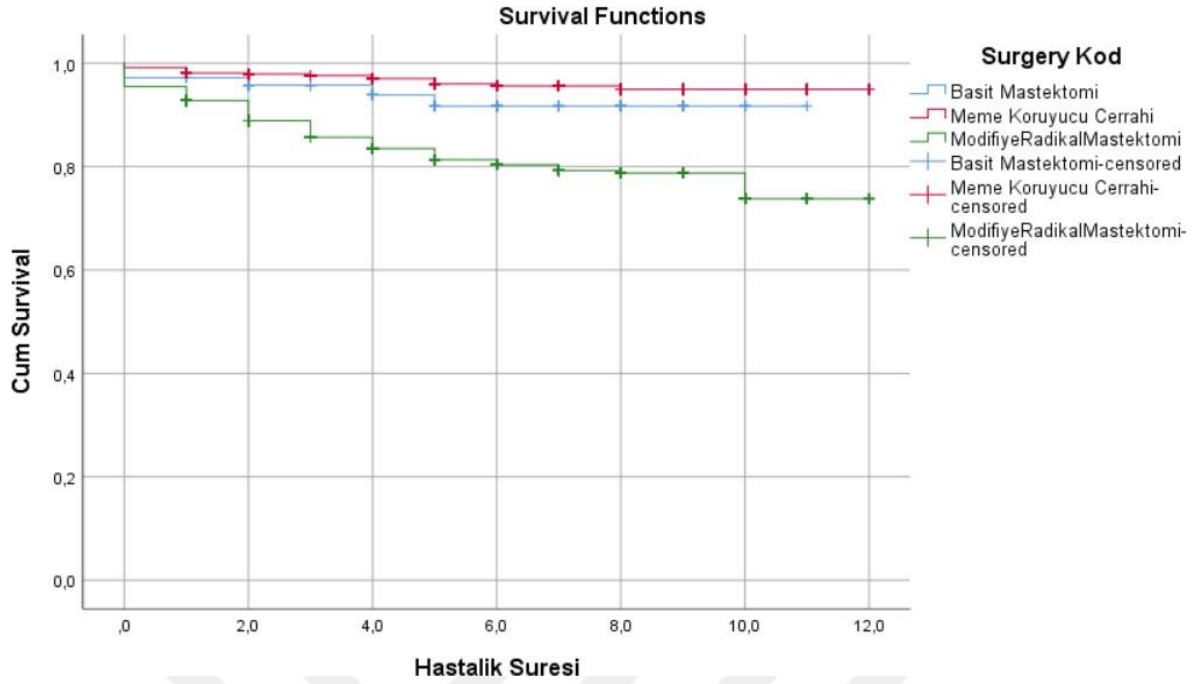
Çalışmaya dahil edilen 1.096 hastanın 553'ünde MRM, 472'sinde MKC ve 71'inde basit mastektomi uygulanmıştır. 472 hastadan 18'inde mortalite gerçekleşmiş olan MKC grubu en yüksek sağkalım oranına sahip olarak bulunmuştur. 553 hastadan 104'ünde mortalite gerçekleşen MRM grubu 10 yıllık sağkalım oranı %81,2 ile en düşük değere sahiptir.

Ortalama yaşam süresi MKC grubunda en uzun olmuştur (%95 GA 11,4-11,7; log rank p= 0,000) (Tablo 25).

Tablo 25 Cerrahi tipine göre bulgular

Cerrahi Tipi	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Basit Mastektomi	71	5	10,300	0,303	9,707	10,893
Meme Koruyucu Cerrahi	472	18	11,567	0,100	11,371	11,763
Modifiye Radikal Mastektomi	553	104	9,922	0,182	9,565	10,279
Toplam	1096	127	10,699	0,108	10,487	10,911

Sağkalım analizleri gözden geçirildiğinde üç grup arasında sağkalım oranları sırasıyla en fazla olan MKC geçiren hastalardır, basit mastektomi olanlar ikinci sıradadır ve en düşük sağkalım oranları MRM olan hastalarda görülmüştür (Şekil 12).



Log Rank p= 0,000

Şekil 12 Kaplan-Meier Eğrisi: Cerrahi Tipi

4.6.10. Tanıda Menopoz Durumuna Göre Bulgular

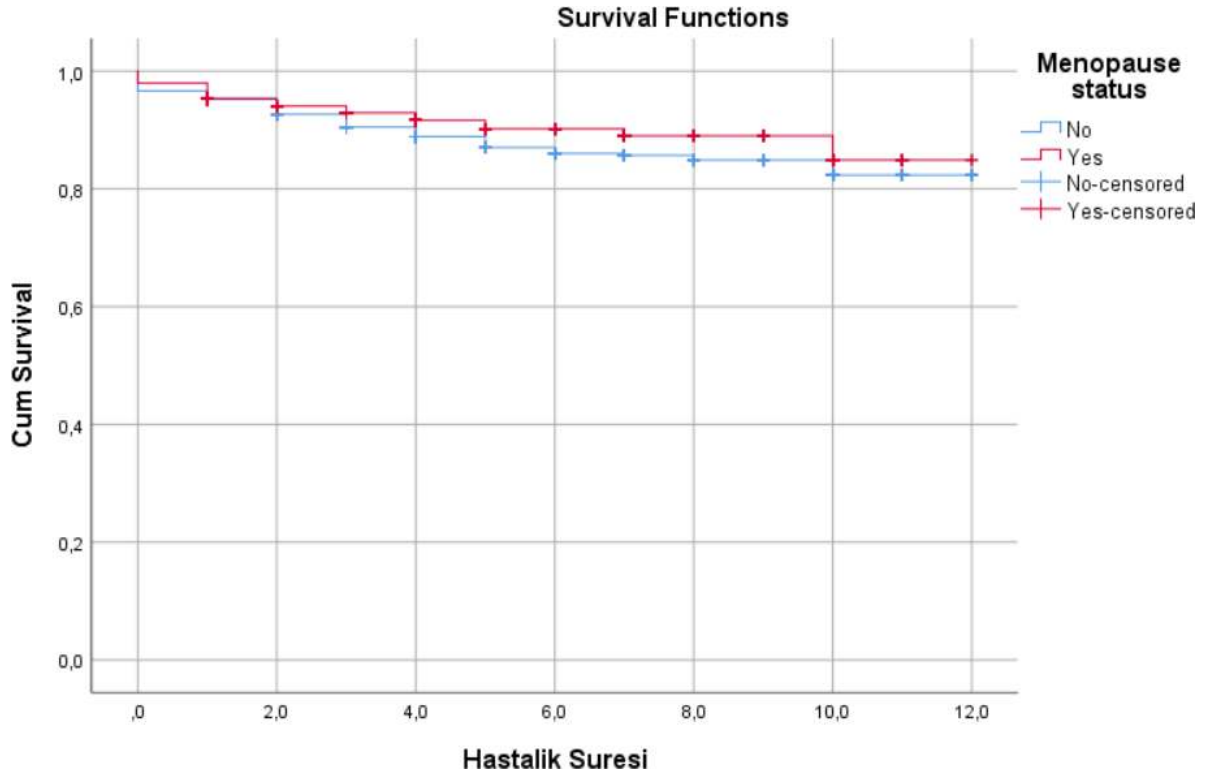
1096 hastadan tanıda menopozda olan 442 hasta vardır ve bu hastaların 42'sinde mortalite gerçekleşmiştir. %90,5 sağkalım oranıyla tanıda menopozda olan hastaların sağ kalımları tanıda menopozda olmayanlara göre yüksektir.

Ortalama yaşam süresi tanıda menopozda olan hasta grubunda daha yüksektir (%95 GA 10,5-11,2; log rank p= 0,141). Tanıda menopozda olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 10,8 yıldır (%95 GA 10,2-10,8; log rank p= 0,141) (Tablo 26).

Tablo 26 Tanıda menopoz durumuna göre bulgular

Menopoz Durumu	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Hayır	654	85	10,573	0,144	10,291	10,855
Evet	442	42	10,890	0,163	10,570	11,211
Toplam	1096	127	10,699	0,108	10,487	10,911

Sağkalım eğrileri incelendiğinde tanıda menopozda olmayan hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir (Şekil 13).



Log Rank $p=0,141$

Şekil 13 Kaplan-Meier Eğrisi: Tanıda menopoz durumu

4.6.11. Hormonoterapi Alma Durumuna Göre Bulgular

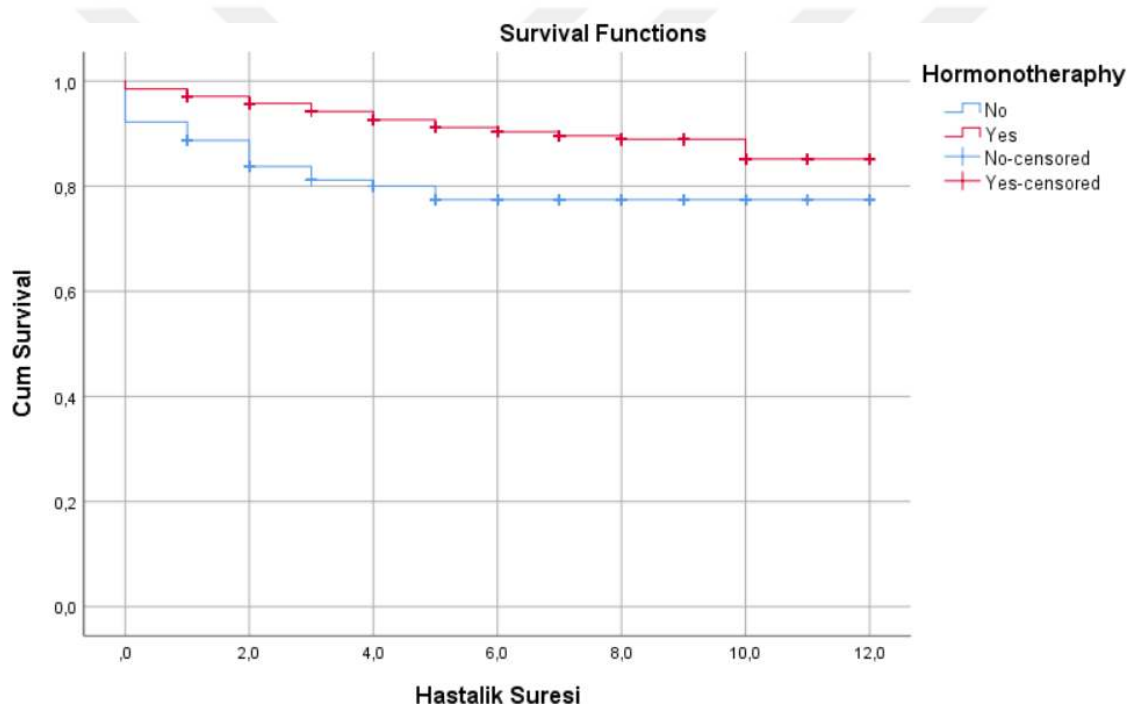
Hormonoterapi almayan 231 hastanın 48'inde mortalite gerçekleşmiştir ve bu grup %79 10 yıllık sağkalım oranına sahipken hormonoterapi almış olan 865 hastanın 79'unda mortalite gözlenmiştir ve bu grubun sağkalım oranı %90,9 olarak bulunmuştur.

Hastalardan hormonoterapi alanların ortalama yaşam süresi almayanlara göre daha uzundur. (Tablo 27).

Tablo 27 Hormonoterapi alma durumuna göre bulgular

Hormonoterapi	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Hayır	231	48	9,679	0,298	9,095	10,263
Evet	865	79	10,976	0,109	10,762	11,190
Toplam	1096	127	10,699	0,108	10,487	10,911

Sağkalım analizlerine göre hormonoterapi alan hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları almayanlara göre yüksek olarak bulunmuştur. (Şekil 14).



Log Rank $p=0,000$

Şekil 14 Kaplan-Meier Eğrisi: Hormonoterapi

4.6.12. Lenfovasküler İnvazyona Göre

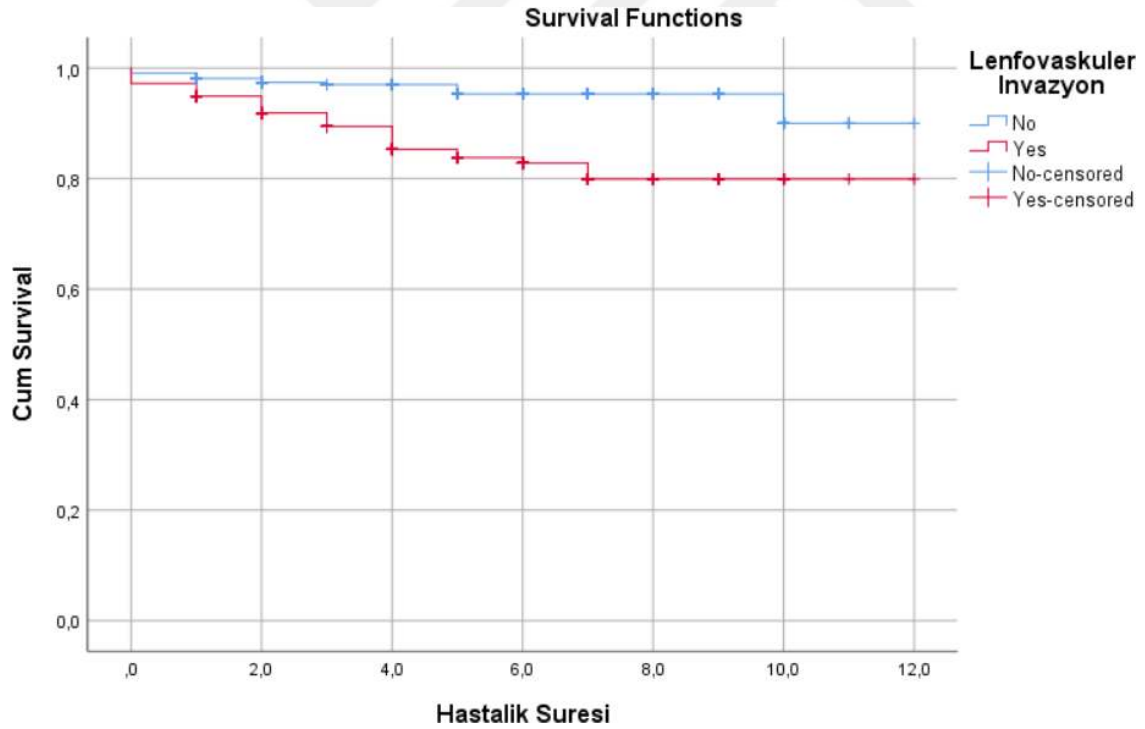
LVI olan 216 hastanın 32'sinde mortalite gözlenmiş olup %85,2 sağkalım oranı hesaplanmıştır. LVI negatif 318 hastanın 13'ünde mortalite gerçekleşmiştir ve sağkalım %95,9 olarak sonuçlanmıştır.

Ortalama yaşam süreleri LVI pozitif olan grupta 10,2 yıl, (%95 GA 9,7-10,8; log rank p= 0,000) iken LVI negatif grupta 11,4 yıldır (%95 GA 11,1-11,7; log rank p= 0,000). (Tablo 28)

Tablo 28 Lenfovasküler İnvazyon Durumuna Göre Bulgular

Lenfovasküler İnvazyon	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Hayır	318	13	11,453	0,161	11,138	11,768
Evet	216	32	10,250	0,283	9,695	10,805
Toplam	534	45	10,975	0,150	10,681	11,269

Hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları lenfovasküler invazyon olan grupta olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 15).



Log Rank p= 0,000

Şekil 15 Kaplan-Meier Eğrisi: Lenfovasküler invazyon

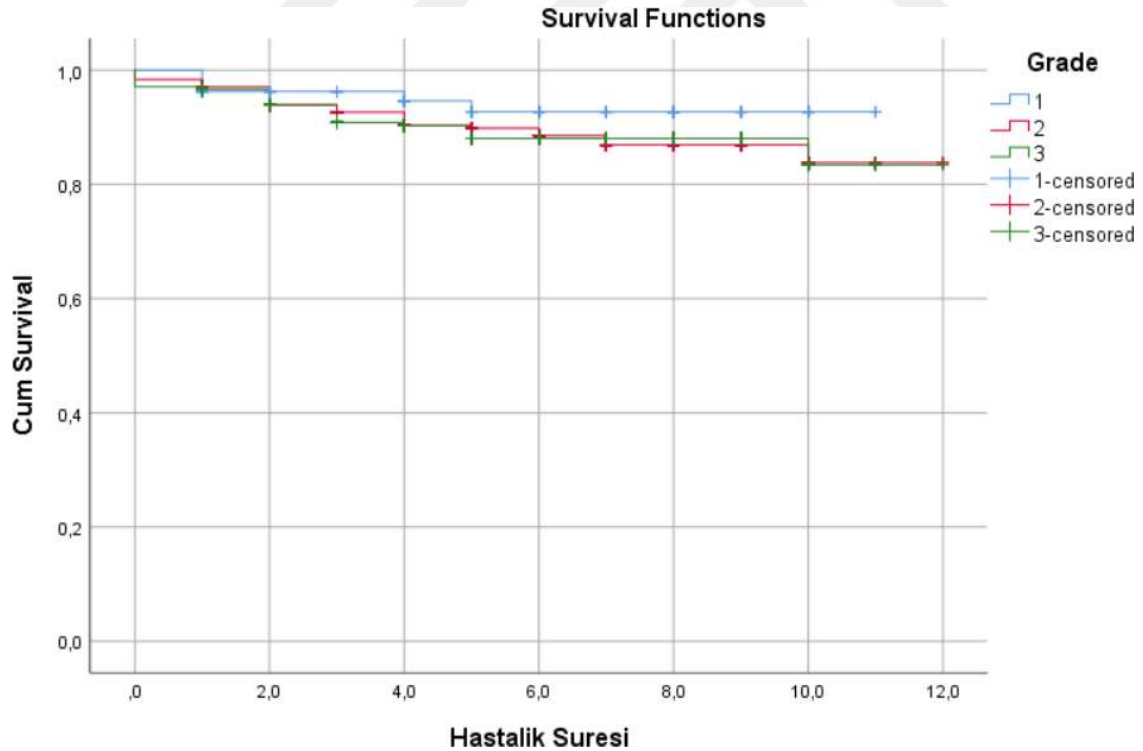
4.6.13. Tümör Grade 'ine Göre Bulgular

Patoloji verilerine göre 10 yıllık sağkalım oranları grade 1'de %93,8, grade 2'de %89,5 ve grade 3'te %89,6 olarak bulunmuştur.

Grade 2 hastaların tahmini yaşam süresi 10,8 yıl (%95 GA 10,4-11,2), grade 3 hastaların 10,7 yıl (%95 GA 10,6-11,1) ve grade 1 hastaların 10,4 yıldır (%95 GA 9,9-10,9; log rank p= 0,456) (Tablo 29)

Tablo 29 Tümör grade'lerine göre bulgular

Grade	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
1	80	5	10,395	0,262	9,883	10,908
2	306	32	10,789	0,202	10,393	11,186
3	241	25	10,759	0,237	10,294	11,223
Toplam	627	62	10,851	0,139	10,579	11,123



Log Rank p= 0,456

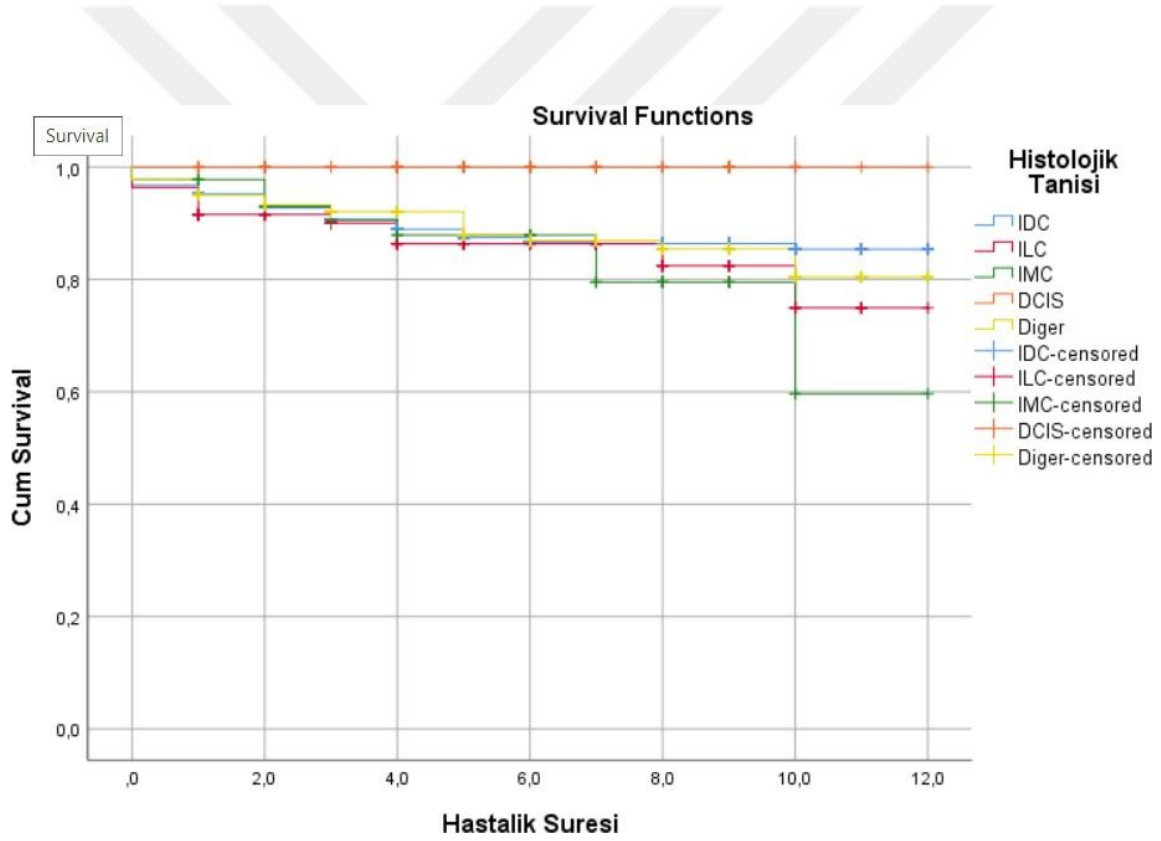
Şekil 16 Kaplan-Meier Eğrisi: Tümör dereceleri

Sağkalım analizinde grade 1 tümör grubu sağkalım oranı en yüksek grup olmuştur (Şekil 16).

4.6.14. Primer Tümörün Histolojik Tipine Göre Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 1096 hastadan sağkalım oranı en yüksek olan %100 sağkalım oranıyla DCIS tanısı olanlardır. %88,3 oranla IDC hastalar bu grubu izlemiştir. Diğer histolojik tiplerin sağkalım oranları %87,3, ILC hastalarının %85,5 ve IMC hastalarının %82,2 olarak bulunmuştur.

DCIS tanılı hastalar en yüksek; ILC ve IMC hastaları en düşük sağkalım oranına sahiptir (log rank $p=0,028$) (Şekil)

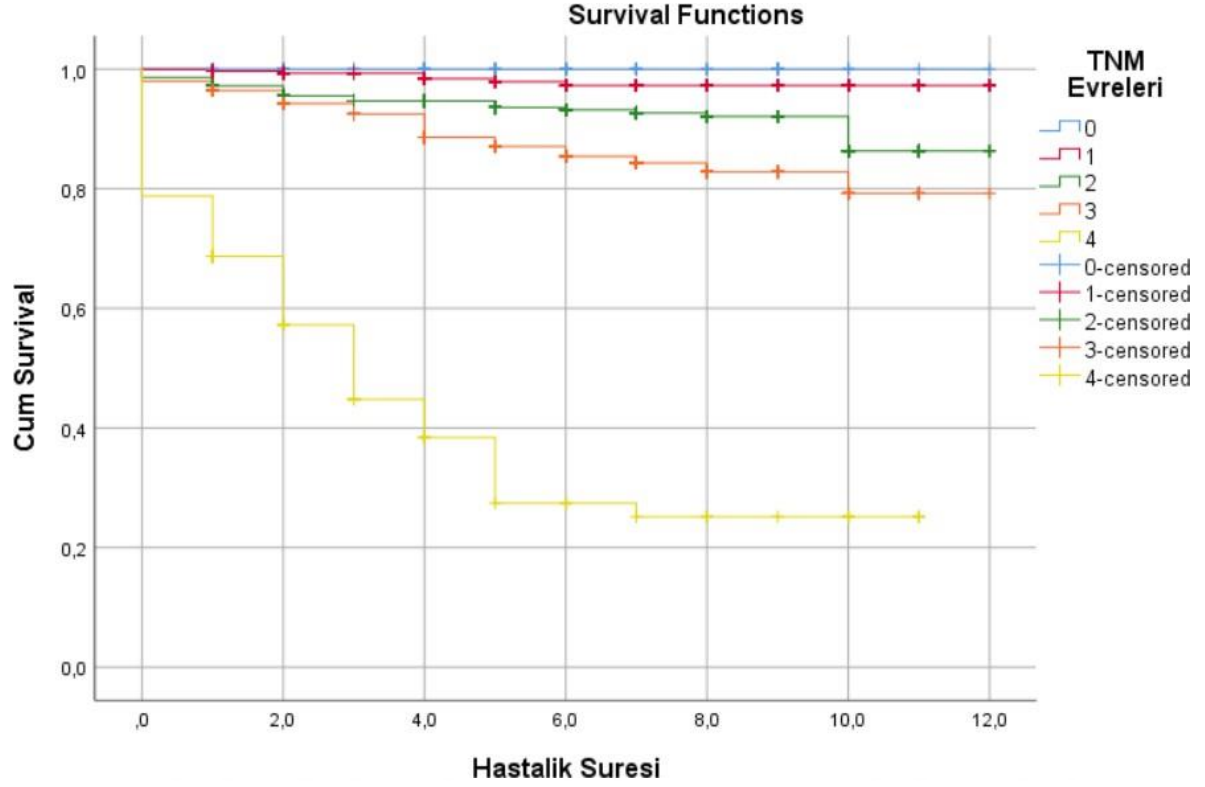


Log Rank $p=0,028$

Şekil 17 Kaplan-Meier Eğrisi: Primer tümörün histolojik tipi

4.6.15. Evrelemeye Göre Bulgular

Evre 0 hastaların sağkalım oranları %100, evre 1 hastaların %98, evre 2 hastaların %92,6, evre 3 hastaların %86,3 ve evre 4 hastaların %37,4'tür (log rank p= 0,000).



Log Rank p= 0,000

Şekil 18 Kaplan-Meier Eğrisi: Tümör Evreleri

Evrelere göre 5 ve 10 yıllık sağkalım analizlerinde Evre 0 hastaların sağkalım oranları en yüksek, evre 4 hastalarının en düşük sonuçlanmıştır (Şekil 18).

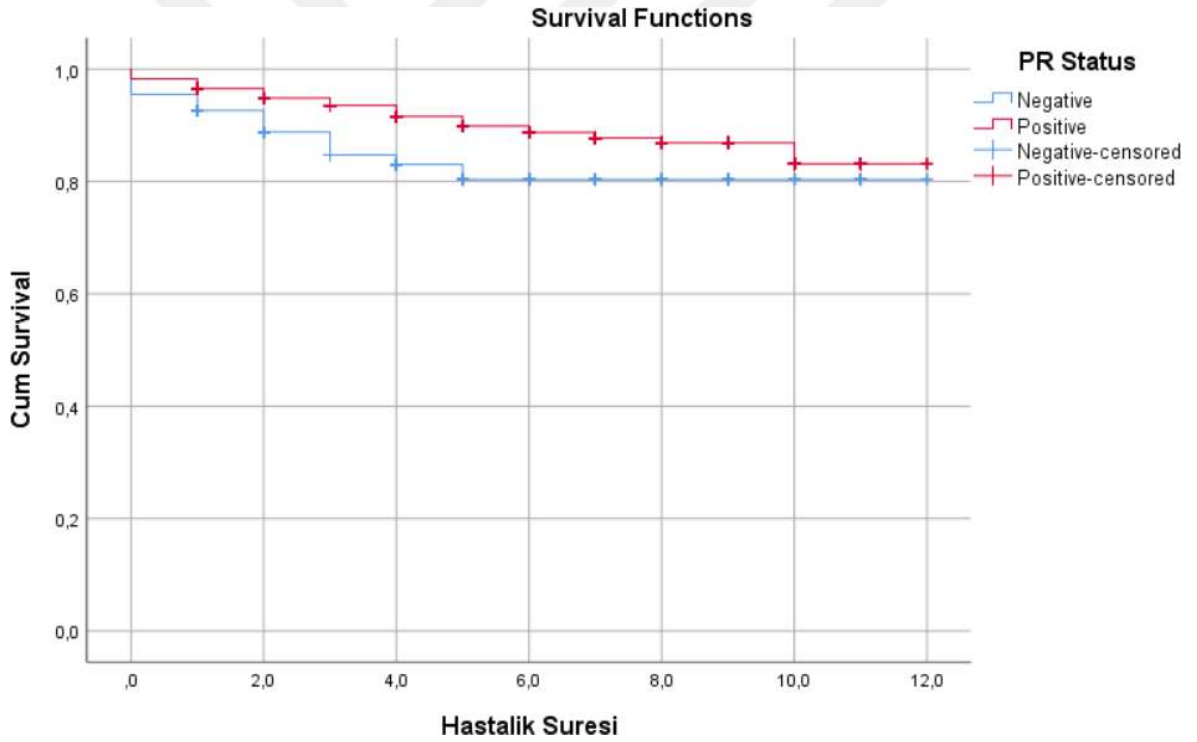
4.6.16. Progesteron Reseptörü Durumuna Göre Bulgular

Hastalardan PR pozitif olan 638 kişi olup 68'inde mortalite gerçekleşmiştir, sağkalım oranı %89,3 olmuştur. PR negatif olan 245 hastanın 42 sinde mortalite gerçekleşirken sağkalım oranı %82,9 olmuştur.

PR pozitif hastaların ortalama yaşam süresi (%95 GA 10,5-11,0; log rank p= 0,004); PR negatif hastaların ortalama yaşam süresinden daha uzun olarak tespit edilmiştir (%95 GA 9,5-10,6; log rank p= 0,004) (Tablo 30).

Tablo 30 Progesteron reseptör durumuna göre bulgular

PR Durumu	Toplam Sayı	Olay Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Negatif	245	42	10,073	0,270	9,545	10,601
Pozitif	638	68	10,811	0,135	10,547	11,076
Toplam	883	110	10,598	0,124	10,355	10,842



Log Rank p= 0,004

Şekil 19 Kaplan-Meier Eğrisi: Progesteron reseptörü

5 ve 10 yıllık sağkalım analizleri incelendiğinde PR pozitif hastaların sağkalım oranlarının negatif hastalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 19).

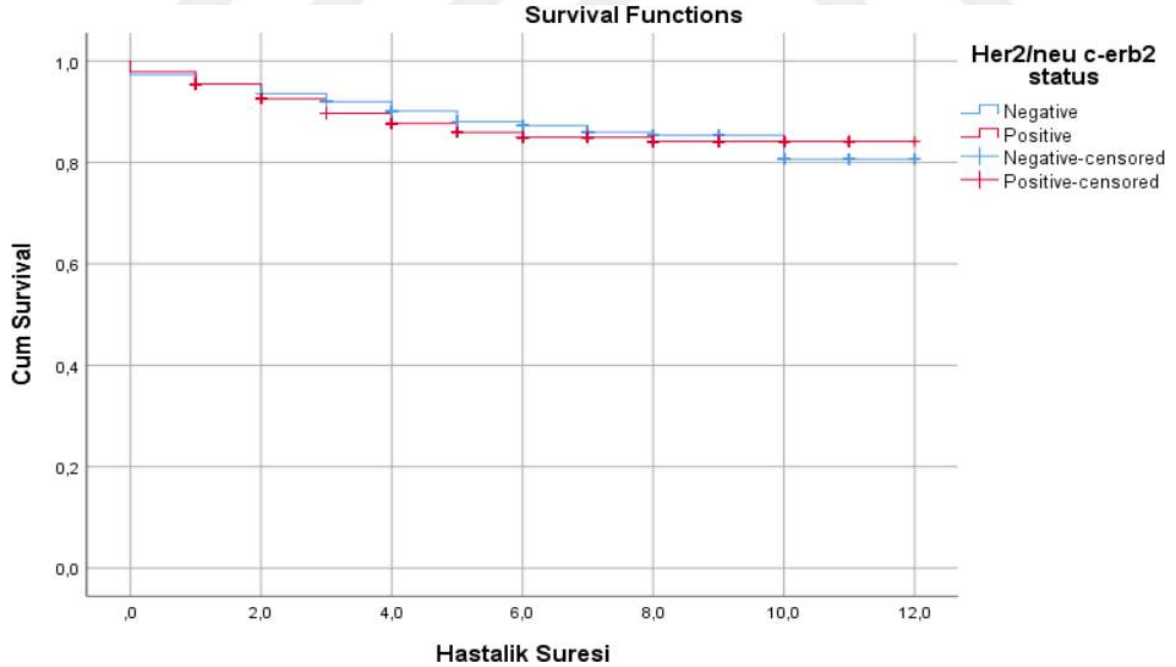
4.6.17. HER2/neu Protein Ekspresyonuna Göre Bulgular

Hastaların 556 sınıf patoloji sonuçlarında HER2/neu negatiftir, 66 hastada mortalite gerçekleşmiş ve sağkalım oranları %88,1 dir. HER2/neu pozitif olan 332 hastanın 44'ünde mortalite gerçekleşmiştir ve sağkalım oranı %86,7 olarak bulunmuştur.

HER2/neu pozitif olan hastaların ortalama yaşam süresi 10,5 yıldır (%95 GA 10,1-10,9; log rank p= 0,677). HER2/neu negatif olan hastaların ortalama yaşam süresi 10,6 yıldır (%95 GA 10,3-10,9; log rank p= 0,677) (Tablo 31).

Tablo 31 HER2/neu protein ekspresyonuna göre bulgular

HER2/neu c-erb2 Durumu	Toplam Sayı	Vaka Sayısı	Sağkalım Değerleri			
			Tahmin	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Negatif	556	66	10,619	0,158	10,310	10,929
Pozitif	332	44	10,558	0,202	10,163	10,953
Toplam	888	110	10,591	0,125	10,346	10,836



Log rank p= 0,677

Şekil 20 Kaplan-Meier Eğrisi: HER2/neu protein ekspresyonu

Sağkalım analizlerine göre 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları HER2/neu pozitif olan grupta negatif olanlara göre daha düşük olarak sonuçlanmıştır (Şekil 20).



5. TARTIŞMA

Meme kanseri, 2020'de 2,3 milyon yeni vaka ile dünya çapında kadınlarda en sık teşhis edilen kanserdir. En yaygın olmasının yanı sıra meme kanseri dünya çapında kadınlarda kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. 2020'de meme kanseri ölüm-insidans oranı (MIR), 5 yıllık sağkalım oranlarının temsili bir göstergesi olarak küresel olarak 0.30'dur (104). Meme kanserinin klinik boyutu dikkate alındığında, gelişmiş sağlık hizmeti verilen yerlerde (Hong-Kong, Singapur, Türkiye) 5 yıllık sağkalım lokalize kanser için %89,6 ve bölgesel kanser için %75,4 olarak belirtilmiştir. Daha az gelişmiş ülkelerde (Kosta Rika, Hindistan, Filipinler, Suudi Arabistan, Tayland) lokalize ve bölgesel meme kanseri için sağkalım oranları sırasıyla %76,3 ve %47,4'tür (105).

Gerek toplumda çok sık oranda ve çok erken yaşlardan itibaren karşılaşılmalarıyla gerekse mortalite oranının yüksekliği ile meme kanseri gün geçtikçe önemli hale gelmiştir. Tüm bu yönleriyle önemli bir halk sağlığı problemi olan meme kanserinin prognostik ve prediktif faktörlerinin incelenmesi mortalite ile ilişkili faktörlerin aydınlatılması önemlidir.

Yapılan çalışmalara göre meme kanserli hastaların yaklaşık %80'i >50 yaş bireylerdir, aynı zamanda %40'tan fazlası 65 yaşın üzerindeki kişilerdir (104).

Histolojik tanılarına göre hastaların %65,3'ü IDC tanısı almış olup ilk sırada yer almıştır. Hastaların %7,6'sı ILC tanısı almıştır. Yirmi beş yıllık vaka serisinin izlendiği bir başka mortalite çalışmasında da en sık görülen histolojik alt tip IDC ve ikinci en sık histolojik tip ILC olmuştur (106).

Meme kanseri teşhisi konan hastaların yaklaşık %13-19'u, aynı durumdan etkilenen birinci derece bir akraba bildirmektedir (107). Bizim çalışmamızda IDC 'li hastaların %26,4'ünde, ILC' li hastaların %32,5'inde, IMC 'li hastaların %15,6'sında, DCIS tanılı hastaların %25,4'ünde, diğer tanıları olan hastaların %21,5 'inde ailede meme kanseri öyküsü vardır. Ailede meme kanseri öyküsü oranı en yüksek olan grup ILC tanılı hastalar olmuştur.

Menarştaki her 2 yıllık gecikme meme kanseri riskinde %10'luk bir azalma; 55 yaşından sonra menopoz ile risk iki katına çıkar. 18 yaşından önce ilk tam süreli gebelik, 30 yaşından sonra ilk tam süreli gebeliğin meme kanseri gelişme riskinin yarısı kadardır. İndüklenmiş küretaj, meme kanseri risk artışı ile ilişkili değildir. Emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (18).

Bizim çalışmamızda ortalama menarş yaşı IMC tanılılarda 12,9 iken diğer tanıları alan gruplarda 13,2'dir. Çalışmamızdaki menopoz yaşı ortalamaları IDC 'de 48, ILC 'de 48,2, IMC 'de 47,7, DCIS 'de 48,1, diğer tanılılarda 46,9 yıldır. Risk faktörleri göz önüne alındığında çalışmamızda en erken menarş yaşı IMC grubunda; en geç menopoz yaşı ILC grubunda tespit edilmiştir.

İlk gebelik yaşı en geç olan 27,4 yıl yaş ortalaması ile ILC tanılı hastalardır. En uzun emzirme süresine sahip hastalar 20,1 ay ile IMC, en kısa emzirme süresine sahip hastalar 17,7 ay ile DCIS tanılı hastalar olmuştur.

HRT ciddi menopozal semptomlara, osteoporoza ve diğer kronik bazı sorunlara olumlu katkısı olmasına karşın uzun süre kullanımında meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir (108). Çalışmalar, mevcut veya geçmişte oral kontraseptif kullananlarda meme kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda IDC tanılı hastaların %12,8 inde, ILC tanılı hastaların %10,8'inde, IMC tanılının %6,7 sinde ve DCIS tanılının %9,9 unda OKS/HRT kullanım öyküsü vardır. OKS kullanım oranı en yüksek olan grup IDC tanılı hastalardır.

Tanı anındaki menopoz durumu incelendiğinde bizim çalışmamızda IDC 'li hastaların %41,9'u, ILC tanılı hastaların %43,4'ü, IMC tanılının %45,1'i ve diğer tanıları almış olan hastaların %29,3'ü tanı anında menopozda olarak tespit edilmiştir. Klinikopatolojik özelliklerin incelendiği bir olgu çalışmasında premenopozal tanı alan %45, postmenopozal tanı alan %55 hasta tespit edilmiştir (109).

Tümör boyutunun prognozla bağıntılı olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir, küçük tümör boyutu olan hasta, büyük tümör boyutlu hastalardan daha iyi sağkalıma sahiptir (110). Bizim çalışmamızda ≤ 5 cm tümör boyutu olan hastalar tüm hastaların %91,2'sini oluşturmaktaydı. Oransal olarak >5 cm tümörlerin en çok var olduğu hasta grubu ILC histolojik tipteki hastalardır.

LVİ varlığı prognozu olumsuz yönde etkilediği bilinen bir faktördür. Çalışmamızda patoloji sonuçlarında LVİ varlığı %40,4 olarak sonuçlanmış olup LVİ en yüksek olan grup ILC hastaları olmuştur. Moleküler alt tiplerin klinikopatolojik özelliklerle ilişkisini ele alan benzer bir çalışmada da LVİ varlığı %39,7 olarak sonuçlanmıştır. (111). Çalışmamızda hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları LVİ olan grupta olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. ($p=0,000$) Bu yönüyle literatürü desteklemektedir.

Hastaların yaşa göre sağkalım analizleri incelendiğinde bizim çalışmamızda 40-49 yaş aralığındaki sağkalım oranı %93,6 olmuştur ve bu yaş aralığı sağkalım oranı en yüksek yaş aralığı olmuştur. en yüksek mortalite oranı 80 yaş üzeri olmuştur. 40 yaş altı hastaların yaşam süresi ortalaması 10,9 yıl, 40-60 yaş aralığında 11,3 yıl, 50-59 yaş aralığında 11,0 yıl, 60-69 yaş aralığında 11,1 yıl, 70-79 yaş aralığında 9,1 yıl, 80 yaş ve üzerinde 10,7 yıldır. Benzer bir çalışmada ölüm oranları %17,3 ile en fazla 40 yaş altı gruptadır. 40 yaş altı ortalama yaşam süresi 16, 40-60 yaş arası 14,6, 60 yaş üstü ise 13'tür (112). Bizim çalışmamızda en fazla 50-59 yaş aralığında hasta tespit edilmiştir. 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranı en yüksek yaş grubu 40-49 yaş arasında olan hastalar olmuştur. 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları en düşük olan hasta grubu tanı yaşı 80 üzeri olan hastalar olmuştur (p=0,000).

Yapılan çalışmalarda Luminal moleküler tiplerin diğer moleküler alt tiplere göre sağkalım oranı daha yüksektir. (113). Çalışmamızda Ki-67 değerlendirilmeksizin moleküler alt tipler incelendiğinde 5 ve 10 yıllık sağkalım analizlerde Luminal A alt tipinin sağkalım oranı en yüksek; üçlü negatif tipin sağkalım oranları en düşük olarak bulunmuştur. (p=0,126) Ki-67 değerlendirilerek yapılan sağkalım analizlerimizde Luminal B alt tipinin sağkalım oranları en yüksek; üçlü negatif tipin sağkalım oranları en düşük çıkmıştır. (p=0,147) Benzer bir çalışmada moleküler sınıflandırma alt gruplarının her birinde Ki-67 düzeylerini incelenmiş ve luminal A'da hastaların %99,64'ünde %20'ye kadar Ki-67 yüzdesi ve %20'nin üzerinde bulunmuştur. Luminal B'de, HER-2 alt tipinde ve bazal hücre alt tipinde yüksek bir Ki-67 seviyesi tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ER pozitif olan hastaların ortalama yaşam süresi 10,8 yıl iken negatif olan hastaların ortalama yaşam süresi 10,1 yıldır. Benzer bir çalışmada ER negatif hastalar için bu oran 14,5 yıl iken pozitif hastalarinki 16,3'tür. Yine aynı çalışmada ER pozitif hastaların %11,9 u, negatiflerin %18,8'inde mortalite bildirilmiştir. Çalışmamızdaysa ER+ hastaların %11,3'ü, negatif hastaların %17,3 ünde mortalite gözlenmiştir. Sağkalım oranları açısından değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda ER (-) sağkalım oranlarının ER (+) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük sonuçlanmıştır. (p=0,008) Bu çalışma bizim çalışmamızla benzerdir (112). Çalışmamızda PR pozitif hastaların sağkalım oranı %89,3; PR negatif olanların sağkalım oranı %82,9 olmuştur (p= 0,004). PR pozitif olan hastaların sağkalım oranlarının negatiflere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olması yönüyle literatürle benzerlik göstermektedir.

Tümörün patolojik grade sınıflamasında çalışmamızda sağkalım oranı grade 1'de %93,8, grade 2'de %89,5 ve grade 3'te %89,6 olarak bulunmuştur. Benzer bir retrospektif analiz

çalışmasında sağkalım oranları sırasıyla en yüksek grade 1, ikinci olarak grade 2 ve son sırada grade 3 tümör patolojisine sahip hastalarda bulunmuştur (112).

Uygulanan cerrahi tedavi tipleri incelendiğinde çalışmamızda hastaların %43,1'i MKC, %50,5'i, MRM ve %6,5'i basit mastektomi geçirmişti. 512 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği benzer bir çalışmada hastaların %50,2'si MRM, %49,8'i MKC geçirmiştir (114). Çalışmamızda sağkalım analizleri gözden geçirildiğinde üç grup arasında sağkalım oranları sırasıyla en fazla olan MKC hastalarıdır, basit mastektomi olanlar ikinci sıradadır ve en düşük sağkalım oranları MRM olan hastalarda görülmüştür. MRM hastalarının mortalitesinin MKC hastalarına oranla daha fazla olduğu benzer çalışmalar vardır (112).

Çalışmamızda hedefe yönelik tedavi almayan hastaların sağkalım oranları alanlara göre ($p=0,796$) ve kemoterapi almayan hastaların kemoterapi alanlara göre sağkalım oranları yüksek bulunmuştur ($p=0,318$).

Radyoterapi alma durumuna göre sonuçlar incelendiğinde çalışmamızdaki hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım analizlerine bakıldığında radyoterapi uygulanan hastaların sağkalım oranları uygulanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p=0,02$).

Hormonoterapinin sağkalıma olumlu etkileri kanıtlanmıştır (115). Çalışmamızın sağkalım analizlerine göre hormonoterapi alan hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları almayanlara göre yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,000$).

Histolojik tipler incelendiğinde 5 ve 10 yıllık sağkalım analizine göre DCIS tanılı hastalar en yüksek; ILC hastaları en düşük sağkalım oranına sahiptir. 10 yıllık takiplerde DCIS tanılı hastalar en yüksek sağkalım oranına sahipken IMC hastaların sağkalım oranı en düşük olarak sonuçlanmıştır ($p= 0,028$).

Evrelere göre 5 ve 10 yıllık sağkalım analizlerinde çalışmamızda Evre 0 hastaların sağkalım oranları en yüksek, evre 4 hastalarının en düşük sonuçlanmıştır ($p= 0,000$). Benzer şekilde evre 3 ve evre 4 ün mortalite oranlarının evre 1 ve 2 ye göre yüksek olduğu çalışmalar vardır (112).

ER ve PR'nin yanı sıra HER2/neu(c-erbB2), invaziv meme kanserinde daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (116). Bizim çalışmamızda sağkalım analizlerine göre 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları HER2/neu pozitif olan grupta negatif olanlara göre daha düşük olarak sonuçlanmıştır ($p= 0,677$).

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri hastane kayıtlarında bazı hastaların eksik verilerinin olması özellikle tanı anında hastaların menopoz durumu bilgisi çoğu hastada kaydedilmediğinden çalışmamızda bu konuda etkin bir inceleme yapılamamıştır. Bir diğer kısıtlılık hastalığın tanı tedavi ve takip süreçlerinin tümünün hastanemizde yapılmayışı sebebiyle örneklemdaki hastaların bir kısmının çalışma dışı bırakılmak durumunda olmasıdır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda önde gelen ölüm sebeplerindendir. Hastalığın risk faktörleri, prediktif ve prognostik faktörleri, sağkalımı etkileyen faktörler tedavi sürecini etkiler. Bu yönüyle literatürde prognostik ve prediktif faktörleri inceleyen çalışmalar giderek önemli hale gelmiştir. Ayrıca mortalite çalışmaları sağlık politikalarına da yön verebilmektedir.Önemli mortalite oranlarıyla halk sağlığı açısından ciddi bir sorun olan meme kanserinin aile hekimlerince bilinmesi, fizik muayene, tarama ve hastayı doğru zamanda yönlendirme ve takibe devam etme, önlenabilir risk faktörleri ve uygulanabilir yaşam tarzı değişiklikleri ile hastaya danışmanlık vermek oldukça önemlidir. Çalışmamız sonucunda şu bilgilere ulaşılmıştır:

1. 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranı en yüksek yaş grubu 40-49 yaş arasında olan hastalar en düşük olan hasta grubu tanı yaşı 80 üzeri olan hastalar olmuştur.
2. ER (-) sağkalım oranlarının ER (+) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük sonuçlanmıştır.
3. PR reseptör pozitif olan hastaların sağkalım oranlarının negatiflere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir.
4. 5 ve 10 yıllık sağkalım analizine göre DCIS tanılı hastalar en yüksek; ILC en düşük sağkalım oranına sahiptir. 10 yıllık takiplerde DCIS tanılı hastalar en yüksek sağkalım oranına sahipken IMC hastaların sağkalım oranı en düşük olarak sonuçlanmıştır.
5. 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranlarının her ikisinde de HR pozitif hastaların sağkalım oranları negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.
6. KI-67 moleküler subtiplerden bağımsız bir prognostik faktördür.
7. Hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları patoloji sonuçlarında LVI olan grupta olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur.
8. Sağkalım analizlerine göre hormonoterapi alan hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olarak bulunmuştur.
9. Meme koruyucu cerrahi geçiren hastaların sağkalımı diğer cerrahi tiplerini geçiren hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

7.KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN, 2020 Population Fact Sheets. WHO; 2020 Erişim: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
3. Erişim: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
4. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanseri İstatistikleri, Ankara, s. 23, 2019.
5. Bolivar-Telleria, M., Turbay, C., Favarato, L., Carneiro, T., de Biasi, R. S., Fernandes, A. A. R., ... & Fernandes, P. (2018). Second-generation bioethanol from coconut husk. BioMed research international, 2018.
6. Bernstein J., Bhatt D., Cabana M., ...&Yuen K.Elsevier Inc. Amsterdam. 2022. Erişim: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-866e25c5-15bf-4016-9ae0-fccae1a3e9e5
7. Erişim: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
9. Stoddard, N., Heil, J. R., & Lowery, D. R. (2020). Anatomy, thorax, mediastinum. StatPearls [Internet].
10. Sachithanandan, A., Badmanaban, B., Graham, A., & O'Kane, H. (2002). Malignant internal mammary lymph nodes during mobilization of the internal mammary artery. European journal of cardio-thoracic surgery, 22(5), 847-848.
11. Guo, L. R., Myers, M. L., & Kirk, M. E. (2001). Incidental malignancy in internal thoracic artery lymph nodes. The Annals of thoracic surgery, 72(2), 625-627.
12. Rivard, A. B., Galarza-Paez, L., & Peterson, D. C. (2020). Anatomy, Thorax, Breast. StatPearls [Internet].)
13. Santen, R. J. (2000). Benign Breast Disease in Women.[Updated 2017 Jan 11]. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText. com, Inc.
14. Figueroa, J. D., Pfeiffer, R. M., Brinton, L. A., Palakal, M. M., Degnim, A. C., Radisky, D., ... & Sherman, M. E. (2016). Standardized measures of lobular involution and subsequent breast cancer risk among women with benign breast disease: a nested case-control study. Breast cancer research and treatment, 159(1), 163-172.
15. Santen, R. J. (2018). Benign breast disease in women. Endotext [Internet].
16. Stachs, A., Stubert, J., Reimer, T., & Hartmann, S. (2019). Benign Breast Disease in Women. Deutsches Arzteblatt international, 116(33-34), 565-574.
17. Kellerman & Rakel Conn's Current Therapy, Amsterdam, Elsevier Inc, 1165-1168, 2021. ISBN: 9780323790062

18. Klimberg S, Hunt. K. Diseases of Breast, Townsend, M. C., Sabiston Textbook of Surgery, 21th Ed, Amsterdam, Elsevier Inc, 809-855, 2022. ISBN: 9780323640626
18. Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., & Starosławska, E. (2015). Breast cancer risk factors. *Przegląd menopauzalny= Menopause review*, 14(3), 196.
19. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. (2017). SEER* Stat Database: Incidence-SEER 18 Regs Research Data+ Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov. 2017 Sub (2000-2015) -Linked To County Attributes-Total US, 1969-2016 Counties.
20. Yedjou, C. G., Tchounwou, P. B., Payton, M., Miele, L., Fonseca, D. D., Lowe, L., & Alo, R. A. (2017). Assessing the racial and ethnic disparities in breast cancer mortality in the United States. *International journal of environmental research and public health*, 14(5), 486.
21. Nindrea, R. D., Aryandono, T., Lazuardi, L., & Dwiprahasto, I. (2019). Family history of breast cancer and breast cancer risk between Malays ethnicity in Malaysia and Indonesia: A Meta-Analysis. *Iranian journal of public health*, 48(2), 198.
22. Cristian A., Breast Cancer and Gynecologic Cancer Rehabilitation, Amsterdam, Elsevier Inc, s. 99, 2021. ISBN: 9780323721660
23. Lee, C. I., Chen, L. E., & Elmore, J. G. (2017). Risk-based breast cancer screening: implications of breast density. *Medical Clinics*, 101(4), 725-741.
24. Toktaş, O., Elasan, S., İliklerden, Ü. H., Erten, R., Karayıl, A. R., Özdemir, A., ... & Şentürk, E. (2021). Relationship Between Proliferative Breast Lesions and Breast Cancer Risk Factors. *European Journal of Breast Health*, 17(1), 15.
26. Cameron A., Cameron J., Current Surgical Therapy, 13th ed, Amsterdam, Elsevier Inc, 657-660, 2020
25. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et. al.: Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: pp. 629-642.
26. Mohanty, S. S., & Mohanty, P. K. (2021). Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. *Genes & Diseases*, 8(2), 117-123.
27. Levi, F., Pasche, C., Lucchini, F., & La Vecchia, C. (2001). Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *International Journal of Cancer*, 91(2), 260-263.
28. Alim, N. E., & Kiziltan, G. (2016). Assessment of risk factors of obesity and diet on breast cancer in Ankara, Turkey. *Pakistan journal of medical sciences*, 32(6), 1537.
29. Passarelli, M. N., Newcomb, P. A., Hampton, J. M., Trentham-Dietz, A., Titus, L. J., Egan, K. M., ... & Willett, W. C. (2016). Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: mortality from breast cancer and smoking-related diseases. *Journal of Clinical Oncology*, 34(12), 1315.
30. Chen, W. Y., Rosner, B., Hankinson, S. E., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *Jama*, 306(17), 1884-1890.
31. Harvie, M., Howell, A., & Evans, D. G. (2015). Can diet and lifestyle prevent breast cancer: what is the evidence?. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 35(1), e66-e73.

32. Salati J., *Comprehensive Gynecology*, 8th edition, Amsterdam, Elsevier Inc, 300-310, 2009. ISBN: 9780323653992
33. Screening, P. D. Q., & Board, P. E. (2021). Breast Cancer Screening (PDQ®). In PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US).
34. Warner, E., Plewes, D. B., Hill, K. A., Causer, P. A., Zubovits, J. T., Jong, R. A., ... & Narod, S. A. (2004). Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Jama*, 292(11), 1317-1325.
35. Warner, E., Hill, K., Causer, P., Plewes, D., Jong, R., Yaffe, M., ... & Narod, S. A. (2011). Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology*, 29(13), 1664.
36. Lehman, C. D., Gatsonis, C., Kuhl, C. K., Hendrick, R. E., Pisano, E. D., Hanna, L., ... & Schnall, M. D. (2007). MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 356(13), 1295-1303.
37. Wen, H. Y., & Brogi, E. (2018). Lobular carcinoma in situ. *Surgical pathology clinics*, 11(1), 123-145.
38. Bland, Kirby I. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*, 5th Ed, Amsterdam, Elsevier, 145-155, 2018. ISBN: 9780323359559
39. Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, et. al.: Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14: pp. 1368-1376
40. Eisinger F, et. al.: Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res* 1998; 58: pp. 1588
41. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1997; 349: pp. 1505-1510.
42. Yasir, M., Khan, M., & Lotfollahzadeh, S. (2021). Mammary Paget Disease. In StatPearls. StatPearls Publishing.
43. Chippa, V., & Barazi, H. (2020). Inflammatory Breast Cancer. StatPearls [Internet].
44. Eroles, P., Bosch, A., Pérez-Fidalgo, J. A., & Lluch, A. (2012). Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer treatment reviews*, 38(6), 698-707.
45. Rakha, E. A., & Ellis, I. O. (2011). Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Advances in anatomic pathology*, 18(4), 255-267.
46. Fracheboud, J., Otto, S. J., Van Dijck, J. A. A. M., Broeders, M. J. M., Verbeek, A. L. M., & De Koning, H. J. (2004). Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *British journal of cancer*, 91(5), 861-867.
47. Yersal, O., & Barutca, S. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World journal of clinical oncology*, 5(3), 412.

48. Carey, L. A., Perou, C. M., Livasy, C. A., Dressler, L. G., Cowan, D., Conway, K., ... & Millikan, R. C. (2006). Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*, 295(21), 2492-2502.
49. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C. U., Voduc, D., Speers, C. H., ... & Gelmon, K. (2010). Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*, 28(20), 3271-3277.
50. Guarneri, V., & Conte, P. (2009). Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *The oncologist*, 14(7), 645-656.
51. Creighton, C. J. (2012). The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics: targets & therapy*, 6, 289.
52. Tsutsui, S., Ohno, S., Murakami, S., Kataoka, A., Kinoshita, J., & Hachitanda, Y. (2003). Prognostic significance of the coexpression of p53 protein and c-erbB2 in breast cancer. *The American journal of surgery*, 185(2), 165-167.
53. Alluri, P., & Newman, L. A. (2014). Basal-like and triple-negative breast cancers: searching for positives among many negatives. *Surgical Oncology Clinics*, 23(3), 567-577.
54. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. Ankara, s. 37; 2020.
55. Amin MB, Edge FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from apopulation-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67:93-99.
56. Hortobagyi, G. N., Edge, S. B., & Giuliano, A. (2018). New and important changes in the TNM staging system for breast cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 38, 457-467.
57. Obralić N, Beslija S (2006) How to make the best use of limited resources in breast cancer treatment—experiences in Bosnia & Herzegovina. *J BUON* 11(1):21–29.
58. Cserni, G., Chmielik, E., Cserni, B., & Tot, T. (2018). The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv*, 472(5), 697-703.
59. Moo, T. A., Sanford, R., Dang, C., & Morrow, M. (2018). Overview of breast cancer therapy. *PET clinics*, 13(3), 339-354.
60. Meretoja, T. J., Rasia, S., Von Smitten, K. A. J., Asko-Seljavaara, S. L., Kuokkanen, H. O. M., & Jähkölä, T. A. (2007). Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Journal of British Surgery*, 94(10), 1220-1225.
61. Lanitis, S., Tekkis, P. P., Sgourakis, G., Dimopoulos, N., Al Mufti, R., & Hadjiminis, D. J. (2010). Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Annals of surgery*, 251(4), 632-639.
62. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. Ankara. 2020. s. 64
63. Krag, D. N., Anderson, S. J., Julian, T. B., Brown, A. M., Harlow, S. P., Costantino, J. P., ... & Wolmark, N. (2010). Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*, 11(10), 927-933.

64. Land, S. R., Kopec, J. A., Julian, T. B., Brown, A. M., Anderson, S. J., Krag, D. N., ... & Ganz, P. A. (2010). Patient-reported outcomes in sentinel node–negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Phase III Protocol B-32. *Journal of Clinical Oncology*, 28(25), 3929.
65. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*, 378(9804), 1707-1716.
66. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. Ankara, s. 101,2020).
67. McDonald, E. S., Clark, A. S., Tchou, J., Zhang, P., & Freedman, G. M. (2016). Clinical diagnosis and management of breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(Supplement 1), 9S-16S.
68. Paik, S., Shak, S., Tang, G., Kim, C., Baker, J., Cronin, M., ... & Wolmark, N. (2004). A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 351(27), 2817-2826.
69. Albain, K. S., Barlow, W. E., Shak, S., Hortobagyi, G. N., Livingston, R. B., Yeh, I. T., ... & Breast Cancer Intergroup of North America. (2010). Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The lancet oncology*, 11(1), 55-65.
70. Schegerin, M., Tosteson, A. N., Kaufman, P. A., Paulsen, K. D., & Pogue, B. W. (2009). Prognostic imaging in neoadjuvant chemotherapy of locally-advanced breast cancer should be cost-effective. *Breast cancer research and treatment*, 114(3), 537-547.
71. von Minckwitz, G., Blohmer, J. U., Costa, S. D., Denkert, C., Eidtmann, H., Eiermann, W., ... & Loibl, S. (2013). Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31(29), 3623-3630.
72. Krishnan, Y., Alawadhi, S. A., Sreedharan, P. S., Gopal, M., & Thuruthel, S. (2013). Pathological responses and long-term outcome analysis after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients from Kuwait over a period of 15 years. *Annals of Saudi medicine*, 33(5), 443-450.
73. Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., ... & Peto, R. (2011). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378(9793), 771-784.
74. Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., ... & Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. (2013). 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. *The Lancet*, 381(9869), 805-816.
75. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. Ankara, s. 84, 2020.
76. Drăgănescu, M. Hormone Therapy in Breast Cancer, Bucharest, Romania, 2017.

77. Seely, J. M., & Alhassan, T. (2018). Screening for breast cancer in 2018—what should we be doing today?. *Current Oncology*, 25(s1), 115-124.
78. Kolak, A., Kamińska, M., Sygit, K., Budny, A., Surdyka, D., Kukielka-Budny, B., & Burdan, F. (2017). Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*, 24(4), 549-553.
79. Moons, K. G., Royston, P., Vergouwe, Y., Grobbee, D. E., & Altman, D. G. (2009). Prognosis and prognostic research: what, why, and how?. *Bmj*, 338.
80. Blamey, R. W., Ellis, I. O., Pinder, S. E., Lee, A. H. S., Macmillan, R. D., Morgan, D. A. L., ... & Elston, C. W. (2007). Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. *European journal of cancer*, 43(10), 1548-1555.
81. Davidson N. Breast Cancer and Benign Breast Disorders. Goodman L, Schafer A. Goldman-Cecil Medicine. (26th ed.). Amsterdam. Elsevier, Inc. 2020; s. 1319-1327.
82. Nixon, A. J., Neuberger, D., Hayes, D. F., Gelman, R., Connolly, J. L., Schnitt, S., ... & Harris, J. R. (1994). Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 12(5), 888-894.
83. Donegan, W. L., & Tjoe, J. A. (2004). Jewish ethnicity and Black race: Contrasting influences on the prognosis of breast cancer. *Journal of surgical oncology*, 87(2), 61-67.
84. Herman, K., Lobaziewicz, W., Skotnicki, P., Fortuna, J., Kusy, T., & Leśniak, T. (2000). Male breast cancer. Does the prognosis differ compared to female?. *Neoplasma*, 47(3), 191-195.
85. Li X, Yang J, Krishnamurti U, Huo L, Ward KC, O'Regan R, Peng L. Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Has a Worse Prognosis in Male Than in Female Patients. *Clin Breast Cancer*. 2017 Aug;17(5):356-366. doi: 10.1016/j.clbc.2017.03.005. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28576631.
86. Theodoros Foukakis T., Bergh J. Burstein H. (Ed.) Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast Cancer, Uptodate, London ; 2021.
87. Ellis I., Lee A., Pinder S., Rakha E. Diagnostic Histopathology of Tumors, Fletcher, Christopher D.M., Elsevier, Inc. Amsterdam. 2021; s. 1119-1210.
88. Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., ... & Winchester, D. P. (2017). The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(2), 93-99.
89. Li, C. I., Uribe, D. J., & Daling, J. R. (2005). Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British journal of cancer*, 93(9), 1046-1052.
90. Pestalozzi, B. C., Zahrieh, D., Mallon, E., Gusterson, B. A., Price, K. N., Gelber, R. D., ... & Goldhirsch, A. (2008). Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *Journal of clinical oncology*, 26(18), 3006-3014.

91. Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., ... & Ellis, I. O. (2010). Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research*, 12(4), 1-12.
92. Andersson, Y., Frisell, J., Sylvan, M., de Boniface, J., & Bergkvist, L. (2010). Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *Journal of clinical oncology*, 28(17), 2868-2873.
93. Tashima, R., Nishimura, R., Osako, T., Nishiyama, Y., Okumura, Y., Nakano, M., ... & Arima, N. (2015). Evaluation of an optimal cut-off point for the Ki-67 index as a prognostic factor in primary breast cancer: a retrospective study. *PloS one*, 10(7), e0119565.
94. Gandini, S., Guerrieri-Gonzaga, A., Prunerì, G., Serrano, D., Cazzaniga, M., Lazzeroni, M., ... & Decensi, A. (2014). Association of molecular subtypes with Ki-67 changes in untreated breast cancer patients undergoing pre-surgical trials. *Annals of oncology*, 25(3), 618-623.
95. Baretta, Z., Mocellin, S., Goldin, E., Olopade, O. I., & Huo, D. (2016). Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 95(40).
96. O'Dowd, G., Bell S., Wright S. *Breast, Wheater's Pathology: A Text, Atlas, and Review of Histopathology*, Elsevier Inc. Amsterdam. 2018; s. 258-267.
97. Viale, G., Regan, M. M., Maiorano, E., Mastropasqua, M. G., Dell'Orto, P., Rasmussen, B. B., ... & Coates, A. S. (2007). Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *Journal of Clinical Oncology*, 25(25), 3846-3852.
98. Tao, M., Chen, S., Zhang, X., & Zhou, Q. (2017). Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. *Medicine*, 96(51).
99. Chia S. Burstein H. (Ed.) *Prognostic and predictive factors in metastatic breast cancer*. Uptodate. Waltham ; 2020.
100. Foukakis T., Bergh J., (London UK) Sara A Hurvitz S. Burstein H. *Deciding when to use adjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive, HER2-negative breast Cancer*. Uptodate. Londra; 2021.
101. Hernandez, J. B., & Kim, P. (2021). Epidemiology morbidity and mortality. *StatPearls*.
102. Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*, 13(17), 4287.
103. Sankaranarayanan, R., Swaminathan, R., Brenner, H., Chen, K., Chia, K. S., Chen, J. G., ... & Al-Hamdan, N. (2010). Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *The lancet oncology*, 11(2), 165-173.
104. Haydaroğlu, A., Çakar, B., Gökmen, E., Özdemir, N., Zekioglu, O., Özşaran, Z., ... & Yeniay, L. (2019). Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanında meme kanseri hastalarının epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi*, 50-57.

105. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*, 358(9291), 1389-1399.
106. Aydoğan, T., Cakcak, E., Şimşek, O., Erginöz, E., Aydoğan, F., Hatipoğlu, S., & Kapan, S. (2013). Güncel çevresel risk faktörlerinin meme kanserine etkisi. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 9(4), 176-182.
107. Eroglu, C., Eryilmaz, M. A., Cevik, S., & Gurbuz, Z. (2010). Meme Kanseri Risk Değerlendirmesi: 5000 Olgu. *International Journal of Hematology & Oncology/UHOD: Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 20(2).
108. Ellis I., Lee A., Pinder S., Rakha E. *Diagnostic Histopathology of Tumors*, Fletcher, Christopher D.M., Elsevier, Inc. Amsterdam. 2021; s. 1119-1210.
109. Bozkurt, K. K., Durak, Ö., Çirış, İ. M., Kapucuoğlu, N., Devrim, T. (2020). Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplerin Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 27(2), 160-165.
110. Meshkat, M., Baghestani, A. R., Zayeri, F., Khayamzadeh, M., & Akbari, M. E. (2020). Survival rate and prognostic factors among Iranian breast cancer patients. *Iranian Journal of Public Health*, 49(2), 341.
111. Rouzier, R., Perou, C. M., Symmans, W. F., Ibrahim, N., Cristofanilli, M., Anderson, K., ... & Pusztai, L. (2005). Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical cancer research*, 11(16), 5678-5685.
112. MORKAVUK, Ş. B., & KORUKLUOĞLU, B. İnvaziv Meme Kanserinde Yaşlı ve Genç Hastaların Hormon Reseptörleri ve Moleküler Alt Tipler ile İlişkisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 18(4), 1070-1077.
113. Bartlett, J. M. S. et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. *J. Clin. Oncol.* 29, 1531 (2011).
114. Cubukcu, E., Kanat, O., Fatih Olmez, O., Kabul, S., Canhoroz, M., Avci, N., ... & Manavoglu, O. (2013). Prognostic significance of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2/neu, Ki-67, and nm23 expression in patients with invasive breast cancer. *J BUON*, 18(2), 359-65.