

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



NON-METASTATİK MEME KANSERİ TANILI
HASTALARDA “PREDICT” ÇEVİRİMİÇİ SAĞKALIM
ÖNGÖRÜ HESAPLAYICISININ SONUÇLARININ GERÇEK
YAŞAM VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
CANSU ÖZEN

BOLU, ARALIK - 2024

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**NON-METASTATİK MEME KANSERİ TANILI
HASTALARDA “PREDICT” ÇEVİRİMİÇİ SAĞKALIM
ÖNGÖRÜ HESAPLAYICISININ SONUÇLARININ GERÇEK
YAŞAM VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

CANSU ÖZEN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ**

BOLU, ARALIK - 2024

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 530
Konu: Kararlar

01/12/2023

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Non-metastatik meme kanseri tanılı hastalarda “predict” çevrimiçi sağkalım öngörü hesaplayıcısının sonuçlarının gerçek yaşam verileri ile karşılaştırılması.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Comparison of the results of the “Predict” online survival prediction calculator with real life data in patients diagnosed with non-metastatic breast cancer.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr.Cansu AKDOĞAN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2023/385	Tarih (Date) 21.11.2023
	Doç.Dr.Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Aşlı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCİ (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Ethem TORUN (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada:

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/385 sayısı ile etik izin alınmıştır.

CANSU ÖZEN

KABUL VE ONAY SAYFASI

Araştırma Görevlisi Dr. Cansu ÖZEN tarafından hazırlanan “**Non-metastatik Meme Kanseri Tanılı Hastalarda ‘Predict’ Çevrimiçi Sağlık Öngörü Hesaplayıcısının Sonuçlarının Gerçek Yaşam Verileri ile Karşılaştırılması**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Doktora Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir. 4/12/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Hikmet TEKÇE
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin bu zorlu ve uzun yolculuğunda, bana destek veren, yanımda olan ve her adımda beni cesaretlendiren kıymetli insanlara en derin duygularıyla teşekkür etmek istiyorum. Öncelikle, tez danışmanım Prof. Dr. Nadire Küçüköztaş'a minnettarım. Bilgisi, rehberliği ve sabrıyla bu sürecin en önemli yapı taşlarından biri oldu. Ayrıca, akademik anlamda kendimi geliştirmeme büyük katkı sağlayan, bana her zaman güven ve destek veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim Sorumlumuz Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman'a gönülden teşekkür ederim.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Muhittin Ertılav'a, Prof. Dr. Hikmet Tekçe'ye, Doç. Dr. Gülali Aktaş'a, Doç. Dr. Müjgan Gürler'e, Dr. Öğr. Üyesi Murat Taşçı'ya, Doç. Dr. Mehmet Ali Köseki'ye ve birlikte çalıştığım tüm değerli uzman doktor ablalarım, abilerime ve asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim. Hepsinin katkıları, destekleri ve yoldaşlıkları bu süreci benim için daha anlamlı ve özel kıldı. Tez çalışmamın en zorlu anlarında içtenlikle yardımlarını esirgemeyen Dr. Ünal Barutçu'ya da şükranlarımı sunarım.

Eşkıdemim, dert ortağım, annelik ve hekimlik yolculuğumdaki en büyük destekçim olan Uzman Dr. Hilal Şentürk'e, bitmeyen enerjisi ve pozitifliğiyle bana her zaman güç veren Dr. Ayşe Nennioğlu Turgut'a, Kanada'dan sadece dostluğunu değil, aynı zamanda tezime yaptığı büyük katkıları esirgemeyen Elif Erdemli Dönmez'e, mesafelerin asla engel olamayacağını gösteren ve Fransa'dan her daim yanımda olduğunu hissettiren Dr. İlkey Başak Uysal'a da yürekten teşekkür ederim.

Sevgili annem Güneş Özen ve babam Turgay Özen'e hem maddi hem de manevi olarak her zaman yanımda oldukları, bana inandıkları ve destekledikleri için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Ve son olarak, hayatımın ışığı, canım kızım Bilge İris'e, annesinin bu akademik yolculuğunda gösterdiği sabır, anlayış ve sonsuz sevgisi için minnettarım. Senin varlığın bana her zaman güç verdi ve bu başarı seninle daha da anlam kazandı.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	iii
ETİK BEYAN	iv
KABUL VE ONAY SAYFASI	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 MEME KANSERİ İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİSİ	5
2.2 MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.2.1 Yaş	6
2.2.2 Cinsiyet	7
2.2.3 Etnik köken/İrk	7
2.2.4 Obezite ve Vücut Yağ Oranı.....	8
2.2.5 Uzun Boy	8
2.2.6 Yoğun Meme Dokusu	9
2.2.7 Kemik Mineral Yoğunluğu	9
2.2.8 Hormonal Faktörler	10
2.2.8.1 Endojen Östrojen ve Hormonterapi	10
2.2.8.2 Diğer Hormonal Nedenler	10
2.2.9 Reprodüktif Faktörler	11
2.2.10 Kişisel ya da Ailede Meme Kanseri Öyküsü	11
2.2.11 Alkol ve Sigara Kullanımı.....	12
2.2.12 İyonize radyasyon maruziyeti	12
2.2.13 Laktasyon	12
2.2.14 Fiziksel Aktivite	13
2.3 MEME KANSERİNİN SINIFLANDIRILMASI	13
2.3.1 Histopatolojik Sınıflandırma	13
2.3.2 Moleküler Sınıflandırma.....	14
2.4 MEME KANSERİNDE EVRELEME.....	15
2.5 MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER	18

2.6 MEME KANSERİ TEDAVİSİ.....	20
2.6.1 Cerrahi tedavi.....	20
2.6.2 Hormonoterapi.....	21
2.6.3 Kemoterapi	22
2.6.4 Hedefe Yönelik Tedavi.....	23
2.6.5 Radyoterapi.....	24
2.7 PROGNOTİK HESAPLAYICILAR.....	25
2.8 PREDİCT HESAPLAYICISI.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1 ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİNİN TANIMLANMASI	29
3.2 ÇALIŞMA TASARIMI	29
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR	32
4.1 BAŞLANGIÇ DEMOGRAFİK VE PATOLOJİ BULGULARI.....	32
4.2 TEK DEĞİŞKENLİ SAĞKALIM ANALİZİNE GÖRE BULGULAR..	37
4.3 PREDİCT HESAPLAYICISI VE GERÇEK SAĞKALIM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	42
4.4 BRİER SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	52
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR.....	67

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1	Tüm dünyadaki kadın kanserlerinin insidans ve mortalitesi	6
Şekil 2.2	Predict 3.versiyon veri giriş ekranı	27
Şekil 2.3	Predict 3.versiyon örnek hasta verisi-1	27
Şekil 2.4	Predict 3.versiyon örnek hasta verisi-2 ve sonuç ekranı.....	28
Şekil 4.1	Hastaliksız sağkalım grafiği (Kaplan-Meier)	37
Şekil 4.2	Genel sağkalım grafiği (Kaplan-Meier).....	39
Şekil 4.3	Farklı Klinik ve Patolojik Özelliklere Göre Genel Sağkalım Analizi (Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri)	48



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflandırması	14
Tablo 2.2 Meme kanserinde moleküler sınıflandırma	15
Tablo 2.3 Tümör boyutuna göre evreleme	16
Tablo 2.4 Klinik olarak bölgesel lenf noduna göre evreleme.....	16
Tablo 2.5 Patolojik olarak bölgesel lenf noduna göre evreleme	17
Tablo 2.6 Metastaz durumuna göre evreleme	18
Tablo 2.7 TNM Anatomik Evreleme.....	18
Tablo 2.8 Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler	19
Tablo 4.1 Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Anındaki Demografik ve Patolojik Özellikleri -1.....	33
Tablo 4.2 Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Anındaki Demografik ve Patolojik Özellikleri -2.....	34
Tablo 4.3 Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Anındaki Demografik ve Patolojik Özellikleri -3.....	36
Tablo 4.4 Klinik ve histopatolojik özelliklerin tek değişkenli hastalısız sağkalım analiz sonuçları	38
Tablo 4.5 Klinik ve histopatolojik özelliklerin tek değişkenli sağkalım analiz sonuçları	40
Tablo 4.6 Predict Sağkalım Öngörüsü.....	41
Tablo 4.7 Predict ve sağkalım verilerinin yüzdesel olarak karşılaştırılması (5 ve 10 yıllık)	43
Tablo 4.8 Predict ve sağkalım verilerinin olay (ölüm) olarak karşılaştırılması (5 ve 10 yıllık)	50
Tablo 4.9 Predict ve sağkalım verileri Brier Score olarak karşılaştırılması (5 yıllık ve 10 yıllık)	53

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ER	: Östrojen reseptörü
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	: İnfiltratif Lobuler Karsinom
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
PD-L1	: Programmed Death-Ligand 1
PR	: Progesteron Reseptörü
RM	: Radikal Mastektomi
RT-PCR	: Ters transkriptaz / polimeraz zincir reaksiyonu
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

NON-METASTATİK MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA “PREDICT” ÇEVİRİMİÇİ SAĞKALIM ÖNGÖRÜ HESAPLAYICISININ SONUÇLARININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

CANSU ÖZEN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)

BOLU, ARALIK - 2024

XIII + 74

Amaç: Predict, meme kanseri tanılı hastaların klinik ve patolojik verilerini kullanarak sağkalım tahminleri yapabilen bir hesaplayıcıdır. Non-metastatik meme kanseri tanılı hastalarımızda, Predict'in sağkalım öngörülerinin gerçek yaşam verileriyle uyumunu değerlendirme amacıyla çalışmamızı planladık. Çalışmamız Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2024 yılları arasında takip edilen meme kanseri hastalarının 5 ve 10 yıllık sağkalım verilerini Predict hesaplayıcısı tarafından öngörülen değerlerle karşılaştırmayı hedeflemektedir. Bu çalışmada meme kanseri tedavi planlamasında sağkalım tahmin araçlarının etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip edilen 276 meme kanseri hastasının retrospektif olarak verileri incelenmiştir. Predict sağkalım hesaplayıcısı kullanılarak her hasta için 5 ve 10 yıllık sağkalım öngörülerini hesaplanmıştır. Sağkalım analizleri için SPSS veri tabanına hastaların demografik, klinik ve tedaviye yönelik verileri kaydedilmiştir. Predict hesaplayıcısından elde edilen tahminler, hastaların gerçek sağkalım süreleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 117,5 ay olarak hesaplandı. Bu süre boyunca 225 hastanın (%81,5) sağ olduğu, 51 hastanın (%18,5) ise eksitus olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama yaşı 51 idi. Hastalısız sağkalım üzerinde etkili olan faktörler arasında hastalığın tespit şekli, kemoterapi alıp almama durumu, tümörün fokalitesi, Ki67 düzeyi ve uygulanan kemoterapinin türü tespit edildi ($p=0,008$; $p=0,027$; $p=0,001$; $p=0,001$). Genel sağkalım üzerinde etkili olan faktörler ise hastaların tanı anındaki yaşı, menopoz durumu, metastatik lenf nodu sayısı, tümörün evresi, fokalitesi, tümör alt tipi, lenf nodu negatif olan hastaların kemoterapi alıp almama durumu ve alınan kemoterapinin türü olarak sonuçlanmıştır. ($p=0,014$; $p=0,044$; $p=0,013$; $p=0,003$; $p=0,014$; $p=0,003$; $p=0,044$; $p=0,024$) Predict hesaplayıcısıyla 5 yıllık sağkalım için hesaplanan ve gözlenen oranların karşılaştırılmasında, hesaplanan sağkalım oranı %94,2, gözlenen sağkalım oranı ise %94,6 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,838$). Benzer şekilde, 10 yıllık sağkalımda Predict ile hesaplanan sağkalım oranı %87,6, gözlenen sağkalım oranı ise %85,3 idi ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,528$).

Sonuç: Bu çalışma, non-metastatik meme kanseri tanılı hastalarda Predict sağkalım hesaplayıcısının kendi hasta popülasyonumuzda güvenilirliğini değerlendirmiştir ve Predict'in sağkalım tahminlerinde güvenilir bir araç olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular, Predict'in ülkemizdeki non-metastatik meme kanseri tanılı hastalarda klinik karar destek aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Meme Kanseri, Sağkalım, Predict, Prognostik Faktörler

ABSTRACT

COMPARISON OF THE RESULTS OF THE “PREDICT” ONLINE SURVIVAL PREDICTION CALCULATOR WITH REAL LIFE DATA IN PATIENTS DIAGNOSED WITH NON-METASTATIC BREAST CANCER

PHD THESIS

CANSU ÖZEN

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT

(SUPERVISOR: PROF.DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)

BOLU, DECEMBER 2024

XIII + 74

Background: Predict is a calculator that can make survival predictions using the clinical and pathological data of patients diagnosed with breast cancer. We planned our study to evaluate the concordance of Predict's survival estimates with real-life data in our patients diagnosed with non-metastatic breast cancer. Our study aims to compare the 5-year and 10-year survival data of breast cancer patients followed at Bolu Abant Izzet Baysal University Izzet Baysal Training and Research Hospital between 2010 and 2024 with the values predicted by the Predict calculator. With this study, we aimed to assess the effectiveness of survival prediction tools in planning breast cancer treatment.

Material and Methods: We retrospectively analyzed the data of 276 breast cancer patients followed in the Medical Oncology outpatient clinic of our hospital. 5-year and 10-year survival predictions were calculated for each patient using the Predict survival calculator. For survival analyses, patients' demographic, clinical, and treatment-related data were recorded into the SPSS database. The survival estimates obtained from the Predict calculator were compared with the patients' actual survival durations.

Results: The median follow-up period for the patients was calculated as 117.5 months. During this time, 225 patients (81.5%) were alive, and 51 patients (18.5%) had died. The median age of the patients was 51 years. Factors affecting disease-free survival included the method of disease detection, whether chemotherapy was administered, tumor focality, Ki67 level and the type of chemotherapy given ($p=0.008$; $p=0.027$; $p=0.001$; $p=0.001$). Factors influencing overall survival were determined to be the patients' age at diagnosis, menopausal status, number of metastatic lymph nodes, tumor stage, focality, tumor subtype, whether chemotherapy was administered in lymph node-negative patients and the type of chemotherapy received ($p=0.014$; $p=0.044$; $p=0.013$; $p=0.003$; $p=0.014$; $p=0.003$; $p=0.044$; $p=0.024$). When comparing the predicted and observed rates for 5-year survival using the Predict calculator, the predicted survival rate was 94.2%, and the observed survival rate was 94.6%. This difference was not statistically significant ($p=0.838$). Similarly, for 10-year survival, the survival rate calculated with Predict was 87.6%, while the observed survival rate was 85.3%; this difference was also not statistically significant ($p=0.528$).

Conclusion: This study evaluated the reliability of the Predict survival calculator in our own patient population with non-metastatic breast cancer and determined that Predict is a reliable tool for survival predictions. The findings suggest that Predict can be used as a clinical decision support tool in patients diagnosed with non-metastatic breast cancer in our country.

KEYWORDS: Breast Cancer, Survival, Predict, Prognostic Factors

1. GİRİŞ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen kanser türlerinden biridir ve hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. 40-49 yaş kadınlarda ilk sırada yer alan ölüm nedenidir. Meme kanseri multidisipliner yaklaşımla tedavi edildiğinde (tıbbi onkoloji, genel cerrahi, radyasyon onkolojisi) mortalitesinde belirgin azalma tespit edilmiştir. Ayrıca bu sürece destek olması için meme kanseri yönetiminde sağ kalım tahmini yapmak ve tedavi kararlarını yönlendirmek amacıyla geliştirilmiş çevrimiçi hesaplayıcılar klinik uygulamalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. (Polchai *et al.*, 2020)

Meme kanseri tedavisinde çeşitli biyolojik ve klinik davranışlar göz önünde bulundurularak kişiye özel tedavi kararlarının verilmesi son derece önemlidir. Bu bağlamda internet tabanlı araçlar meme kanseri tanılı hastalarda tedavi ve sağ kalım tahmini yapmada klinisyenlere önemli destek sağlamaktadır. Predict gibi hesaplayıcılar hastaların yaş, tümörün histopatolojik özellikleri, lenf nodu tutulumu, hormon reseptör durumu gibi verileri kullanarak sağkalım tahminleri yapmaktadır ve bu süreçte hekimlerin kararlarını daha kesin verilere dayandırmalarını sağlamaktadır. (Shachar and Muss, 2016)

Meme kanseri çeşitli biyolojik ve klinik davranışlar açısından heterojen bir hastalıktır. Erken evre meme kanserinin prognozu adjuvan tedavilerle önemli ölçüde iyileşmiştir. Optimal kemoterapi ve endokrin tedavi rejimlerinin kombinasyonu, 15 yıllık mortalite oranlarında 50 yaş altındaki kadınlarda %57, 50-69 yaş grubunda %45 azalmayla sonuçlanmıştır. (Polchai *et al.*, 2020)

Kişiye özel tedavi yaklaşımları giderek önem kazanmaktadır. Genetik profillemeye testleri bireysel tümör biyolojisini anlamaya ve hangi tedavi stratejilerinin en etkili olacağını tahmin etmeye olanak tanır. Bu sayede gereksiz tedavilerden kaçınılabilir ve hasta yönetimi daha optimize hale getirilebilir. (Barzaman *et al.*, 2020). Ancak, Oncotype DX ve MammaPrint gibi

genetik testlerin maliyetinin yüksek olması, yaygın kullanımını sınırlayan önemli bir faktör olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız Predict sağkalım hesaplayıcısı İngiltere’de geliştirilen, online olarak kullanıma açık, prognoz ve tedavi kararında yol gösterici bir hesaplayıcıdır. Veri tabanı olarak İngiltere’de tanı almış 10 binden fazla hastanın verilerini kullanmaktadır. Yeni hasta grupları devamlı eklenerek hesaplayıcının iyileştirilmesi çalışmaları devam etmektedir. (Wishart *et al.*, 2010a)

Bu çalışmamızın amacı non-metastatik meme kanseri tanılı hastalarda “Predict” sağkalım hesaplayıcısının sağkalım öngörü performansını gerçek yaşam verileri ile karşılaştırarak değerlendirmektir. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’nda 2010-2024 yılları arasında takip ve tedavisi yapılmış meme kanseri tanılı hastaların klinik ve patolojik verileri kullanılarak Predict modelinin tahmin ettiği 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları ile gerçek sağkalım sonuçları kıyaslanacak, bu doğrultuda modelin doğruluğu test edilecektir. Elde edilen bulguların; meme kanseri tedavi planlanmasında sağkalım tahmin araçlarının etkinliğini değerlendirmeye ve klinik karar alma süreçlerine katkı sağlaması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

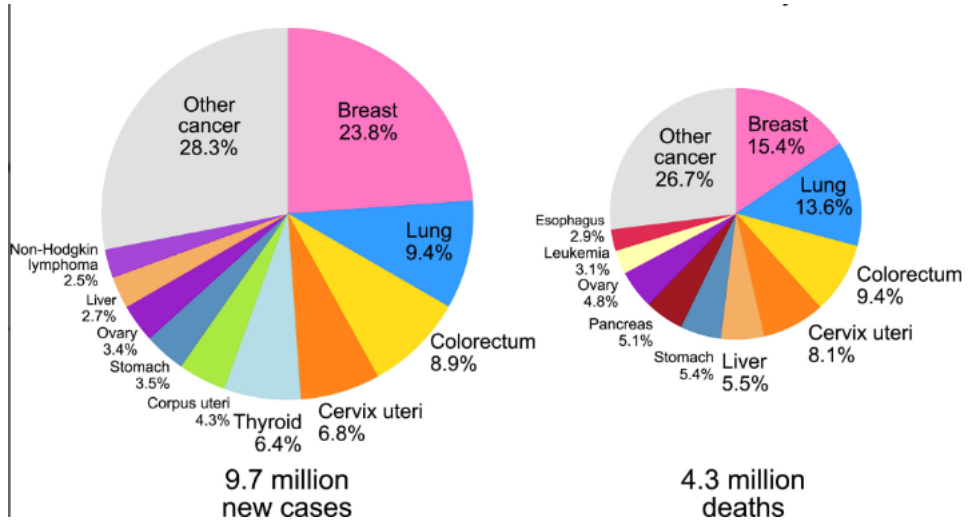
2.1 MEME KANSERİ İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri dünya genelinde en sık görülen kanserlerden biridir ve 2020 yılında yaklaşık 2,3 milyon yeni vaka bildirilmiştir. Kadınlar arasında en sık tanı koyulan kanser türü olup küresel meme kanseri insidansı %24,5'tir. Meme kanseri kaynaklı ölümler ise tüm kanser kaynaklı ölümlerin %6,9'unu oluşturmaktadır. Asya kıtasında görülen meme kanseri vakaları en yüksek mortalite oranına sahiptir. (Ferlay J and Ervik M, 2021)

Meme kanseri vakaları ve ölüm oranları yaşla birlikte belirgin artış göstermektedir. Yeni teşhis edilen vakaların %95'ini 40 yaş ve üzerindeki kadınlar oluşturmaktadır. (Coughlin, 2019)

Gelişmiş ülkelerde meme kanseri vakalarının sıklığı gelişmekte olan ülkelere kıyasla daha yüksek olmasına rağmen ölüm oranları daha düşüktür. Bu farklılıklar, sanayileşmenin etkisiyle birlikte vücut ağırlığındaki artış, menarş yaşının düşmesi, emzirme alışkanlıklarındaki farklılıklar, düşük doğum oranları ve ilk doğum yaşının ileri olması gibi toplumsal değişimlerle ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda, gelişmiş ülkelerde erken teşhis ve etkili tedavi yöntemlerinin kullanımı sayesinde ölüm oranlarının azaldığı belirtilmektedir. (Bray *et al.*, 2024)

Türkiye'de kadınlar arasında meme kanseri insidansı, yüz binde 47,7 olup, kadınlarda görülen en yaygın kanser türüdür. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, kadınlarda teşhis edilen tüm kanser vakalarının %25,5'ini meme kanseri oluşturmaktadır. (Bray *et al.*, 2024)



Şekil 2.1 Tüm dünyadaki kadın kanserlerinin insidans ve mortalitesi (GLOBOCAN 2022)

2.2 MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri, ilk menarş, menapoz yaşı, aile hikayesi gibi değiştirilemez faktörlerle beraber değiştirilebilir birçok faktörden etkilenen bir hastalıktır.

Değiştirilebilir faktörler arasında obezite, alkol tüketimi, hareketsiz yaşam tarzı, radyasyona maruz kalma ve hormon kullanımı (doğum kontrol hapları ve hormon replasman tedavisi) bulunmaktadır. Değiştirilemez faktörler ise ileri yaş, genetik yatkınlık (BRCA1, BRCA2, PALB2 gibi mutasyonlar), endojen hormon maruziyeti, erken menarş, geç menopoz, nulliparite ve ileri yaşta ilk doğum yapmaktır. Koruyucu faktörler ise emzirme, fiziksel aktivite, azalmış alkol tüketimi ve aspirin/anti-inflamatuvar ilaç kullanımıdır. (Katsura *et al.*, 2022a)

2.2.1 Yaş

Meme kanseri riski, yaş ilerledikçe artmaktadır. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanına göre 2013 ile 2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kadının meme kanseri geliştirme olasılıkları aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

- Doğumdan 49 yaşına kadar: %2.1 (her 49 kadından 1'i)
- 50 ile 59 yaş arası: %2.4 (her 42 kadından 1'i)
- 60 ile 69 yaş arası: %3.5 (her 28 kadından 1'i)
- 70 yaş ve üzeri: %7.0 (her 14 kadından 1'i)
- Doğumdan ölüme kadar: %12.9 (her 8 kadından 1'i)

Bu istatistikler, meme kanseri riskinin yaşla birlikte önemli ölçüde arttığını göstermektedir. (Siegel *et al.*, 2021)

2.2.2 Cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 280.000'den fazla kadına invaziv meme kanseri teşhisi konulurken, erkeklerde bu sayı yıllık 3000 vakanın altındadır. Bu veriler, meme kanserinin büyük ölçüde kadınları etkilediğini ve cinsiyetin önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. (Siegel *et al.*, 2021)

2.2.3 Etnik köken/Irk

Meme kanseri riski en yüksek olan etnik grup beyaz kadınlardır, ancak meme kanseri her büyük etnik/ırksal gruptaki kadınlar arasında en yaygın kanser türü olmaya devam etmektedir.

Meme kanseri oranlarındaki ırksal farklılıkların çoğu, yaşam tarzı ile ilişkili faktörlere atfedilmektedir. 156.000'den fazla postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir analizde, beyaz kadınlar için yaşa göre meme kanseri insidansı diğer gruplardan daha yüksek olsa da meme kanseri risk faktörleri hesaba katıldığında bu farklar Afrika kökenli Amerikalılar hariç diğer gruplar arasında ortadan kalkmıştır. (Chlebowski *et al.*, 2005)

2.2.4 Obezite ve Vücut Yağ Oranı

Obezite (vücut kitle indeksi [VKİ] ≥ 30 kg/m² olarak tanımlanır), genel olarak morbidite ve mortalitede bir artışla ilişkilidir. Ancak, VKİ ile ilişkili meme kanseri riski menopoz durumuna göre farklılık göstermektedir. (Bray *et al.*, 2016)

Postmenopozal kadınlarda daha yüksek bir VKİ ve/veya premenopozal kilo alımı, meme kanseri riskinin artmasıyla tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. (Lahmann *et al.*, 2004) Bu ilişki, postmenopozal yüksek VKİ'ye sahip kadınlarda östrojen seviyelerinin daha yüksek olması ile açıklanabilir. Bu östrojen seviyeleri, yağ dokusundan östrojen öncülerinin periferik dönüşümü ile oluşur. Ayrıca, normal VKİ'ye sahip kadınlarda bile daha yüksek vücut yağ yüzdesinin meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu görülmüştür. (Key *et al.*, 2003)

Postmenopozal kadınların aksine, premenopozal kadınlarda artan VKİ, özellikle erken yetişkinlik döneminde daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Yaklaşık 760.000 premenopozal kadından oluşan 19 prospektif kohortu içeren çok merkezli bir analizde, 18 ile 24 yaşları arasında VKİ kategorilerinin en düşüğü (VKİ <17) ile en yükseği (VKİ ≥ 35) arasında meme kanseri riskinde 4.2 kat artış olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun açıklaması henüz net değildir.

2.2.5 Uzun Boy

Hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda uzun boy, meme kanseri riskinin artışıyla ilişkilidir. Bir çalışmada, 175 cm'den (69 inç) uzun kadınların, 160 cm'den (63 inç) kısa olanlara göre %20 daha fazla meme kanseri geliştirme olasılığına sahip olduğu bulunmuştur. Bu ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, çocukluk ve ergenlik döneminde beslenme ile ilgili faktörlerin etkisini yansıtabileceği düşünülmektedir. (Ritte *et al.*, 2013)

2.2.6 Yoğun Meme Dokusu

Meme dokusunun yoğunluğu, glandüler ve bağ dokusunun (parankim) yağ dokusuna göre oranını yansıtır. Mamografik olarak yoğun meme dokusuna sahip kadınlar (memenin %75'inden fazlasını yoğun doku kaplayan), aynı yaş grubundaki daha az yoğun veya yoğun olmayan dokuya sahip kadınlara göre daha yüksek meme kanseri riski taşırlar. (McCormack and Dos Santos Silva, 2006) Ayrıca, meme yoğunluğunda zamanla artış veya daha yavaş azalma, meme kanseri riskinin artışıyla, meme yoğunluğunda hızlı bir azalma ise meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, yoğun meme dokusuna sahip kadınlar için tarama önerilerinin farklı olup olmaması gerektiği belirsizdir. (NF *et al.*, 2007)

Meme yoğunluğu, belirli bir meme kanseri alt tipi ile ilişkilendirilmemiştir ve meme kanserine bağlı mortalite ile de bağlantılı görünmemektedir. (Gierach *et al.*, 2012) Yoğun meme dokusu büyük ölçüde kalıtsal bir özellik olmasına rağmen, diğer faktörler de bu yoğunluğu etkileyebilir. Örneğin, daha yüksek fiziksel aktivite seviyeleri ve düşük yağ, yüksek karbonhidrat içeren diyetler, meme dokusunun yoğunluğunu azaltabilir. (Yaghjyan *et al.*, 2011)

2.2.7 Kemik Mineral Yoğunluğu

Kemik dokusu östrojen reseptörleri (ER) içerir ve dolaşımdaki östrojen seviyelerine oldukça duyarlıdır. Bu nedenle, kemik mineral yoğunluğu (BMD), endojen ve ekzojen östrojene uzun süreli maruz kalmanın bir göstergesi olarak kabul edilir. Birçok çalışmada yüksek kemik yoğunluğuna sahip kadınların meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (Zhang *et al.*, 1997) (Chen *et al.*, 2008)

2.2.8 Hormonal Faktörler

2.2.8.1 Endojen Östrojen ve Hormonterapi

Daha yüksek endojen östrojen seviyeleri hem postmenopozal hem de premenopozal kadınlarda, daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir. Postmenopozal kadınlarda yüksek östrojen seviyeleri (örneğin, estradiol, estron) ile meme kanseri riskinde artış koreledir. Bu kavramı destekleyen bir bulgu, postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri kullanarak östrojen seviyelerinin düşürülmesinin meme kanseri riskini azaltmasıdır. (Missmer *et al.*, 2004) Histerektomize olmayan kadınlarda uygulanan östrojen/progesteron kombinasyon tedavisinin, daha sonraki dönemlerde östrojen reseptörü pozitif meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. (Gray *et al.*, 1997) Kombine oral kontraseptiflerin güncel veya yakın zamanda kullanımı, meme kanseri riskini geçici olarak artırır da, bu ilişki ilacın bırakılmasından 2 ile 5 yıl sonra ortadan kaybolmaktadır. (Hankinson *et al.*, 1997)

2.2.8.2 Diğer Hormonal Nedenler

Yüksek testosteron seviyeleri hem postmenopozal hem de premenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Testosteron seviyeleri ile meme kanseri alt tipleri arasındaki ilişki tutarlı bir şekilde gözlemlenmemiştir. (TJ *et al.*, 2015)

Daha yüksek insülin direnci seviyeleri, daha yüksek meme kanseri insidansı, tüm nedenlere bağlı mortalite ve tüm kanserlere bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Diyabet meme kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilmemekle birlikte, 17 prospektif çalışmanın analizine dayanan büyük bir meta-analiz, insülin büyüme faktörü-1'in hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (Pan *et al.*, 2020)

2.2.9 Reprodüktif Faktörler

Erken menarş yaşı, artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. 15 yaş ve sonrasında menarşa giren kadınların, 13 yaşından önce menarşa giren kadınlara göre hormon reseptörü-pozitif meme kanseri geliştirme olasılığı daha düşüktür. Ayrıca, bu kadınlarda hormon reseptörü-negatif meme kanseri riski %16 daha düşüktür. Bir çalışmada, menarşın her bir yıl gecikmesi meme kanseri riskini %5 oranında azaltmıştır. Buna ek olarak, menopoz yaşının ilerlemesi de daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. (Hamajima *et al.*, 2012)

Doğum yapmamış kadınlar, doğum yapmış kadınlara göre daha yüksek meme kanseri riski taşımaktadır. Multiparitenin meme kanserine karşı koruma sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır. (Hamajima *et al.*, 2012)

Daha ileri yaşlarda hamile kalan kadınlar, meme kanseri için artmış bir riske sahiptir. Nullipar bir kadının meme kanseri riski, 35 yaşında ilk doğumunu yapan bir kadınla benzerdir. Bu ilişki, hamilelik sırasında ve sonrasında memedeki tam hücrel farklılaşmanın meme kanseri gelişimine karşı koruyucu olduğu düşüncesiyle açıklanmaktadır. Daha ileri yaşta ilk doğum yapmanın, nullipariteden daha büyük bir risk oluşturabileceği öne sürülmektedir, çünkü tam gelişmiş meme hücrelerine uygulanan proliferatif uyarı, hücrel hasara daha yatkın olabilir. (Colditz and Rosner, 2000)

2.2.10 Kişisel ya da Ailede Meme Kanseri Öyküsü

Meme kanseri öyküsü olan kadınlar, karşı memede meme kanseri geliştirme riski altındadır ve bu risk, hormon reseptörü negatif kanserleri olan veya genç yaşta teşhis edilen hastalarda daha yüksektir. (Pan *et al.*, 2017) Ailede meme kanseri öyküsü bulunan kadınlar, özellikle birinci derece akrabalarında meme kanseri varsa, daha yüksek bir meme kanseri riski taşırlar. Akrabanın genç yaşta meme kanseri tanısı almış olması, riski daha da artırmaktadır.

(Reiner *et al.*, 2018) Meme kanserine yatkınlık, yüksek derecede penetrans gösteren (ör. BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, STK11, PTEN) ya da orta derecede penetrans gösteren (ör. CHEK2, ATM, NF1) genlerdeki değişikliklerden kaynaklanabilir. (Lacy, Alluri and Magge, 2024) BRCA1/2 gibi spesifik genetik mutasyonlar, tüm meme kanseri vakalarının yalnızca küçük bir kısmından sorumludur ancak bu mutasyonlar riski önemli ölçüde artırmaktadır. (Chen *et al.*, 2020)

2.2.11 Alkol ve Sigara Kullanımı

Alkol ve sigara kullanımı, meme kanseri riskini artırmaktadır. Pasif içicilik ile meme kanseri riski arasındaki ilişki henüz tam olarak netleşmemiş olsa da, bu konuda risk artışına işaret eden bulgular giderek artmaktadır. (Gaudet *et al.*, 2017)

2.2.12 İyonize radyasyon maruziyeti

Genç yaşta göğüs bölgesine iyonize radyasyona maruz kalmak, Hodgkin lenfoması tedavisi görenlerde veya atom bombası ve nükleer santral kazalarından kurtulanlarda olduğu gibi, meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. (Henderson *et al.*, 2010)

2.2.13 Laktasyon

Emzirmenin koruyucu etkisi, birçok vaka-kontrol ve kohort çalışması ile meta-analizlerde gösterilmiştir. (Islami *et al.*, 2015) 47 epidemiyolojik çalışmadan bireysel verileri içeren büyük bir analizde (yaklaşık 50.000 meme kanseri olan kadın ve 97.000 kontrol), her 12 aylık emzirme süresi için meme kanseri riskinde %4.3'lük bir azalma olduğu tahmin edilmiştir. (Beral *et al.*, 2002)

2.2.14 Fiziksel Aktivite

Her ne kadar prospektif klinik deneylerle kanıtlanmamış olsa da, gözlemsel çalışmalar fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azaltabileceğini güçlü bir şekilde öne sürmektedir. (Islami *et al.*, 2015) Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda ağırlığın etkisinin farklı olmasından dolayı, egzersizle görülen meme kanseri riskindeki azalma muhtemelen yalnızca kilo kontrolüyle açıklanamaz. Artan fiziksel aktivitenin, serum östrojen, insülin ve insülin büyüme faktörü-1 seviyelerini azaltarak hormonal etkiler yoluyla meme kanseri riskini azaltabileceği düşünülmektedir. (Maruti *et al.*, 2008)

2.3 MEME KANSERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Meme kanseri, klinik özellikler, tümör belirteçlerinin ifadesi ve histolojik türlerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. İnvaziv meme kanserinde en yaygın iki histolojik tip duktal ve lobüler karsinomlardır, bu türler ABD'deki tüm vakaların sırasıyla %75 ve %15'ini kapsar. Vakaların %10'unu oluşturan daha nadir histolojik meme kanseri türleri ise müsinöz, tübüler, komedo, inflamatuvar, medüller ve papiller karsinomlardır. (Li, Uribe and Daling, 2005a)

2.3.1 Histopatolojik Sınıflandırma

Meme kanserlerinin yaklaşık %95'i epitel kökenli olup karsinom olarak sınıflandırılır. Histopatolojik olarak, meme kanserleri bazal membranı infiltre edip etmediklerine göre adlandırılır. Bazal membranı geçmeyen tümörler non-invaziv olup in situ karsinom olarak adlandırılırken, membranı geçenler invaziv karsinom olarak tanımlanır. Meme içindeki in situ karsinomlar ise duktal ve lobüler olarak iki gruba ayrılır ve bu sınıflandırma lezyonların

yerleşimine değil, büyüme paternine ve sitolojik özelliklerine göre yapılır. (Li, Uribe and Daling, 2005b) (Tablo 2.1)

Tablo 2.1 Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflandırması

Non-invaziv	İnvaziv/İnfiltratif
Duktal karsinoma in situ	İnvaziv duktal karsinom
Lobuler karsinoma in situ	İnvaziv lobuler karsinom
	Meduller karsinom
	Müsinöz karsinom (Kolloid karsinom)
	Tubuler karsinom
	Papiller karsinom
	Diğer nadir görülen tipler

2.3.2 Moleküler Sınıflandırma

Moleküler düzeyde bakıldığında meme karsinomları; luminal A, luminal B, HER2 pozitif, bazal benzeri (triple negatif), claudin-low (düşük claudin içerikli) ve normal benzeri olmak üzere altı farklı alt tipe ayrılmaktadır. (Tsang and Tse, 2020) (Tablo 2.2)

Tablo 2.2 Meme kanserinde moleküler sınıflandırma

ALT TİP	KARAKTERİSTİK	FENOTİP
Luminal A	Yüksek düzeyde ER ekspresyonu, en iyi prognozlu tip, hormonoterapiye iyi yanıt verir.	ER+ ve/veya PR+; HER2-, düşük Ki67
Luminal B	Düşük düzeyde ER ekspresyonu, luminal A ile karşılaştırıldığında daha yüksek tümör hücresi proliferasyon oranı ve daha kötü prognoz gösterir.	ER+ ve/veya PR+; HER2+/-, yüksek Ki67
HER2 pozitif / HER2 zengin tip	HER2'nin yüksek düzeyde ekspresyonu. HER2 hedefli tedavilerin bulunmasından sonra prognozu daha iyi seyretnmiştir.	ER-, PR-, HER2+
Normal benzeri tip	Moleküler ekspresyon açısından normal meme ile benzer	Tüm belirteçler negatif (ER-, PR-, HER2-, sitokeratin 5/6- ve EGFR-)
Claudin-low tip / Düşük claudin içeren tip	Hücre-hücre yapışmasında rol oynayan claudin proteinlerinin ekspresyonu düşük, bazal sitokeratin ekspresyonu düşüktür.	ER-, PR-, HER2-, claudin düşük düzeyde, sitokeratin 5/6 + veya-
Triple-negatif / Bazal-like tip	Bazal sitokeratin ekspresyonu pozitif, ancak luminal ve HER2 ile ilgili genlerin ekspresyonu negatif, yüksek tümör hücresi proliferasyon hızı ve kötü prognoz gösterir.	ER-, PR-, HER2-, sitokeratin 5/6+ ve/veya EGFR+

2.4 MEME KANSERİNDE EVRELEME

Meme kanseri evrelemesi, hastaya uygun tedavi seçimini ve prognozu belirlemekle kalmaz, aynı zamanda farklı tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasına da olanak tanır. İlk klinik evreleme 1905'te Steinthal tarafından tanımlanmış, ancak invaziv ve non-invaziv tümörleri ayıramaması ve erken evrede tümör büyüklüğünün prognoz üzerindeki etkisini göz ardı etmesi nedeniyle eleştirilmiştir. Patolojik evreleme, cerrahi sonrası tümör dokusunun incelenmesiyle yapıldığı için prognoz tahmininde daha değerlidir. 1960'lardan itibaren kullanılan TNM sistemi, tümör boyutu (T), bölgesel lenf düğümleri (N) ve uzak metastazı (M) temel alarak evreleme yapar. AJCC tarafından yayınlanan bu sistem, hem klinik karar vermede hem de tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılır. (Amin *et al.*, 2017a)

Tablo 2.3 Tümör boyutuna göre evreleme (Amin *et al.*, 2017b)

TX	Primer tümör saptanamamış
T0	Primer tümör yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başının kitlesiz Paget hastalığı (Tümör olan Paget hastalığında sınıflama tümörün boyutuna göre yapılır)
T1	Tümörün en büyük boyutu 20 mm veya daha az
T1mi	En büyük boyutu 1 mm veya daha az olan mikroinvazyon
T1a	En büyük boyutu 1 mm'den büyük olan ancak 0.5 cm'yi geçmeyen tümör
T1b	En büyük boyutu 5 mm'den büyük olan ancak 10 mm'yi geçmeyen tümör
T1c	En büyük boyutu 10 mm'den büyük olan ancak 20 mm'yi geçmeyen tümör
T2	En büyük boyutu 20 mm'den büyük olan ancak 50 mm'yi geçmeyen tümör
T3	En büyük boyutu 50 mm'den büyük olan tümör
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına ve/veya (b) cilde direkt yayılım
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b	Meme cildinde ödem (peau d'orange da dahil) veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri
T4c	T4a ve T4b birlikte
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo 2.4 Klinik olarak bölgesel lenf noduna göre evreleme (Amin *et al.*, 2017b)

cNx	Bölgesel lenf nodu tespit edilmemiştir
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)
cN1mi	Mikrometastazlar
cN2	Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarında metastaz
cN2a	Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz
cN2b	Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığı klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz olduğunda
cN3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı
cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz
cN3b	İpsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(lar)ında metastaz
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

Tablo 2.5 Patolojik olarak bölgesel lenf noduna göre evreleme (Amin *et al.*, 2017b)

pNx	Bölgesel lenf nodları saptanamamakta
pN0	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı olmayan, izole tümör Hücreleri
pN0 (i+)	Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif immünohistokimya (İHK), 0.2 mm'den geniş
pN0 (mol+)	Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR) *
pN1	1-3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil
pN1mi	Mikrometastaz (0.2 mm-2.0 mm)
pN1a	1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz
pN1b	Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammaryal nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil
pN1c	1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil. (3 aksiller lenf nodundan fazla pozitif nod varsa, artmış tümör yükünü göstermek için internal mammaryal lenf nodları pN3b olarak sınıflandırılır). (pN1a + pN1b)
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı yokken internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler lenf nodlarında veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz veya internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastazla birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı) veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz
pN3b	1 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı veya sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan mikroskopik hastalıkla birlikte 3 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

RT-PCR: Ters transkriptaz/ polimeraz zincir reaksiyonu

Tablo 2.6 Metastaz durumuna göre evreleme (Amin *et al.*, 2017b)

M0	Metastaz yok
cM1	Klinik veya radyografik olarak tespit edilen uzak metastazlar
pM1	Histolojik olarak kanıtlanmış uzak organ metastazı veya rejyonel olmayan lenf nodlarında 0.2mm'den büyük metastaz

Tablo 2.7 TNM Anatomik Evreleme (Amin *et al.*, 2017b)

EVRE 1	TisN0M0
EVRE 1A	T1N0M0
EVRE 1B	T0N1miM0, T1N1miM0
EVRE 2A	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
EVRE 2B	T2N1M0, T3N0M0
EVRE 3A	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
EVRE 3B	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
EVRE 3C	Herhangi bir T, N3M0
EVRE 4	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.5 MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Meme kanserinde adjuvan tedavi seçenekleri mortaliteyi azaltabilirken, bazı hastalarda tedaviye bağlı toksisite artışı nedeniyle sağkalım avantajı azalabilir. Bu nedenle, adjuvan sistemik tedaviden fayda görecektir hastaları doğru bir şekilde belirlemek için prognostik faktörlerin dikkatlice değerlendirilmesi gereklidir. Böylece, düşük risk grubundaki hastaların gereksiz tedavilere maruz kalması engellenirken, yüksek risk grubundaki hastaların yetersiz tedavi almasının önüne geçilmiş olur.

Aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, histolojik grade, histolojik tümör tipi, yaş ve lenfovasküler invazyon varlığı, bilinen başlıca prognostik faktörler arasındadır. Bunun yanı sıra, östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) durumu, meme kanserinde

hormonal tedaviye yanıt açısından en önemli prediktif belirteçlerdir. (Stickeler, 2011) (Tablo 2.8)

Tablo 2.8 Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler (Stickeler, 2011)

Aksiller lenf nodu tutulumu	Prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri aksiller lenf nodu tutulumudur. Tutulan lenf nodu sayısı prognoz açısından kritik öneme sahiptir; bu sayı arttıkça prognoz kötüleşir, hastalıksız sağkalım oranı düşer ve tedaviye yanıt azalır. Aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısının doğru tespiti için en az 10 lenf nodunun çıkarılması gereklidir. Sentinel lenf nodu negatifse, aksiller diseksiyon yapılmasına gerek yoktur ve aksiller lenf nodu tutulumu olmadığı kabul edilir.
Tümör boyutu	Tanı sırasında tümör boyutu büyüdükçe prognoz olumsuz etkilenir, nüks riski yükselir ve sağkalım oranı düşer. Ayrıca, tümör boyutunun artması aksiller lenf nodu tutulma ihtimalini de artırır.
Histolojik sınıflandırma	Kribriform, tübüler, sekretuar ve müsinöz tipler iyi prognozlu; metaplastik, taşlı yüzük hücreli karsinom ve inflamatuvar meme karsinomu kötü prognozludur.
Histolojik grade	Nottingham histolojik dereceleme sistemi temel alınarak belirlenir. Bu sistemde tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı göz önünde bulundurulur. Yüksek dereceli tümörler daha agresif seyir gösterir ve ölüm oranı daha yüksektir. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda prognozun belirlenmesinde de önemli bir rol oynar.
Lenfovasküler invazyon	Diğer prognostik faktörler (tümör boyutu, derece, lenf nodu tutulumu, histoloji, ER pozitifliği) ile bağlantılıdır ancak bunlardan bağımsız olarak da olumsuz prognozla ilişkilendirilmektedir.
Hormon reseptörü durumu (ER, PR)	Hem prognostik hem de prediktif bir faktördür. ER ve/veya PR pozitif tümörler genellikle daha az agresif olup, düşük dereceye sahiptir. Bu hastalarda hormon tedavisi uygulanması, sağkalımı iyileştirirken nüks riskini azaltmaktadır.
HER2	Hem prognostik hem de prediktif bir faktördür. HER2'nin aşırı ekspresyonu kötü bir prognoz işareti olup, bu tümörler daha agresif ve hızlı yayılma eğilimindedir. Ayrıca, HER2'ye yönelik hedef tedavilere yanıt alınmasında prediktif bir belirleyici olarak rol oynar.
Tümör proliferasyon hızı	Yüksek Ki67 ekspresyonu, kötü prognoz ile ilişkilendirilir. Ki67 düzeyi yüksek olan tümörler daha agresif seyreder ve nüks riski daha yüksektir; bu tür tümörlerde sistemik kemoterapi uygulanması gereklidir.
Moleküler sınıflandırması	En sık görülen ve en iyi prognozlu olan Luminal A, en kötü prognozlu ise triple negatif tiptir.
Yaş	Tanı anında hem <35 yaş hem de >65 yaş kötü prognozla ilişkilidir.

2.6 MEME KANSERİ TEDAVİSİ

Meme kanseri tedavisi tıbbi onkoloji, genel cerrahi, radyasyon onkolojisi, radyoloji, nükleer tıp, patoloji ve tıbbi genetik gibi bölümleri içeren multidisipliner bir ekip tarafından planlanmaktadır. Tedavinin farklı aşamalarında, bu ekibe fizyoterapistlerin, beslenme ve diyet uzmanlarının ve psikologların da dahil edilmesi büyük önem taşır. (Giuliano *et al.*, 2011)

Meme kanserinin tedavi şekli, metastatik olup olmasına göre farklılık gösterir. Metastatik olmayan meme kanserleri iki ana kategoriye ayrılır: birincisi erken evre meme kanseri (evre I, IIA veya evre IIB (T2N1)), ikincisi ise lokal ileri evre meme kanseridir (evre IIB (T3N0) ve evre IIIA, IIIB, IIIC). Metastatik olmayan meme kanserlerinde tedavinin temel amacı, tümörü memeden ve bölgesel lenf nodlarından tamamen uzaklaştırmak ve nüks riskini önlemektir. Buna karşılık, metastatik meme kanserinde amaç, hastanın yaşam süresini uzatmak ve palyatif bakım sağlamaktır. (Cantürk *et al.*, 2007)

Meme kanseri tedavisinde lokal ve sistemik yaklaşımlar uygulanır. Lokal tedaviler arasında cerrahi müdahaleler (meme koruyucu cerrahi, mastektomi, sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiller lenf nodu diseksiyonu) ve radyoterapi bulunur. Sistemik tedaviler ise kemoterapi (neoadjuvan, adjuvan veya her ikisi birden), hedefe yönelik tedaviler (örneğin HER2 hedefli tedaviler) ve endokrin tedavilerden (hormonoterapi) oluşur. Metastatik meme kanserinde, lokal tedaviler daha çok palyatif amaçlarla uygulanırken, esas tedavi sistemik tedavilere dayanır. (Waks and Winer, 2019)

2.6.1 Cerrahi tedavi

Meme kanseri tedavisinde başlıca iki tedavi seçeneği mevcuttur: meme koruyucu cerrahi (MKC) ve mastektomi. MKC'den sonra genellikle radyoterapi verilmesi gerekmektedir. (Waks and Winer, 2019) Erken evre meme kanserlerinde sıklıkla MKC tercih edilmektedir. Memenin

korunması günümüzde en popüler tedavidir çünkü büyük primer tümörler kemoterapi ile boyut olarak küçültülebilir. (Wöckel *et al.*, 2018) Meme kanseri cerrahisinde konservatif cerrahi, tüm ameliyatlarda %75-85'ini oluşturur. Multifokal invaziv karsinomlar, yaygın intraduktal karsinomlar, inflamatuvar karsinomlar ve neoadjuvan kemoterapi ile boyutu yeterince küçültülmemiş büyük primer karsinomlarda meme bezinin tamamen çıkarılması gerekir. (Veronesi *et al.*, 2005)

Sentinel lenf nodu biyopsisi, tümörün yayılma ihtimalinin en yüksek olduğu lenf nodundan örnek alınması işlemidir. Eğer bu biyopsi pozitif sonuç verirse, aksiller diseksiyon yapılması gerekmektedir. Günümüzde aksiller lenf nodlarının cerrahi müdahalesi, sentinel lenf nodu biyopsisinin sonuçlarına göre belirlenmektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisi negatif çıktığında, gereksiz aksiller diseksiyondan kaçınılabılır. (Fisher *et al.*, 2002)

2.6.2 Hormonoterapi

ER ve/veya PR pozitif meme kanseri olan hastalara adjuvan endokrin tedavi tavsiye edilmektedir. (Bradley *et al.*, 2015) Endokrin tedavide, selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen (östrojenin reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak engeller) veya aromataz inhibitörleri (anastrozol, eksemestan ve letrozol) kullanılmaktadır. (Smith and Dowsett, 2003) Tedavi seçimi, hastanın menopozal durumuna göre belirlenir. Tamoksifen, premenopozal ve postmenopozal hastalarda kullanılabilirken, aromataz inhibitörleri sadece postmenopozal veya bilateral ooferektomi geçirmiş hastalarda etkilidir. Çünkü aromataz inhibitörleri, periferik dokularda androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek etkisini gösterir ve bu nedenle premenopozal ve fonksiyonel overleri olan hastalarda etkili değildir. (Liedtke *et al.*, 2008)

2.6.3 Kemoterapi

Adjuvan kemoterapi, metastaz tespit edilmemiş ancak lenf nodu tutulumu olan veya mikrometastatik meme kanseri vakalarında, rekürrens riskini azaltmak amacıyla uygulanmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi ise cerrahi öncesinde tümörün boyutunu küçültmek ve daha kolay çıkarılabilir hale getirmek için verilir. (Denduluri *et al.*, 2018)

Sistemik kemoterapi planlaması, tümörün histolojisi, çapı, lenf nodu tutulumu, grade, proliferatif indeks, lenfovasküler invazyon gibi prognostik faktörler ile genetik ve moleküler özellikler göz önünde bulundurularak yapılır. Ayrıca hastanın yaşı, menopozal durumu ve mevcut diğer hastalıkları gibi kişisel faktörler de dikkate alınır. (Lacy, Alluri and Magge, 2024)

Metastatik meme kanserinde sistemik tedavinin temel hedefleri, hastaların yaşam süresini uzatmak, semptomları hafifletmek ve palyatif bakım sağlamaktır. Doksorubisin, lipozomal doksorubisin, paklitaksel, kapesitabin, gemitabin, vinorelbin ve eribulin gibi ilaçlar genellikle monoterapi şeklinde kullanılırken, seçilmiş hastalarda kombinasyon tedavi rejimleri de tercih edilebilir. (Kiely *et al.*, 2011)

Hormon reseptör negatif meme kanseri olan hastalar, adjuvan kemoterapiden genellikle daha fazla fayda görmektedir. Benzer şekilde, lenf nodu pozitif olan hastalar da adjuvan kemoterapiden daha fazla yarar görmektedir. (Lacy, Alluri and Magge, 2024) Premenopozal kadınlarda, hormonal tedaviye kıyasla kemoterapi daha etkili olmaktadır. Tedavi seçimlerinde HER-2 durumu önemli bir faktördür. (Denduluri *et al.*, 2018)

Antrasiklinler, genel hasta grubunda en sık tercih edilen ajanlardır ve özellikle HER-2 pozitif hastalarda etkilidir. Özel hasta gruplarında (yaşlılar, kardiyak hastalık nedeniyle kontrendikasyonları olanlar gibi), CMF (siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil) kemoterapi şeması, antrasiklinlere göre daha uygun bir seçenek olabilir Antrasiklinler ve taksanların

birlikte kullanıldığı kombine rejimler, genellikle lenf nodu pozitif hasta gruplarında tercih edilmektedir. (Muss *et al.*, 2009)

Bazı çalışmalar, ardışık kullanımın eş zamanlı kullanıma göre daha üstün olduğunu belirtmektedir. Nüks riski yüksek olan hastalarda (örneğin, lenf nodu pozitif hastalar), en az dört kür (12-16 hafta) uygulanması ve toplamda 18-24 haftalık bir kemoterapi süresinin hedeflenmesi önerilmektedir. (Francis *et al.*, 2008)

2.6.4 Hedefe Yönelik Tedavi

Meme kanseri vakalarının yaklaşık %15 ila %20'sinde HER2 proteininin aşırı düzeyde eksprese edildiği gözlemlenir. HER2 overekspresyonu olan tümörler, HER2 proteini üretmeyenlere kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir ve tekrarlama oranları daha yüksektir. (Wöckel *et al.*, 2018)

Trastuzumab: HER2 proteinini hedefleyen, Ig G1 tipi insan monoklonal antikorudur. Erken evre ve metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.

Pertuzumab: HER2 proteinini hedef alan bir başka insan monoklonal antikorudur ve dimerizasyonu inhibe eder. İleri evre ve metastatik meme kanseri tedavisinde trastuzumab ile birlikte uygulanır. (Lacy, Alluri and Magge, 2024)

Lapatinib: ErbB1 ve ErbB2'yi inhibe eden oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. EGFR ve HER2 homodimerleri ile heterodimerlerini bloke ederek sinyal iletimini engeller. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Trastuzumab-emtansin: Güçlü bir mikrotübül inhibitörü ile trastuzumabın konjugasyonudur. Metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. (Loibl and Gianni, 2017)

Trastuzumab-deruxtekan: Kesilebilir tetrapeptid bazlı bir bağlayıcı ve sitotoksik topoizomera I inhibitöründen oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır. FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından cerrahi olarak çıkarılamayan veya metastatik HER2-pozitif meme kanseri olan, metastatik veya (neo)adjuvan tedavi sırasında veya tedavinin tamamlanmasından sonraki altı ay içinde progresyon gelişmiş yetişkin hastalar için onaylanmıştır. Trastuzumab ve taksan içeren bir tedavi sonrasında progrese olan hastalarda tercih edilmektedir. (Modi *et al.*, 2020)(*Trastuzumab-deruxtecan FDA label*, 2019)

Pembrolizumab: Pembrolizumab, FDA tarafından PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) eksprese eden metastatik üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hastaları için kemoterapi ile kombinasyon halinde onaylanmıştır. (Cortes *et al.*, 2020)

2.6.5 Radyoterapi

Meme kanserinde radyoterapi, cerrahi sonrası kalan tümör hücrelerini ortadan kaldırmak ve bölgesel nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanır. Radyoterapi, meme koruyucu cerrahi sonrasında meme dokusuna; mastektomi sonrasında ise göğüs duvarı ve bölgesel lenf nodlarına verilebilir. Birçok gelişmiş ülkede, erken evre meme kanseri olan hastalar için standart tedavi yaklaşımı, meme koruyucu cerrahi ve ardından 5-6 haftalık postoperatif radyoterapidir. (Kunkler *et al.*, 2015)

Meme koruyucu cerrahi sonrasında radyoterapi standart tedavi olarak verilirken, mastektomi sonrası belirli durumlarda (üçten fazla aksiller lenf nodu tutulumu, mastektomi sonrası T3-T4 tümör varlığı, deri veya fasya tutulumu) uygulanması gerekmektedir. Metastatik meme kanserlerinde ise radyoterapi, palyatif tedavi amacıyla kullanılabilir. (Haviland *et al.*, 2013)

2.7 PROGNOSTİK HESAPLAYICILAR

Non-metastatik meme kanseri tedavi kararlarında, doğru sağkalım tahminleri ve adjuvan tedavinin muhtemel faydaları kritik öneme sahiptir. Hastanın tedavisiyle ilgili kararlar, genellikle tümör boyutu, tümör derecesi ve lenf nodu durumu gibi bilinen patolojik prognostik faktörlere ek olarak, adjuvan tedavinin sağladığı sağkalım süresinde artış oranlarına dayanır. Meme kanseri hastaları için sağkalım ve tedavi faydalarını tahmin etmek amacıyla kullanılabilecek çeşitli prediktif modeller/hesaplayıcılar mevcuttur. Bunlar arasında Nottingham Prognostik İndeksi (NPI), CancerMath, Adjuvant! (Adjuvant Online) ve Predict bulunmaktadır.

Nottingham Prognostik İndeksi (NPI), 1982'de Birleşik Krallık'ta geliştirilmiş olup, tümör boyutu, derece ve lenf nodu durumu temelinde bir prognostik puanlama sistemi sunar. (Haybittle *et al.*, 1982) Bu model, belirli bir kurumda yapılan tedavilere dayanır ve daha geniş kullanım için her zaman geçerli olmayabilir. (Blamey *et al.*, 2007)

CancerMath, meme kanseri tanısından sonra 15 yıla kadar sağkalımı tahmin eden web tabanlı prognostik araçlardan biridir. Model geliştirilirken SEER veritabanı kayıtları temel alınmıştır. CancerMath, tanı sonrası 15 yıl boyunca genel sağkalım oranını sunar ve aynı zamanda sistemik tedavinin etkileri hakkında bilgi sağlar. (Miao *et al.*, 2016)

Adjuvant!, web tabanlı bir prognostik araçtır. Birleşik Krallık'ta klinisyenler ve hastalar tarafından meme kanseri tedavisi kararları için yaygın olarak kullanılmakta olan bir hesaplayıcıydı. Ancak Adjuvant!, bazı durumlarda sağkalım oranlarını olduğundan daha yüksek tahmin etmiş ve bu da günümüz tedavi yaklaşımlarına uygunluğu konusunda bazı endişeler yaratmıştır. (Ravdin *et al.*, 2001) Son yıllarda Adjuvant!'a online erişilememektedir.

2.8 PREDİCT HESAPLAYICISI

Predict, ilk versiyonu 2010 yılında oluşturulmuş meme kanseri sağkalım ve tedavi faydalarını tahmin etmek amacıyla Birleşik Krallık'ta geliştirilen bir çevrimiçi prognostik hesaplayıcıdır. Modelin ilk versiyonu, Doğu İngiltere'de 1999-2003 yılları arasında meme kanseri tanısı alan kadınların kayıt ve sağkalım verilerine dayanarak oluşturulmuş ve Batı Midlands bölgesinde bir diğer kohortla doğrulanmıştır. Predict sağkalım tahminlerinin yanı sıra her bir tedavinin sağkalıma etkisini de orantısal olarak sunmaktadır. (Wishart et al., 2010)

Sonraki yıllarda hesaplayıcıya ek başlıklar ekleme gereği doğmuş ve 2012 yılında hasta kapsamı genişletilerek HER-2 dahil edilmiş, böylece Predict Plus geliştirilmiştir. (Wishart *et al.*, 2010b)

Predict'in en yeni versiyonu, her bir adjuvan tedavinin ek faydalarını da hesaba katarak 5, 10 ve 15 yıllık genel sağkalım (OS) tahminlerini sunmaktadır. Bu model tahminlerini hastanın tanı anındaki yaşı, menapoz durumu, tümörün histopatolojik özellikleri, tümör boyutu, evresi, pozitif lenf nodu sayısı gibi veriler eşliğinde yapar.

Predict, meme kanseri dışı mortaliteleri hesaplamalarına dahil ederken, bu etkileri detaylı ve sistematik bir şekilde modellemiştir. Yaş ile meme kanseri dışı mortalite arasındaki ilişki, fraksiyonel polinomlarla cox regresyonu kullanılarak analiz edilmiş ve yaşı bu mortalite üzerindeki etkisi nicel olarak ifade edilmiştir. Radyoterapi ve kemoterapinin meme kanseri dışı mortalite üzerindeki etkileri, büyük çalışmalarda rapor edilen verilerle modele dahil edilmiştir. Bu tedavilerin özellikle koroner kalp hastalığı gibi nedenlere bağlı uzun vadeli ölüm riskini artırdığı bilinmektedir. Ayrıca, sigara içen bireylerde meme kanseri dışı mortalite riskinin, sigara içmeyenlere göre %25 daha yüksek olduğu meta-analiz verilerine dayalı olarak öngörülmüştür. Meme kanseri dışı mortalite için temel tehlike fonksiyonu ise zamanın bir fonksiyonu olarak modellenmiş ve hasta spesifik değişkenlere göre uyarlamalar yapılarak

hesaplamaların doğruluğu artırılmıştır. Bu yöntemler, modelin sağkalım tahminlerini gerçek yaşam koşullarına daha uygun hale getirmeyi amaçlamaktadır. (Cambridge Breast Unit, 2024)

The screenshot displays the Predict 3.0 version data entry interface. It consists of two columns of input fields for various clinical parameters. Each field has a blue information icon (i) to its left.

- DCIS only or LCIS only?**: Radio buttons for Yes and No.
- Age at diagnosis**: A numeric input field with a range from - to +. Below it, a note states: "Age must be between 25 and 85".
- Smoker?**: Radio buttons for Yes, Never or Ex.
- ER status**: Radio buttons for Positive and Negative.
- Progesterone Status**: Radio buttons for Positive, Negative, and Unknown.
- HER2/ERBB2 status**: Radio buttons for Positive, Negative, and Unknown.
- Ki-67 status**: Radio buttons for Positive, Negative, and Unknown. Below it, a note states: "Positive means more than 10%".
- Invasive tumour size (mm)**: A numeric input field with a range from - to +. Below it, a note states: "If there was more than one tumour, enter the size of the largest tumour. If neo-adjuvant therapy was undertaken, enter the size before neo-adjuvant therapy."
- Tumour grade**: Radio buttons for 1, 2, and 3.
- Detected by**: Radio buttons for Screening, Symptoms, and Unknown.
- Positive nodes**: A numeric input field with a range from - to +.
- Micrometastases only**: Radio buttons for Yes, No, and Unknown. Below it, a note states: "Enabled when positive nodes is 1."
- Has the cancer spread (metastasis)?**: Radio buttons for No, Yes, and Unknown.

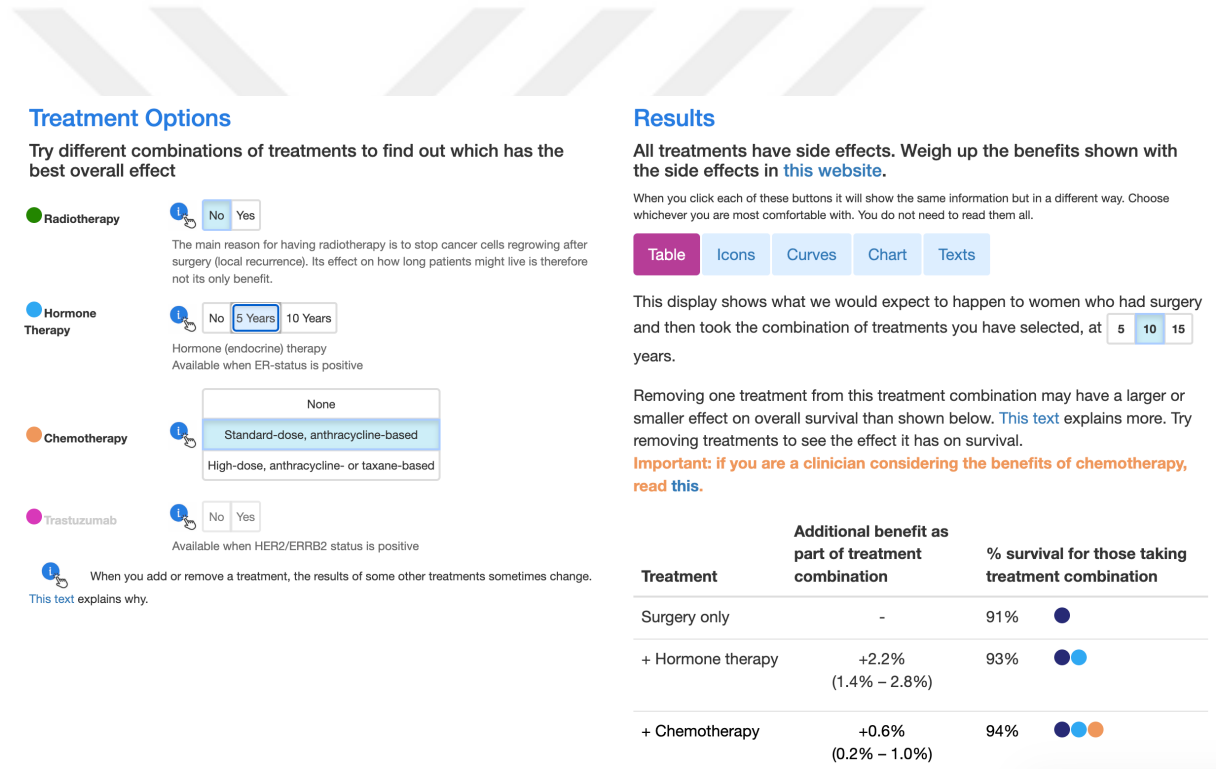
Şekil 2.2 Predict 3.versiyon veri giriş ekranı

This screenshot shows the same Predict 3.0 version data entry interface as the previous one, but with example patient data entered into the fields. The values are highlighted in blue.

- DCIS only or LCIS only?**: No
- Age at diagnosis**: 52
- Smoker?**: Yes
- ER status**: Positive
- Progesterone Status**: Positive
- HER2/ERBB2 status**: Negative
- Ki-67 status**: Positive
- Invasive tumour size (mm)**: 15
- Tumour grade**: 2
- Detected by**: Symptoms
- Positive nodes**: 2
- Micrometastases only**: No
- Has the cancer spread (metastasis)?**: No

Şekil 2.3 Predict 3.versiyon örnek hasta verisi-1

Hastaların verilerinin yukarıda gösterildiği şekilde hesaplayıcıya girilmesi sonrasında 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranları hesaplanmaktadır. Hastaya verilen kemoterapi, hormonoterapi, trastuzumab, radyoterapi gibi tedavilerin bu sağkalım yüzdesine hangi oranda katı sağladığı ayrı ayrı sonuçlanmaktadır. Biz çalışmamızda her hastamızın almış olduğu tedavi seçeneğini hesaplayıcıya girerek ulaştığımız sağkalım yüzdesini gerçek sağkalım süresi ile karşılaştırdık. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların tanı tarihleri göz önüne alınarak sadece 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarını değerlendirdik.



Şekil 2.4 Predict 3.versiyon örnek hasta verisi-2 ve sonuç ekranı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİNİN TANIMLANMASI

Çalışmamıza Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 01.01.2010 ve 31.12.2022 tarihleri arasında başvurmuş, histopatolojik tanısı olan 276 adet meme kanserli hasta dahil edildi. Çalışmamız, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 21.11.2023 tarihli ve 2023/385 karar numaralı onayı ile retrospektif olarak gerçekleştirildi.

3.2 ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde,
- Hastalığıyla ilgili verilerine hastane bilgi sistemi ve arşivden erişilebilen,
- Tanı anında uzak organ metastazı olmayan,
- Kadın cinsiyet,
- Histopatolojik olarak ispatlanmış meme kanseri tanılı hastalar olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Tanı anında uzak organ metastazı olan,
- Başka malignite öyküsü olan,
- Erkek cinsiyet,
- Ölüm tarihine erişilemeyen hastalar olarak belirlendi.

Sağkalım analizimizi daha başarılı yapabilmek için hastalarımızın büyük kısmı daha geçmiş yıllarda tanı alanlardan seçildi.

Hastaların tanı anındaki yaşı, doğum tarihi, tanı tarihi, tanı anındaki menopoz durumu, semptomla mı yoksa taramayla mı tanı aldığı bilgisi, nüks ya da metastaz yaptıysa tarihi, tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, tümör evresi, tümörün histopatolojik özelliği, ER reseptör durumu, PR reseptör durumu, HER-2 ekspresyonu durumu, Ki67 oranı, operasyon öyküsü, operasyon türü, almış oldukları kemoterapi ve hormonoterapi rejimleri, radyoterapi alıp almama durumu, sigara kullanma öyküsü, ölüm tarihi, tanıdan ölüme kadar geçen süre, tanıdan nüks ya da metastaz yaptıysa o tarihe kadar geçen süre oluşturulan SPSS dosyasına kaydedildi.

Tanı anından ölüm tarihine kadar geçen süre ve tanıdan sonra nüks ya da metastaz yaptıysa o tarihe kadar geçen süre ay cinsinden hesaplanarak kaydedildi.

Predict hesaplayıcısı kullanarak 5 ve 10 yıllık sağkalım öngörülerini belirleyebilmek için hastaların meme kanseri tanı yaşı, tümör çapı, tümör evresi, metastatik lenf nodu sayısı, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, HER-2 durumu, Ki67 durumu, sigara içip içmediği bilgisi, nasıl tanı aldığı (tarama/semptom) ve almış olduğu kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapi rejimi bilgileri breast.v3.predict.cam websitesindeki Predict versiyon 3'e girilerek hastaların gerçekte almış olduğu tedavi rejimleri toplanarak 5 ve 10 yıllık sağkalım öngörüsü yüzdeleri kaydedildi.

Hastaların ölüm tarihlerinin kaydedildiği 05.09.2024 tarihi sağ hastalar için sağ oldukları bilinen son tarih olarak not edildi.

Predict hesaplayıcısı ile her bir hasta için ayrı ayrı olmak üzere, 5 ve 10. yıldaki tahmini sağkalım ihtimali yüzde (%) olarak hesaplandı. Hastanın tanı tarihi üzerinden 10 yıl geçmediyse sadece 5 yıllık hesaplama yapıldı. Hasta grupları için Predict ile öngörülen sağkalım yüzdesi ile aynı hasta gruplarının gerçek sağkalım süreleri karşılaştırıldı.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için median, minimum, maksimum olarak verildi.

Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Prognostik faktörler ve klinikopatolojik özelliklerin sağkalım analizleri ve eğrileri Kaplan-Meier (log-rank testi) metodu kullanılarak hesaplandı.

Gözlenen ve hesaplanan sağkalım verilerinin karşılaştırılmasında hesaplanan sağkalım - gözlenen sağkalım karşılaştırmaları Comparison of proportions; www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php ile 5. yıl veya 10. yıl için; gerçekte gözlenen olay (ölüm) sayısı ile hesaplanan olay (ölüm) sayısı Ki kare testi üzerinden Goodness-of-fit yöntemiyle hesaplandı.

Alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 BAŞLANGIÇ DEMOGRAFİK VE PATOLOJİ BULGULARI

276 kadın cinsiyet meme kanseri hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 51 (min:23-maks:85) ve 131 hasta (%47,5) ortalama yaşın altındaydı. Hastaları median ve çeyrekler arası aralık olarak yaş gruplarına göre ayırdığımızda 44 yaş altı 65 (%23,6), 44-50 yaş arasında 66 (%23,9), 51-61 yaş 81 (%29,3) ve 61 yaş üstü 64 (%23,2) hasta tespit edildi.

Tanı anında 153 hasta (%55,4) postmenapoz, 123 hasta (%44,6) premenapozdu. Tanı anında 207 hasta (%75,0) sigarayı bırakmış veya hiç içmemiş, 69 hasta (%25,0) içiyordu.

Hastaların meme kanseri histolojik özellikleri en sık 231 hasta (%83,7) infiltratif (invaziv) duktal karsinom (İDK), ikinci sırada 30 hasta (%10,9) invaziv lobüler karsinom (İLK) olarak saptandı. Tümör boyut median 20 (min:5 maks:80) mm'di. Tümör çapları ≤ 20 mm 146 hasta (%52,9), 21-50 mm 115 hasta (%41,7), > 50 mm 15 hasta (%5,4)'ydı.

Hastaların tanı anında 148'sinde (%53,6) lenf nodu tutulumu bulunmamaktaydı. Hastaların 76'sında (%27,5) 1-3 lenf nodu, 36'sında (%13,0) 4-9 lenf nodu, 16'sında (%5,8) ≥ 10 lenf nodu tutulumu mevcuttu.

Hastaların tanı anındaki TNM evreleri 48 hasta (%17,4) T1N0M0, 19 hasta (%6,9) T1N1M0, 5 hasta (%1,8) T1N2M0, 1 hasta (%0,4) T1N3M0, 90 hasta (%32,6) T2N0M0, 65 hasta (%23,6) T2N1M0, 18 hasta (%6,5) T2N2M0, 8 hasta (%2,9) T2N3M0, 10 hasta (%3,6) T3N0M0, 4 hasta (%1,4) T3N1M0, 8 hasta (%2,9) T3N2M0'dı.

Hastaların tanı anındaki evreleri, 48 hasta (%17,4) EVRE 1A, 2 hasta (%0,7) EVRE 1B, 108 hasta (%39,1) EVRE 2A, 79 hasta (%28,6), 79 hasta (%28,6) EVRE 2B, 31 hasta (%11,2) EVRE 3A, 8 hasta (%2,9) EVRE 3C'ydı. (Tablo 4.1, Tablo 4.2)

Tablo 4.1 Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Anındaki Demografik ve Patolojik Özellikleri -1

Tanı anındaki yaş Median (Min-Maks)		51,5 (23-85)
Tanı Yaş n (%)	<44 yaş	65 (23,6)
	44-50 yaş	66 (23,9)
	51-61 yaş	81 (29,3)
	>61 yaş	64 (23,2)
Tanı Anındaki Menapoz Durumu n (%)	Post	153 (55,4)
	Pre	123 (44,6)
Sigara n (%)	Bırakmış- Hiç içmemiş	207 (75,0)
	İçiyor	69 (25,0)
Histolojik tip n (%)	İnfiltratif Duktal Karsinom	231 (83,7)
	İnvaziv Lobuler Karsinom	30 (10,9)
	Mikst karsinom	2 (0,7)
	Diğerleri	13 (4,7)
Tümör boyut Median (Min-Maks)		20 (5-80)
Tümör Çap n (%)	≤20	146 (52,9)
	21-50	115 (41,7)
	>50	15 (5,4)
Metastatik Lenf Nodu n (%)	0	148 (53,6)
	1-3	76 (27,5)
	4-9	36 (13,0)
	≥10	16 (5,8)
TNM Evre n (%)	T1N0M0	48 (17,4)
	T1N1M0	19 (6,9)
	T1N2M0	5 (1,8)
	T1N3M0	1 (0,4)
	T2N0M0	90 (32,6)
	T2N1M0	65 (23,6)
	T2N2M0	18 (6,5)
	T2N3M0	8 (2,9)
	T3N0M0	10 (3,6)
	T3N1M0	4 (1,4)
	T3N2M0	8 (2,9)
EVRE n (%)	EVRE 1A	48 (17,4)
	EVRE 1B	2 (0,7)
	EVRE 2A	108 (39,1)
	EVRE 2B	79 (28,6)
	EVRE 3A	31 (11,2)
	EVRE 3C	8 (2,9)

Hastaların 170'inin (%61,6) tanısı semptom, 53'ünün tanısı ise (%19,2) tarama ile konmuştu. Hastaların 53'ünün (%19,2) tespit şekli bilinmiyordu. Tümör 254 hastada (%92,0) fokal, 22 hastada (%8,0) multifokaldi.

Hastaların 237'si (%85,9) ER pozitif, 214'ü (%77,5) PR pozitif, 75'si (%27,2) HER2 pozitif. Hastaların subtipleri; 161 hasta (%58,3) Luminal A, 53 hasta (%19,2) Luminal B, 18 hasta (%6,5) HER 2 +, 11 hasta (%4,0) Triple negatif, 23 hasta (%8,3) ER+, 10 hasta (%3,6) PR+'di.

Ki67 51 hastada (%18,5) pozitif, 23 hastada (%8,3) negatif, 202 hastada (%73,2) bilinmiyordu. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2 Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Anındaki Demografik ve Patolojik Özellikleri -2

Tespit Şekli	Semptom	170 (61,6)
	Tarama	53 (19,2)
	Bilinmiyor	53 (19,2)
Fokal / Multifokal n (%)	Fokal	254 (92,0)
	Multifokal	22 (8,0)
ER n (%)	Negatif	39 (14,1)
	Pozitif	237 (85,9)
PR n (%)	Negatif	62 (22,5)
	Pozitif	214 (77,5)
HER2 n (%)	Negatif	201 (72,8)
	Pozitif	75 (27,2)
Subtip n (%)	Luminal A	161 (58,3)
	Luminal B	53 (19,2)
	HER 2 +	18 (6,5)
	Triple -	11 (4,0)
Ki67 n (%)	Pozitif	51 (18,5)
	Negatif	23 (8,3)
	Bilinmiyor	202 (73,2)

Hastalarda tedaviler incelendiğinde; 222 hastanın (%80,4) hormonterapi, 241 hastanın (%87,3) kemoterapi, 74 hastanın (%26,8) radyoterapi aldığı görüldü. Cerrahi tipi sıklık sırası ile 203 hastada (%73,5) MRM (Modifiye Radikal Mastektomi), 55 hastada (%19,9) MKC (Meme Koruyucu Cerrahi), 7 hastada (%2,5) RM (Radikal Mastektomi), 18 hastada (%6,5) Simple Mastektomiydi. Trastuzumab kullanımı 75 hastada (%22,8) vardı. Kemoterapi açısından 34 hasta (%12,3) kemoterapi hiç almamış, 85 hasta (%30,8) standart doz almış, 157 hasta (%56,9) Taksan bazlı kemoterapi almıştı. Doksorubisin + Siklofosfamid, Siklofosfamid + Epirubicin + 5-Fluorouracil, Siklofosfamid + Methotrexate + 5-Fluorouracil, Epirubicin + Siklofosfamid kemoterapi rejimlerini alan hastalar standart doz kemoterapi alanlar olarak; Doksorubisin + Siklofosfamid ardından Dosetaksel, Doksorubisin + Siklofosfamid ardından Paklitaksel, Siklofosfamid + Doksorubisin + 5-Fluorouracil ardından Paklitaksel alanlar taksan bazlı kemoterapi alanlar olarak gruplandı ve hesaplayıcıya bu formatta giriş yapıldı. Nüks / metastaz 37 hastada (%13,4) vardı.

Hastaların ortalama takip süresi 117,5 (min:5-maks:312) ay'dı. İzlemde 225 hastanın (%81,5) sağ olduğu; 51 (%18,5) hastanın da exitus olduğu tespit edildi. (Tablo 4.3)

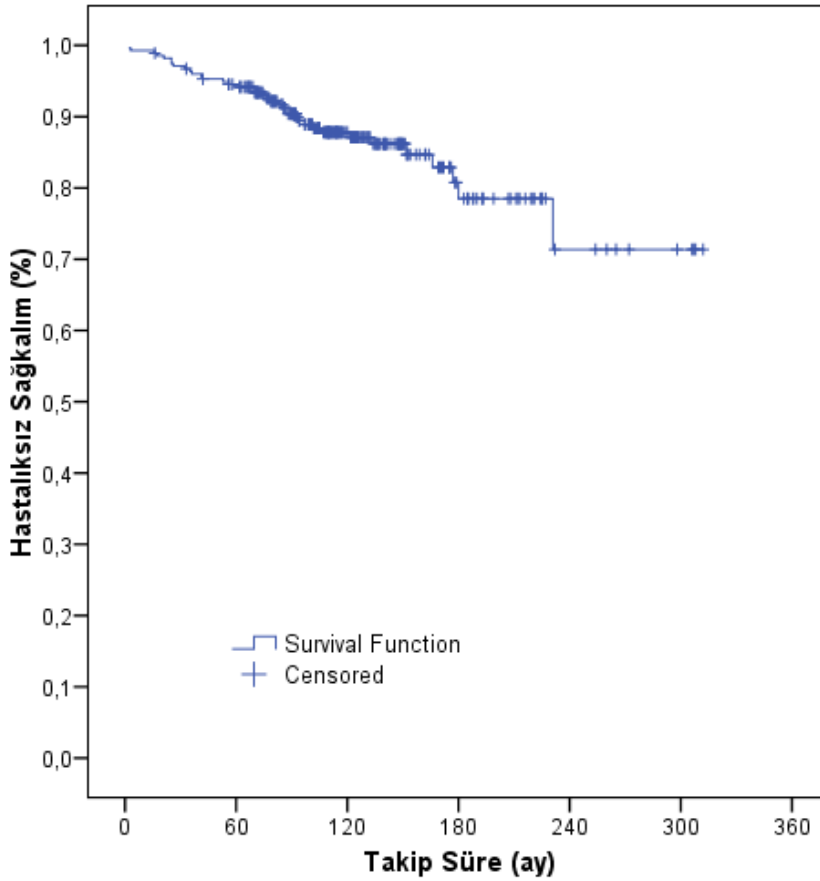
Tablo 4.3 Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Anındaki Demografik ve Patolojik Özellikleri -3

Hormonterapi n (%)	Yok	54 (19,6)
	Var	222 (80,4)
Radyoterapi n (%)	Yok	202 (73,2)
	Var	74 (26,8)
Cerrahi Tipi n (%)	MRM	203 (73,5)
	MKC	55 (19,9)
	RM	7 (2,5)
	Simple Mastektomi	18 (6,5)
Trastuzumab Kullanımı n (%)	Yok	201 (72,8)
	Var	75 (27,1)
Kemoterapi n (%)	Hiç almamış	34 (12,3)
	Standart doz	85 (30,8)
	Taksan bazlı kemoterapi	157 (56,9)
Nüks / Metastaz n (%)	Yok	239 (86,6)
	Var	37 (13,4)
Takip süre Median (Min-Maks)		117,5 (5-312)
OS n (%)	Sağ	225 (81,5)
	Eksitus	51 (18,5)

MRM: Modifiye Radikal Mastektomi, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, RM: Radikal Mastektomi

4.2 TEK DEĞİŞKENLİ SAĞKALIM ANALİZİNE GÖRE BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 261,7 (%95 GA 244-279,4) aydı. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1 Hastalıksız sağkalım grafiği (Kaplan-Meier)

Hasta karakteristik özelliklerinin tek değişkenli analizde hastalıksız sağkalımlarına etkisi Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

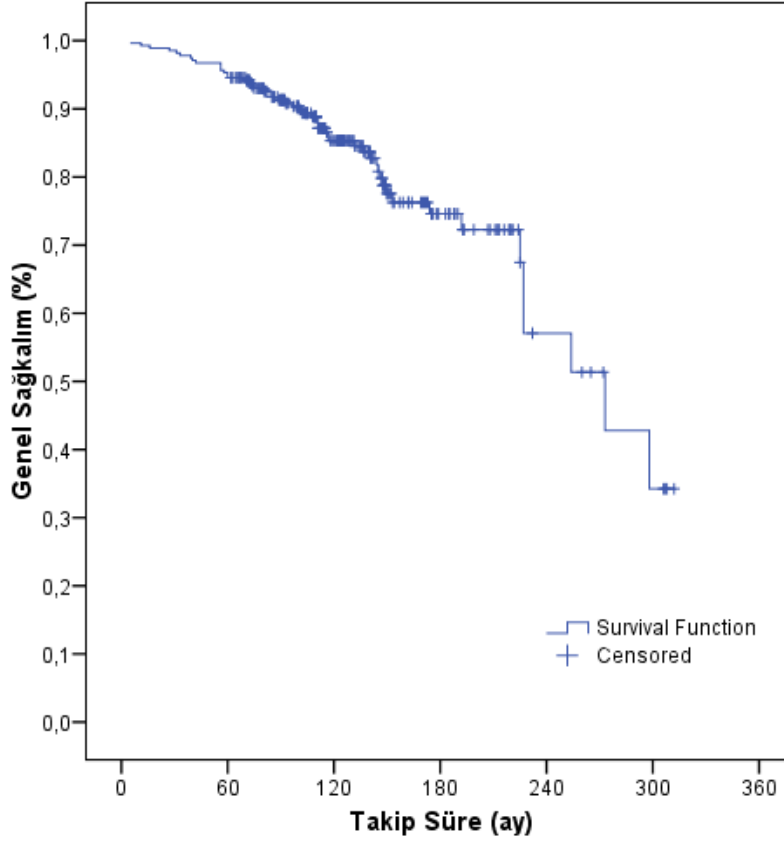
Hastaların hastalıksız sağkalımına etkisi bulunan özellikler incelediğinde hastalığın tespit şekli (tarama/septom), tümörün fokal / multifokal olması, Ki67 düzeyi, aldığı kemoterapinin türü özelliklerinde hastalıksız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,008$ $p=0,027$ $p=0,001$ $p=0,001$). Tümörün histopatolojik özellikleri, tanı yaşı, hormonoterapi gibi özelliklerin sağkalıma etkisi anlamlı olarak gösterilemedi.

Tablo 4.4 Klinik ve histopatolojik özelliklerin tek değişkenli hastalıksız sağkalım analiz sonuçları

		Hastalıksız Sağkalım				p
		N	3 yıllık % (SE)	5 yıllık % (SE)	10 yıllık % (SE)	
Genel		276	96,0 (1,2)	94,2 (1,4)	87,8 (2,1)	
Menapoz Durumu	Post	153	96,7 (1,3)	94,7 (1,8)	88,2 (3,0)	0,282
	Pre	123	95,1 (2,0)	93,4 (2,2)	86,9 (3,2)	
Histolojik tip	İnfiltratif duktal karsinom	231	96,1 (1,3)	94,3 (1,5)	87,2 (2,4)	0,964
	İnvaziv lobuler karsinom	30	96,7 (3,3)	93,3 (4,6)	89,6 (5,7)	
	Mikst karsinom	2	100			
	Diğerleri	13	92,3 (7,4)	92,3 (7,4)	92,3 (7,4)	
Tümör Çap	≤20	146	95,9 (1,6)	94,5 (1,9)	85,2 (3,2)	0,815
	21-50	115	96,5 (1,7)	93,9 (2,2)	90,2 (3,0)	
	>50	15	93,3 (6,4)	93,3 (6,4)	93,3 (6,4)	
Tespit Şekli	Semptom	170	95,3 (1,6)	92,3 (2,1)	82,8 (3,2)	0,008
	Tarama	53	94,3 (3,2)	94,3 (3,2)	87,1 (5,0)	
	Bilinmiyor	53	100			
Fokal / Multifokal	Fokal	254	96,4 (1,2)	94,5 (1,4)	88,1(2,2)	0,027
	Multifokal	22	90,7 (6,3)	90,7 (6,3)	84,2 (8,5)	
Subtip	Luminal A	161	96,3 (1,5)	94,4 (1,8)	88,7 (2,7)	0,560
	Luminal B	53	94,3 (3,1)	92,2 (3,6)	83,3 (5,1)	
	HER 2 +	18	88,9 (7,4)	88,9 (7,4)	88,9 (7,4)	
Ki67	Pozitif	51	98,0 (1,9)	94,1 (3,3)	78,3 (7,1))	0,001
	Negatif	23	82,6 (7,9)	82,6 (7,9)	70,8 (12,9)	
	Bilinmiyor	202	97,0 (1,2)	95,5 (1,5)	91,0 (2,1)	
Hormonterapi	Yok	25	96,0 (3,9)	96,0 (3,9)	91,8 (5,5)	0,290
	Var	222	96,4 (1,3)	94,1 (1,6)	86,5 (2,5)	
Radyoterapi	Yok	202	96,5 (1,3)	95,5 (1,5)	88,7 (2,4)	0,165
	Var	74	94,6 (2,6)	90,4 (3,4)	85,4 (4,3)	
Kemoterapi	Almamış	34	97,1 (2,9)	97,1 (2,9)	97,1 (2,9)	0,001
	Standart doz	85	100	100	93,6 (2,8)	
	Taksan bazlı	157	93,6 (2,0)	90,4 (2,4)	82,9 (3,3)	

SE: Standart Error (Standart Hata)

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama genel sağkalım süresi 236,3 ay, median sağkalım süresi 273 (%95 GA 203-343) aydı. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2 Genel sağkalım grafiği (Kaplan-Meier)

Hasta karakteristik özelliklerinin tek değişkenli analizde sağkalıma etkileri Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Genel sağkalıma etkisi bulunan özellikler: Hastaların tanı anındaki yaşı, tanı anındaki menapoz durumu, metastatik lenf nodu sayısı, evresi, tümörün fokal / multifokal olması, subtipi, lenf nodu negatif olan hastaların kemoterapi alıp almaması, kemoterapi aldıysa verilen kemoterapi türü özelliklerinde sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,014$ $p=0,044$ $p=0,013$ $p=0,003$ $p=0,014$, $p=0,003$ $p=0,044$ $p=0,024$).

Tablo 4.5 Klinik ve histopatolojik özelliklerin tek değişkenli sağkalım analiz sonuçları

		Sağkalım (ay)			
		N	Median	95% CI	p
Genel		276	273	203,0	343,0
Tanı Yaş	<44 yaş	65	227	166,8	287,2
	44-50 yaş	66	273	187,3	358,7
	51-61 yaş	81	254	150,3	357,7
	>61 yaş	64	.	.	.
Menapoz Durumu	Post	153	298	205,1	241,7
	Pre	123	273	226,4	319,6
Histolojik tip	İnfiltratif duktal karsinom	231	273	208,7	337,3
	İnvaziv lobuler karsinom	30	227	.	.
Tümör Çap	≤20	146	273	237,0	242,8
	21-50	115	227	181,6	272,4
	>50	15	192	.	.
Metastatik Lenf Nodu	0	148	298	206,1	389,9
	1-3	76	227	123,5	330,5
	4-9	36	227	150,4	303,6
	≥10	16	273	.	.
EVRE	EVRE 1A	48	289	.	.
	EVRE 2A	108	298	193,8	402,2
	EVRE 2B	79	227	167,4	286,6
	EVRE 3A	31	174	108,6	239,4
	EVRE 3C	8	148	0,0	312,8
Tespit Şekli	Semptom	170	254	223,1	284,9
	Tarama	53	.	.	.
	Bilinmiyor	53	298	.	.
Fokal / Multifokal	Fokal	254	298	195,5	400,5
	Multifokal	22	153	142,8	163,2
Subtip	Luminal A	161	227	222,4	231,6
	Luminal B	53	227	.	.
	HER 2 +	18	254	0,0	510,4
Ki67	Pozitif	51	192	88,2	295,8
	Negatif	23	.	.	.
	Bilinmiyor	202	273	205,9	340,1
Hormonterapi	Yok	25	227	72,7	381,3
	Var	222	241	216,4	231,2

Kemoterapi	Yok	34	.	.	.	0,337
	Var	242	273	202,9	343,1	
Kemoterapi (Lenf nodu negatif olan hastalar)	Yok	31	.	.	.	0,044
	Var	117	298,0	206,1	389,9	
Radyoterapi	Yok	202	298	204,0	392,0	0,152
	Var	74	227	123,7	330,3	
Cerrahi Tipi	MKC	55	245	230,0	258,2	0,183
	MRM	196	254	218,9	289,1	
	RM	7	298	.	.	
	Simple Mastektomi	18	.	.	.	
Kemoterapi	Kemoterapi almamış	34	138	123,0	145,2	0,024
	Standart doz almış	85	254	241,8	276,6	
	Taksan bazlı kemoterapi	157	225	192,3	257,7	

MRM: Modifiye Radikal Mastektomi, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, RM: Radikal Mastektomi

Hastaların Predict hesaplayıcı ile sağkalım öngörülerini 5 yıllık ortalama %94,2, 10 yıllık %56,2 olarak hesaplandı. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 Predict Sağkalım Öngörüsü

Predict Sağkalım Öngörüsü (%)	Ort. ± SD
5 Yıllık	94,2 ± 6,0
10 Yıllık	56,2 ± 42,9

4.3 PREDİCT HESAPLAYICISI VE GERÇEK SAĞKALIM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tüm hasta grubunda takip boyunca 51 hasta eksitus oldu. 5 yıllık gözlenen sağkalım yüzdesi %94,6 olarak bulundu. Predict ile hesaplanan 5 yıllık sağkalım yüzdesi ise %94,2 olarak ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,838$)

On yıllık sağkalım oranlarına baktığımızda ise gözlenen sağkalım %85,3, hesaplanan 10 yıllık sağkalım %87,6 olarak ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,528$)

Predict ve sağkalım verilerinin yüzdesel olarak 5 ve 10 yıllık karşılaştırmaları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Predict hesaplayıcısı ile hesaplanan 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım verileri ile gerçekte gözlenen sağkalım verileri karşılaştırıldığında Predict 5 ve 10 yıllık gerçek sağkalımı tahmin etmede başarılı olarak gözlendi. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7 Predict ve sağkalım verilerinin yüzdesel olarak karşılaştırılması (5 ve 10 yıllık)

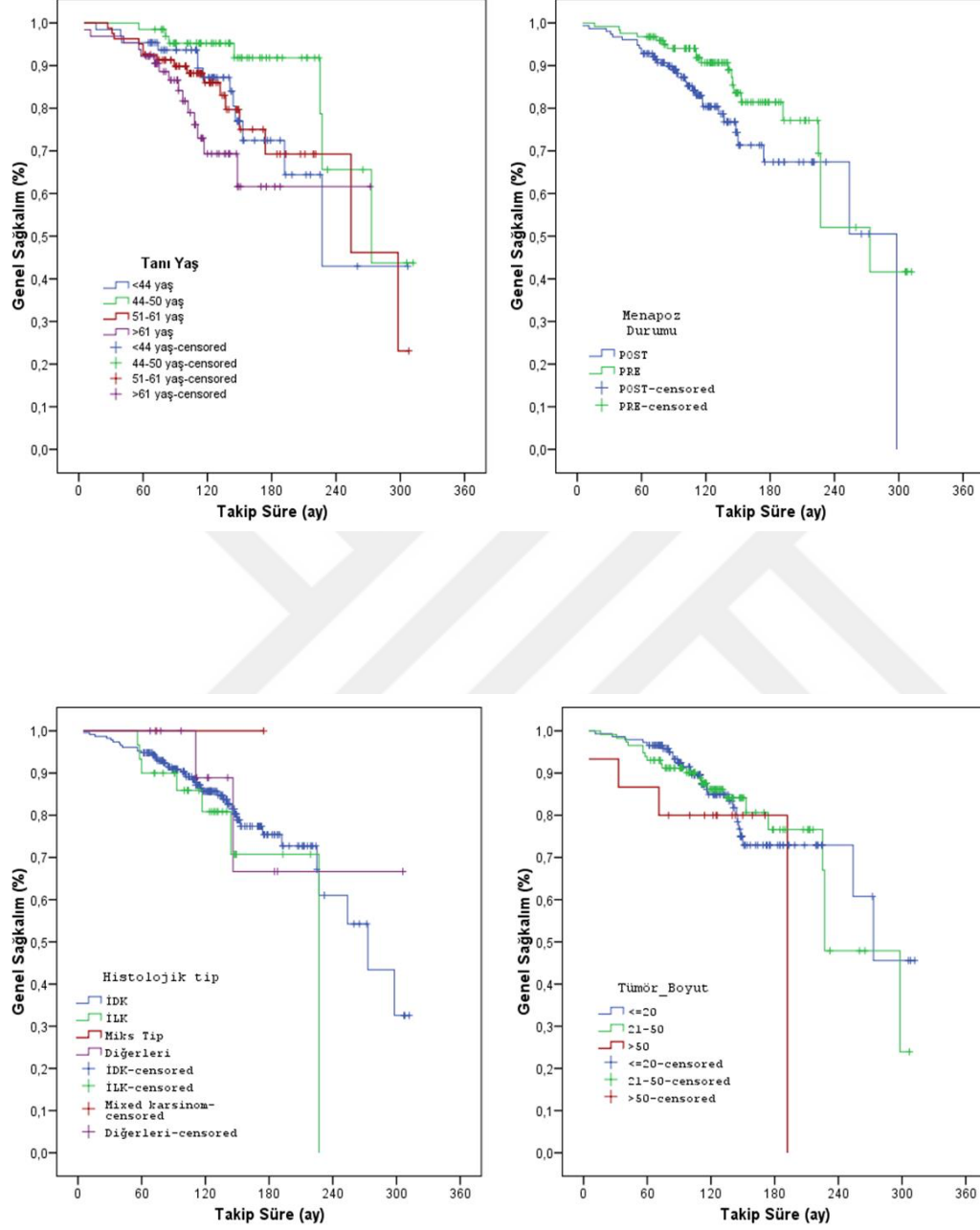
		5 yıllık					10 yıllık				
		N	Gözlenen SK% (SE)	Predict ile hesaplanan SK %	delta-%95 GA	p değeri	N	Gözlenen SK% (SE)	Predict ile hesaplanan SK %	delta-%95 GA	p değeri
Genel		276	94,6 (1,4)	94,2	0,4 (-3,6-4,4)	0,838	177	85,3 (2,4)	87,6	2,3 (-4,9-9,5)	0,528
Tanı Yaş n (%)	<44 yaş	65	95,4 (2,6)	95,7	0,3 (-8,2-8,9)	0,934	48	87,2 (4,6)	90,3	3,1 (-10-16,6)	0,633
	44-50 yaş	66	98,5 (1,5)	95,5	3 (-4,2-11,1)	0,312	46	95,2 (2,7)	90,4	4,8(-6,7-17,1)	0,376
	51-61 yaş	81	92,6 (2,9)	95,3	2,7 (-5,3-11)	0,473	51	86,0 (4,2)	89,8	3,8 (-9,5-17,1)	0,558
	>61 yaş	64	92,2 (3,4)	89,8	2,4 (-8,2-13,2)	0,637	32	69,3 (7,4)	76,1	6,8 (-14,7-27,6)	0,545
Menapoz Durumu n (%)	Post	153	92,8 (2,1)	93,2	0,5 (-5,7-6,7)	0,868	86	80,4 (3,8)	85,1	4,7 (-6,7-16,0)	0,416
	Pre	123	96,7 (1,6)	95,3	1,4 (4,1-7,1)	0,576	91	90,7 (2,8)	90,0	0,7 (-8,3-9,7)	0,873
Histolojik tip n (%)	İDK	231	94,8 (1,5)	94,3	0,5 (-3,8-4,9)	0,813	147	85,7 (2,6)	87,6	1,9 (-6-9,8)	0,632
	İLK	30	90,0 (5,5)	93,4	3,4 (-12,6-19,7)	0,636	21	80,9 (7,9)	85,9	5 (-18,3-27,9)	0,667
	Mixed	2	100	97,5	2,5 (-63,3-67,4)	0,846	1	100	98,0	2 (-77,4-80,2)	0,920
	Diğerleri	13	100	93,2	2,5 (-20,4-58,3)	0,574	8	88,9 (10,5)	90,9	2 (-33,6-37,4)	0,898
Tümör Çap n (%)	≤20	146	96,6 (1,5)	95,4	1,2 (-4,9-34,9)	0,602	90	84,9 (3,5)	90,0	5,1 (-4,8-15,1)	0,303
	21-50	115	93,0 (2,4)	93,8	0,8 (-6,1-7,7)	0,807	76	86,1 (3,5)	86,8	0,7 (-10,5-11,9)	0,900
	>50	15	86,7 (8,8)	85,3	1,4 (-25,2-27,9)	0,914	11	80,0 (10,3)	74,4	5,6 (-28,4-38,2)	0,760
Metastatik Lenf Nodu n (%)	0	148	95,9 (1,6)	95,6	0,3 (-4,8-5,4)	0,898	95	86,4 (3,2)	90,2	3,8 (-5,6-13,3)	0,416
	1-3	76	96,1 (2,2)	95,5	0,6 (-7-8,3)	0,854	46	93,9 (3,0)	91,1	2,8 (-9,3-15,2)	0,612
	4-9	36	86,1 (5,8)	88,8	2,7 (-13,5-18,9)	0,731	21	75,3 (7,8)	78,5	3,2 (-21,9-27,8)	0,808
	≥10	16	93,8 (6,1)	85,9	7,9 (-16,3-32,2)	0,467	15	60,9 (12,5)	73,5	12,6 (-19-41,4)	0,462

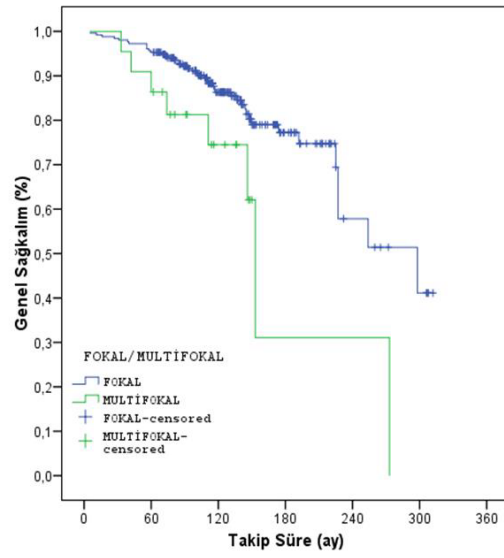
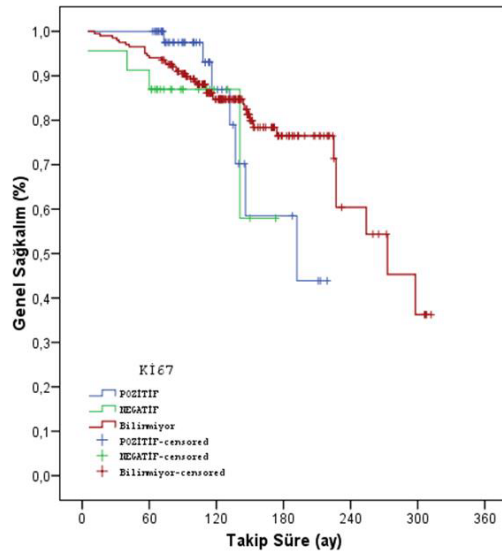
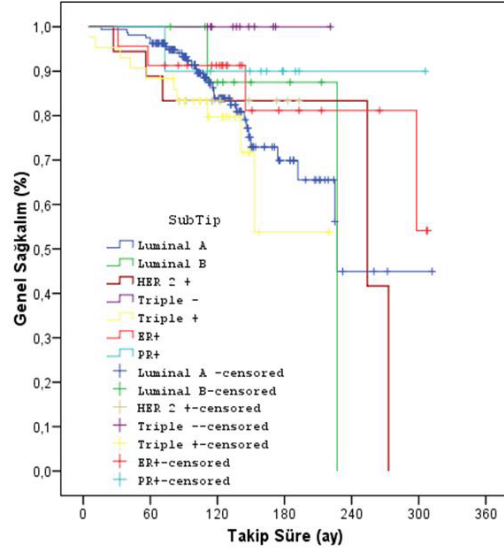
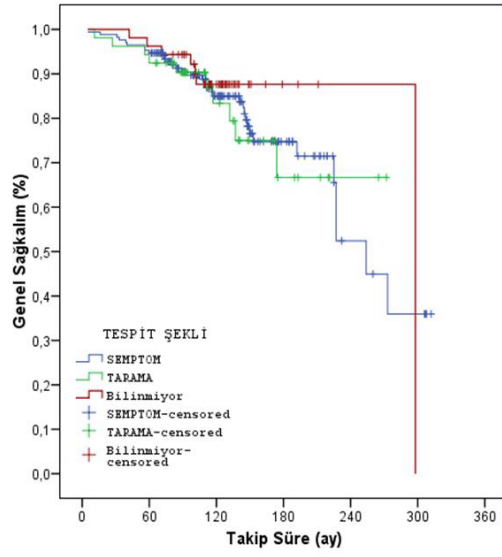
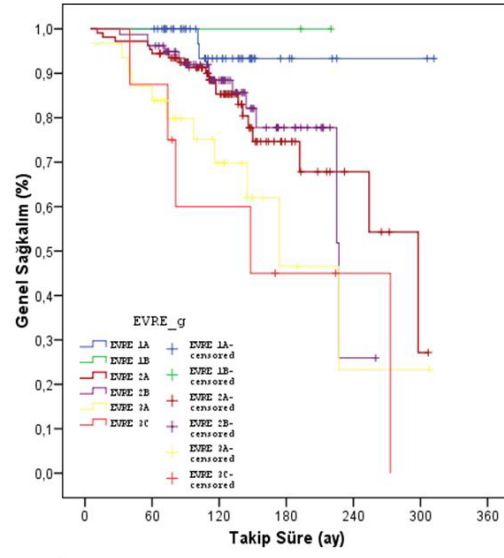
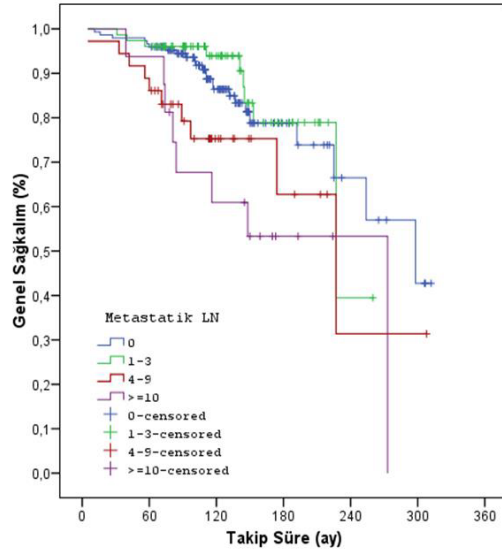
EVRE n (%)	EVRE 1A	48	100	95,5	4,5 (-3,6-14,4)	0,139	25	93,3 (4,6)	91,7	1,6 (-16-19,4)	0,832
	EVRE 1B	2	100	98,5	1,5 (64,3-66,8)	0,880	2	100	96,0	4 (-61,9-98,4)	0,805
	EVRE 2A	108	94,4 (2,2)	95,8	1,4 (-5-7,9)	0,634	71	85,3 (3,9)	89,9	4,6 (-6,6-15,8)	0,407
	EVRE 2B	79	96,2 (2,2)	94,1	2,1 (5,5-10)	0,540	53	88,4 (3,9)	87,1	1,3 (-11,8-14,4)	0,839
	EVRE 3A	31	83,9 (6,6)	87,6	3,7 (-14,5-21,9)	0,679	19	69,8 (9,3)	77,7	7,9 (-19,5-33,9)	0,585
	EVRE 3C	8	87,5 (11,7)	88,6	1,1 /-34,9-37)	0,948	7	60,0 (18,2)	77,7	17,7 (-27-54,7)	0,491
Tespit Şekli n (%)	Semptom	170	94,7 (1,7)	94,1	0,6 (-4,6-5,8)	0,810	112	85,0 (3,1)	88,0	3 (-6,1-12,1)	0,512
	Tarama	53	92,5 (3,6)	95,4	2,9 (-7,4-13,7)	0,533	29	83,4 (6,1)	87,5	4,1 (-14,9-23)	0,661
	Bilinmiyor	53	96,2 (2,6)	93,2	3 (-6,9-13,5)	0,493	36	87,6 (4,8)	86,6	1 (-15,4-17,4)	0,900
Fokal / Multifokal n (%)	Fokal	254	95,3 (1,3)	94,3	1 (-3-5,1)	0,612	163	86,3 (2,4)	87,9	1,6 (-5,8-9)	0,667
	Multifokal	22	86,4 (7,3)	92,6	6,2 (-14,1-26,7)	0,507	14	74,5 (10,1)	84,6	10,1 (-20,1-38,5)	0,515
Subtip n (%)	Luminal A	161	97,5 (1,2)	95,4	2,1 (-2,3-5,8)	0,309	91	83,9 (3,5)	89,5	5,6 (-4,5-15,7)	0,267
	Luminal B	53	90,5	94,6	4,1 (-21,2-37,1)	0,509	37	81,1 (11,7)	89,2	8,1 (-31,1-37,9)	0,731
	HER 2 +	18	88,9 (7,4)	88,2	0,7 (-22,6-24)	0,948	12	83,3 (8,8)	79,9	3,4 (-27,9-34,1)	0,833
	Triple -	11	100	91,6	8,4 (-18,4-36,9)	0,337	9	100	85,6	14,4 (-17-47)	0,251
	ER+	23	91,3 (5,9)	94,4	3,1 (-15,1-21,7)	0,687	19	91,3 (5,9)	85,7	5,6 (-17-28,1)	0,593
	PR+	10	100	84,7	15,3 (-14,8-46,2)	0,210	9	90,0 (9,5)	79,6	10,4 (-25,1-44,1)	0,550
Ki67 n (%)	Pozitif	51	100	93,6	6,4 (-1,7-16,6)	0,068	17	86,9 (7,6)	86,8	0,1 (-24,5-24,7)	0,993
	Negatif	23	87,0 (7,0)	96,7	9,7 (-8,629)	0,234	9	87,0 (7,0)	88,0	1 (-33,1-35)	0,950
	Bilinmiyor	202	94,1 (1,7)	94,0	0,1 (-4,8-5)	0,966	151	84,7 (2,7)	87,7	3 (-4,9-10,9)	0,451
Hormonterapi n (%)	Yok	25	96 (3,9)	91,8	4,2 (-12,4-21,5)	0,539	42	78,3 (8,6)	82,7	4,4 (-12,7-21,3)	0,613
	Var	222	94,6 (1,5)	95,0	0,4 (-4-4,8)	0,850	135	85,7 (2,7)	89,1	3,4 (-4,7-11,5)	0,401
Kemoterapi (Lenf Nodu negatif) n (%)	Yok	31	93,5 (4,4)	92,1	1,4 (-13,9-16,9)	0,833	14	66,7 (12,0)	80,4	13,7 (-18,3-42,6)	0,420
	Var	117	97,4 (1,5)	96,6	0,8 (-4,4-6,1)	0,720	81	89,9 (3,1)	91,9	2 (-7,4-11,5)	0,659
Radyoterapi n (%)	Yok	202	95,0 (1,5)	94,7	0,5 (-4,1-5,1)	0,822	127	87,4 (2,6)	89,0	1,6 (-6,5-9,7)	0,693
	Var	74	93,2 (2,9)	92,6	0,6 (-8,5-9,7)	0,887	50	79,4 (5,2)	84,2	4,8 (-10,5-19,9)	0,536

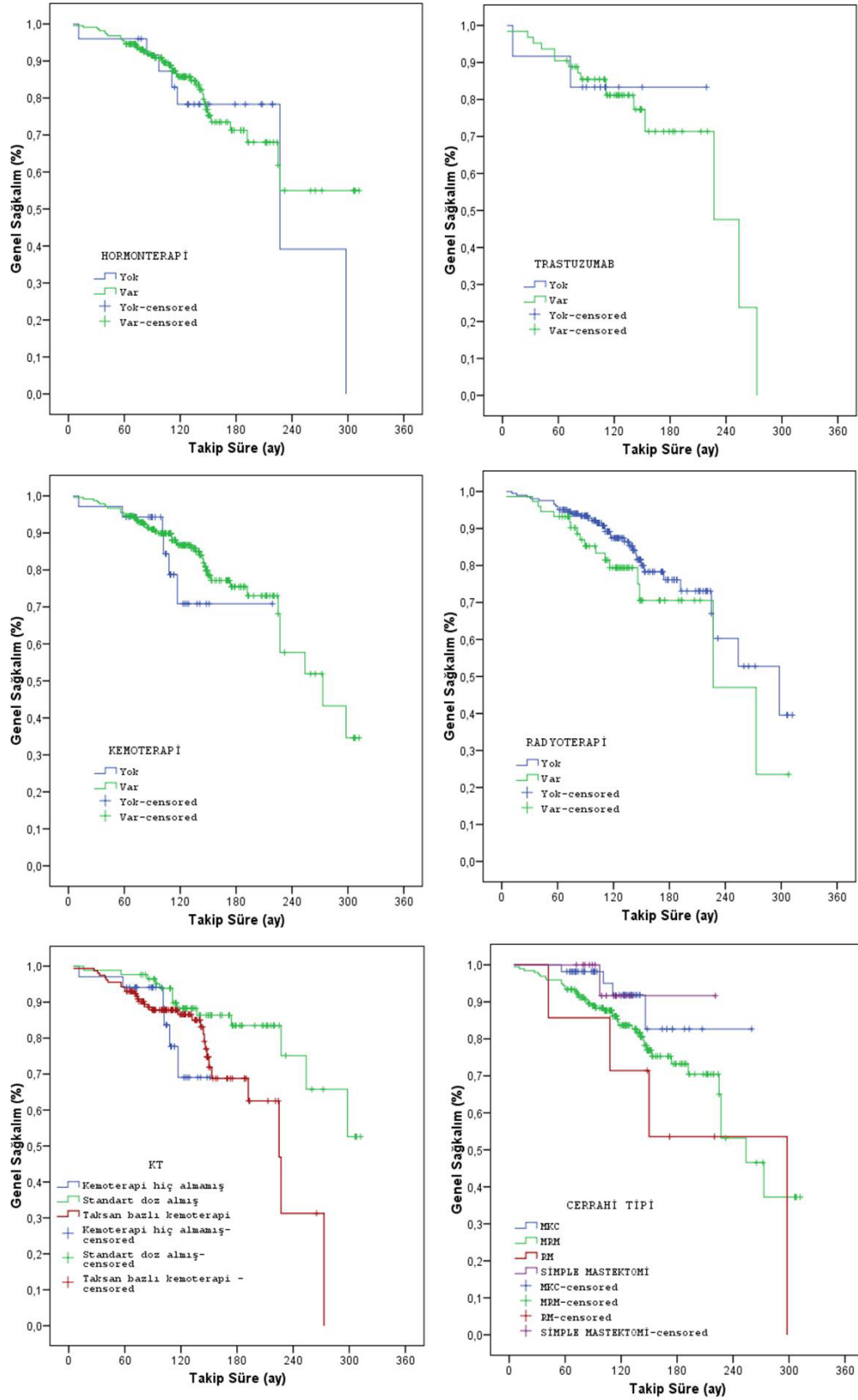
Cerrahi Tipi n (%)	MKC	55	98,2 (1,8)	96,1	2,1 (-6,2-11)	0,510	31	91,8 (4,6)	91,0	0,8 (-15,2-16,9)	0,911
	MRM	196	94,4 (1,6)	94,1	0,3 (-4,6-5,2)	0,899	134	83,7 (2,9)	87,1	3,4 (-5,2-12)	0,432
	RM	7	85,7 (13,2)	93,6	7,9 (-30,6-45,4)	0,640	7	71,4 (17,1)	85,3	13,9 (-28,3-51,4)	0,543
	Simple mastektomi	18	100	89,0	11 (-8,3-32,7)	0,154	5	91,7 (8,0)	82,4	9,3 (-36,9-52,8)	0,678
Kemoterapi (%)	Hiç almamış	34	94,1 (4,0)	91,9	2,2 (-12,1-16,8)	0,724	14	69,1 (11,6)	80,4	11,3 (-20,2-40,3)	0,499
	Standart doz	85	97,6 (1,6)	95,4	2,2 (-4,3-9,2)	0,437	69	88,3 (3,7)	90,8	2,5 (-8,3-13,3)	0,633
	Taksan bazlı	157	93,0 (2,0)	94,0	1 (-4,7-6,8)	0,720	94	86,6 (2,9)	86,3	0,3 (-9,7-10,3)	0,952

İDK: İnvaziv duktal karsinom İLK: infiltratif lobuler karsinom MKC: Meme koruyucu cerrahi MRM: Modifiye Radikal Mastektomi RM: Radikal Mastektomi

Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ile farklı klinik ve patolojik özelliklere göre genel sağkalım nalizi grafikleri aşağıdadır, Şekil 4.3'te açıklanmıştır.







Şekil 4.3 Farklı Klinik ve Patolojik Özelliklere Göre Genel Sağkalım Analizi (Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri)

Predict hesaplayıcısının, farklı hasta gruplarındaki sağkalım tahminleri göz önünde bulundurulduğunda, genel olarak güvenilir bir tahmin aracı olduğu görülmektedir. Özellikle 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmaması, Predict'in sağkalım öngörülerini açısından istatistiksel olarak doğruluğa yakın olduğunu göstermektedir.

Predict'in verdiği mevcut yüzdeden orantısal olarak ölüm sayısını hesaplayarak, gerçekte gözlenen ölüm sayısı ile karşılaştırdık.

Hasta grubumuzda 5 yıl içerisinde 15 adet ölüm meydana gelmiştir. Predict ile tahmin edilen ölüm sayısı ise 16 olarak hesaplandı. On yıl içerisinde toplam ölüm sayısı 26'ydı. Predict ile 10 yıllık tahmin edilen ölüm sayısı ise 22 olarak hesaplandı. 5-10 yıllık gözlenen ve tahmin edilen ölüm sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,797$ $p=0,362$).

Predict ve sağkalım verilerinin olay (ölüm) olarak karşılaştırıldığı veriler Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.8 Predict ve sağkalım verilerinin olay (ölüm) olarak karşılaştırılması (5 ve 10 yıllık)

		5 yıllık						10 yıllık					
		N	Gözlenen	Predict ile hesaplanan	Fark	%	p değeri (goodness of fit test)	N	Gözlenen	Predict ile hesaplanan	Fark	%	p değeri (goodness of fit test)
Genel		276	15	16	-1	-7,4	0,797	177	26	22	4	15,6	0,362
Tanı Yaş	<44 yaş	65	3	3	0	6,5	1,000	48	6	5	1	24,2	0,637
	44-50 yaş	66	1	3	-2	-200	0,237	46	2	4	-2	-100	0,295
	51-61 yaş	81	6	4	2	36,5	0,305	51	7	5	2	27,1	0,346
	>61 yaş	64	5	7	-2	-30,8	0,423	32	10	8	2	22,1	0,414
Menapoz Durumu	Post	153	11	10	1	5,6	0,744	86	17	13	4	24,0	0,229
	Pre	123	4	6	-2	-42,4	0,402	91	8	9	-1	-7,5	0,725
Histolojik tip	İDK	231	12	13	-1	-9,6	0,775	147	21	18	3	13,3	0,450
	İLK	30	3	2	1	34,0	0,464	21	4	3	1	26,2	0,533
Tümör Çap	≤20	146	5	7	-2	-35,3	0,438	90	14	9	5	33,8	0,079
	21-50	115	8	7	1	11,4	0,697	76	11	10	1	5,0	0,734
	>50	15	2	2	0	10,5	1,000	11	2	3	-1	-28,0	0,498
Metastatik Lenf Nodu	0	148	6	7	-0	-7,3	0,699	95	13	9	4	27,9	0,161
	1-3	76	3	3	0	15,4	1,000	46	3	4	-1	-45,9	0,601
	4-9	36	5	4	1	19,4	0,596	21	5	5	1	13,0	1,000
	≥10	16	1	2	1	127,4	0,450	15	6	4	2	32,2	0,243
EVRE	EVRE 1A	48	0	2	2		0,149	25	2	2	0	23,9	1,000
	EVRE 1B	2	0	0	0		-	2	0	0	0		-
	EVRE 2A	108	6	5	2	25,0	0,647	71	10	7	3	31,3	0,232
	EVRE 2B	79	3	5	-2	-55,3	0,355	53	6	7	-1	-11,2	0,685
	EVRE 3A	31	5	4	1	23,0	0,592	19	6	4	2	26,2	0,260
	EVRE 3C	8	1	1	0	8,8	1,000	7	3	2	1	44,3	0,403
Tespit Şekli	Semptom	170	9	10	-1	-11,3	0,744	112	17	13	3	20,0	0,238
	Tarama	53	4	2	2	38,7	0,149	29	5	4	1	24,7	0,590
	Bilinmiyor	53	2	4	-2	-78,9	0,298	36	4	5	0	8,1	0,630

Fokal / Multifokal	Fokal	254	12	14	-2	-16,8	0,582	163	22	20	3	11,7	0,633
	Multifokal	22	3	2	1	45,6	0,458	14	4	2	1	39,6	0,127
Subtip	Luminal A	161	4	7	-3	-84,0	0,246	91	15	10	5	34,8	0,094
	Luminal B	53	5	3	2	21,1	0,648	37	7	4	3	26,6	0,439
	HER 2 +	18	2	2	0	6,3	1,000	12	2	2	0	20,4	1,000
	Triple -	11	0	1	-1		0,294	9	0	1	1		0,289
	ER+	23	2	1	1	35,6	0,307	19	2	3	-1	-64,4	0,529
	PR+	10	0	2	2		0,114	9	1	2	-1	-104	0,423
Ki67	Pozitif	51	0	3	-3		0,074	17	2	2	0	0,8	1,000
	Negatif	23	3	1	2	74,6	0,041	9	1	1	0	7,7	1,000
	Bilinmiyor	202	12	12	0	1,7	1,000	151	23	19	5	19,6	0,326
Hormonterapi	Yok	25	1	2	-1	-105,0	0,461	42	9	7	2	20,3	0,408
	Var	222	12	11	1	-7,4	0,757	135	19	15	5	23,8	0,273
Kemoterapi	Yok	34	2	3	-1	-43,9	0,546	15	4	3	1	32,3	0,519
	Var	242	11	13	-2	-19,6	0,568	162	22	19	3	12,0	0,464
Kemoterapi (Lenf Nodu negatif)	Yok	31	2	2	0	21,5	1,000	14	5	3	2	41,1	0,193
	Var	117	3	4	-1	-30,8	0,611	81	8	7	2	19,8	0,693
Radyoterapi	Yok	202	10	11	-1	-6,0	0,757	127	16	14	2	12,7	0,571
	Var	74	5	5	0	8,8	1,000	50	10	8	2	23,3	0,440
Cerrahi Tipi	MKC	55	1	2	-1	-116,7	0,471	31	3	3	0	9,8	1,000
	MRM	196	11	12	-1	-5,4	0,766	134	22	17	5	20,9	0,194
	RM	7	1	0	1	55,2	-	7	2	1	1	48,6	0,280
	Simple	18	0	2	-2		0,134	5	0	1	-1		0,264
Kemoterapi	hiç almamış	34	2	3	-1	-37,3	0,545	14	4	3	2	36,6	0,515
	Standart doz	85	2	4	-2	-91,7	0,306	69	8	6	2	21,4	0,393
	Taksan bazlı	157	11	9	2	14,3	0,492	94	13	13	0	2,2	1,000

İDK: İnvaziv duktal karsinom İLK: infiltratif lobuler karsinom MKC: Meme koruyucu cerrahi MRM:Modifiye Radikal Mastektomi RM: Radikal Mastektomi

4.4 BRIER SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağkalım analizinde Brier skoru, tahmin edilen sağkalım olasılıklarının doğruluğunu ölçmek için kullanılır. Predict gibi sağkalım hesaplayıcıları, hastaların belirli bir süre sonra hayatta kalma olasılıklarını tahmin eder ve bu tahminlerin doğruluğu Brier skoru ile değerlendirilir. Brier skoru, tahminlerin güvenilirliğini nicel olarak değerlendirmek için önemli bir ölçüt olup, sağkalım analizinde modelin tahmin ettiği olasılıkların gerçek gözlemlerle ne kadar uyumlu olduğunu gösterir. Brier skorunun yorumu şu şekilde yapılır. 0'a yakın Brier skoru modelin tahminlerinin gerçek sonuçlarla uyumlu olduğunu gösterir. Skor 0'a ne kadar yakınsa modelin performansı o kadar iyidir. 1'e yakın Brier skoru: Modelin tahminlerinin gerçek sonuçlardan uzak olduğunu gösterir. Modelin doğruluğu düşük kabul edilir.

Predict ile gözlenen sağkalım oranlarının genel uyumunu değerlendirdiğimizde, Brier skorlarının 0'a çok yakın olduğu görülmektedir. Bu durum, tahmin edilen sağkalım oranlarının gerçek gözlemlerle uyum içinde olduğunu gösterir. Bu sonuçlar doğrultusunda, Brier skorlarının Predict tahminlerinin farklı gruplar üzerindeki doğruluğunu iyi bir şekilde yansıttığı ve genel olarak tahmin edilen sağkalım oranlarının gözlemlerle uyumlu olduğu görülmektedir.

Tablo 4.9 Predict ve sağkalım verileri Brier Score olarak karşılaştırılması (5 yıllık ve 10 yıllık)

		5 yıllık			10 yıllık		
		Gözlenen yıllık	Predict ile hesaplanan	Brier Score	Gözlenen	Predict ile hesaplanan	Brier Score
Genel		0,946	0,942	0,000	0,853	0,876	0,001
Tanı Yaş n (%)	<44 yaş	0,954	0,957	0,000	0,872	0,903	0,001
	44-50 yaş	0,985	0,955	0,001	0,952	0,904	0,002
	51-61 yaş	0,926	0,953	0,001	0,86	0,898	0,001
	>61 yaş	0,922	0,898	0,001	0,693	0,761	0,005
Menapoz Durumu n (%)	Post	0,928	0,932	0,000	0,804	0,851	0,002
	Pre	0,967	0,953	0,000	0,907	0,9	0,000
Histolojik tip n (%)	İDK	0,948	0,943	0,000	0,857	0,876	0,000
	İLK	0,900	0,934	0,001	0,809	0,859	0,003
	Mixed karsinom	1,000	0,975	0,001	1,000	0,98	0,000
	Diğerleri	1,000	0,932	0,005	0,889	0,909	0,000
Tümör Çap n (%)	≤20	0,966	0,954	0,000	0,849	0,9	0,003
	21-50	0,930	0,938	0,000	0,861	0,868	0,000
	>50	0,867	0,853	0,000	0,800	0,744	0,003
Metastatik Lenf Nodu n (%)	0	0,959	0,956	0,000	0,864	0,902	0,001
	1-3	0,961	0,955	0,000	0,939	0,911	0,001
	4-9	0,861	0,888	0,001	0,753	0,785	0,001
	≥10	0,938	0,859	0,006	0,609	0,735	0,016
EVRE n (%)	EVRE 1A	1,000	0,955	0,002	0,933	0,917	0,000
	EVRE 1B	1,000	0,985	0,000	1,000	0,96	0,002
	EVRE 2A	0,944	0,958	0,000	0,853	0,899	0,002
	EVRE 2B	0,962	0,941	0,000	0,884	0,871	0,000
	EVRE 3A	0,839	0,876	0,001	0,698	0,777	0,006
	EVRE 3C	0,875	0,886	0,000	0,600	0,777	0,031
Tespit Şekli n (%)	Semptom	0,947	0,941	0,000	0,85	0,88	0,001
	Tarama	0,925	0,954	0,001	0,834	0,875	0,002
	Bilinmiyor	0,962	0,932	0,001	0,876	0,866	0,000
Fokal/Multifokal n (%)	Fokal	0,953	0,943	0,000	0,863	0,879	0,000
	Multifokal	0,864	0,926	0,004	0,745	0,846	0,010
Subtip n (%)	Luminal A	0,975	0,954	0,000	0,839	0,895	0,003
	Luminal B	0,965	0,829	0,005	0,775	0,868	0,002
	HER 2 +	0,889	0,882	0,000	0,833	0,799	0,001
	Triple -	1,000	0,916	0,007	1,000	0,856	0,021
	ER+	0,913	0,944	0,001	0,913	0,857	0,003
	PR+	1,000	0,847	0,023	0,9	0,796	0,011
Ki67 n (%)	Pozitif	1,000	0,936	0,004	0,869	0,868	0,000
	Negatif	0,870	0,967	0,009	0,87	0,88	0,000
	Bilinmiyor	0,941	0,940	0,000	0,847	0,877	0,001
Hormonterapi n (%)	Yok	0,960	0,918	0,002	0,783	0,827	0,002
	Var	0,946	0,950	0,000	0,857	0,891	0,001

Kemoterapi n (%)	Yok	0,943	0,918	0,001	0,709	0,803	0,009
	Var	0,954	0,945	0,000	0,867	0,883	0,000
Kemoterapi (Lenf Nodu -) n (%)	Yok	0,935	0,921	0,000	0,667	0,804	0,019
	Var	0,974	0,966	0,000	0,899	0,919	0,000
Radyoterapi n (%)	Yok	0,950	0,947	0,000	0,874	0,89	0,000
	Var	0,932	0,926	0,000	0,794	0,842	0,002
Cerrahi Tipi n (%)	MKC	0,982	0,961	0,000	0,918	0,91	0,000
	MRM	0,944	0,941	0,000	0,837	0,871	0,001
	RM	0,857	0,936	0,006	0,714	0,853	0,019
	Simple Mastektomi	1,000	0,890	0,012	0,917	0,824	0,009
Kemoterapi (%)	Hiç almamış	0,941	0,919	0,000	0,691	0,804	0,013
	Standart doz	0,976	0,954	0,000	0,883	0,908	0,001
	Taksan bazlı	0,930	0,940	0,000	0,866	0,863	0,000

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen nedeni olmaya devam etmektedir. 2023 yılında, kadınlarda meme kanserine bağlı tahmini 43.170 ölüm gerçekleşmiştir. (Siegel, Giaquinto and Jemal, 2024) Meme kanserinde sağkalım tahmininde kullanılan prognostik hesaplayıcılar, hastaların tedavi süreçlerini planlamak ve bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerini değerlendirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, İngiltere’de geliştirilen Predict hesaplayıcısı, dünyada farklı ülkelerde geçerliliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışmaya konu olmuştur. Ancak, Türkiye’de meme kanseri hastalarının gerçek sağkalım verileriyle bu hesaplayıcının performansını değerlendiren kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca Predict’in 2024 yılında yayınlanan güncel versiyonunun doğruluğunu ve klinik kullanılabilirliğini analiz eden geniş çaplı bir çalışma ülkemiz için mevcut değildir. Çalışmamız, bu prognostik hesaplayıcının son yayınlanan versiyonunun Türkiye'deki hasta popülasyonunda güvenilirliğini değerlendiren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Meme kanseri, özellikle menopoz sonrası dönemde daha sık görülmekte olup, dünya genelinde tanı alma yaşı 50 yaş ve üzerindedir. (Siegel, Giaquinto and Jemal, 2024) Katsura ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladığı çalışmada da belirtildiği gibi, meme kanseri vakalarının %80'inden fazlası 50 yaş ve üzeri kadınlarda teşhis edilmektedir. (Katsura *et al.*, 2022b) Bu, hastalığın ilerleyen yaşlarda daha yaygın hale geldiğini göstermektedir. Çalışmamızda da dünya genelindeki verilere benzer şekilde, ortalama tanı yaşı 51,5 olarak bulunmuş ve 50 yaş sonrasında tanı alma sıklığında belirgin bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Genç yaşta tanı konan hastaların sağkalımı daha yüksek iken, ileri yaş gruplarında (özellikle >61 yaş) sağkalım oranlarının belirgin şekilde düştüğü dikkat çekmektedir. Yaş faktörünün sağkalıma etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması, yaştan meme kanseri prognozu üzerindeki önemini desteklemektedir.

Çalışmamızda meme kanseri vakalarının histolojik özellikleri incelendiğinde, tüm dünyada olduğu gibi en sık görülen histolojik tipin invaziv duktal karsinom olduğu görülmüştür. (Li, Uribe and Daling, 2005b) Dünya genelindeki verilerle uyumlu şekilde, hasta popülasyonumuzda da invaziv duktal karsinom oranı %83,7 olarak tespit edilmiştir. İkinci en sık histolojik tip olan invaziv lobüler karsinom ise %10,9 oranında saptanmıştır. Bu sonuçlar, çalışmamızdaki hasta popülasyonunun histolojik özellikler açısından uluslararası verilerle benzerlik gösterdiğini ve homojen bir dağılım sergilediğini ortaya koymaktadır.

Meme kanseri prognozunda belirleyici olan faktörler arasında tümör boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu önemli bir yer tutmaktadır. Bunun yanı sıra, TNM evresi, tümör derecesi grade'i ve hormon reseptör durumu da prognozu etkileyen diğer önemli özelliklerdir. Predict hesaplayıcısının da bu faktörleri göz önünde bulundurarak prognoz değerlendirmesi yapması, hesaplayıcının klinik karar süreçlerinde rehber olarak kullanılabilirliğini artırmaktadır. Çalışmamızda yapılan tek değişkenli analiz sonuçlarına göre hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörler; hastalığın tespit şekli (tarama ya da semptom ile), kemoterapi alıp almaması, tümörün fokal veya multifokal olması, Ki67 düzeyi ve alınan kemoterapi türüdür. Genel sağkalım açısından ise; hastaların tanı anındaki yaşı, menopoz durumu, metastatik lenf nodu sayısı, evresi, subtipi, tümörün fokal veya multifokal olması ve alınan kemoterapi türü gibi özellikler sağkalım süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip bulunmuştur. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından tüm prognostik faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilememiştir. Tıbbi literatüre göre metastatik lenf nodu sayısı, tümör boyutu, tümör derecesi (grade), TNM evresi, hormon reseptör durumu (ER, PR, HER2), Ki67 düzeyi ve tanı yaşı gibi faktörler meme kanseri prognozu açısından önemli belirleyiciler olarak kabul edilmektedir. (Stickeler, 2011) Çalışmamızda tümör boyutu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ve bahsettiğimiz tüm prognostik faktörlerin bir kısmının istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamasının nedenleri arasında hasta popülasyonumuzun heterojen yapısının bu faktörlerin etkilerini gözlemlemeyi zorlaştırmış olabileceği düşünülmüştür. Özellikle Ki67 pozitif hasta sayısının görece az olması, bu faktörün prognoz üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı hale gelmesini engellemiş olduğunu düşünmekteyiz.

Predict hesaplayıcısı ile sağkalım verilerini yüzdesel olarak karşılaştırdığımızda Predict hesaplayıcısının genel sağkalım tahminlerinin literatürle büyük ölçüde uyumlu olduğu görülse de bazı alt grup tahminlerinde farklılıklar gözlemlenmiştir. Özellikle yaş arttıkça sağkalımın azalması beklenirken, 61 yaş üstü hastalarda Predict modelinin sağkalımı daha yüksek tahmin etmesi dikkat çekicidir. Bu durum, yaşla birlikte artan komorbiditelerin Predict tarafından tam olarak hesaba katılmamasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Predict hesaplayıcısı ile hesaplanan 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım verileri ile gerçekte gözlenen sağkalım verileri karşılaştırıldığında Predict 5-10 yıllık gerçek sağkalımı tahmin etmede başarılı olarak gözlemlendi.

Çalışmamızda Predict modelinin geçerliliğini test etmek amacıyla farklı analiz yöntemleri kullanılmıştır. Bu kapsamda, hastalıksız sağkalım oranları, genel sağkalım oranları, olay (ölüm) sayılarının karşılaştırılması ve Brier skoru gibi analizlerden faydalanılmıştır. Ayrıca, bu analizler çerçevesinde çeşitli testler ve alt grup analizleri gerçekleştirilerek Predict modelinin çalışmamızdaki popülasyonda geçerliliği detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Bu yöntemlerin kullanımı, modelin sağkalım tahmin performansını farklı açılardan ele alarak sonuçların daha kapsamlı bir şekilde yorumlanmasını sağlamıştır.

Çalışmamızın sınırlamalarından biri, hastaların ölüm nedenlerine dair verilere ulaşılamamış olmasıdır. Bu eksiklik, analizlerimizin genel sağkalım verileri üzerinden yapılmasına neden olmuş ve meme kanseri-spesifik sağkalım hesaplamalarını gerçekleştirmemizi engellemiştir. Genel sağkalım oranlarının kullanılması, özellikle meme kanseri dışındaki ölüm nedenlerinin de veriye dahil olması nedeniyle elde edilen sonuçların

hastalığa özgü riski tam olarak yansıtmasını zorlaştırmaktadır. Ülkemizde hastaların ölüm nedenlerine erişim süreci, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK) kapsamında önemli kısıtlamalar içermektedir. Bu yasalar gereği, bireylerin sağlık verilerine ulaşmak için yasal izinlerin alınması zorunludur ve bu süreç oldukça karmaşık ve zaman alıcıdır. KVKK'nın getirdiği bu düzenlemeler, hasta mahremiyetini korumayı amaçlarken, bilimsel araştırmalarda veriye ulaşma sürecini de zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda hastaların ölüm nedenlerine dair bilgilere erişim sağlanamamıştır. İlgili izinlerin alınmasının zorlukları ve bu sürecin karmaşıklığı, çalışmamızın sınırlamaları arasında değerlendirilmiştir. Gelecek çalışmalarda, ölüm nedenlerine dair ayrıntılı verilerin sağlanması, Predict'in sağkalım öngörülerinin daha doğru değerlendirilmesine ve meme kanseri prognozuna yönelik daha spesifik tahminlerin yapılmasına katkı sağlayacaktır.

Predict modeli ile elde edilen veriler incelendiğinde, tüm hasta grubumuzda 5 ve 10 yıllık gözlenen ölüm sayıları ile modelin tahmin ettiği ölüm sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda 10 yıllık sağkalım analizinde bazı hasta gruplarında modelin tahminlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte fark oranlarının görece yüksek olduğu görülmektedir. Örneğin, tümör boyutuna göre gruplandırıldığında, 20 mm'den küçük tümör boyutuna sahip hastalarda 10 yıllık gözlenen ölüm sayısı Predict modelinin tahmininden %33,8 oranında daha yüksektir. Bu bahsettiğimiz tahmin farklılığı Predict ve gerçek sağkalım verilerinin olay olarak karşılaştırıldığı tabloda karşımıza çıkmıştır. (Tablo 4.8) Sağkalım yüzdelerinin karşılaştırıldığı tabloda ise fark %1,2 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Tablo 4.7) Bu durum Predict modelinin tahmin doğruluğunun değerlendirilmesi için kullanılan farklı metriklerin birbirinden farklı sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Hastalarımızın verilerine baktığımızda tümör çapı 20 mm altında olan 146, 21-50 mm arasında olan 115 ve 50 mm ve üzerinde olan 15 hastamız bulunmaktadır. Predict modeli ile gözlenen

ölüm sayıları arasındaki farklılık, modelin yanlış tahmin yapmasından ziyade, çalışmamızdaki hasta dağılımının farklı olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle büyük tümör çapına sahip hasta sayısının az olması, modelin bu grupta tahmin edilen değerler ile gözlenen değerler arasındaki uyumsuzluğa neden olmuş olabilir. Predict modeli, genellikle geniş hasta popülasyonlarına göre kalibre edilmiş olup, küçük ve büyük tümör çapına sahip hasta sayısının dengesiz dağılım gösterdiği popülasyonlarda tahmin doğruluğu düşebilir. (Engelhardt *et al.*, 2017) Bu nedenle, çalışmamızdaki hasta sayısı ve tümör çaplarına göre dengesiz dağılımın, Predict modelinin sağkalım öngörüsü ile çalışmamızda gözlenen sonuçlar arasındaki farklılıklara yol açtığı düşünülebilir. Bu durum, modelin doğruluğunun daha dengeli hasta popülasyonlarında daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Wishart ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada Predict hesaplayıcısı 1-10 mm boyutundaki tümörlerde gözlemlenen ölüm sayısına oldukça yakın sonuçlar verirken, 21-50 mm boyutundaki tümörlerde tahmin edilen ve gözlemlenen ölüm sayıları arasındaki farkın arttığı görülmektedir. (Wishart *et al.*, 2012). Maaren ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada tumor boyutu 2-5 cm ve 5 cm üzerinde olan hasta gruplarında Predict sağkalımı nispeten doğru bir şekilde tahmin etmiş ancak gözlemden biraz daha düşük tahminde bulunmuştur. (van Maaren *et al.*, 2017). 2015 yılında Hollanda'da yapılan çalışmada tümör boyutlarına göre Predict modelinin sağkalım tahminleri değerlendirildiğinde, küçük tümör boyutlarında (0.1–1.0 cm) modelin tahminleri gözlemlenen sağkalımla uyumlu bulunmuştur. Ancak, tümör boyutu arttıkça (özellikle 1.1–2.0 cm ve üzeri), Predict modelinin hem 5 hem de 10 yıllık sağkalımı olduğundan daha yüksek tahmin ettiği gözlemlenmiştir. Özellikle 1.1–2.0 cm tümör boyutunda 10 yıllık sağkalımda tahmin edilen oran (%62.8) ile gözlemlenen oran (%48.9) arasında belirgin bir fark olduğu dikkat çekmektedir. (De Glas *et al.*, 2016) .

Predict ile gözlenen sağkalım oranlarının uyumuna baktığımızda, Brier skorlarının 0'a yakın çıkması, tahmin edilen sağkalım oranlarının gerçek gözlemlerle iyi bir uyum içinde

olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, Predict tahminlerinin genel hasta popülasyonumuzda güvenilir olduğunu ortaya koymaktadır.

Predict hesaplayıcısı, ilk olarak 1999-2003 yılları arasında meme kanseri tanısı konulan 5.694 kadının verileri kullanılarak geliştirilen bir modelle başlamıştır (versiyon 1.0). Bu model, yaş, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve hormon reseptör durumu gibi prognostik faktörlere dayanarak sağkalım tahminleri yapmıştır. Zaman içinde model, farklı hasta popülasyonlarında doğrulama çalışmaları yapılarak ve yeni prognostik faktörler eklenerek güncellenmiştir. Örneğin, Ekim 2011'de HER2 durumu (versiyon 1.1), daha sonra KI67 durumu (versiyon 1.2) modele dahil edilmiştir. Ayrıca, modelin hassasiyetini artırmak için yaş ve tümör özellikleri gibi değişkenler daha ayrıntılı hale getirilmiştir (versiyon 2.0). (Candido dos Reis *et al.*, 2017)

En son versiyon olan Predict versiyon 3.0, ilkbahar 2024'te kullanıma sunulmuştur ve modele yeni hasta verileriyle birlikte progesteron reseptörü durumu ile hastanın tanı anındaki sigara kullanımı gibi yeni faktörler eklenmiştir. Progesteron reseptörü durumunun eklenmesi, hormon reseptör pozitif meme kanseri hastalarında tedavi kararlarının daha doğru verilmesine yardımcı olmaktadır. 2014 tarihli bir çalışmada, tanı anında sigara içmenin meme kanseri tanılı hastalarda meme kanserine özgü mortaliteyi %33 oranında artırdığı bulunmuştur. (Bérubé *et al.*, 2014) Sigara kullanımı, sadece sağkalımı değil, aynı zamanda kemoterapi tedavisine verilen yanıtı da etkileyebilir. (Peppone *et al.*, 2011) Yeni versiyondaki yeni hasta verileri ve bu güncellemelerin sağkalım tahminlerinin daha kişiselleştirilmiş ve hassas olmasını sağladığını düşünmekteyiz.

Bu yeni faktörlerin eklenmesi, Predict'in sağkalım tahminlerinde önceki versiyonlara göre daha yüksek bir doğruluk sağlamasına katkıda bulunmuştur. Nitekim, çalışmamızda Predict'in tahminleri ile gerçek sağkalım verileri arasında yüksek bir korelasyon bulunmuştur. Önceki versiyonlarla yapılan bazı çalışmalarda bu korelasyon tespit edilememişken, yeni

versiyonun daha hassas ve kapsamlı olması, sonuçlarımızın Predict ile uyumlu olmasına katkı sağlamış olabilir. Bu durum, Predict v3.0'ın klinik uygulamalarda daha güvenilir bir karar destek aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Taylandlı meme kanseri hastalarında sağkalım hesaplayıcı modellerden Predict ve CancerMath modellerinin performansını değerlendiren bir çalışmada, her iki modelin de 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarını genellikle düşük tahmin ettiği gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, farklı popülasyonlarda her iki modelin de uyum göstermediğini, dolayısıyla popülasyon spesifik uyarlamalara ihtiyaç duyulabileceğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da Predict modelinin Türkiye'deki non-metastatik meme kanseri hastalarında geçerliliğini test etmenin ve gerekirse popülasyon bazında modifikasyonlar yapmanın önemine işaret etmektedir. (Polchai *et al.*, 2020)

2017 yılında Hollanda'da yapılmış olan bir çalışmada, Predict ve Adjuvant! hesaplayıcılarının, erken evre meme kanseri tanısı almış 50 yaşın altındaki hastalar için sağkalım tahmin doğruluğu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, Predict'in özellikle iyi prognoza sahip alt gruplarda mortaliteyi düşük tahmin etme eğiliminde olduğu, kötü prognoza sahip gruplarda ise mortaliteyi yüksek tahmin ettiği görülmüştür. (Engelhardt *et al.*, 2017)

2018 yılında Cambridge Üniversitesi'nden araştırmacılar tarafından, Predict ve CancerMath modellerinin 10 yıllık sağkalım tahminlerindeki doğruluğunu ve klinik yararlılığını incelemek amacıyla gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada 5729 meme kanseri tanılı hasta verisi kullanılmış ve modellerin performansı üç bağımsız veri seti üzerinde doğrulanmıştır. Sonuçlar, Predict modelinin özellikle hormon reseptörü pozitif ve negatif meme kanseri alt gruplarında CancerMath'e kıyasla daha iyi kalibre edildiğini ve ayırım gücünün daha yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışma, adjuvan tedavi kararlarını desteklemek için Predict'in daha yüksek klinik yarar sağladığını da ortaya koymuştur. Bu çalışmanın sağkalım

öngörüsü açısından verileri bizim çalışmamızla benzerlik göstermemtedir. Ayrıca, Cambridge çalışmasında Predict'in kalibrasyon başarısının vurgulanması, modelin ülkemizdeki meme kanseri hasta grubuna uygulanabilirliği açısından da anlamlıdır. (Karapanagiotis *et al.*, 2018)

Maaren ve arkadaşları tarafından Hollanda'da yapılan Predict sağkalım öngörü doğrulama çalışmasında 8834 meme kanseri hastası incelenmiş ve bu hastalar 10 yıl boyunca takip edilmiştir. Predict modelinin Hollandalı meme kanseri hastaları üzerindeki 5 ve 10 yıllık genel sağkalım tahminlerini ne derece doğru öngördüğünü incelemiştir. 2017'de gerçekleştirilen bu çalışmada, Predict modelinin özellikle ER pozitif hastalar başta olmak üzere çeşitli prognostik alt gruplarda güvenilir sağkalım tahminleri sunduğu tespit edilmiştir. Ancak, modelin bazı gruplarda sağkalımı düşük tahmin ettiği görülmüştür; bu gruplar arasında ER negatif hastalar, T3 evresindekiler ve hem hormonterapi hem de kemoterapi alanlar bulunmaktadır. Bu çalışma, Predict'in genel olarak güvenilir bir tahmin aracı olduğunu doğrulamakla birlikte, uzun dönem sağkalım tahminlerinde özellikle yaşlı ve çoklu tedavi öyküsü olan hastalar için tahmin doğruluğunu artırmak adına ek düzenlemelerin faydalı olabileceğini öne sürmektedir. (van Maaren *et al.*, 2017) Bizim çalışmamızda da Predict modelinin genel olarak güvenilir bir sağkalım tahmin aracı olduğu tespit edilmiş ve sağkalım tahminlerinin gerçek verilerle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

Malezya'da 2015 yılında yapılan bir araştırmada, 1480 meme kanseri tanılı kadın hasta izlemeye alınmış ve hastaların 5 ile 10 yıllık sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Çalışmada Predict'in kısa dönem sağkalım tahminlerinin yüksek doğruluk gösterdiği ancak uzun dönem tahminlerinde bazı gruplarda fazla iyimser sonuçlar verdiği saptanmıştır. Özellikle, 40 yaş altı hastalar ve neoadjuvan kemoterapi alan bireylerde Predict'in sağkalım oranlarını beklenenden yüksek öngördüğü görülmüştür. Bu sonuçlar, Predict'in Güneydoğu Asya gibi maddi

kaynakları kısıtlı bölgelerde klinik olarak faydalı olabileceğini göstermekle birlikte, bölgesel hasta grupları için ek uyarlamalar gerektiğini ortaya koymaktadır. (Wong *et al.*, 2015)

Hollanda'da Leiden Üniversitesi'nde yaş ortalaması 75 olan ve 65 yaş üstü 2012 meme kanseri hastasını kapsayan bir popülasyon temelli kohort (FOCUS) üzerinden yapılan bir çalışmada Predict'in yaşlı hastalar üzerindeki doğruluğunu değerlendirmeyi amaçlamıştır ve 5 ile 10 yıllık sağkalım oranlarını incelemiştir. 5 yıllık sağkalım oranlarında gözlemlenen ve tahmin edilen sonuçlar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, 10 yıllık sağkalım tahminlerini beklenenden yüksek öngörmüştür. Çalışma, yaşlı hastalar arasında komorbidite sayısının sağkalım tahminleri üzerinde önemli bir etkisi olduğunu vurgulamaktadır. Özellikle 85 yaş ve üstü hastalar veya birden fazla komorbiditesi olanlarda, Predict'in sağkalımı yeterince doğru tahmin edemediği gözlemlenmiştir. (De Glas *et al.*, 2016) Predict modelinin meme kanseri dışı ölüm oranlarını hesaplamalara dahil etmeye çalışması yaşlı popülasyonda tahmin doğruluğunu artırmayı hedeflese de, komorbidite çeşitliliği ve yükü bu tahminleri zorlaştırmaktadır. Bizim çalışmamızda Predict, Hollanda'da yapılan çalışmanın aksine, her yaş grubunda sağkalım tahminlerinde anlamlı ve güvenilir sonuçlar vermiştir. Bu durum, Predict'in Türkiye'deki non-metastatik meme kanseri popülasyonunda yaşa bağlı büyük bir sınırlama göstermeyebileceğini ve sağkalım tahminlerinde etkili bir araç olabileceğini ortaya koymaktadır.

İngiltere'de yapılan POSH (Prospective study of Outcomes in Sporadic and Hereditary breast cancer) isimli kohort araştırmasında, meme kanseri tanısı alan 40 yaş altı kadınlarda Predict modelinin doğruluğu değerlendirilmiştir. Yaklaşık 3000 genç kadın hastayı kapsayan bu araştırma, 5 ve 10 yıllık sağkalım öngörülerinde Predict'in genel olarak yüksek doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, özellikle ER pozitif hastalarda, modelin 5 yıllık sağkalım tahminlerinde gözlemlenen sağkalımdan sapmalar olduğu tespit edilmiştir. (Maishman *et al.*, 2015).

İngiltere’de 2014 yılında Cambridge Addenbrooke's Hospital Meme Hastalıkları Ünitesi’nde 2007-2011 yılları arasında tanı almış 109 HER2 pozitif erken evre meme kanseri hastası retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Hastanenin meme kanseri tedavi kararları için kurulan multidisipliner ekibinin (Tıbbi onkologlar, Cerrahi onkologlar, Radyasyon onkologları, Patologlar, Radyologlar tarafından oluşan ekip) tedavi kararları, Predict modelinin sağkalım tahminleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışma, Predict modelinin bazı hasta gruplarında tedavi kararlarını daha isabetli hale getirebileceğini ve gereksiz tedaviye karşı koruyucu bir rol üstlenebileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle, 70 yaş üstü ve ER-pozitif olan hastalarda Predict modelinin aşırı veya yetersiz tedavi kararlarını önlemede etkili olduğu bulunmuştur. (Down *et al.*, 2014)

Çalışmamızda meme kanseri tanısı almış hastalarımıza, bireyselleştirilmiş tedavi planlamasında yardımcı olabilecek bir genetik test olan Oncotype DX önerilmiş olduğu bilinmektedir. Bu test, hastanın tedaviye yanıtını ve hastalık seyrini öngörmeye önemli bir rehberlik sağlama potansiyeline sahiptir. (Harris *et al.*, 2016) Ancak, testin yüksek maliyeti ve ülkemizde bu test için yeterli geri ödeme desteğinin bulunmaması nedeniyle, birçok hasta ekonomik yetersizlikler nedeniyle bu testi yaptıramamaktadır. Bu durum, hastaların tedavi sürecinde daha etkin ve bireyselleştirilmiş bir yol izlenmesi önünde bir engel oluşturmakta ve maliyetin, sağlık hizmetlerine erişimde ne denli kritik bir faktör olduğunu bir kez daha gözler önüne sermektedir.

Predict'in kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte, Oncotype DX testi yapamadığımız ve kemoterapi uyguladığımız hastalarda, sadece Predict ve patoloji verilerine dayanarak kemoterapi verip vermeme kararı alabiliriz. Bu, Oncotype DX olmadan tedavi kararları alabilme olanağı sağlar. Ancak bunun için kemoterapi verilmeyen hasta gruplarının da

analizlere dahil edildiği ve gerçek sağkalımlarının Predict ile karşılaştırıldığı daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Predict sağkalım hesaplayıcısı, diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda rapor edilen sonuçlara kıyasla bizim popülasyonumuzun sağkalım tahminlerinde daha yüksek doğruluk sergilemiştir. Ancak, bu çalışmaların Predict'in eski versiyonları ile gerçekleştirildiği göz önünde bulundurulmalıdır. Predict'in güncellenmiş versiyonunun sağladığı iyileştirmelerin, bizim popülasyonumuzdaki tahmin başarısını artırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle, sonuçlarımızın mevcut Predict modelinin gelişmiş özellikleriyle elde edildiğini vurgulamak önemlidir.

Çalışmamızda, Predict modeli ile hastalarımızın gerçek sağkalım verilerini karşılaştırdık ve 5 ile 10 yıllık sağkalım oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemledik. Bu bulgu, Predict'in genel hasta popülasyonumuzda sağkalım öngörülerini açısından kabul edilebilir bir doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir.

Predict hesaplayıcısı non metastatik meme kanseri hastalarımızın sağkalım tahminlerinde genel olarak güvenilir bir rehber olmakla birlikte, çalışmamızda bazı alt gruplarda gözlenen ve tahmin edilen sağkalım oranları arasında farklılıklar tespit edilmiştir. Bu farklılıklar, modelin öngörü doğruluğunun hasta popülasyonumuzdaki spesifik özellikler ve dağılımlar nedeniyle değişebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, Predict modelinin ülkemizdeki meme kanseri popülasyonunda daha fazla validasyon çalışması ile desteklenmesi ve gerekirse belirli alt gruplar için uyarlamaların yapılması faydalı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, non-metastatik meme kanseri tanılı hastalarda İngiltere'de geliştirilen ve 2024 yılında güncellenen Predict sağkalım hesaplayıcısının Türkiye'deki hasta popülasyonunda güvenilirliğini değerlendiren ilk araştırmadır. Elde edilen bulgular doğrultusunda Predict ile hesaplanan 5 ve 10 yıllık sağkalım verileri ile gerçek sağkalım verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, Predict'in genel hasta popülasyonumuzda sağkalım tahminlerinde güvenilir bir araç olduğunu göstermektedir. Hastaların ölüm nedenlerine dair verilere ulaşılamaması nedeniyle analizler genel sağkalım verileri üzerinden yapılmıştır. Çalışmamız, Predict modelinin Türkiye'deki non-metastatik meme kanseri hastalarında sağkalım tahminlerinde genel olarak güvenilir bir rehber olabileceğini, ancak belirli alt gruplarda modele özgü iyileştirmelere ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir. Predict modelinin ülkemizdeki meme kanseri popülasyonunda daha fazla validasyon çalışması ile desteklenmesi ve gerekirse belirli alt gruplar için uyarlamaların yapılması faydalı olacaktır. Oncotype DX gibi bireyselleştirilmiş tedavi planlamasında yardımcı olabilecek genetik testlerin yüksek maliyeti ve geri ödeme desteğinin yetersizliği, hastaların tedavi süreçlerinde daha etkin ve kişiye özel yaklaşımlar benimsemesini engellemektedir. Predict gibi hesaplayıcıların kullanımı, bu açıdan klinik karar süreçlerinde önemli bir destek sağlayabilir.

Predict modelinin ülkemizde farklı merkezlerde ve daha geniş hasta popülasyonlarında geçerliliğinin test edilmesi, modelin güvenilirliğini artıracaktır. Meme kanseri tedavi ve takip süreçlerinde multidisipliner ekiplerin Predict gibi hesaplayıcıları etkin bir şekilde kullanması teşvik edilmelidir. Bu sonuçlar ışığında, Predict hesaplayıcısının Türkiye'deki meme kanseri hastalarında klinik karar destek aracı olarak kullanım potansiyeli yüksek olmakla birlikte ek çalışmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Harvard Reference Format-1 atıf sistemi kullanılmıştır.

Amin, M.B. *et al.* (2017a) ‘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), pp. 93–99. Available at: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21388>.

Amin, M.B. *et al.* (2017b) ‘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), pp. 93–99. Available at: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21388>.

Barzaman, K. *et al.* (2020) ‘Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments’, *International immunopharmacology*, 84. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2020.106535>.

Beral, V. *et al.* (2002) ‘Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease’, *Lancet (London, England)*, 360(9328), pp. 187–195. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09454-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09454-0).

Bérubé, S. *et al.* (2014) ‘Smoking at time of diagnosis and breast cancer-specific survival: new findings and systematic review with meta-analysis’, *Breast cancer research : BCR*, 16(2). Available at: <https://doi.org/10.1186/BCR3646>.

Blamey, R.W. *et al.* (2007) ‘Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999’, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 43(10), pp. 1548–1555. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2007.01.016>.

Bradley, R. *et al.* (2015) ‘Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials’, *Lancet (London, England)*, 386(10001), pp. 1341–1352. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1).

Bray, F. *et al.* (2024) ‘Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries’, *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), pp. 229–263. Available at: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21834>.

Bray, G.A. *et al.* (2016) ‘Management of obesity’, *Lancet (London, England)*, 387(10031), pp. 1947–1956. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3).

Cambridge Breast Unit, U. of C.D. of O. (2024) *Derivation of the underlying model as implemented in PREDICT v3.0*, *American Joint Committee on Cancer*. Available at: breast.v3.predict.cam/predict-mathematics-PP.pdf (Accessed: 24 November 2024).

Candido dos Reis, F.J. *et al.* (2017) 'An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation', *Breast Cancer Research*, 19(1), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1186/S13058-017-0852-3/FIGURES/4>.

Cantürk, Z. *et al.* (2007) *Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Meme Hastalıkları Kitabı*. Available at: www.guneskitabevi.com (Accessed: 17 October 2024).

Chen, J. *et al.* (2020) 'Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and Do Not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An Updated Meta-Analysis', *JNCI cancer spectrum*, 4(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/JNCICS/PKAA029>.

Chen, Z. *et al.* (2008) 'Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative', *Cancer*, 113(5), pp. 907–915. Available at: <https://doi.org/10.1002/CNCR.23674>.

Chlebowski, R.T. *et al.* (2005) 'Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome', *Journal of the National Cancer Institute*, 97(6), pp. 439–447. Available at: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJI064>.

Colditz, G.A. and Rosner, B. (2000) 'Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study', *American journal of epidemiology*, 152(10), pp. 950–964. Available at: <https://doi.org/10.1093/AJE/152.10.950>.

Cortes, J. *et al.* (2020) 'Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial', *The Lancet*, 396(10265), pp. 1817–1828. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9).

Coughlin, S.S. (2019) 'Epidemiology of Breast Cancer in Women', *Advances in experimental medicine and biology*, 1152, pp. 9–29. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_2.

Denduluri, N. *et al.* (2018) 'Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update', *Journal of Clinical Oncology*, 36(23), pp. 2433–2443. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8604/ASSET/12E4192C-8E27-4B5C-9502-9B3E5A2E0CF4/ASSETS/IMAGES/LARGE/JCO.2018.78.8604TA1.JPG>.

Down, S.K. *et al.* (2014) 'Effect of PREDICT on chemotherapy/trastuzumab recommendations in HER2-positive patients with early-stage breast cancer', *Oncology Letters*, 8(6), p. 2757. Available at: <https://doi.org/10.3892/OL.2014.2589>.

Engelhardt, E.G. *et al.* (2017) 'Accuracy of the online prognostication tools PREDICT and Adjuvant! for early-stage breast cancer patients younger than 50 years', *European journal of*

cancer (Oxford, England: 1990), 78, pp. 37–44. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2017.03.015>.

Ferlay J and Ervik M (2021) *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today> (Accessed: 11 October 2024).

Fisher, B. *et al.* (2002) ‘Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation’, *The New England journal of medicine*, 347(8), pp. 567–575. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMOA020128>.

Francis, P. *et al.* (2008) ‘Adjuvant Chemotherapy With Sequential or Concurrent Anthracycline and Docetaxel: Breast International Group 02–98 Randomized Trial’, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 100(2), pp. 121–133. Available at: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJM287>.

Gaudet, M.M. *et al.* (2017) ‘Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies’, *International journal of epidemiology*, 46(3), pp. 881–893. Available at: <https://doi.org/10.1093/IJE/DYW288>.

Gierach, G.L. *et al.* (2012) ‘Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium’, *Journal of the National Cancer Institute*, 104(16), pp. 1218–1227. Available at: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJS327>.

Giuliano, A.E. *et al.* (2011) ‘Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial’, *JAMA*, 305(6), pp. 569–575. Available at: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2011.90>.

De Glas, N.A. *et al.* (2016) ‘Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study’, *British Journal of Cancer*, 114(4), p. 395. Available at: <https://doi.org/10.1038/BJC.2015.466>.

Gray, R.H. *et al.* (1997) ‘Hormone replacement therapy and breast cancer (multiple letters) [5]’, *Lancet*, 350(9091), pp. 1627–1628. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)64043-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64043-3).

Hamajima, N. *et al.* (2012) ‘Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies’, *The Lancet. Oncology*, 13(11), pp. 1141–1151. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4).

Hankinson, S.E. *et al.* (1997) ‘A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses’ Health Study, United States)’, *Cancer causes & control: CCC*, 8(1), pp. 65–72. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1018435205695>.

Harris, L.N. *et al.* (2016) 'Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(10), pp. 1134–1150. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.2289>.

Haviland, J.S. *et al.* (2013) 'The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials', *The Lancet. Oncology*, 14(11), pp. 1086–1094. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3).

Haybittle, J.L. *et al.* (1982) 'A prognostic index in primary breast cancer', *British journal of cancer*, 45(3), pp. 361–366. Available at: <https://doi.org/10.1038/BJC.1982.62>.

Henderson, T.O. *et al.* (2010) 'Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer', *Annals of internal medicine*, 152(7), pp. 444–455. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00009>.

Islami, F. *et al.* (2015) 'Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis', *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26(12), pp. 2398–2407. Available at: <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDV379>.

Karapanagiotis, S. *et al.* (2018) 'Development and External Validation of Prediction Models for 10-Year Survival of Invasive Breast Cancer. Comparison with PREDICT and CancerMath', *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(9), pp. 2110–2115. Available at: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3542>.

Katsura, C. *et al.* (2022a) 'Breast cancer: presentation, investigation and management', *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*, 83(2). Available at: <https://doi.org/10.12968/HMED.2021.0459>.

Katsura, C. *et al.* (2022b) 'Breast cancer: presentation, investigation and management', *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*, 83(2). Available at: <https://doi.org/10.12968/HMED.2021.0459>.

Key, T.J. *et al.* (2003) 'Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women', *Journal of the National Cancer Institute*, 95(16), pp. 1218–1226. Available at: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJG022>.

Kiely, B.E. *et al.* (2011) 'How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(4), pp. 456–463. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2174>.

Kunkler, I.H. *et al.* (2015) 'Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial', *The Lancet. Oncology*, 16(3), pp. 266–273. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71221-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71221-5).

Lacy, J., Alluri, K.C. and Magge, R. (2024) *ASCO-SEP Medical Oncology 2024 Edition*. 2024th edn. ASCO.

Lahmann, P.H. *et al.* (2004) 'Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC)', *International journal of cancer*, 111(5), pp. 762–771. Available at: <https://doi.org/10.1002/IJC.20315>.

Li, C.I., Uribe, D.J. and Daling, J.R. (2005a) 'Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer', *British journal of cancer*, 93(9), pp. 1046–1052. Available at: <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6602787>.

Li, C.I., Uribe, D.J. and Daling, J.R. (2005b) 'Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer', *British journal of cancer*, 93(9), pp. 1046–1052. Available at: <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6602787>.

Liedtke, C. *et al.* (2008) 'Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer', *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(8), pp. 1275–1281. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4147>.

Loibl, S. and Gianni, L. (2017) 'HER2-positive breast cancer', *Lancet (London, England)*, 389(10087), pp. 2415–2429. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5).

van Maaren, M.C. *et al.* (2017) 'Validation of the online prediction tool PREDICT v. 2.0 in the Dutch breast cancer population', *European Journal of Cancer*, 86, pp. 364–372. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2017.09.031>.

Maishman, T. *et al.* (2015) 'An evaluation of the prognostic model PREDICT using the POSH cohort of women aged ≤ 40 years at breast cancer diagnosis', *British Journal of Cancer*, 112(6), p. 983. Available at: <https://doi.org/10.1038/BJC.2015.57>.

Maruti, S.S. *et al.* (2008) 'A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer', *Journal of the National Cancer Institute*, 100(10), pp. 728–737. Available at: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJN135>.

McCormack, V.A. and Dos Santos Silva, I. (2006) 'Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis', *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 15(6), pp. 1159–1169. Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0034>.

Miao, H. *et al.* (2016) 'Validation of the CancerMath prognostic tool for breast cancer in Southeast Asia', *BMC cancer*, 16(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/S12885-016-2841-9>.

Missmer, S.A. *et al.* (2004) 'Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women', *Journal of the National Cancer Institute*, 96(24), pp. 1856–1865. Available at: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJH336>.

Modi, S. *et al.* (2020) 'Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer', *The New England journal of medicine*, 382(7), pp. 610–621. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1914510>.

Muss, H.B. *et al.* (2009) 'Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer', *The New England journal of medicine*, 360(20), pp. 2055–2065. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0810266>.

NF, B. *et al.* (2007) 'Mammographic density and the risk and detection of breast cancer', *The New England journal of medicine*, 356(3), pp. 60–61. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMOA062790>.

Pan, H. *et al.* (2017) '20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years', *The New England journal of medicine*, 377(19), pp. 1836–1846. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1701830>.

Pan, K. *et al.* (2020) 'Insulin Resistance and Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative', *Journal of the National Cancer Institute*, 112(2), pp. 170–178. Available at: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJZ069>.

Peppone, L.J. *et al.* (2011) 'The Effect of Cigarette Smoking on Cancer Treatment–Related Side Effects', *The Oncologist*, 16(12), p. 1784. Available at: <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2011-0169>.

Polchai, N. *et al.* (2020) 'A comparison between the online prediction models cancermath and predict as prognostic tools in Thai breast cancer patients', *Cancer Management and Research*, 12, pp. 5549–5559. Available at: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S258143>.

Ravdin, P.M. *et al.* (2001) 'Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(4), pp. 980–991. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.4.980>.

Reiner, A.S. *et al.* (2018) 'Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women: An Update From the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(15), pp. 1513–1520. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.3424>.

- Ritte, R. *et al.* (2013) 'Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study', *International journal of cancer*, 132(11), pp. 2619–2629. Available at: <https://doi.org/10.1002/IJC.27913>.
- Shachar, S.S. and Muss, H.B. (2016) 'Internet tools to enhance breast cancer care', *NPJ breast cancer*, 2(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/NPJBCANCER.2016.11>.
- Siegel, R.L. *et al.* (2021) 'Cancer Statistics, 2021', *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(1), pp. 7–33. Available at: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21654>.
- Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) 'Cancer statistics, 2024', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(1), pp. 12–49. Available at: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21820>.
- Smith, I.E. and Dowsett, M. (2003) 'Aromatase inhibitors in breast cancer', *The New England journal of medicine*. Edited by A.J.J. Wood, 348(24), pp. 2431–2442. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMRA023246>.
- Stickeler, E. (2011) 'Prognostic and Predictive Markers for Treatment Decisions in Early Breast Cancer', *Breast care (Basel, Switzerland)*, 6(3), pp. 193–198. Available at: <https://doi.org/10.1159/000329471>.
- TJ, K. *et al.* (2015) 'Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies', *Steroids*, 99(Pt A), pp. 49–55. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.STEROIDS.2014.09.001>.
- Trastuzumab-deruxtecan FDA label* (2019). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf (Accessed: 28 October 2024).
- Tsang, J.Y.S. and Tse, G.M. (2020) 'Molecular Classification of Breast Cancer', *Advances in anatomic pathology*, 27(1), pp. 27–35. Available at: <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000232>.
- Veronesi, U. *et al.* (2005) 'Breast cancer', *Lancet (London, England)*, 365(9472), pp. 1727–1741. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66546-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66546-4).
- Waks, A.G. and Winer, E.P. (2019) 'Breast Cancer Treatment', *JAMA*, 321(3), p. 316. Available at: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.20751>.
- Wishart, G.C. *et al.* (2010a) 'PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer', *Breast cancer research : BCR*, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/BCR2464>.
- Wishart, G.C. *et al.* (2010b) 'PREDICT: A new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer', *Breast Cancer Research*, 12(1), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/BCR2464/COMMENTS>.

Wishart, G.C. *et al.* (2012) 'PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2', *British Journal of Cancer*, 107(5), p. 800. Available at: <https://doi.org/10.1038/BJC.2012.338>.

Wishart, G.C. *et al.* (no date) 'PREDICT: A new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer', *Volume 12, Issue 1*, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/bcr2464>.

Wöckel, A. *et al.* (2018) 'The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer', *Deutsches Arzteblatt international*, 115(18), pp. 316–323. Available at: <https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.2018.0316>.

Wong, H.S. *et al.* (2015) 'The Predictive Accuracy of PREDICT: A Personalized Decision-Making Tool for Southeast Asian Women With Breast Cancer', *Medicine*, 94(8), p. e593. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000593>.

Yaghjian, L. *et al.* (2011) 'Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics', *Journal of the National Cancer Institute*, 103(15), pp. 1179–1189. Available at: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJR225>.

Zhang, Y. *et al.* (1997) 'Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women', *The New England journal of medicine*, 336(9), pp. 611–617. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM199702273360903>.