

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

**OPERE MEME KANSERİ HASTALARINDA 5 YILDAN SONRA  
ORTAYA ÇIKAN GEÇ DÖNEM NÜKSLERİN İLK 5 YILDA ORTAYA  
ÇIKAN ERKEN DÖNEM NÜKSLER İLE KLİNİKOPATOLOJİK  
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI VE SAĞKALIM ORANLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Emre YEKEDÜZ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2018**



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

**OPERE MEME KANSERİ HASTALARINDA 5 YILDAN SONRA  
ORTAYA ÇIKAN GEÇ DÖNEM NÜKSLERİN İLK 5 YILDA ORTAYA  
ÇIKAN ERKEN DÖNEM NÜKSLER İLE KLİNİKOPATOLOJİK  
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI VE SAĞKALIM ORANLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Emre YEKEDÜZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Sercan AKSOY**

**ANKARA**

**2018**



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

26.01.2018

**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr.Emre Yekedüz 26.01.2018 tarihinde jürimiz onurunda savunmasını yaptığı **“Opere Meme Kanseri Hastalarında 5 Yıldan Sonra Ortaya Çıkan Geç Dönem Nükslerin İlk 5 Yılda Ortaya Çıkan Erken Dönem Nüksler ile Klinikopatolojik Olarak Karşılaştırılması ve Sağkalım Oranlarının Değerlendirilmesi”** başlıklı tez çalışması Jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Ayşe Kars

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Onkoloji Bilim Dalı

Danışman

Prof.Dr.Sercan Aksoy

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Onkoloji Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr.Mehmet Ali Nahit Şendur

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ONAYLI POSTA Bu tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Bülent Altun

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması boyunca her zaman yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Sercan Aksoy'a en yoğun zamanlarında bile geri çevirmeden her konuda verdiği destekten dolayı sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tıp eğitimimin başlangıcında elimde boş bir su şişesi varken ona her gün hiç yılmadan birer su damlası ekleyerek yavaş yavaş dolduran ve doldurmaya devam eden saygıdeğer hocalarıma son nefesime kadar sonsuz şükran borçluyum.

Her zaman her koşulda destek olan ve yanımdan ayrılmayan fedakar annem, babam ve kardeşime; iyi günde kötü günde bana hep destek olan kıymetli eşim Dr. Merve Koç Yekedüz'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Yekedüz E., Opere Meme Kanseri Hastalarında 5 Yıldan Sonra Ortaya Çıkan Geç Dönem Nükslerin İlk 5 Yılda Ortaya Çıkan Erken Dönem Nüksler ile Klinikopatolojik Olarak Karşılaştırılması ve Sağkalım Oranlarının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.**

Opere olmuş ve adjuvan tedavi almış meme kanseri hastalarında en önemli problem hastalığın nüks etmesidir. Nüksler genellikle ilk 5 yıllık süreçte görülmektedir. Hasta özelliklerine göre hangi hasta gruplarında ilk 5 yıl içinde hangi hasta gruplarında 5 yıldan sonra nüks olacağı ile ilgili literatürde farklı bilgiler mevcuttur. Bu çalışmada özellikle ilk 5 yıllık süreçte erken ve 5 yıldan sonra geç nüksü olan hastaların klinikopatolojik özelliklerini karşılaştırmak ve sağkalım analizlerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu amaçla 2016 yılı ve öncesinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli 18 yaş üzeri metastatik ve/veya bilateral olmayan, invaziv meme kanseri nedeni ile opere edilmiş hastalardan, nüks olan 637 ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan 217 toplam 854 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların median takip süresi 105 ay (minimum 3 ay, maksimum 426 ay) olarak hesaplandı. Nüks olan grupta 5 yıllık sağkalım oranı  $71,5 \pm 1,8$  olarak bulundu. Nüks dönemlerine göre hastalar 3 gruba ayrılarak; ilk 5 yılda, 6-10 yılda ve 10 yıldan sonra nüks olan gruplarda hastalıksız sağkalım üzerine etkili faktörler ve hasta oranları değerlendirildi. İlk 5 yılda meydana gelen nükslerde çok değişkenli analizde lenfovasküler invazyon (LVI) varlığında riskin 1,51 kat [%95 Güven Aralığı (GA): 1,17-1,96], östrojen reseptörü (ER) ve/veya progesteron reseptörü (PR) negatif tümörlerde riskin 2,05 kat (GA: 1,56-2,69) arttığı görüldü ve N3 tümörlerde N1 tümörlere göre sınırda istatistiksel anlamlı etki ile riskin 1,2 kat (GA: 0,95-1,7) arttığı görüldü. 6-10 yıldaki nükslerde çok değişkenli analizler ile LVI olan hastalarda nüks riskinin 1,79 kat (GA: 1,47-2,2) arttığı görüldü. 10 yıldan sonraki nükslerde ise sadece emzirme varlığında sınırda istatistiksel anlamlı bir etki ile ( $p=0,049$ ) emzirme olan grupta hastalıksız sağkalım süresinin daha kısa olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, erken nüks, geç nüks, hastalıksız sağkalım

## ABSTRACT

**Yekedüz E., A Clinicopathological Comparison Of Late Recurrences Occurring After 5 Years With Early Recurrences Occurring In The First 5 Years In Patients With Operated Breast Cancer And Assessment Of Survival Rate. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2018.**

The greatest problem in breast cancer patients who were treated with adjuvant therapy is recurrence of the disease. Recurrences are usually seen in the first 5 years. There is varied information in the literature regarding recurrence in the first 5 years and after 5 years according to the patient characteristics. This study aims to compare the clinical pathological characteristics of patients with early recurrence in the first 5 years and late recurrence after 5 years and to evaluate survival. For this purpose, a total of 854 followed-up patients, 637 with recurrence and 217 in 10-year remission, who have been operated for metastatic and/or non-bilateral, invasive breast cancer, over 18 years of age at Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Medical Oncology was included in the study. The median follow-up time of patients was 105 months (3-426 months). Group of patients with recurrence 5 year survival rate was %71,5±1,8. Patients with recurrence and in remission for at least 10 years were compared and it was seen that presence of obesity, existence of perineural invasion-lymphovascular invasion-extracapsular extension, grade, T and N stages effected the recurrence and disease-free survival. According to the recurrence periods, the risk was 1.51 times [95% Confidence Interval (CI): 1.17-1.96] higher for the recurrences in the first 5 years, in the existence of lymphovascular invasion (LVI) during the multivariate analyses, the risk was 2.05 times (CI: 1.56-2.69) higher with tumors that are estrogen receptor (ER)-negative and/or progesterone receptor (PR)-negative and the risk was 1.2 times (CI: 0.95-1.7) higher in N3 tumors compared with N1 tumors with a borderline statistically significant effect. According to the multivariate analyses for 6 to 10 years of recurrence, the recurrence risk in patients with LVI was 1.79 times (CI: 1.47-2.2) higher. For the recurrences after 10 years, the disease-free survival period was shorter only in the existence of breastfeeding with a borderline statistically significant effect (p=0.049).

Keywords: breast cancer, early recurrence, late recurrence, disease-free survival

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA

|                                                                      |             |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                                      | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET</b>                                                          | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>                                                      | <b>v</b>    |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                                   | <b>vi</b>   |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>                                       | <b>viii</b> |
| <b>ŞEKİLLER</b>                                                      | <b>x</b>    |
| <b>TABLolar</b>                                                      | <b>xi</b>   |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                              | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                             | <b>5</b>    |
| 2.1. Meme Kanseri Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri                   | 5           |
| 2.1.1. İnsidans ve Mortalite                                         | 5           |
| 2.1.2. Risk Faktörleri                                               | 5           |
| 2.2. Meme Kanseri Tanı ve Evreleme                                   | 7           |
| 2.2.1. Tanı Yöntemleri ve Tarama                                     | 7           |
| 2.2.2. Evreleme ve Prognoz Üzerine Etkili Faktörler                  | 9           |
| 2.3. Meme Kanseri Tümör Patolojisi                                   | 13          |
| 2.4. İnvaziv Meme Kanseri Tedavi Yaklaşımları                        | 14          |
| 2.4.1. Cerrahi Tedavi                                                | 15          |
| 2.4.2. Radyoterapi                                                   | 16          |
| 2.4.3. Sistemik Kemoterapiler                                        | 16          |
| 2.4.4. Hormonal Tedaviler                                            | 18          |
| 2.4.4.1 Selektif Östrojen Reseptör Modulatorleri                     | 19          |
| 2.4.4.2 Aromataz İnhibitörleri                                       | 19          |
| 2.4.4.3 Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri | 20          |
| 2.4.5 Hedefe Yönelik Tedaviler                                       | 20          |
| <b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>                                         | <b>22</b>   |
| 3.1. Hastalar                                                        | 22          |
| 3.2. Çalışma Protokolü                                               | 22          |
| 3.3. İstatistiksel Analizler                                         | 24          |

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| 3.4. Araştırmanın Etik Yönu                              | 24        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                       | <b>25</b> |
| 4.1 Hastaların Genel Demografik Özellikleri              | 25        |
| 4.2 Patolojik Verilerin Genel Değerlendirilmesi          | 27        |
| 4.3 Klinik Verilerin Genel Değerlendirilmesi             | 31        |
| 4.4 Erken Dönem ve Geç Dönem Nükslerin Değerlendirilmesi | 35        |
| <b>5. TARTIşMA</b>                                       | <b>48</b> |
| <b>6. KISITLILIKLAR</b>                                  | <b>58</b> |
| <b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                              | <b>59</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>                                         | <b>60</b> |
| <b>EKLER</b>                                             |           |
| <b>EK-1: ETİK KURUL ONAYI</b>                            |           |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|         |                                                    |
|---------|----------------------------------------------------|
| AC      | Dokсорubisin-Siklofosfamid                         |
| AJCC    | Amerikan Kansер Ortak Komitesi                     |
| ASCO    | Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti                  |
| BI-RADS | Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi         |
| BRCA    | Breast Cancer Gene                                 |
| CAF     | Siklofosfamid-Dokсорubisin-Fluorourasil            |
| CALGB   | Kansер ve Lösemi Grup B                            |
| CEF/FEC | Siklofosfamid-Epirubisin-Fluorourasil              |
| CMF     | Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil             |
| DES     | Dietilstilbesterol                                 |
| DKİS    | Duktal Karsinoma İn-Situ                           |
| DSÖ     | Dünya Sağlık Örgütü                                |
| EC      | Epirubisin-Siklofosfamid                           |
| ECE     | Ekstrakapsüler Yayılım                             |
| EGFR    | Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü                  |
| EMKAİG  | Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İşbirliği Grubu |
| ER      | Östrojen Reseptörü                                 |
| ESMO    | Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği                      |
| FDA...  | Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi                      |
| FISH    | Floresan İn-Situ Hibridizasyon                     |
| GA      | Güven Aralığı                                      |
| GT      | Gemsitabin-Paklitaksel                             |
| HER2    | İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2          |
| IGF     | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü                     |
| İDK     | İnvaziv Duktal Karsinom                            |
| İLK     | İnvaziv Lobüler Karsinom                           |
| LHRH    | Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon          |
| LKİS    | Lobüler Karsinoma İn-Situ                          |
| LVI     | Lenfovasküler İnvazyon                             |
| MKC     | Meme Koruyucu Cerrahi                              |

|        |                                               |
|--------|-----------------------------------------------|
| MRG    | Manyetik Rezonans Görüntüleme                 |
| MRM    | Modifiye Radikal Mastektomi                   |
| NCI    | Amerikan Kanser Enstitüsü                     |
| PNI    | Perinöral İnvazyon                            |
| PR     | Progesteron Reseptörü                         |
| PTEN   | Phosphatase and Tensin Homolog Gene           |
| RT     | Radyoterapi                                   |
| RT-PCR | Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| SERM   | Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü         |
| TAC    | Dosataksel-Doksorubisin-Siklofosfamid         |
| TC     | Dosataksel-Siklofosfamid                      |
| TCH    | Dosataksel-Karboplatin-Trastuzumab            |
| TDM-1  | Trastuzumab Emtansine                         |
| TNM    | Tümör-Lenf Nodu-Metastaz                      |
| USG    | Ultrasonografi                                |
| USPSTF | United States Preventive Services Task Force  |

## ŞEKİLLER

### SAYFA

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.1. Nüks Yıllarına Göre Hasta Dağılımı          | 35 |
| Şekil 4.2. İlk 5 Yıldaki Nükslerde Hastalısız Sağkalım | 42 |
| Şekil 4.3. 6-10 Yıldaki Nükslerde Hastalısız Sağkalım  | 43 |



## TABLÖLAR

|                                                                    | SAYFA |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| Tablo 2.1. BI-RADS Değerlendirme Sistemi                           | 8     |
| Tablo 2.2. Meme Kanseri AJCC TNM Evrelemesi 8. Baskı               | 11    |
| Tablo 2.3. Meme Tümörleri Patolojik Tipleri                        | 13    |
| Tablo 4.1. Hastaların Genel Demografik Özellikleri                 | 26    |
| Tablo 4.2. Patolojik Alt Tiplerin Dağılımı                         | 28    |
| Tablo 4.3. Patolojik Belirteçler                                   | 28    |
| Tablo 4.4. Moleküler Alt Tiplere Göre Hasta Dağılımları            | 31    |
| Tablo 4.5. Genel Klinik Veriler                                    | 32    |
| Tablo 4.6. Adjuvan Kemoterapi Protokolleri                         | 34    |
| Tablo 4.7. Hormonal Tedavi Alt Grupları                            | 34    |
| Tablo 4.8. Nüks Dönemlerine Göre Hasta Dağılımları                 | 35    |
| Tablo 4.9. Nüks Dönemlerine Göre Demografik Özellikler             | 36    |
| Tablo 4.10. Nüks Dönemlerine Göre Hastalısız Sağkalım Analizleri-1 | 37    |
| Tablo 4.11. Nüks Dönemlerine Göre Patolojik Belirteçler            | 38    |
| Tablo 4.12. Nüks Dönemlerine Göre Hastalısız Sağkalım Analizleri-2 | 39    |
| Tablo 4.13. Nüks Dönemlerine Göre Patolojik Alt Tiplerin Dağılımı  | 41    |
| Tablo 4.14 Nüks Dönemlerine Göre Moleküler Alt Tiplerin Dağılımı   | 41    |
| Tablo 4.15. Nüks Dönemlerine Göre Genel Klinik Veriler             | 44    |
| Tablo 4.16. Nüks Dönemlerine Göre Adjuvan Kemoterapi Protokolleri  | 45    |
| Tablo 4.17. Nüks Dönemlerine Göre Hormonal Tedavi Alt Grupları     | 46    |
| Tablo 4.18. Nüks Lokalizasyonları                                  | 47    |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın 2012'de tüm dünya için yayınladığı verilere göre meme kanserinin kadınlarda yıllık insidansı %25,1, mortalite oranı ise tüm kanserler arasında %14,7 olarak belirtilmiştir [1]. Ülkemizde 2017 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan, 2014 yılına ait kanser istatistik verilerine göre meme kanserinin kadınlarda yaşa göre standardize hızı 43/100.000 olarak bulunmuştur [2]. Yine aynı verilere göre kadınlarda, tüm yaş gruplarında meme kanseri tüm kanserler arasında %24,9 oran ile ilk sırada yer almaktadır [2]. DSÖ verilerine göre kadınlarda kanserden ölümlerde meme kanseri az gelişmiş ülkelerde ilk, gelişmiş ülkelerde ise ikinci sırada yer almaktadır [1]. Amerikan Kanser Enstitüsü (NCI) verilerine göre 5 yıllık sağkalım %89,7'dir [3].

Opere olmuş ve adjuvan tedavi almış meme kanseri hastalarında en önemli sorun hastalığın adjuvan tedavi sonrası nüks etmesidir. Nüks genellikle ilk 5 yıllık süreçte görülmektedir ve özellikle 1. ve 2. yıllar arasında nüks sıklığı pik yapmaktadır [4]. İlk 5 yıllık süreçte yıllık nüks riski literatürde %10,4 olarak bildirilmiştir [4]. Nüks ve ölüm oranlarının 10. yıla kadar azalarak, 10. yıldan sonra da sabit oranda devam ettiği gösterilmiştir [4]. Hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde hangi hasta gruplarında ilk 5 yıl içinde hangi hasta gruplarında 5 yıldan sonra nüks olacağı ile ilgili farklı bilgiler mevcuttur. Bir çalışmada östrojen reseptör (ER) negatif olanlarda ilk 5 yılda, ER pozitif hastalarda ise 5 yıldan sonra nüks riskinin daha fazla olduğu belirtilmişken [4], başka bir çalışmada ise progesteron reseptör (PR) pozitifliği ve lenf nodu tutulumu geç nüks ile ilişkili bulunmuştur [5]. Farklı bir çalışmada ise lenf nodu tutulumunun geç nüksler üzerine etkisi olmadığı lenfovasküler invazyon (LVI) ve ER pozitifliğinin 10. yıldan sonraki geç nüksler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [6]. Büyük ve lenf nodu pozitif tümörlerin ilk 5 yıllık erken dönemde nüks oranlarının fazla olduğu, ER ve PR pozitif/insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) negatif tümörlerin ise 5 yıldan sonraki geç nüksler için risk faktörü olduğu da bir çalışmada gösterilmiştir [7].

Tanı konulduktan sonra cerrahiye aday hastalara uygulanacak cerrahi tipi [meme koruyucu cerrahi (MKC) veya modifiye radikal mastektomi (MRM)] hastalığın nüksü ile ilgili en önemli başlıklardan biridir. Cerrahi tipinin nüks riski üzerindeki etkisi ile ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda her iki cerrahi tipi ile de lokal nüks üzerinde anlamlı bir farklılık gösterilememiştir [8, 9]. Sağkalım ile ilgili veriler de MKC ve MRM arasında fark olmadığını göstermektedir [10, 11]. Ancak MKC ile MRM arasında lokal-bölgesel nüksler karşılaştırıldığında MKC ile lokal-bölgesel nükslerin daha sık olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir [12, 13]. Erken ve geç dönem nükslerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise cerrahi tipinin nüksün erken veya geç dönemde olması üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir [7].

Cerrahi sonrasında en önemli aşama, hastalığın lokal kontrolü cerrahi tedavi ile sağlandıktan sonra mikrometastazların ve dolayısıyla da nükslerin önlenmesi için verilen adjuvan tedavilerdir. Adjuvan kemoterapi ve ER ve/veya PR pozitif olan hastalarda ise kemoterapi ile beraber veya tek başına adjuvan hormonoterapi bu tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ayrıca HER2 pozitif olan hastalarda hedefe yönelik adjuvan anti-HER2 ajanlar da bu tedavide yer almaktadır. Adjuvan kemoterapinin nüksleri azaltma üzerindeki etkisinin 1998 “Erken Meme Kanseri Araştırmacıları İşbirliği Grubu (EMKAİG)” verilerine göre 50 yaş öncesi kadınlarda % 35, 50-69 yaş arası kadınlarda ise %20 oranında olduğu gösterilmiştir [14]. 2005 EMKAİG verilerine göre bu etki özellikle ilk 5 yıllık süreçte belirgin olarak görülmektedir [15]. Farklı çoklu kemoterapötik rejimlerin karşılaştırıldığı 2012 EMKAİG verilerine bakıldığında ise nüks oranlarının ilk 2 yılda yarıya indiği sonraki 8 yılda ise 1/3 oranında azaldığı görülmüştür [16]. Kemoterapi rejimleri arasındaki farklara bakıldığında da CMF (siklofosfamid-metotreksat-fluorourasil) ve AC (doksorubisin-siklofosfamid) arasında nüksleri azaltmada ve mortalite oranları arasında belirgin fark olmadığı görülmüştür [16]. Ancak standart AC ve CMF’ye göre CAF (siklofosfamid-doksorubisin-fluorourasil), CEF (siklofosfamid-epirubisin-fluorourasil) ve AC + taksan rejimlerinin mortaliteyi azaltma üzerindeki etkisinin daha fazla olduğu da görülmüştür [16].

EMKAİG 2005 verilerine göre ER pozitifliği olan ve tamoksifen alan hastalarda yıllık mortalite azalma oranı %31 civarındadır ve bu oran ilk 4 yıl ve 5-14 yıllar arasında aynıdır [15]. ER pozitif hastalarda tamoksifen tedavisinin ilk 4 yılda

nüksü yarı yarıya, 5-9 yıllar arasında ise 1/3 oranında azalttığı bildirilmiştir [17]. Rutin klinik uygulamada 5 yıl süre ile verilen adjuvan hormonoterapi süresinin 10 yıla uzatılması ile ilgili 10 yıllık hormonoterapinin nüks ve mortaliteyi 5 yıla göre daha fazla azalttığı gösterilmiştir [18, 19]. Bu nedenle son yıllarda 5 yıldan sonra da tamoksifen tedavisine devam edilmesi yönünde yaklaşımlar oluşmaya başlamıştır. Post-menapozal hastalarda hormonoterapide verilen bir diğer grup olan aromataz inhibitörlerinin 5 yıllık süreçte rekürrensi azaltmada tamoksifene daha üstün olduğu gösterilmiştir ancak mortalite üzerine etkilerinde aralarında anlamlı bir fark görülememiştir [20]. ER pozitif hastalarda hormonoterapi ile nüks oranları azalsa da ER pozitif olan hastalarda bazı çalışmalarda 5 bazı çalışmalarda 7 yıldan sonra nüksün daha fazla olduğu da gösterilmiştir [4, 21, 22].

Adjuvan radyoterapi nüksleri önlemek için özellikle meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda ve mastektomi sonrası lenf nodu tutulumu olan ve/veya büyük tümörü olan hastalarda verilmektedir. Adjuvan radyoterapi alan hastalarda 5 yıldan önce ve sonraki nüks oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir [7]. Tamoksifen alan ER pozitif hastalarda 5 yıldan sonra nüksle ilgili olarak radyoterapi alan ve almayan hastalar arasında da fark izlenmemiştir [23].

Hastalığın ilk 5 yıldaki nüks riskinin fazla olması nedeni ile erken dönemde takip sıklığı daha fazladır ancak 5 yıldan sonraki süreçte takipler arası süre uzamaktadır. Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (ASCO) rehberi ilk 3 yıl 3-6 ayda, sonraki 2 yıl 6-12 ayda ve daha sonra yıllık takip önermektedir [24]. Bir diğer büyük cemiyet olan Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) rehberi ilk 2 yıl 3-4 ayda, 3 ve 5. yıllar arasında 6 ayda, daha sonra ise yıllık takip önermektedir [25]. Yıllık nüks insidansları göz önüne alındığında 5 yıldan sonra takip sıklığının azalması beşinci yıldan sonra da nüks riski yüksek olan hasta gruplarında nükslerin geç tanı almalarına neden olmaktadır. Bu nedenle nüks vakalardaki erken tanı ve tedavi şansı da genellikle ortadan kalkmaktadır. Literatürde farklı verilerin bulunması hangi hasta gruplarının beşinci yıldan sonra da ilk 5 yıllık dönemdeki kadar sık takip edilmesi gerektiği konusunda karışıklığa yol açmaktadır.

Literatürde özellikle ilk 5 yıllık süreçte olan nükslerle ilgili fazla sayıda veri mevcutken beşinci yıldan sonra olan nüksler ile ilgili daha az sayıda veri mevcuttur.

Mevcut çalışma sonuçlarında da farklı veriler elde edildiği görülmüştür. Fazla sayıda hasta ile ve güncel bilgiler ışığında yapılacak bir çalışmada erken ve geç nüksler üzerine etkili klinik ve patolojik faktörlerin belirlenmesi, beşinci yıldan sonraki nüks oranları göz önüne alınarak hastalarda hangi cerrahi tipinin seçileceği, seçilecek kemoterapi rejimi, hormon reseptör pozitifliği olan hastalarda hormonoterapi süresinin ne kadar olması gerektiği ve hastaların uzun dönem takip sıklığının belirlenmesi konularında katkıda bulunacaktır. Bu amaçla nüks üzerine etkili faktörlerin ayrıntılı analizi için 10 yıldan sonraki takiplerinde hala remisyonda olan hastalar nüks olan hastalarla klinikopatolojik olarak karşılaştırılmış ve daha sonra ilk 5 yıllık süreçte erken ve 5 yıldan sonra geç nüksü olan hastaların klinikopatolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Bu hastalarda sağ kalım analizleri yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Kanseri Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

#### 2.1.1. İnsidans ve Mortalite

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanserdir. DSÖ verilerine göre 2012’de tüm dünyada 1.67 milyon kişi yeni tanı almıştır ve bu sayı tüm yeni tanı kanserlerin %25 ‘ini oluşturmaktadır [1]. Amerikan Kanseri Enstitüsü verilerine göre 2017 yılında tahmini yeni vaka sayısı 252.710 kişi olacaktır [3]. 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde 3.327.552 meme kanseri olan kadın hasta yaşadığı tahmin edilmektedir [3]. Birleşik Krallık 2014 verilerine göre de 2014 yılında 55.222 yeni vaka görülmüştür [26]. Ülkemizde de Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2014 yılına ait kanser istatistiklerinde meme kanseri %24,9 oran ile kadınlarda en sık kanserdir [2]. Ülkemizde 2014 yılında 17.000 kadın meme kanseri tanısı almıştır [2].

Mortalite oranlarına bakıldığında DSÖ 2012 verilerine göre tüm dünyada 522.000 ölüm görülmüştür [1]. Amerikan Kanseri Enstitüsü 2017 yılında meme kanserinden tahmini 40.610 ölüm olacağını öngörmektedir [3]. 2015 yılında ülkemizde 3.853 kişide meme kanseri nedeni ile ölüm görülmüş olup kanser nedeni ölümlerde kadınlarda ilk sırada meme kanseri yer almıştır [2].

#### 2.1.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri çevresel ve genetik birçok faktörün etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Meme kanseri riskini arttıran birçok faktör net olarak tanımlanmasına rağmen meme kanseri ile ilişkisi net olarak ortaya konamayan ancak riski arttırdığı düşünülen birçok faktör de bulunmaktadır. Meme kanseri riskini arttıran faktörleri genel olarak “*değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri*” olarak 2 temel başlığa ayırmak mümkündür.

#### ***Değiştirilemez Risk Faktörleri***

- ✓ **Cinsiyet:** Kadın cinsiyet meme kanseri için en önemli risk faktörüdür. Erkek meme kanseri olguları görülse de meme kanseri hastalarının çok büyük kısmını kadın hastalar oluşturmaktadır. Risk erkeklerde 100 kat daha azdır [27].

- ✓ **Yaş:** İleri yaşlı kadınlarda (özellikle 50 yaş üzeri) meme kanseri riski artmaktadır [28]. Amerikan Kanser Cemiyeti verilerine göre 2015’de 50 yaş öncesi tanı alan hasta sayısı 60.310 iken 50 yaş ve üzerinde bu sayı 231.820 olmuştur [29].
- ✓ **Kalıtsal gen defektleri:** Genetik mutasyonlardan özellikle BRCA (Breast Cancer Gene) 1 ve BRCA 2 mutasyonları sık görülür. Ancak daha nadir olmak üzere TP53 ve PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog Gene) mutasyonları da görülmektedir.
- ✓ **Erken menarş – geç menapoz:** Kadınlarda östrojene maruziyet süresi ne kadar uzun olursa meme kanseri gelişme riski o kadar yüksektir [30-32].
- ✓ **Meme dansitesinin yüksek olması:** Dens memede kanser riski dens olmayan memeye göre daha yüksektir. Olası neden mammografi ile malign lezyonların erken tespit edilmesinin zorlaşması olarak düşünülmektedir [29, 33].
- ✓ **Malign olmayan meme lezyonları olan hastalar:** Basit kist, fibrokistik hastalık gibi non –proliferatif lezyonlar dışındaki atipik olan ve olmayan duktal hiperplazi, fibroadenom, atipik lobüler hiperplazi gibi proliferatif lezyonlarda meme kanseri gelişme riski artmıştır [29].
- ✓ **Ailede meme kanseri öyküsü:** Birinci derece akrabasında ve birinci derece de olmayan birden çok akrabasında meme kanseri öyküsü olan bireylerde meme kanseri riski artmıştır [28, 34]. Birinci derece 1 akrabasında meme kanseri olan bireylerde risk 1.8 kat artmıştır ve meme kanseri olan birinci derece akraba sayısı arttıkça risk artmaktadır [34].

#### ***Değiştirilebilir Risk Faktörleri***

- ✓ **İlk gebeliğin ileri yaşta olması veya hiç gebe kalmama:** Yapılan çalışmalarda özellikle 30-35 yaş sonrası gebeliğin veya hiç gebe kalmamanın meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir [28, 35].
- ✓ **Diyet:** Literatürde farklı veriler olsa da özellikle artmış hayvansal yağ tüketimi bu konuda suçlanmıştır. Artmış yağ tüketiminin meme kanseri gelişme riskini arttırdığını gösteren yayınlar mevcut olsa da meme

kanseri gelişimi ile ilişkisi olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur [36, 37].

- ✓ **Obezite:** Özellikle postmenapozal hastalarda obezitenin meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Muhtemel mekanizma olarak artmış östrojen seviyeleri, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) düzeylerinin yüksekliği sorumlu tutulmaktadır [38].
- ✓ **Fiziksel inaktif olma:** Fiziksel aktivite ile meme kanseri riskinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur [39, 40].
- ✓ **Alkol tüketimi:** Artmış alkol tüketimi meme kanseri riskini arttırmaktadır [41].
- ✓ **Radyasyon maruziyeti:** Göğüs bölgesine radyasyon maruziyeti meme kanseri riskini arttırmaktadır [42].
- ✓ **Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi:** Postmenapozal kombine hormon replasman tedavileri meme kanseri riskini arttırmaktadır [43, 44]. Ayrıca premenapozal dönemde kullanılan oral kontraseptiflerin de meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir [31].
- ✓ **Dietilstilbestrol (DES) maruziyeti:** 1940'lı yıllarda gebelerde düşük önlemek için kullanılan DES'in, hem DES kullanan kişilerde hem de annesi gebe iken DES kullanan kadınlarda meme kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir [29, 45].

## 2.2. Meme Kanseri Tanı ve Evreleme

### 2.2.1. Tanı Yöntemleri ve Tarama

Meme kanseri tanısı hastanın meme ile ilgili semptomlarından veya tarama programları sayesinde konulabilmektedir. En sık semptom memede ağrısız kitledir [29]. Ayrıca memede kızarıklık, ağrı, şişlik, kanlı akıntı, meme başında çekinti gibi semptomlar da görülebilmektedir [28, 29].

Memede kitle ile gelen hastada fizik muayene ile kitle varlığı değerlendirildikten sonra görüntüleme yöntemleri ile kitlenin boyutu ve malign karakteristik özellikler taşıyıp taşımadığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Görüntüleme yöntemlerinden en sık kullanılan yöntem mammografi olmakla beraber

hastanın yaşı, gebelik durumu, meme dansitesinin yoğunluğu gibi özelliklere göre meme ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilebilir.

Mammografide X ışınları kullanılarak meme görüntülemesi yapılmaktadır. Özellikle premenapozal ve genç hastalarda meme dansitesi yüksek olduğundan mammografi ile kitlenin tespit edilmesi postmenapozal ve yaşlı hastalara göre daha zordur [46]. Bu nedenle 30 yaş altı hastalarda görüntüleme yöntemi olarak mammografi yerine öncelikle USG tercih edilmektedir [46]. Mammografide kitlenin özelliklerine göre malign karakter taşıyıp taşımadığı hakkında yorum yapılabilmektedir. Sınırları spiküler, düzensiz şekilli ve lineer mikrokalsifikasyonları olan lezyonlarda malignite ihtimali yüksektir [46].

Meme USG, özellikle meme dansitesi yüksek olan genç ve premenapozal hastalarda mammografi yerine tercih edilmektedir [46]. Malign lezyonlarda USG doppler ile artmış kan akımı görülür ve benign kistik lezyonlar malign lezyonlardan USG ile kolaylıkla ayrılır [46].

Meme MRG ileri bir inceleme yöntemi olup özellikle meme dansitesi yüksek hastalarda, meme implantı olan hastalarda lezyonun daha iyi görüntülenmesini sağlamaktadır [47].

Meme görüntüleme yöntemleri ile memedeki lezyon görüntüledikten sonra ortak bir dil olarak kullanılan Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) 'ne göre raporlanmaktadır. Tablo 2.1'de BI-RADS değerlendirme sistemi gösterilmektedir [48].

**Tablo 2.1. BI-RADS Değerlendirme Sistemi**

| Evre | Tanım                                                          |
|------|----------------------------------------------------------------|
| 0    | Tam olmayan değerlendirme-Ek yöntemlere ihtiyaç var.           |
| 1    | Negatif                                                        |
| 2    | Benign bulgular                                                |
| 3    | Muhtemel benign-Malignite riski < %2                           |
| 4    | Şüpheli bulgular – Malignite riski %2-95<br>(Biyopsi önerilir) |
| 5    | Muhtemel malign- Malignite riski %95 <                         |
| 6    | Kanıtlanmış malign                                             |

Görüntüleme yöntemi ile lezyon belirlendikten sonra malignite şüphesi olan lezyonlardan mutlaka biyopsi alınması gerekmektedir. Kistik lezyonlarda öncelikle iğne aspirasyon ile örnek alınabilir. Eğer iğne aspirasyon ile gelen örnekte malignite şüphesi yoksa biyopsi almaya gerek olmayabilir [49]. İnce iğne aspirasyon biyopsi dışında kalın iğne biyopsi, cerrahi biyopsi seçenekleri mevcuttur. Kalın iğne biyopsi, palpasyon veya günümüzde artık daha sıklıkla olmak üzere görüntüleme yardımı ile yapılabilir. Mammografi, USG, MRG gibi teknikler yardımı ile lezyon yeri belirleme ve işaretleme sonrası biyopsi alınabilmektedir. Kalın iğne biyopsi ile örnek alınamayan lezyonlarda cerrahi açık biyopsi seçeneği gündeme gelmektedir. Cerrahi biyopsi ile lezyonun tamamı çıkarılabildiği gibi (eksizyonel biyopsi) bir kısmı da (insizyonel biyopsi) çıkarılabilmektedir [50].

Meme kanseri sıklığı göz önüne alındığında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle güncel tarama programlarında üst sıralarda yer almaktadır. Farklı rehberlerde yaş aralığı ve tarama sıklığı ile ilgili farklı öneriler yer almaktadır. Amerikan Kanser Cemiyeti 2015 rehberine göre meme kanseri öyküsü olmayan, ailesel kanser öyküsü olmayan ve göğüse radyoterapi alma öyküsü olmayan kişilerde 45 yaşından sonra (imkanlar elveriyorsa 40 yaşından sonra) 54 yaşına kadar yıllık sonrasında ise 2 yılda bir ve 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olduğu sürece mammografi ile tarama önerilmektedir [51]. Bir başka grup olan USPSTF (United States Preventive Services Task Force) önerilerine göre 50-74 yaş aralığında 2 yılda bir mammografi ile tarama önerilmektedir [52]. Ailesinde meme kanseri olan riskli gruplarda ise 40 yaşından itibaren taramaya başlanabileceği belirtilmektedir [52]. Ülkemizde ise Kanser Daire Başkanlığı tarafından 40-69 yaş aralığında 2 yılda bir mammografi ile tarama önerilmektedir [53].

### **2.2.2. Evreleme ve Prognoz Üzerine Etkili Faktörler**

Tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de tanı konulduktan sonra evreleme yapılmaktadır. Evreleme hem prognoz hakkında bilgi vermekte hem de tedaviyi yönlendirmektedir. Bu tez çalışması kapsamında meme kanseri, en sık evreleme sistemi olarak kullanılan TNM evreleme sistemine göre sınıflandırılmıştır. TNM evreleme sisteminde T tümör büyüklüğünü, N lenf nodu tutulumunu, M metastaz durumunu göstermektedir [54]. Tablo 2.2 'de 2017 yılında güncellenen

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) meme kanseri TNM evreleme sistemi gösterilmiştir [55].

Adjuvan tedavi alan opere erken evre invaziv meme kanseri olan hastalarda prognoz üzerine etkili klinik ve patolojik faktörlerden lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, ER ve PR durumu, HER2 pozitifliği ön plandadır [46, 56].

Aksiller lenf nodu tutulumu bu belirteçler içinde şüphesiz en değerli olanıdır [46, 56]. Aksiller tutulan lenf nodu sayısı arttıkça hastalık sağkalım oranları da azalmaktadır [57]. Tümör boyutu da önemli prognostik belirteçlerden biridir. Hatta lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak tümör büyüdükçe sağkalım oranlarının azaldığı gösterilmiştir [58].

ER ve PR durumu, HER2 pozitifliği prognostik değer taşımasının yanında prediktif değerleri de olan belirteçlerdir [56, 59]. Hormon reseptör pozitifliğinin prognoz ve sağkalım üzerine olumlu etkisi mevcuttur [59]. HER2 pozitifliğinin ise özellikle lenf nodu tutulumu olan hastalarda olumsuz etkiye sahip olduğu bilinmektedir [59]. Ancak lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda da kötü prognostik belirteç olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [60].

Patolojik alt tiplerden özellikle müsinöz, papiller, tübüler ve adenoid kistik karsinom daha iyi prognoza sahiptirler [46].

Tümör grade'inin prognostik değeri ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Subjektif bir değerlendirme olmasından dolayı prognostik kullanımı ile ilgili farklı görüşler mevcuttur [46, 59]. Yukarıda sayılan prognostik belirteçler kadar ön planda olmasa da lenfovasküler invazyon varlığının kötü prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir [46, 61].

**Tablo 2.2. Meme Kanseri AJCC TNM Evrelemesi 8.Baskı**

| <b>Amerikan Kanseri Ortak Komitesi (AJCC)</b><br><b>Meme Kanseri TNM Evrelemesi – 2017</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primer Tümör (T)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>TX-</b> Primer tümör değerlendirilemiyor.</p> <p><b>T0-</b> Primer tümörle ilgili kanıt yok.</p> <p><b>Tis (DKİS)-</b> Duktal karsinoma in situ</p> <p><b>Tis (Paget)-</b> İnvaziv duktal karsinom ve/veya invaziv lobüler karsinom ile ilgili olmayan meme başı Paget Hastalığı</p> <p><b>T1-</b> Tümörün en büyük çapı <math>\leq 20</math> mm</p> <p>    <b>T1mi-</b> Tümörün en büyük çapı <math>\leq 1</math> mm</p> <p>    <b>T1a-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 1</math> mm ama <math>\leq 5</math> mm ( <math>&gt;1-1.9</math> mm'e kadar herhangi bir ölçümü 2'ye yuvarlayın)</p> <p>    <b>T1b-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 5</math> mm ama <math>\leq 10</math> mm</p> <p>    <b>T1c-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 10</math> mm ama <math>\leq 20</math> mm</p> <p><b>T2-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 20</math> mm ama <math>\leq 50</math> mm</p> <p><b>T3-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 50</math> mm</p> <p><b>T4-</b> Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde yayılım gösteren (ülserasyon veya makroskopik nodüller); sadece dermise invazyon T4 olarak nitelendirilmez.</p> <p>    <b>T4a-</b> Göğüs duvarına invazyon; göğüs duvarına invazyon olmadan pektoral kasa invazyon veya yapışma T4 olarak nitelendirilmez.</p> <p>    <b>T4b-</b> İnflamatuvar karsinom özelliklerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodül ve/veya ödem (peau d'orange dahil)</p> <p>    <b>T4c-</b> T4a ve T4b birlikteliği</p> <p>    <b>T4d-</b> İnflamatuvar karsinom</p> |
| <b>Klinik(cN) Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>Cn</b></p> <p><b>cNX-</b> Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.</p> <p><b>cN0-</b> Bölgesel lenf nodu tutulumu yok (görüntüleme veya klinik muayene ile).</p> <p><b>cN1-</b> İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketli lenf nodları</p> <p>    <b>cN1mi-</b> Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)</p> <p><b>cN2-</b> İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketsiz lenf nodları veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz</p> <p>    <b>cN2a-</b> İpsilateral aksiller seviye I ve II lenf nodlarında birbirine veya diğer yapılara yapışık lenf nodları</p> <p>    <b>cN2b-</b> Aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz</p> <p><b>cN3-</b> Aksiller seviye I-II lenf nodlarının tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikuler (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller I ve II lenf nodu tutulumu ile beraber internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller lenf nodu veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı</p> <p>    <b>cN3a-</b> İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı</p> <p>    <b>cN3b-</b> İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı</p> <p>    <b>cN3c-</b> İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı</p>                                                                                                                                                                       |

**Tablo 2.2. (Devam) Meme Kanseri AJCC TNM Evrelemesi 8.Baskı**

| <b>Patolojik (pN) Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>pN</b></p> <p><b>pNX-</b> Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.</p> <p><b>pN0-</b> Bölgesel lenf nodu tutulumu yok veya sadece izole kanser hücreleri</p> <p><b>pN0 (i+)-</b> Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'i geçmeyen izole kanser hücre kümesi</p> <p><b>pN0 (mol+)-</b> Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, izole kanser hücresi yok.</p> <p><b>pN1-</b> Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya klinik negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar</p> <p><b>pN1mi-</b> Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)</p> <p><b>pN1a-</b> En az 1 metastazın 2 mm'den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı</p> <p><b>pN1b-</b> İpsilateral sentinel mammarian lenf nodunda izole kanser hücreleri hariç metastaz</p> <p><b>pN1c-</b> pN1a ve pN1b kombinasyonu</p> <p><b>pN2-</b> 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya görüntüleme ile aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz</p> <p><b>pN2a-</b> Aksiller 4-9 lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı)</p> <p><b>pN2b-</b> Patolojik negatif aksiller lenf nodu ile beraber mikroskopik olarak doğrulama ile beraber veya doğrulama olmaksızın klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu</p> <p><b>pN3-</b> 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz veya seviye I ve II'de 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastaz varlığında pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodları veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda ve klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları</p> <p><b>pN3a-</b> 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı) veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz</p> <p><b>pN3b-</b> cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a</p> <p><b>pN3c-</b> İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı</p> |
| <b>Uzak Metastaz (M)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>M0-</b> Klinik veya radyolojik uzak organ metastazı yok</p> <p><b>cM0 (i+)-</b> Metastaz semptom ve işaretleri olmayan hastalarda mikroskopik olarak tespit edilebilen 0,2 mm'den büyük birikim olmadan veya moleküler yöntemlerle kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında tümör hücreleri varlığında klinik veya radyolojik uzak organ metastazı olmaması</p> <p><b>M1-</b> Klinik ve radyolojik uzak organ metastazı (cM) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik metastaz (pM)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

### 2.3. Meme Kanseri Tümör Patolojisi

Meme kanseri organ olarak tek bir organ malignitesi olarak ele alınsa da birbirinden farklı özelliklere sahip birçok patolojik alt tipi bulunmaktadır. Meme tümörlerinin %95’den fazlasını adenokanserler oluşturmaktadır [62]. Meme tümörlerinde %1’den az oranda sarkomlar, diğer bağ doku tümörleri, metastatik tümörler de görülmektedir [63]. Epitelyal tümörler içinde en sık alt grup olarak da invaziv duktal karsinom görülmektedir [62]. Ancak DSÖ 2012 klasifikasyonu ile daha önce daha yaygın adı ile “invaziv duktal karsinom” olarak adlandırılan tip “özel tipi olmayan invaziv kanser” olarak yeniden adlandırılmıştır [64]. Çünkü bu gruptaki tümörler tek tip bir grup patolojik özellikte değildir [64]. Diğer invaziv patolojik tipler invaziv lobüler karsinom, medüller özellikleri olan karsinom, müsinöz karsinom, tübüler karsinom ve diğer daha az görülen tiplerden oluşmaktadır [62]. İnvaziv olmayan grupta ise duktal karsinoma in situ (DKİS) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) bulunmaktadır [62]. Tablo 2.3’de meme tümörleri patolojik tipleri gösterilmiştir [62, 64, 65].

**Tablo 2.3. Meme Tümörleri Patolojik Tipleri**

| <b>Epitelyal Meme Tümörleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A)İnvaziv Olmayan Meme Kanseri</b><br>-Duktal karsinoma in situ (DKİS)<br>-Lobüler karsinoma in situ (LKİS)<br><br><b>B) İnvaziv Meme Kanseri</b><br>-Özel tipi olmayan invaziv kanser (invaziv duktal karsinom) (İDK)<br>-İnvaziv lobüler karsinom (İLK)<br>-Medüller özellikleri olan karsinom<br>-Müsinöz karsinom<br>-Tübüler karsinom<br>-Diğer daha az görülen tipler |
| <b>Non-Epitelyal Meme Tümörleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| -Primer meme sarkomları<br>-Malign filloides tümör<br>-Tedavi ilişkili sarkomlar<br>-Diğer nadir tipler                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Meme kanseri moleküler alt gruplara göre sınıflandırıldığında 4 ana gruba ayrılabilir: Luminal A, luminal B, HER2 zengin tip ve bazal benzeri (triple negatif) [62, 66]. Luminal kanserler normal luminal meme epiteli ile benzer moleküler ekspresyona sahiptirler [66]. Luminal A'da; ER (+), Her 2 (-), Ki67 düşük ve düşük grade görülür [62, 66]. Luminal B'de; ER (+), HER2 pozitif veya negatif olabilir, Ki67 yüksek ve yüksek grade görülür [62, 66]. Her 2 zengin tipte HER2(+) iken bazal benzeri tipte ise ER (-), PR (-), HER2(-) olur [62, 66].

“Karsinoma in situ” terimi tümörün bazal membrana sınırlı kalmasını ifade etmektedir. Duktal ve lobüler karsinoma in situ olarak 2 tipi vardır. Ancak duktal ve lobüler olması yerleşim yerlerini göstermemektedir. Her ikisi de terminal kanallardan köken alır ancak morfolojik şekillerinin farklılığına göre lobüler veya duktal olarak adlandırılırlar [62]. DKİS'da kalsifikasyon sık görülmekle beraber yeni tanı konulan meme kanseri vakalarının yaklaşık %20-30'u DKİS'dır [46, 62, 67]. DKİS'in solid, komedo, kribriform, papiller, mikropapiller gibi alt morfolojik tipleri mevcuttur [62]. Tedavi edilmezse 1/3 oranında invaziv kansere ilerler [62]. Prognoz çok iyidir [62]. LKİS'da kalsifikasyon nadiren olmakla beraber LKİS da 1/3 oranında invaziv kansere ilerler [62]. İnvaziv kanser gelişme riski DKİS'in aksine diğer memede de mevcuttur [62].

İnvaziv kanserlerden en sık görülen tip invaziv duktal karsinomdur (İDK) [62]. Meme malign tümörlerin % 55-80'i bu gruptadır [62, 68]. Mammografide %50'sinde kalsifikasyon görülür [68]. Bu grupta farklı morfolojik yapıda birçok farklı tip yer almaktadır. Bu nedenle “özel tipi olmayan invaziv kanser” olarak adlandırılmaktadır [64]. BRCA1 ve 2 pozitifliğinde görülen ailesel kanserlerin çoğu da bu grupta yer alır [68]. İnvaziv lobüler karsinom ikinci en sık invaziv kanserdir [62]. Meme malign tümörlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır ve sıklıkla hormon reseptör pozitifliği vardır [62].

#### **2.4. İnvaziv Meme Kanseri Tedavi Yaklaşımları**

Meme kanserinde tedavi yaklaşımının temelini diğer birçok kanser türünde olduğu gibi hastalığın evresi, hastanın kişisel özellikleri ve tümörün patolojik özellikleri oluşturmaktadır. Özellikle hastalığın erken veya ileri evre olma durumuna göre seçilecek tedavi yöntemleri de farklı olmaktadır.

Erken evre tümörlerde cerrahi yaklaşım ve sonrasında hastalığın nüksünü önlemek için adjuvan tedavi yöntemleri ön planda iken ileri evre metastatik hastalıklarda ise sistemik kemoterapiler, hormonoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavi yöntemleri hastaya ve tümörün patolojisine göre belirlenmektedir.

#### **2.4.1. Cerrahi Tedavi**

İnvaziv meme kanserinde cerrahi tedaviler temel olarak 2 ana başlıkta incelenebilir. Bunlardan ilki genel adı “meme koruyucu cerrahi” olarak geçen ve temel prensibi tümöral doku ile birlikte bir miktar çevre normal dokunun çıkarılması olan yöntemdir. Bu yöntem lumpektomi, segmentektomi, quadrenektomi gibi farklı isimlerle de adlandırılabilir [46, 48]. Diğer yöntem ise tümörün olduğu memenin tamamen çıkarıldığı “mastektomi” dir. Bu 2 yöntemi karşılaştıran çalışmalarda rekürrens oranları arasında fark olmadığı gösterilmiştir [69-72].

Güncel yaklaşımda her 2 yöntem için de rekürrens oranları arasında fark olmadığı birçok otorite tarafından kabul edildiğinden hangi hastalara meme koruyucu cerrahi hangi hastalara mastektomi yapılacağı hasta özellikleri ve tümörün özelliklerine göre belirlenmektedir. Meme koruyucu cerrahi sonrası tedaviye mutlaka radyoterapinin tedaviye eklenmesi gerekmektedir. Bu nedenle radyoterapi alamayacaklarda mastektomi ön planda düşünülmelidir [46, 73]. Gebelik ve daha önce aynı bölgeye radyoterapi öyküsü olan hastalarda kesin kontrendike iken; skleroderma ve diğer bağ doku hastalıkları olan hastalar, ciddi kardiyak ve pulmoner sorunları olan hastalar, düz yatamayacak olan hastalar, p53 mutasyonu pozitif olan radyoterapiye dirençli tümörü olan hastalarda meme koruyucu cerrahi rölatif kontrendikedir [48, 73]. Birden fazla kadranda tümörü olan hastalarda meme koruyucu cerrahi değil mastektomi uygulanması gerekmektedir [73]. Büyük tümör varlığı kesin kontrendikasyon değildir. Ancak küçük meme ve büyük tümör varlığı cerrahi sonrası meydana gelebilecek kozmetik olumsuzluklar nedeni ile rölatif kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır [73]. Persistan cerrahi sınır pozitifliği meme koruyucu cerrahi için engel oluşturmaktadır [59]. Tümör lokalizasyonu meme koruyucu cerrahi veya mastektomi seçilmesi için önemli bir durum değildir [73, 74]. Ancak bazı kaynaklarda santral yerleşimli meme ucu ve areola invazyonu olan tümörlerde kozmetik problem

oluşturduğu için rölatif kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır [59]. Aksiller lenf nodu tutulumu da meme koruyucu cerrahi seçilmesine engel bir durum değildir [74].

Özellikle meme koruyucu cerrahinin yapılamayacağı durumlarda mastektomi tercih edilen yöntemdir. Mastektomi için güncel yaklaşım artık radikal mastektomi yerine modifiye radikal mastektomi veya basit mastektomidir. Modifiye radikal mastektomide basit mastektomiye ek olarak aksiller lenf nodu diseksiyonu da yapılmaktadır [48].

Klinik olarak cerrahi öncesi yapılan değerlendirmede aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda sentinel lenf nodu örnekleme si mutlaka yapılmalı ve eğer tutulum varsa aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır [46, 59, 75].

#### **2.4.2. Radyoterapi**

Radyoterapi meme kanserinde hastalığın lokorejyonel nüksünü önlemede uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Ayrıca metastatik hastalıklarda palyatif amaçlı olarak tedavide yeri vardır.

Radyoterapi endikasyonları arasında öncelikle seçilecek cerrahi türü önemli yer tutmaktadır. Meme koruyucu cerrahilerde tedaviye genellikle radyoterapi eklemek gerekirken mastektomi yapılan hastaların bir kısmında cerrahi tedaviye radyoterapi eklemek gerekmektedir [59]. Meme koruyucu cerrahi dışında; 5 cm'den büyük ve/veya T4 tümörlerde, 4 ve 4'den fazla aksiller lenf nodu pozitifliği olan hastalarda, cerrahi sonrası geride rezidü tümör varlığında, büyük nodal ekstrakapsüler yayılım olması durumlarından herhangi biri varsa mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi verilmelidir [46, 59, 75]. 1-3 adet aksiller lenf nodu tutulumu olan veya meme ucuna yayılım olan durumlarda yukarıdaki endikasyonlar kadar kesin olmasa da adjuvan radyoterapi verilmesini öneren yayınlar mevcuttur [46, 75].

#### **2.4.3. Sistemik Kemoterapiler**

Sistemik kemoterapiler cerrahi sonrası olası mikrometastazların yok edilerek nükslerin engellenmesini sağladıkları gibi cerrahi yapılamayan durumlarda neoadjuvan olarak verilerek lokal ileri hastalara cerrahi şansı verilmesi veya opere edilebilir hastalarda mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi olanağı sağlaması için de kullanılmaktadırlar [75]. Adjuvan kemoterapiden hangi hastaların fayda göreceği

ya da her hastaya adjuvan kemoterapi verilmesi gerekliliği konusunda tartışmalar devam etmektedir. Özellikle erken evre tümörlerde farklı kaynaklarda farklı veriler yer almaktadır. Bu konuda 2017 yılında yayınlanan St. Gallen/Vienna 2017 Konsensusu'nda erken evre meme kanseri olan hangi hastaların adjuvan sistemik kemoterapiden fayda görecekları belirtilmiştir. Bu konsensusa göre triple negatif T1b pN0 ve üzeri tümörlerde; HER2(+) pT1b pN0 ve üzeri tümörlerde adjuvan kemoterapi önerilmektedir [76]. ER veya PR pozitif tümörlerde ise tümörün diğer patolojik özelliklerine göre seçilecek tedavi de değişmektedir. ER veya PR orta-yüksek seviyede pozitif olup pT1c, pT2, pN0, pN1, orta yüksek proliferasyon indeksi veya grade, ve/veya orta genomik risk varsa; ER veya PR orta-düşük seviyede pozitif olup T3, N2, yüksek Ki67, orta-yüksek genomik risk varsa adjuvan kemoterapi eklenmesi düşünülmelidir [76].

Adjuvan kemoterapi rejimleri olarak seçilebilen birden çok kombinasyon tedavi seçeneği mevcuttur. Bu tedavilerin temelini antrasiklinler ve taxanlar oluşturmaktadır. HER2(-) hastalarda doz-yoğun AC (doksorubisin-siklofosfamid) sonrasında 2 haftada bir paklitaksel; doz-yoğun AC sonrasında haftalık paklitaksel veya TC (dosataksel-siklofosfamid) ilk tercih rejimlerdir [75]. Bunların dışında doz-yoğun AC, 3 haftada bir AC, CMF (siklofosfamid-metotreksat-fluorourasil), AC sonrası 3 haftada bir dosataksel, AC sonrası haftalık paklitaksel, EC (epirubisin-siklofosfamid), TAC (dosataksel-doksorubisin-siklofosfamid) rejimleri de alternatif rejimler arasında yer almaktadır [75]. HER2(+) hastalarda AC sonrası paklitaksel + trastuzumab, AC sonrası paklitaksel + trastuzumab + pertuzumab, TCH (dosataksel-karboplatin-trastuzumab), TCH + pertuzumab rejimleri öncelikli seçilecek rejimlerdir [75]. Bu rejimlerin dışında AC sonrası dosataksel + trastuzumab, AC sonrası dosataksel-trastuzumab-pertuzumab, dosataksel-siklofosfamid-trastuzumab, paklitaksel-trastuzumab rejimleri de HER2(+) hastalarda seçilebilecek alternatif rejimlerdir [75]. Doz yoğun AC'nin öncelikli tercih edilme nedeni Kanseri ve Lösemi Grup B (CALGB) Çalışması 9741'e dayanmaktadır. Bu çalışmada doz yoğun AC ve sonrasında paklitaksel ile klasik AC ve paklitakseli rejime göre daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir [77]. Ayrıca antrasiklin içeren rejimlerin erken evre meme kanserli hastalarda antrasiklin içermeyen CMF'ye göre rekürrens ve mortalite üzerine daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir [15].

Yukarıda bahsedilen rejimler aynı zamanda neoadjuvan olarak da kullanılabilir. Neoadjuvan olarak verilen tedaviye yanıt sonrasında, meme koruyucu cerrahi yapılamayacak olan bir hastaya mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi yapılabilir [75]. Evre IIIA, IIIB, IIIC hastalarda da neoadjuvan tedaviye yanıt alınırsa hastalara cerrahi tedavi uygulanabilir [75].

Metastatik ileri evre veya nüks olgularda kullanılan birçok tekli veya kombine sistemik kemoterapi rejimleri mevcuttur. Tek ajan olarak öncelikli tercih edilenler antrasiklinler (doksorubisin, lipozomal doksorubisin), paklitaksel, kapesitabin, gemitabin, vinorelbin, eribulin, olaparib iken diğer seçenekler siklofosamid, karboplatin, dosataksel, albümin bağlı paklitaksel, sisplatin, epirubisin, iksabepilon'dur [75]. Kombine rejimlerden öncelikli seçilecekler CAF (siklofosamid-doksorubisin-fluorourasil), FEC (fluorourasil-epirubisin- siklofosamid), AC, EC, CMF, dosataksel-kapesitabin, GT (gemitabin-paklitaksel), gemitabin-karboplatin, paklitaksel-bevacizumab'dır [75]. HER2(+) hastalarda öncelikli olarak dosataksel-trastuzumab-pertuzumab, paklitaksel-trastuzumab-pertuzumab seçilebilir [75]. HER2(+) hastalarda seçilebilecek diğer alternatif rejimler ado-trastuzumab emtansin, trastuzumab-paklitaksel (yanına karboplatin eklenebilir), trastuzumab-dosataksel, trastuzumab-vinorelbin, trastuzumab-kapesitabin'dir [75].

#### **2.4.4. Hormonal Tedaviler**

Meme kanseri östrojen bağımlı bir kanserdir [78]. Bu nedenle hastaların çoğunda ER ve/veya PR pozitifliği mevcuttur [48]. ER ve/veya PR üzerine etkili hormonal tedavilerin bu reseptörlerin pozitif olduğu hastalarda sağkalım ve rekürrens üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir [15]. Hormonal tedavi amacı ile kullanılan tedavilerin temel amacı kanserli meme dokusunun östrojen maruziyetini azaltmaktır. Bu amaçla kullanılan tedavi yöntemleri arasında “Selektif Östrojen Reseptör Modulatorleri (SERM), Aromataz İnhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan), LHRH (luteinize edici hormon salgılatıcı hormon) agonistleri veya cerrahi yolla yapılan kastrasyon, Progestinler (megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat)” yer almaktadır [59]. Bu yöntemlerden progestinler ve cerrahi kastrasyon günlük pratikte yeri olmayan yaklaşımlardır. Günlük pratikte sıkça kullanılan endokrinolojik tedaviler aşağıda alt başlıklarda anlatılmıştır.

#### **2.4.4.1. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)**

Bu başlıkta yer alan ve hem pre- hem postmenapozal hastalarda kullanılabilen başlıca ilaç tamoksifendir [59]. Premenapozal hastalarda ilk basamak tedavi seçeneğidirler [59]. Yıllık meme kanserinden ölümleri %31 oranında azalttığı gösterilmiştir [15]. Tamoksifen dışında raloksifen, toremifen ve fulvestrent gibi ajanlar da yer almaktadır [46, 59].

SERM molekülleri etki ettikleri bazı dokular üzerinde agonistik bazı dokular üzerinde ise antagonistik etki gösterirler. Her bir molekül için bu agonistik veya antagonistik etki özellikleri farklı olmakla birlikte tamoksifen meme üzerine antagonist etkili iken kemik üzerine parsiyel agonist ve uterus üzerine agonist etki gösterir [79]. Bu nedenle tamoksifen alan hastalarda endometriyal kanser sıklığı artmıştır [79]. Tamoksifenin diğer önemli yan etkisi de tromboembolik olay sıklığında artıştır. Özellikle riskli gruplarda venöz tromboemboli sıklığında artış olduğu bilinmektedir [80]. Tamoksifen alan hastalarda sık görülen yan etkilerden biri de sıcak basmasıdır [81]. Kemik üzerindeki parsiyel agonistik etkisi nedeni ile postmenapozal hastalarda vertebral, kalça ve radius kırık riskinde azalma olduğu bildirilmiştir [82].

Güncel yaklaşım son döneme kadar tamoksifenin 5 yıl süre ile kullanılması yönünde iken son dönemde tamoksifen kullanımının 10 yıla uzatılmasının rekürrens ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [18].

#### **2.4.4.2. Aromataz İnhibitörleri**

Bu grupta yer alan ilaçların etki mekanizması, postmenapozal hastalarda östrojenin temel kaynaklarından biri olan yağ doku kas doku gibi periferik dokularda üretilen östrojenin oluşumunu önlemektir [46]. Bu işlemi periferik dokularda yer alan androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini inhibe ederek yaparlar. Şu anda aktif olarak kullanılabilen 3. Jenerasyon aromataz inhibitörleri anastrozol, letrozol ve eksemestandır [46]. Anastrozol ve letrozol non-steroid yapıda iken eksemestan steroid yapıdadır [46]. Aromataz inhibitörlerinin meme kanserli hastalarda temel kullanım yeri postmenapozal hastalardır [46]. Postmenapozal hastalarda hastalıksız sağkalım, rekürrens süresi ve uzak metastaz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir ve bu hasta grubunda tamoksifene üstündür [83, 84].

Aromataz inhibitörleri tamoksifen kullanmakta iken menapoza giren hastalarda tedavinin devamı olarak da kullanılabilirler [46].

#### **2.4.4.3. Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri**

LHRH agonistlerinin temel kullanım yeri premenapozal hastalardır. Bu grupta yer alan ilaçlar arasında başlıca klinik kullanımı olan ajanlar goserelin ve löproliddir [59]. Goserelin ile yapılan çalışmalarda premenapozal hastalarda CMF kemoterapisi kadar hastalıksız sağkalım üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [85, 86]. Kemoterapi sonrası LHRH analogu verilmesi veya tamoksifen ile beraber kullanımının sağkalım üzerine ek olumlu sonuçları olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [87, 88]. Yan etki profili gonadotropinlerin vücutta azalmasına bağlı ortaya çıkar ve başlıca yan etkileri sıcak basmaları, kemik kaybı, kardiyovasküler yan etkilerdir [46] .

#### **2.4.5. Hedefe Yönelik Tedaviler**

Son birkaç dekaddan beri tüm kanser türlerinde olduğu gibi meme kanserinde de hedefe yönelik tedaviler konusunda gelişmeler yaşanmıştır. Bu tedavi grubunun temelini HER2 reseptörlerini hedef alan trastuzumab oluşturmaktadır [46]. Hedefe yönelik tedaviler günümüzde daha çok metastatik hastalıklarda onay almış olsalar da trastuzumabın metastatik olmayan hastalarda da adjuvan tedavide yeri vardır. Sistemik kemoterapilere adjuvan tedavide eklenen trastuzumabın sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir [89]. Metastatik hastalarda da trastuzumabın sistemik kemoterapiye eklenmesi ile 1 yıllık ölüm oranları %33'den %22'ye inmiştir [90] . Trastuzumabın en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir. Bu nedenle antrasiklin içeren rejimlerle beraber kullanılmaları önerilmez [46]. Trastuzumabın kardiyotoksik etkisi doz bağımsız ve geri dönüşlüdür [90]. Kardiyotoksik etkisinden dolayı tedavi öncesi ve tedavi alırken belirli aralıklarla ekokardiyografi ile takip önerilmektedir [91].

Son dönemde HER üzerine etkili yeni moleküller kullanıma girmiştir. Pertuzumab HER2 ve HER3 heterodimerizasyonunu önleyerek etki gösteren ajandır [46]. Pertuzumab, trastuzumab + sistemik kemoterapi rejimlerine eklenerek kullanıldığında hem metastatik hem de opere meme kanseri hastalarında sağkalımı arttırmaktadır [92, 93].

Trastuzumab emtansin (TDM-1) trastuzumab molekülüne mikrotübül inhibitörü olan emtansin eklenmesi ile elde edilmiş bir ajandır [94]. Daha önce trastuzumab ve taksan ile tedavi edilmiş ileri evre hastalarda lapatinib + kapesitabin ile yapılan karşılaştırmada TDM-1'in ortalama ve progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir [94].

Lapatinib HER2 ve EGFR (epidermal büyüme faktör reseptörü) üzerine etkili tirozin kinaz inhibitörüdür [95]. Lapatinibin metastatik meme kanserli hastalarda kapesitabin ile birlikte kullanıldığında progresyona kadar geçen süreyi uzattığı gösterilmiştir [95].

Neratinib, uzamış adjuvan anti HER2 tedavi alan erken evre meme kanserli hastalarda yakın zamanda FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onay almıştır [96]. Neratinib pan-HER tirozin kinaz inhibitörüdür [97]. Sistemik kemoterapi ve trastuzumab aldıktan sonra 1 yıl uzatılmış olarak verilen neratinib tedavisi sonrası 5 yıllık takipte hastalık nükslerinin azaldığı gösterilmiştir [97].

### **3. BİREYLER VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar**

2016 yılı ve öncesinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli meme kanseri tanısı almış kadın hastalardan verilerine ulaşılabilen 18 yaş üzeri 4.965 hasta taranmıştır. Bu hastalardan metastatik ve/veya bilateral olmayan invaziv meme kanseri nedeni ile opere edilmiş hastalardan, nüks olan veya en az 10 yıldan beri remisyonda olan 854 hasta araştırmaya dahil edilmiştir.

#### **3.2. Çalışma Protokolü**

Araştırmaya dahil edilen 854 hastanın verileri hastane veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. İlk olarak hastaların klinik verileri tarandı. Bu klinik verilerden; yaş, tanı yaşı, boy-kilo, tanı konulduğunda menapoz durumu, menarş yaşı, emzirme süresi (ay), çocuk sayısı, ilk doğum yapma yaşı, hastalığın evresi (TNM evrelemesine göre), yapılan cerrahi tipi (meme koruyucu cerrahi veya mastektomi), adjuvan tedavi olarak aldığı kemoterapi protokolü, adjuvan hormonoterapi aldıysa süresi, radyoterapi alıp almadığı, nüks olanlarda nüks tarihi ve nüks lokalizasyonu, en son kontrol tarihi, exitus olup olmadığı ile ilgili veriler elde edildi.

Vücut kitle indeksi, boy (metre) ve kilo (kilogram) ile  $\text{Kilo/Boy}^2$  ( $\text{kg/m}^2$ ) formülüne göre hesaplandı. 18,5 altı değere sahip hastalar zayıf; 18,5-24,9 arası normal; 25-29,9 arası fazla kilolu; 30 ve üzeri değer sahip hastalar obez olarak gruplandırıldı.

Cerrahi tipi olarak mastektomi dışındaki diğer yöntemler olan lumpektomi, kitle eksizyonu, segmentektomi gibi yöntemler meme koruyucu genel başlığı altında toplandı.

Birden çok farklı kemoterapi rejimi olmasından dolayı kemoterapi rejimleri HER2(-) hastalarda antrasiklin bazlı rejimler (AC, EC, CAF, CEF), antrasiklin bazlı rejimlere ek olarak taksan içeren rejimler, CMF, diğer (tek başına taksan grubu ajan, melfalan, TC) olarak; HER2(+) hastalarda antrasiklin bazlı rejimler + trastuzumab, antrasiklin-taksan içeren rejimler + trastuzumab ve diğer (TCH, taksan + trastuzumab, tek başına trastuzumab, CMF + trastuzumab) olarak gruplara ayrıldı.

Hormon reseptör pozitif hastalar adjuvan olarak aldıkları tedavilere göre tamoksifen, aromataz inhibitörü, tamoksifen + aromataz inhibitörü, tamoksifen + LHRH agonisti, tamoksifen + aromataz inhibitörü + LHRH agonisti, aromataz inhibitörü + LHRH agonisti olarak gruplara ayrıldı. Toplam hormonal tedavi aldıkları süreler belirlendi.

Nüks lokalizasyonları lokorejyonel (lokal bölge, supraklavikuler ve aksiller lenf nodu), diğer meme (eş zamanlı tanı alanlar bilateral kabul edildi ve değerlendirme dışı bırakıldı), santral sinir sistemi, yumuşak doku (torakal ve intraabdominal lenf nodu), uzak organ, kemik, plevra/periton ve multipl lokalizasyonlar olarak gruplara ayrıldı.

İkinci aşamada tümöre ait patolojik verilerden; patolojik alt tip, tümör grade, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım varlığı, ER ve PR yönünden hormon reseptör durumu, immunohistokimya ve FISH (floresan in-situ hibridizasyon) ile HER2 pozitifliği ile ilgili veriler toplandı.

Patolojik alt tipler invaziv duktal karsinom (İDK), invaziv lobüler karsinom (İLK), mikst (İDK ve İLK beraber içeren tip), diğer invaziv tipler (apokrin, medüller, metaplastik, papiller, tübüler, müsinöz ve diğer nadir tipler) olarak gruplara ayrıldı.

HER2 immunohistokimya ile yapılan değerlendirmelerden pozitif olanların FISH ile yapılan değerlendirmelerinde negatif olanlar HER2 negatif, pozitif olanlar HER2 pozitif kabul edildi. FISH yapılmayıp sadece immunohistokimya ile değerlendirilenler immunohistokimya sonucuna göre pozitif ve negatif olarak kabul edildi.

Moleküler sınıflamaya göre hastalar “ER/PR(+) ve HER2(-)” olanlar, “ER ve/veya PR(+) ve HER2(+)” olanlar, ER/PR(-) ve HER2(+) olanlar “HER2 zengin tip” ve ER/PR(-) ve HER2(-) olanlar “bazal benzeri tip” olarak 4 gruba ayrıldı.

Klinikopatolojik veriler karşılaştırılırken ilk aşamada hastalar “nüks olan” ve “en az 10 yıldan beri remisyonda olan hastalar” olarak 2 gruba ayrıldı. Tüm nüksler ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan hastaların klinikopatolojik verileri karşılaştırıldı. Daha sonra nüks olan grup “ilk 5 yılda nüks, 6-10 yılda nüks, 10 yıldan sonra nüks olan hastalar” olarak 3 gruba ayrıldı. Erken ve geç dönem nükslerin

karşılaştırılması amacıyla her 3 gruptaki hastaların klinik ve patolojik verileri karşılaştırıldı. Tüm grupta ve nüks olan grupta hastaların ortalama ve hastalısız sağkalım analizleri yapıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler yapılırken tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler için yüzde oranlar (%); sayısal değişkenler için normal dağılıma uyanlarda ortalama  $\pm$  standart sapma; normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ise median, minimum-maksimum değer kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında bağımsız gruplar için normal dağılıma uyanlarda Student's T testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi, ikiden çok grubun karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için normal dağılıma uyanlarda ANOVA, normal dağılıma uymayanlarda Kruskal-Wallis testi yapıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier ve Cox Regresyon Analizi yapıldı. Sağkalım oranlarının karşılaştırmalı analizleri için Log-Rank testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarına histogram, varyasyon katsayısı, basıklık-sivrilik ve çarpıklık-asimetri değerlendirmesi, Detrended plot dağılımı, Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilks testlerinin genel değerlendirilmesi sonucunda karar verildi. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık için p değeri  $<0,05$  olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

### **3.4. Araştırmanın Etik Yönü**

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar ve Yerel Etik Kurulundan izin alındı. Araştırmaya ait etik kurul onayı GO 17/626-28 etik kurul numarası ile 12.07.2017 tarihinde alındı (Bakınız EK1).

#### 4. BULGULAR

2016 yılı ve öncesi dönemde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda meme kanseri nedeni ile takipli hastalar taranarak "Bireyler ve Yöntem" kısmında ayrıntılı olarak belirtilen kriterlere uyan hastalardan nüks olan 637 hasta ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan 217 hasta (toplam 854 hasta) araştırmaya alındı. Hastaların median takip süresi 105 ay (minimum 3 ay, maksimum 426 ay) olarak hesaplandı. Tüm gruplarda ortalama sağkalım  $189 \pm 15,7$  ay [Güven Aralığı (GA): 158-219], ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise  $59 \pm 4,3$  ay (GA: 50-67) olarak bulundu. Nüks olan grupta 5 yıllık ortalama sağkalım oranı  $71,5 \pm 1,8$  olarak bulundu.

##### 4.1. Hastaların Genel Demografik Özellikleri

Hastaların ortanca tanı yaşı 45 (en küçük 19, en büyük 92) idi. Nüks olan ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan gruplar ayrı ayrı ele alındığında nüks olan grupta ortanca tanı yaşı 45 (en küçük 19, en büyük 92); en az 10 yıldan beri remisyonda olan grupta ortanca tanı yaşı 45 (en küçük 24, en büyük 77) idi. Nüks olan ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan gruplar arasında tanı yaşı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,81$ ). Hastalara ait demografik veriler genel ve her 2 grup için ayrı olarak Tablo 4.1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tanıdaki menapozal durum açısından yapılan değerlendirmede tüm hasta grubunda 523 (%61,5) hastanın premenapozal dönemde 328 (%38,5) hastanın postmenapozal dönemde oldukları görüldü. 3 hasta ile ilgili menapozal durum bilgisine ulaşılamadı. Tanı anındaki menapozal durum açısından toplamdaki dağılım yüzdelerinin hem nüks olan grupta hem de en az 10 yıldan beri remisyonda olan grupta benzer oranlarda olduğu görüldü (Bakınız Tablo 4.1). Ayrıca hem nüks hem de en az 10 yıldan beri remisyonda olan grup arasında premenapozal ve postmenapozal hasta oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,55$ ).

Doğum varlığı açısından değerlendirildiğinde toplamda 730 (%87,3) hastanın doğum yaptığı, 106 (%12,7) hastanın ise doğum yapmadığı görüldü. 18 hastanın doğum yapma durumu ile ilgili verisine ulaşılamadı. Toplamdaki dağılım yüzdelerinin hem nüks olan grupta hem de en az 10 yıldan beri remisyonda olan grupta benzer

olduğu görüldü (Bakınız Tablo 4.1). Nüks ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan gruplar arasında doğum yapma oranları açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0,67).

**Tablo 4.1. Hastaların Genel Demografik Özellikleri**

|                                 | <i>Nüks Hastalar<br/>(n=637)</i> | <i>En Az 10 Yıldan Beri Remisyonda Olan Hastalar<br/>(n=217)</i> | <i>Tüm Hasta Grubu<br/>(n=854)</i> |
|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Tanı Yaşı</b>                | 45 (19-92)                       | 45 (24-77)                                                       | 45 (19-92)                         |
| <b>Menapoz Durumu</b>           |                                  |                                                                  |                                    |
| <i>Premenapozal</i>             | 386 (%60,9)                      | 137 (%63,1)                                                      | 523 (%61,5)                        |
| <i>Postmenapozal</i>            | 248 (%39,1)                      | 80 (%36,9)                                                       | 328 (%38,5)                        |
| <b>Doğum Varlığı</b>            |                                  |                                                                  |                                    |
| <i>Doğum Yapmış</i>             | 544 (%86,5)                      | 186 (%87,6)                                                      | 730 (%87,3)                        |
| <i>Doğum Yapmamış</i>           | 77 (%13,5)                       | 29 (12,4)                                                        | 106 (%12,7)                        |
| <b>Çocuk Sayısı</b>             | 2 (0-8)                          | 2 (0-6)                                                          | 2 (0-8)                            |
| <b>İlk Doğum Yaşı</b>           | 22 (14-40)                       | 22 (14-39)                                                       | 22 (14-40)                         |
| <b>Menarş Yaşı</b>              | 13 (9-18)                        | 13 (9-17)                                                        | 13 (9-18)                          |
| <b>Emzirme Durumu</b>           |                                  |                                                                  |                                    |
| <i>Emzirme Var</i>              | 499 (%83,2)                      | 174 (%82,1)                                                      | 673 (%82,9)                        |
| <i>Emzirme Yok</i>              | 101 (%16,8)                      | 38 (%17,9)                                                       | 139 (%17,1)                        |
| <b>Emzirme Süresi (ay)</b>      | 12 (0-66)                        | 12 (0-60)                                                        | 12 (0-66)                          |
| <b>Obezite Varlığı</b>          |                                  |                                                                  |                                    |
| <i>Var</i>                      | 155 (%27,5)                      | 35 (%17,3)                                                       | 190 (%24,8)                        |
| <i>Yok</i>                      | 408 (%72,5)                      | 167 (%82,7)                                                      | 575 (%75,2)                        |
| <b>Vücut Kitle İndeksi(VKİ)</b> |                                  |                                                                  |                                    |
| 25-29,9                         | 210 (%37,3)                      | 80 (%39,6)                                                       | 290 (%37,9)                        |
| 30 ≤                            | 155 (%27,5)                      | 35 (%17,3)                                                       | 190 (%24,8)                        |

(Tanı Yaşı, Çocuk Sayısı, İlk Doğum Yaşı, Menarş Yaşı ve Emzirme Süresi normal dağılım göstermediğinden ortanca cinsinden ve parantez içinde minimum-maksimum değerler olarak verilmiştir.)

Emzirme durumunun varlığına bakıldığında toplamda 673 (%82,9) hastanın çocuğunu emzirdiği görülürken 139 (%17,1) hastanın ise daha önce hiç emzirmedeği görüldü. 42 hasta ile ilgili emzirme durumu verisine ulaşamadı. Toplamdaki dağılım

oranları nüks olan grupta ve en az 10 yıldan beri remisyonunda olan grupta benzer oranlardaydı (Bakınız Tablo 4.1). Emzirme oranları açısından nüks olan grup ile en az 10 yıldan beri remisyonunda olan grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,71$ ).

Ortanca menarş yaşı nüks olan grupta ve en az 10 yıldan beri remisyonunda olan grupta 13 iken, ortanca ilk doğum yapma yaşının her iki grupta 22 olduğu görüldü (Bakınız Tablo 4.1). Nüks olan ve en az 10 yıldan beri remisyonunda olan gruplar arasında menarş yaşı açısından ( $p=0,98$ ) ve ilk doğum yapma yaşı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,39$ ).

Obezite varlığı açısından değerlendirildiğinde obez olanların %81,6'sında nüks görülürken obez olmayanların %71'inde nüks olduğu görüldü ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulundu ( $p=0,004$ ). Vücut kitle indeksine göre fazla kilolu olan ve obez hastaların oranlarına bakıldığında toplamda 290 (%34) hastanın fazla kilolu, 190 (%22,2) hastanın obez grupta olduğu görüldü. 89 hastanın boy ve/veya kilo bilgilerine ulaşamadı. Nüks olan grupta fazla kilolu 210 (%37,3) hasta varken obez olarak değerlendirilen 155 (%27,5) hasta olduğu görüldü. En az 10 yıldan beri remisyonunda olan grupta ise 80 (%39,6) hastanın fazla kilolu grupta, 35 (%17,3) hastanın ise obez grupta yer aldığı görüldü (Bakınız Tablo 4.1). Obezite varlığının sağkalım üzerindeki etkisine bakıldığında ise obezite olan grupta ortanca hastalıksız sağkalım  $49\pm6,2$  ay (GA: 36-61) iken obez olmayan grupta  $68\pm6,9$  ay (GA: 54-81) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,002$ ). Ortalama sağkalım değerlendirmesinde ise ortanca değerler obezite olan grupta  $138\pm22$  ay (GA: 94-181) iken obez olmayan grupta  $278\pm37$  ay (GA: 205-350) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ).

#### **4.2. Patolojik Verilerin Genel Değerlendirilmesi**

Patolojik alt tiplere bakıldığında toplamda 712 (%85,6) hastanın İDK, 40 (%4,8) hastanın İLK, 40 (%4,8) hastanın mikst (İDK + İLK), 40 (%4,8) hastanın diğer patolojik alt tiplere sahip olduğu görüldü. 22 hasta ile ilgili patolojik alt tip verisine ulaşamadı. Patolojik alt tiplerin nüks olan ve en az 10 yıldan beri remisyonunda olan gruplardaki dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir. Her iki grup arasında patolojik alt tiplerin oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,21$ ).

**Tablo 4.2. Patolojik Alt Tiplerin Dağılımı**

|                         | <i>Nüks Hastalar (n=624)</i> | <i>En Az 10 Yıldan Beri Remisyonda Olan Hastalar (n=208)</i> | <i>Tüm Hasta Grubu (n=832)</i> |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>İDK</b>              | 543 (%87)                    | 169 (%81,3)                                                  | 712 (%85,6)                    |
| <b>İLK</b>              | 26 (%4,2)                    | 14 (%6,7)                                                    | 40 (%4,8)                      |
| <b>Mikst</b>            | 27 (%4,3)                    | 13 (%6,3)                                                    | 40 (%4,8)                      |
| <b>Diğer Alt Tipler</b> | 28 (%4,5)                    | 12 (%5,7)                                                    | 40 (%4,8)                      |

(İDK=İnfiltratif Duktal Karsinom, İLK=İnfiltratif Lobüler Karsinom)

Patolojik parametrelerden hormonal reseptör pozitifliği, HER2 pozitifliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon (PNI), lenf nodu ekstrakapsüler yayılım (ECE), grade ile ilgili ayrıntılı veriler Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3. Patolojik Belirteçler**

|                                     | <i>Nüks Hastalar</i> | <i>En Az 10 Yıldan Beri Remisyonda Olan Hastalar</i> | <i>Tüm Hasta Grubu</i> |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>ER/PR durumu</b>                 |                      |                                                      |                        |
| <i>ER ve/veya PR Pozitif</i>        | 457 (%76,7)          | 145 (%81,9)                                          | 602 (%77,9)            |
| <i>ER ve PR Negatif</i>             | 139 (%23,3)          | 32 (%18,1)                                           | 171 (%22,1)            |
| <b>HER2 pozitifliği</b>             |                      |                                                      |                        |
| <i>Pozitif</i>                      | 163 (%30,2)          | 48 (%37,2)                                           | 211 (%31,5)            |
| <i>Negatif</i>                      | 377 (%69,8)          | 81 (%62,8)                                           | 458 (%68,5)            |
| <b>Perinöral İnvazyon (PNI)</b>     |                      |                                                      |                        |
| <i>Var</i>                          | 57 (%9,3)            | 8 (%4,1)                                             | 65 (%8)                |
| <i>Yok</i>                          | 556 (%90,7)          | 189 (%95,9)                                          | 745 (%92)              |
| <b>Lenfovasküler İnvazyon (LVI)</b> |                      |                                                      |                        |
| <i>Var</i>                          | 206 (%33,6)          | 27 (%13,7)                                           | 223 (%28,8)            |
| <i>Yok</i>                          | 407 (%66,4)          | 170 (%86,3)                                          | 577 (%71,2)            |
| <b>Ekstrakapsüler Yayılım (ECE)</b> |                      |                                                      |                        |
| <i>Var</i>                          | 153 (%37,9)          | 12 (%15)                                             | 165 (%34,1)            |
| <i>Yok</i>                          | 251 (%62,1)          | 68 (%85)                                             | 319 (%65,9)            |
| <b>Grade</b>                        |                      |                                                      |                        |
| <i>1</i>                            | 45 (%8,6)            | 30 (%20,8)                                           | 75(%11,3)              |
| <i>2</i>                            | 222 (%42,5)          | 72 (%50)                                             | 294 (%44,1)            |
| <i>3</i>                            | 255 (%48,9)          | 42 (%29,2)                                           | 297 (%44,6)            |

(ER=Östrojen Reseptör, PR=Progesteron Reseptör, HER2=İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü2)

854 hastadan 773 hastanın ER ve PR ile ilgili patolojik verilerine ulaşıldı. ER ve/veya PR pozitifliği olan hastaların sayısı 602 (%77,9) iken her iki reseptör de negatif olan hasta sayısı 171 (%22,1) olarak bulundu. Nüks ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan gruplar arasında ER/PR pozitifliği oranları açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,14$ ).

HER2 durumu açısından immunohistokimya ve FISH ile elde edilen verilerine ulaşılabilen 669 hastanın 458 (%68,5)'inde HER2 negatif iken 211 (%31,5) hastada HER2 pozitif olarak bulundu. Nüks olan ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan gruplar karşılaştırıldığında HER2 pozitifliği oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,12$ ).

PNI açısından verilerine ulaşılabilen 810 hasta değerlendirmeye alındı. PNI olan 65 hastanın 57 (%87,7)'si nüks ederken PNI olmayan 745 hastanın 556 (%74,6)'sının nüks ettiği görüldü ve bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,01$ ). PNI olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi  $37\pm4$  ay (GA: 29-44) iken PNI olmayan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi  $59\pm4,1$  ay (GA: 50-67) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p <0,001$ ). Ortalama sağkalım karşılaştırıldığında ise PNI olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $98\pm19,6$  ay (GA: 59-136) iken PNI olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $187\pm17,4$  ay (GA: 152-221) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,01$ ).

LVI varlığını değerlendirmek için verilerine ulaşılan 810 hastanın 577 (%71,2)'sinde LVI yok iken 223 (%28,8) hastada LVI olduğu görüldü. LVI olan 223 hastanın 206 (%88,4)'sında nüks görülürken LVI olmayan 577 hastanın 407 (%70,5)'sinde nüks olduğu belirlendi ve oranlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p <0,001$ ). LVI olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi  $31\pm3$  ay (GA:25-36) iken LVI olmayan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi  $80\pm6,9$  ay (GA: 66-93) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p <0,001$ ). Ortalama sağkalım karşılaştırıldığında ise LVI olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $89\pm9,5$  ay (GA: 70-107) iken LVI olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $239\pm4,9$  ay (GA: 190-287) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p <0,001$ ).

Lenf nodunda meydana gelen ekstrakapsüler yayılımı değerlendirmek için lenf nodu pozitifliği olan 497 hastadan 484 hastanın verisine ulaşılabildi. Bu hastalardan ekstrakapsüler yayılımı olan 165 hastanın 153 (%92,7)'ü nüks ederken ekstrakapsüler yayılım olmayan 319 hastanın 251 (%78,7)'inde nüks olduğu görüldü ve oranlar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Ekstrakapsüler yayılım olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi  $29 \pm 4,5$  ay (GA: 20-37) iken ekstrakapsüler yayılım olmayan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi  $57 \pm 4,5$  ay (GA: 47-66) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Ortalama sağkalım karşılaştırıldığında ise ekstrakapsüler yayılım olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $79 \pm 8,5$  ay (GA: 62-95) iken ekstrakapsüler yayılım olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi  $162 \pm 13,7$  ay (GA: 135-188) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ).

Patolojik grade açısından 3 basamakta değerlendirilen hastalardan 666 hastanın grade ile ilgili verilerine ulaşıldı. Grade 1'deki 75 hastanın 45 (%60)'i, grade 2'deki 294 hastanın 222 (%75,5)'si, grade 3'deki 297 hastanın 255 (%85,9)'i nüks etmiştir ve her 3 grup için de oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ( $p < 0,001$ ). Yüzdelere göre bakılacak olursa grade arttıkça nüks oranı da artmaktadır. Grade'e göre hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süreleri grade 1'de  $96 \pm 15$  ay (GA: 66-125) iken grade 2'de  $53 \pm 4$  ay (GA: 45-60), grade 3'de ise  $35 \pm 2,3$  ay (GA: 30-39) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Post-hoc analizlerde grade 3 hastaların ortalama hastalıksız sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görüldü. Ortalama sağkalım karşılaştırıldığında ise grade 3 olan hastaların ortalama sağkalım süresi  $93 \pm 10$  ay (GA: 73-112) olarak bulunmuş grade 1 ve 2 için ortalama sağkalım hesaplanamamıştır.

Hastalar ER/PR ve HER2 pozitifliği açısından "ER/PR(+) ve HER2(-)", "ER/PR(+) ve HER2(+)", "HER2 zengin tip", "bazal benzeri tip" olarak 4 temel moleküler alt tipe ayrılarak sınıflandırıldı. Verisine ulaşılabilen 666 hastanın moleküler alt tipler ve gruplara göre hasta dağılımları Tablo 4.4'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Alt tipler arasında hem nüks olan grup hem de en az 10 yıldan beri remisyonda olan grup için istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,35$ ).

**Tablo 4.4. Moleküler Alt Tiplere Göre Hasta Dağılımları**

|                            | <i>Nüks Hastalar</i> | <i>En Az 10 Yılda Beri Remisyonda Olan</i> | <i>Tüm Hasta Grubu</i> |
|----------------------------|----------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| <b>ER/PR(+) ve HER2(-)</b> | 304 (%56,4)          | 68 (%52,7)                                 | 372 (%55,7)            |
| <b>ER/PR(+) ve HER2(+)</b> | 108 (%20)            | 34 (%26,4)                                 | 142 (%21,3)            |
| <b>HER2 Zengin Tip</b>     | 54 (%10)             | 14 (%10,9)                                 | 68 (%10,2)             |
| <b>Bazal Benzeri Tip</b>   | 73 (%13,5)           | 13 (%10,1)                                 | 86 (%12,9)             |

(ER=Östrojen Reseptör, PR=Progesteron Reseptör, HER2=İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2)

### 4.3. Klinik Verilerin Genel Değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen hastaların TNM'ye göre klinik evreleri, adjuvan kemoterapi-hormonoterapi-radyoterapi alıp almadığı ve aldıkları tedavi modaliteleri, cerrahi alt tipler (meme koruyucu ve mastektomi), nüks lokalizasyonu ve nüks etme süreleri, sağ olma durumları ile ilgili klinik veriler bu başlıkta incelenmiştir. Tablo 4.5'te hasta dağılımları ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

T evresine göre 4 evreye ayrılarak incelenen ve verisine ulaşılan 790 hastadan T1 evresindeki hastaların yaklaşık %65'inde nüks görülürken T2'deki hastaların yaklaşık %78'sinde T3'deki hastaların yaklaşık %79'unda ve T4'deki hastaların yaklaşık %95'inde nüks görüldü. T1'deki hastaların diğer gruptakilere göre daha az nüks ettiği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Diğer gruplarda evre arttıkça nüks etme oranlarının arttığı görülse de post-hoc analizlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. T evresine göre hastaların ortanca hastalıksız sağkalım süreleri T1'de  $98\pm14$  ay (GA: 70-125) iken T2'de  $50\pm3,3$  ay (GA: 43-56), T3'de  $42\pm3,6$  ay (GA: 34-49), T4 'de ise  $28\pm3,1$  ay (GA: 21-34) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Post-hoc analizlerde T1 hastaların ortanca hastalıksız sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görüldü. Ortalama sağkalıma bakıldığında T1 için ortanca sağkalım değeri hesaplanamadı, T2 için  $151\pm15,2$  ay (GA: 121-180), T3 için  $118\pm20,9$  ay (GA: 76-159), T4 için  $69\pm17$  ay (GA: 35-102) olarak bulundu ve T evresi arttıkça ortanca sağkalım süresinin kısaldığı görüldü ( $p < 0,001$ ).

Tablo 4.5. Genel Klinik Veriler

|                              | <i>Nüks Hastalar</i> | <i>En Az 10 Yıldan Beri Remisyonunda Olan Hastalar</i> | <i>Tüm Hasta Grubu</i> |
|------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>T Evre</b>                |                      |                                                        |                        |
| <i>T1</i>                    | 113 (%18,9)          | 60 (%31,3)                                             | 173 (%21,9)            |
| <i>T2</i>                    | 360 (%60,2)          | 104 (%54,2)                                            | 464 (%58,7)            |
| <i>T3</i>                    | 103 (%17,2)          | 27 (%14)                                               | 130 (%16,5)            |
| <i>T4</i>                    | 22 (%3,7)            | 1 (%0,5)                                               | 23 (%2,9)              |
| <b>N Evre</b>                |                      |                                                        |                        |
| <i>N0</i>                    | 196 (%32,1)          | 124 (%60,2)                                            | 320 (%39,2)            |
| <i>N1</i>                    | 168 (%27,5)          | 45 (%21,8)                                             | 213 (%26,1)            |
| <i>N2</i>                    | 94 (%15,4)           | 26 (%12,6)                                             | 120 (%14,7)            |
| <i>N3</i>                    | 153 (%25)            | 11 (%5,3)                                              | 164 (%20,1)            |
| <b>Adjuvan Kemoterapi</b>    |                      |                                                        |                        |
| <i>Var</i>                   | 551 (%89,2)          | 182 (%85,4)                                            | 733 (%88,2)            |
| <i>Yok</i>                   | 67 (%10,8)           | 31 (%14,6)                                             | 98 (%11,8)             |
| <b>Hormonal Tedavi</b>       |                      |                                                        |                        |
| <i>Var</i>                   | 440 (%69,4)          | 146 (%67,6)                                            | 586 (%68,9)            |
| <i>Yok</i>                   | 194 (%30,6)          | 70 (%32,4)                                             | 264 (%31,1)            |
| <b>Radyoterapi</b>           |                      |                                                        |                        |
| <i>Var</i>                   | 468 (%73,6)          | 120 (%55,6)                                            | 588 (%69)              |
| <i>Yok</i>                   | 168 (%26,4)          | 96 (%44,4)                                             | 264 (%31)              |
| <b>Cerrahi Tipi</b>          |                      |                                                        |                        |
| <i>Meme Koruyucu Cerrahi</i> | 142 (%22,3)          | 38 (%17,5)                                             | 180 (%21,1)            |
| <i>Mastektomi</i>            | 495 (%77,7)          | 179 (%82,5)                                            | 674 (%78,9)            |

(Metastatik hastalar araştırmaya dahil edilmediğinden tüm hastalar M0 olarak alınmıştır.)

N evresine göre 4 evreye ayrılarak izlenen ve verisine ulaşılabilen 817 hastadan lenf nodu tutulumu olmayan hastaların (N0) yaklaşık %61’inde nüks görülürken N1 evresinde hastaların yaklaşık %79’unda N2 evresinde hastaların yaklaşık %78’inde ve N3 evresinde hastaların yaklaşık %93’ünde nüks görüldü. N0 evresindeki nükslerin daha az oranda, N3 evresindeki nükslerin daha fazla oranda olduğu post-hoc analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. N evresine göre hastaların hastalıksız sağkalım süreleri N0’da 104±15,7 ay (GA: 73-134) iken N1’de hastaların hastalıksız sağkalım süresi 58±4,8 ay (GA: 48-67), N2’de hastaların hastalıksız sağkalım süresi 51±8 ay (GA: 35-66), N3’de ise hastaların hastalıksız sağkalım süresi 28±2,5 ay (GA:

22-33) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Post-hoc analizlerde N3 hastaların hastalıksız sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görüldü. Ortalama sağkalıma bakıldığında N0 için ortalama sağkalım değeri hesaplanamadı, N1 için  $182 \pm 16,5$  ay (GA: 149-214), N2 için  $180 \pm 37$  ay (GA: 107-252), N3 için  $73 \pm 6,5$  ay (GA: 60-85) olarak bulundu ve N evresi arttıkça ortalama sağkalım süresinin kısaldığı görüldü ( $p < 0,001$ )

Adjuvan kemoterapi alan 733 hasta adjuvan kemoterapi almayan 98 hasta olduğu görüldü. 23 hastanın kemoterapi alma durumu ile ilgili veriye ulaşılamadı. Nüks olan ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan gruplar arasında adjuvan kemoterapi alma oranları açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,14$ ).

Hormonal tedavi alan 586 hasta hormonal tedavi almayan 264 hasta olduğu görüldü. 4 hastanın hormonal tedavi alma durumu ile ilgili veriye ulaşılamadı. Nüks olan ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan gruplar arasında hormonal tedavi alma oranları açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,62$ ).

Radyoterapi (RT) verisine ulaşılan 852 hastanın 588 (%69)'i RT almışken 264 (%31) hastanın RT almadığı görüldü. RT alan hastaların yaklaşık %80'inde RT almayan hastaların yaklaşık %64'ünde nüks görüldü ve her iki gruptaki oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ).

Hastalar yapılan cerrahi tipi açısından 2 gruba ayrıldı. 854 hastanın yaklaşık %21'inde meme koruyucu cerrahi (MKC) tercih edilirken yaklaşık %79'una mastektomi yapıldığı görüldü. MKC yapılan hastaların %79'u mastektomi yapılan hastaların ise %73'ünde nüks görüldü. Nüks oranları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,13$ ).

Adjuvan kemoterapi protokolleri 6 ana başlıkta incelenmiştir. AC, EC, CAF, CEF gibi antrasiklin bazlı rejimler, bu rejimlere ek taksan içeren rejimler, CMF, HER2 pozitif hastalarda trastuzumab eklenen rejimler ve diğer primer basamakta yeri olmayan tedaviler olarak 6 gruba ayrıldı. Bu tedavileri alan hasta sayıları ve gruplara göre yüzde dağılımları Tablo 4.6'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.6. Adjuvan Kemoterapi Protokolleri**

|                                                 | <i>Nüks Hastalar</i> | <i>En Az 10 Yıldan Beri Remisyonda Olan Hastalar</i> | <i>Tüm Hasta Grubu</i> |
|-------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|------------------------|
| <i>Antrasiklin Bazlı Rejim</i>                  | 203 (%36,8)          | 104 (%57,1)                                          | 307 (%41,9)            |
| <i>Antrasiklin + Taksan Grubu</i>               | 206 (%37,4)          | 33 (%18,1)                                           | 239 (%32,6)            |
| <i>CMF</i>                                      | 55 (%10)             | 38 (%20,9)                                           | 93 (%12,7)             |
| <i>Antrasiklin Bazlı Rejim + Trastuzumab</i>    | 10 (%1,8)            | 2 (%1,1)                                             | 12 (%1,6)              |
| <i>Antrasiklin + Taksan Grubu + Trastuzumab</i> | 61 (%11,1)           | 5 (%2,7)                                             | 66 (%9)                |
| <i>Diğer Protokoller*</i>                       | 16 (%2,9)            | 0 (%0)                                               | 16 (%2,2)              |

(\*Diğer Protokoller başlıklı alt grupta meme kanseri tedavisinde genelde ilk basamakta yer almayan “TC, tek başına taksan grubu ajan, melfalan, TCH, tek başına trastuzumab, taksan + trastuzumab, CMF + trastuzumab” gibi protokoller yer almaktadır.)  
(CMF= siklofosfamid-metotreksat-fluorourasil)

Nüks olan grupta ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan grupta hastaların aldıkları hormonal tedavi alt tipleri ve ortanca hormonal tedavi alma süreleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7. Hormonal Tedavi Alt Grupları**

|                                     | <i>Nüks Hastalar</i> | <i>En Az 10 Yıldan Beri Remisyonda Olan Hastalar</i> | <i>Tüm Hasta Grubu</i> |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Hormonal Tedavi Tip</b>          |                      |                                                      |                        |
| <i>Tamoksifen</i>                   | 200 (%45,5)          | 54 (%37)                                             | 254 (%43,3)            |
| <i>Aromataz İnhibitörü (Aİ)</i>     | 106 (%24,1)          | 22 (%15,1)                                           | 128 (%21,8)            |
| <i>Tamoksifen sonrası Aİ</i>        | 61 (%13,9)           | 56 (%38,4)                                           | 117 (%20)              |
| <i>Tamoksifen + LHRH</i>            | 67 (%15,2)           | 11 (%7,5)                                            | 78 (%13,3)             |
| <i>Tamoksifen + Aİ + LHRH</i>       | 4 (%0,9)             | 3 (%2,1)                                             | 7 (%1,2)               |
| <i>Aİ + LHRH</i>                    | 2 (%0,5)             | 0 (%0)                                               | 2 (%0,3)               |
| <b>Hormonal Tedavi Süresi (yıl)</b> | 5 (0,25-11)          | 5 (1,5-10)                                           | 5 (0,25-11)            |

(Hormonal tedavi süresi normal dağılım göstermediğinden ortanca süre ve parantez içinde minimum-maksimum değer olarak verilmiştir.)

(LHRH=Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon Analogları)

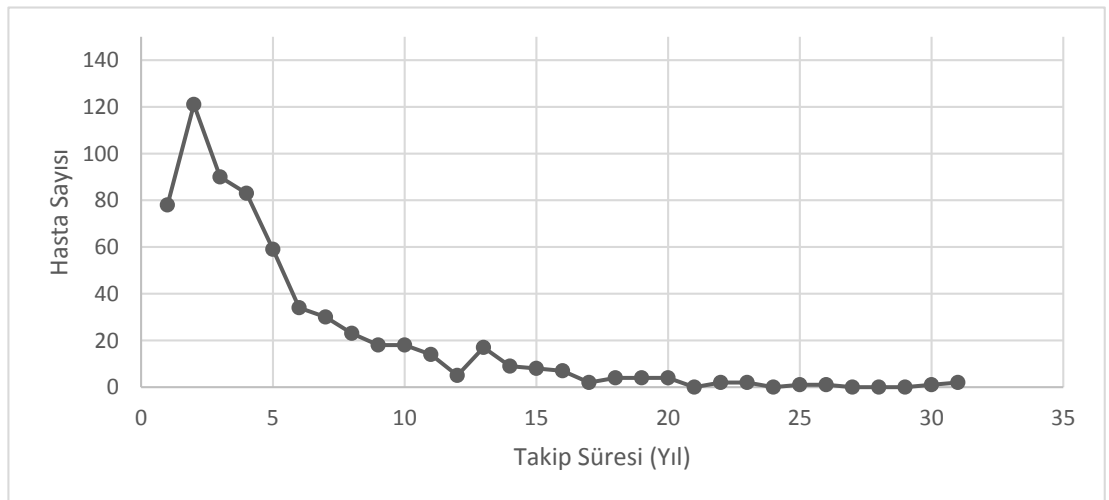
#### 4.4. Erken Dönem ve Geç Dönem Nükslerin Değerlendirilmesi

Nüks olduğu tespit edilen 637 hasta nüks görülme dönemlerine ilk 5 yılda nüks olanlar, 6-10 yılda nüks olanlar ve 10 yıldan sonra nüks olan hastalar olarak 3 farklı gruba ayrılarak ilk 5 yıldaki erken nükslerin ve 5 yıldan sonraki geç nükslerin 5 yıllık dönemler halinde değerlendirilmesi yapıldı. Nüks etme dönemlerine göre hasta dağılımları Tablo 4.8’de verilmiştir.

**Tablo 4.8. Nüks Dönemlerine Göre Hasta Dağılımları**

|                             | <i>Hasta Sayısı<br/>(n=637)</i> | <i>Yüzde<br/>(%)</i> |
|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>İlk 5 Yılda Nüks</b>     | 432                             | %67,8                |
| <b>6-10 Yılda Nüks</b>      | 123                             | %19,3                |
| <b>10 Yıldan Sonra Nüks</b> | 82                              | %12,9                |

Nüks eden gruptaki hastaların yaklaşık %68’inin ilk 5 yılda, yaklaşık %19’unun 6-10 yılda, yaklaşık %13’ünün ise 10 yıldan sonra nüks ettiği görüldü. Dönemler arasındaki hasta dağılım yüzdelere göre 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ) ve en yüksek nüks oranının ilk 5 yılda olduğu görüldü. Nüks yılları ve hasta sayılarına göre dağılım grafiği Şekil 4.1’de verilmiştir.



**Şekil 4.1. Nüks Yıllarına Göre Hasta Dağılımı**

Genel demografik özelliklere göre verisine ulaşılabilen hastaların nüks dönemlerine göre hasta dağılımları ayrıntılı olarak Tablo 4.9’da verilmiştir.

**Tablo 4.9. Nüks Dönemlerine Göre Demografik Özellikler**

|                            | <i>İlk 5 Yılda Nüks</i> | <i>6-10 Yılda Nüks</i> | <i>10 Yıldan Sonra Nüks</i> |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|
| <b>Tanı Yaşı</b>           | 45 (22-92)              | 46 (20-72)             | 45,5 (20-61)                |
| <b>Menapoz Durumu</b>      |                         |                        |                             |
| <i>Premenapozal</i>        | 269 (%62,4)             | 72 (%59,5)             | 45 (%54,9)                  |
| <i>Postmenapozal</i>       | 162 (%37,6)             | 49 (%40,5)             | 37 (%45,1)                  |
| <b>Doğum Varlığı</b>       |                         |                        |                             |
| <i>Doğum Yapmış</i>        | 373 (%88)               | 107 (%87,7)            | 64 (%85,3)                  |
| <i>Doğum Yapmamış</i>      | 51 (%12)                | 15 (12,3)              | 11 (%14,7)                  |
| <b>Çocuk Sayısı</b>        | 2 (1-8)                 | 2 (1-8)                | 2 (1-6)                     |
| <b>İlk Doğum Yaşı</b>      | 22 (14-40)              | 22 (15-39)             | 23 (16-39)                  |
| <b>Menarş Yaşı</b>         | 13 (9-18)               | 13 (11-18)             | 13 (10-17)                  |
| <b>Emzirme Durumu</b>      |                         |                        |                             |
| <i>Emzirme Var</i>         | 343 (%83,9)             | 97 (%82,9)             | 59 (%79,7)                  |
| <i>Emzirme Yok</i>         | 66 (%16,1)              | 20 (%17,1)             | 15 (%20,3)                  |
| <b>Emzirme Süresi (ay)</b> | 12 (0-66)               | 12 (0-60)              | 9 (0-48)                    |
| <b>Obezite Varlığı</b>     |                         |                        |                             |
| <i>Var</i>                 | 103 (%27,2)             | 34 (%31,5)             | 18 (%23,7)                  |
| <i>Yok</i>                 | 276 (%72,8)             | 74 (%68,5)             | 58 (%76,3)                  |

(Tanı Yaşı, Çocuk Sayısı, İlk Doğum Yaşı, Menarş Yaşı ve Emzirme Süresi normal dağılım göstermediğinden ortanca ve parantez içinde minimum-maksimum değerler olarak verilmiştir.)

Ortanca tanı yaşına göre ilk 5 yılda nüks, 6-10 yılda nüks ve 10 yıldan sonra nüks olan gruplarda sırasıyla 45, 46 ve 45,5 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0,21$ ).

İlk 5 yılda nüks, 6-10 yılda nüks ve 10 yıldan sonra nüks etme oranları karşılaştırıldığında; ortanca çocuk sayısı ( $p=0,18$ ), menarş yaşı ( $p=0,21$ ), ilk doğum yapma yaşı ( $p=0,76$ ) açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü.

Ortanca emzirme süreleri karşılaştırıldığında ilk 5 yılda nüks olan grupta 12 ay, 6-10 yılda nüks olan grupta 12 ay ve 10 yıldan sonra nüks olan grupta 9 ay olduğu görüldü. Gruplar arasındaki emzirme süreleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,02$ ). Post-hoc analizlerde 10 yıldan sonraki nükslerde emzirme süresinin daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Klinik veriler için ortanca hastalıksız sağkalım analizleri Tablo 4.10'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.10. Nüks Dönemlerine Göre Hastalıksız Sağkalım Analizleri-1**

|                        | <i>İlk 5 Yılda Nüks</i> | <i>p</i>    | <i>6-10 Yılda Nüks</i> | <i>P</i>    | <i>10 Yılda Sonra Nüks</i> | <i>p</i>     |
|------------------------|-------------------------|-------------|------------------------|-------------|----------------------------|--------------|
| <b>Menapoz Durumu</b>  |                         | <b>0,19</b> |                        | <b>0,98</b> |                            | <b>0,43</b>  |
| <i>Premenapozal</i>    | 38±1,6<br>(34-41)       |             | 111±5<br>(101-120)     |             | 157±4,4<br>(148-165)       |              |
| <i>Postmenapozal</i>   | 43±2,2<br>(38-47)       |             | 102±7,8<br>(86-117)    |             | 170±8,5<br>(153-186)       |              |
| <b>Doğum Varlığı</b>   |                         | <b>0,49</b> |                        | <b>0,6</b>  |                            | <b>0,18</b>  |
| <i>Doğum Yapmış</i>    | 39±1,6<br>(35-42)       |             | 103±6,1<br>(90-115)    |             | 160±8<br>(144-175)         |              |
| <i>Doğum Yapmamış</i>  | 42±6,3<br>(29-54)       |             | 104±5,9<br>(72-135)    |             | 197±2,4<br>(133-260)       |              |
| <b>Emzirme Durumu</b>  |                         | <b>0,61</b> |                        | <b>0,44</b> |                            | <b>0,049</b> |
| <i>Emzirme Var</i>     | 39±1,7<br>(35-42)       |             | 102±6,6<br>(89-114)    |             | 162±7,2<br>(147-176)       |              |
| <i>Emzirme Yok</i>     | 41±3,8<br>(33-48)       |             | 113±8,8<br>(95-130)    |             | 197±38<br>(122-271)        |              |
| <b>Obezite Varlığı</b> |                         | <b>0,93</b> |                        | <b>0,19</b> |                            | <b>0,23</b>  |
| <i>Var</i>             | 39±2,5<br>(33-44)       |             | 102±8,4<br>(85-118)    |             | 148±3,1<br>(141-154)       |              |
| <i>Yok</i>             | 41±1,9<br>(37-44)       |             | 113±6,5<br>(100-125)   |             | 168±8,8<br>(150-185)       |              |

(Ortanca hastalıksız sağkalım değerleri ± standart hata "ay" olarak verilmiştir. Parantez içindeki değerler "GA=güven aralığı"dır.)

Her 3 nüks dönemi için ayrı ayrı yapılan hastalıksız sağ kalım analizlerinde menopoz durumu, doğum varlığı, obezite olup olmasının nüks üzerine etkisi ile ilgili olarak istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Emzirme durumu ile ilgili olarak 10 yıldan sonra nüks eden grupta emzirme olmayanlarda ortanca hastalıksız sağkalım 197± 8 ay (GA: 147-176) iken emzirme olan grupta ortanca hastalıksız sağkalım

162±7,2 ay (GA: 122-271) olarak bulundu. Bu her iki grup arasında ortalama hastalıksız sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak sınırda bir anlamlılık mevcuttu (p=0,049). Nüks olan hasta grubunda içinde 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında; menapoz dönemlerine göre premenapozal hastalarda %72,3±2,3 iken postmenapozal hastalarda %70,4±2,9; obezite varlığında %67,7±3,8 iken obez olmayan grupta %74,4±2,2; emzirme olan grupta %71,1±2,1 iken emzirme olmayan grupta %72,9±4,5; doğum varlığına bakıldığında doğum olan grupta %70,1±2 iken doğum olmayan grupta %79±4,7 olduğu görüldü.

Nüks dönemlerine göre verisine ulaşılabilen hastaların tümörün patolojik belirteçlerine göre hasta dağılımları Tablo 4.11’de verilmiştir.

**Tablo 4.11. Nüks Dönemlerine Göre Patolojik Belirteçler**

|                                     | <i>İlk 5 Yılda Nüks</i> | <i>6-10 Yılda Nüks</i> | <i>10 Yıldan Sonra Nüks</i> |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|
| <b>ER/PR durumu</b>                 |                         |                        |                             |
| <i>ER ve/veya PR Pozitif</i>        | 315 (%73,9)             | 94 (%83,2)             | 48 (%84,2)                  |
| <i>ER ve PR Negatif</i>             | 111 (%26,1)             | 19 (%16,8)             | 9 (%15,8)                   |
| <b>HER2 pozitifliği</b>             |                         |                        |                             |
| <i>Pozitif</i>                      | 132 (%32)               | 24 (%23,8)             | 7 (%25,9)                   |
| <i>Negatif</i>                      | 280 (%68)               | 77 (%76,2)             | 20 (%74,1)                  |
| <b>Perinöral İnvazyon (PNI)</b>     |                         |                        |                             |
| <i>Var</i>                          | 47 (%11)                | 8 (%6,8)               | 2 (%2,9)                    |
| <i>Yok</i>                          | 380 (%89)               | 109 (%93,2)            | 67 (%97,1)                  |
| <b>Lenfovasküler İnvazyon (LVI)</b> |                         |                        |                             |
| <i>Var</i>                          | 174 (%40,7)             | 27 (%23,1)             | 5 (%7,2)                    |
| <i>Yok</i>                          | 253 (%59,3)             | 90 (%76,9)             | 64 (%92,8)                  |
| <b>Ekstrakapsüler Yayılım (ECE)</b> |                         |                        |                             |
| <i>Var</i>                          | 129 (%43,4)             | 19 (%26)               | 5 (%14,7)                   |
| <i>Yok</i>                          | 168 (%56,6)             | 54 (%74)               | 29 (%85,3)                  |
| <b>Grade</b>                        |                         |                        |                             |
| <i>1</i>                            | 26 (%6,6)               | 16 (%16,7)             | 3 (%9,7)                    |
| <i>2</i>                            | 161 (%40,8)             | 42 (%43,8)             | 19 (%61,3)                  |
| <i>3</i>                            | 208 (%52,7)             | 38 (%39,6)             | 9 (%29)                     |

(ER=Östrojen Reseptör, PR=Progesteron Reseptör, HER2=İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2)

Hastaların patolojik tümör belirteçleri açısından nüks dönemlerine göre hastalıksız sağkalım analizleri yapılmış ve nüks üzerine etkili olup olmadıkları değerlendirilmiştir. Tablo 4.12’de ortanca hastalıksız sağkalım analizleri ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.12. Nüks Dönemlerine Göre Hastalıksız Sağkalım Analizleri-2**

|                              | <i>İlk 5 Yılda Nüks</i> | <i>p</i>         | <i>6-10 Yılda Nüks</i> | <i>P</i>     | <i>10 Yıldan Sonra Nüks</i> | <i>p</i>    |
|------------------------------|-------------------------|------------------|------------------------|--------------|-----------------------------|-------------|
| <b>ER/PR durumu</b>          |                         | <b>&lt;0,001</b> |                        | <b>0,98</b>  |                             | <b>0,25</b> |
| <i>ER ve/veya PR Pozitif</i> | 42±1,7<br>(38-45)       |                  | 97±3,1<br>(90-103)     |              | 155±3,4<br>(148-161)        |             |
| <i>ER ve PR Negatif</i>      | 24±1,9<br>(20-27)       |                  | 102±14,5<br>(73-130)   |              | 171±29,8<br>(112-229)       |             |
| <b>HER2 pozitifliği</b>      |                         | <b>0,02</b>      |                        | <b>0,77</b>  |                             | <b>0,82</b> |
| <i>Pozitif</i>               | 29±3,5<br>(22-35)       |                  | 91±6,6<br>(77-104)     |              | 151±0,6<br>(149-152)        |             |
| <i>Negatif</i>               | 37±2<br>(32-41)         |                  | 93±3,9<br>(85-100)     |              | 159±3,3<br>(152-165)        |             |
| <b>PNI</b>                   |                         | <b>0,02</b>      |                        | <b>0,08</b>  |                             | <b>0,11</b> |
| <i>Var</i>                   | 35±2,8<br>(29-40)       |                  | 77±4,7<br>(67-86)      |              | 130<br>(*)                  |             |
| <i>Yok</i>                   | 39±1,5<br>(35-42)       |                  | 104±6,2<br>(91-116)    |              | 168±7,5<br>(153-182)        |             |
| <b>LVI</b>                   |                         | <b>&lt;0,001</b> |                        | <b>0,001</b> |                             | <b>0,3</b>  |
| <i>Var</i>                   | 25±1,7<br>(21-28)       |                  | 83±9,1<br>(64-101)     |              | 157±6,5<br>(144-169)        |             |
| <i>Yok</i>                   | 46±2,3<br>(41-50)       |                  | 111±5,5<br>(100-121)   |              | 166±8<br>(150-181)          |             |
| <b>ECE</b>                   |                         | <b>&lt;0,001</b> |                        | <b>0,08</b>  |                             | <b>0,63</b> |
| <i>Var</i>                   | 26±2,7<br>(20-31)       |                  | 85±9,7<br>(65-104)     |              | 157±6,5<br>(144-169)        |             |
| <i>Yok</i>                   | 42±2,8<br>(36-47)       |                  | 104±8<br>(88-119)      |              | 162±8<br>(146-177)          |             |
| <b>Grade</b>                 |                         | <b>&lt;0,001</b> |                        | <b>0,43</b>  |                             | <b>0,54</b> |
| <i>1</i>                     | 55±6,6<br>(41-68)       |                  | 95±2,1<br>(90-99)      |              | 182±9,7<br>(162-201)        |             |
| <i>2</i>                     | 41±2,2<br>(36-45)       |                  | 98±6,3<br>(85-110)     |              | 157±2,1<br>(152-161)        |             |
| <i>3</i>                     | 27±1,8<br>(23-30)       |                  | 90±6,1<br>(77-102)     |              | 155±5,9<br>(143-166)        |             |

(ER=Östrojen Reseptör, PR=Progesteron Reseptör, HER2=İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2, PNI=Perinöral İnvazyon, LVI=Lenfovasküler İnvazyon, ECE=Ekstrakapsüler Yayılım)  
(Ortanca hastalıksız sağkalım değerleri ± standart hata “ay” olarak verilmiştir. Parantez içindeki değerler “GA=güven aralığı”dır.)(\*Hesaplanamadı)

ER ve/veya PR pozitifliği açısından ilk 5 yıllık süreçteki nükslerde ER ve PR negatif tümörlerde hastalıksız sağkalımın daha kısa olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ) ancak 5 yıldan sonraki nükslerde bu etki izlenmedi. HER2 pozitif olan tümörlerde hastalıksız sağkalım ilk 5 yıllık nükslerde daha kısa iken ( $p=0,02$ ) 5 yıldan sonraki nükslerde bu etki görülmeydi. Nüks olan hasta grubu içinde ER/PR durumuna göre 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında ER ve/veya PR pozitif olan hastalarda  $73,4 \pm 2,1$  iken ER ve PR negatif olan grupta  $56,7 \pm 4,3$ ; HER2 durumuna göre ise HER2 pozitif hastalarda  $67,4 \pm 3,8$  iken HER2 negatif hastalarda  $66,5 \pm 2,5$  olduğu görüldü.

PNI varlığının ilk 5 yıllık süreçte olan nüks üzerinde etkili olduğu görüldü ( $p=0,02$ ) ancak 5 yıldan sonraki nükslerde PNI varlığının nüks üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü. LVI açısından ilk 5 yıllık nükslerde ve 6-10 yıl arasındaki nükslerde hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olduğu ( $p$  değeri sırasıyla  $< 0,001$  ve  $0,001$ ) ancak 10 yıldan sonraki nükslerde bu etkinin olmadığı görüldü ( $p=0,3$ ). Nüks olan hasta grubu içinde 5 yıllık sağkalım oranları PNI olan hastalarda  $61,8 \pm 6,6$  iken PNI olmayan grupta  $71,3 \pm 2$ ; LVI olan grupta  $53,2 \pm 3,6$  iken LVI olmayan grupta  $79 \pm 2,1$  olarak bulundu.

Ekstrakapsüler yayılım açısından ilk 5 yıllık nüks üzerinde anlamlı etkisi olduğu görülürken ( $p < 0,001$ ) 5 yıldan sonraki nükslerde bu etki izlenmedi. Tümör grade açısından ilk 5 yıllık süreçte tümör grade'inin nüks üzerine etkisi olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ) post-hoc analizlerde grade 3 tümörlerde hastalıksız sağkalımın daha kısa olduğu görüldü. 5 yıldan sonraki nükslerde grade'in istatistiksel anlamlı etkisi izlenmedi. Nüks olan hasta grubu içinde 5 yıllık sağkalım oranları ekstrakapsüler yayılım olan grupta  $56,5 \pm 4,1$  iken ekstrakapsüler yayılım olmayan grupta  $72 \pm 2,9$  olarak bulundu. Grade'e göre 5 yıllık sağkalım oranlarının ise grade 1-2-3 için sırasıyla  $90,7 \pm 4,4$ ;  $73,2 \pm 3$ ;  $56,6 \pm 3,2$  olduğu görüldü.

Moleküler alt tiplere göre her nüks dönemi için hastalıksız sağkalım sürelerine bakıldığında ilk 5 yıllık nükslerde moleküler alt tiplerin nüks üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ). Post-hoc analizlerde ER/PR(+) ve HER2(-) alt tipinde (ortanca hastalıksız sağkalım  $40 \pm 1,9$  ay) HER2 zengin (ortanca hastalıksız sağkalım  $20 \pm 2,7$  ay) ve bazal benzeri tip'e göre (ortanca hastalıksız sağkalım  $23 \pm 1,9$  ay) hastalıksız sağkalımın daha uzun olduğu görüldü. 5 yıldan sonraki nükslerde ise

bu etkinin olmadığı görüldü. (6-10 yılda nüks için  $p=0,95$  10 yıldan sonra nüks için  $p=0,44$ ). Nüks olan hasta grubu içinde moleküler alt tiplere göre 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında ER/PR(+) HER2(-) alt tipinde  $71,7\pm2,6$ , ER/PR pozitif HER2(+) alt tipinde  $68,2\pm4,6$ ; HER2 zengin tipte  $65,5\pm6,6$  ve bazal benzeri tipte ise  $44,9\pm6$  olarak bulundu.

Nüks dönemlerine göre verisine ulaşılabilen hastaların patolojik ve moleküler alt tipler için hasta dağılımları sırasıyla Tablo 4.13 ve Tablo 4.14'te ayrıntılı olarak verilmiştir. Patolojik alt tipler açısından her nüks dönemi için hastalıksız sağkalım üzerine olan etkilerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Nüks dönemlerine göre sırasıyla p değerleri 0,09; 0,51; 0,11). Nüks olan hasta grubu içinde patolojik alt tiplere göre 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında IDC olan hastalarda  $70,9\pm2$ ; İLC olan hastalarda  $83,8\pm7,4$ ; mikst olan hasta grubunda  $66,7\pm9,1$  ve diğer alt tiplerde ise  $64,3\pm9,1$  olduğu görüldü.

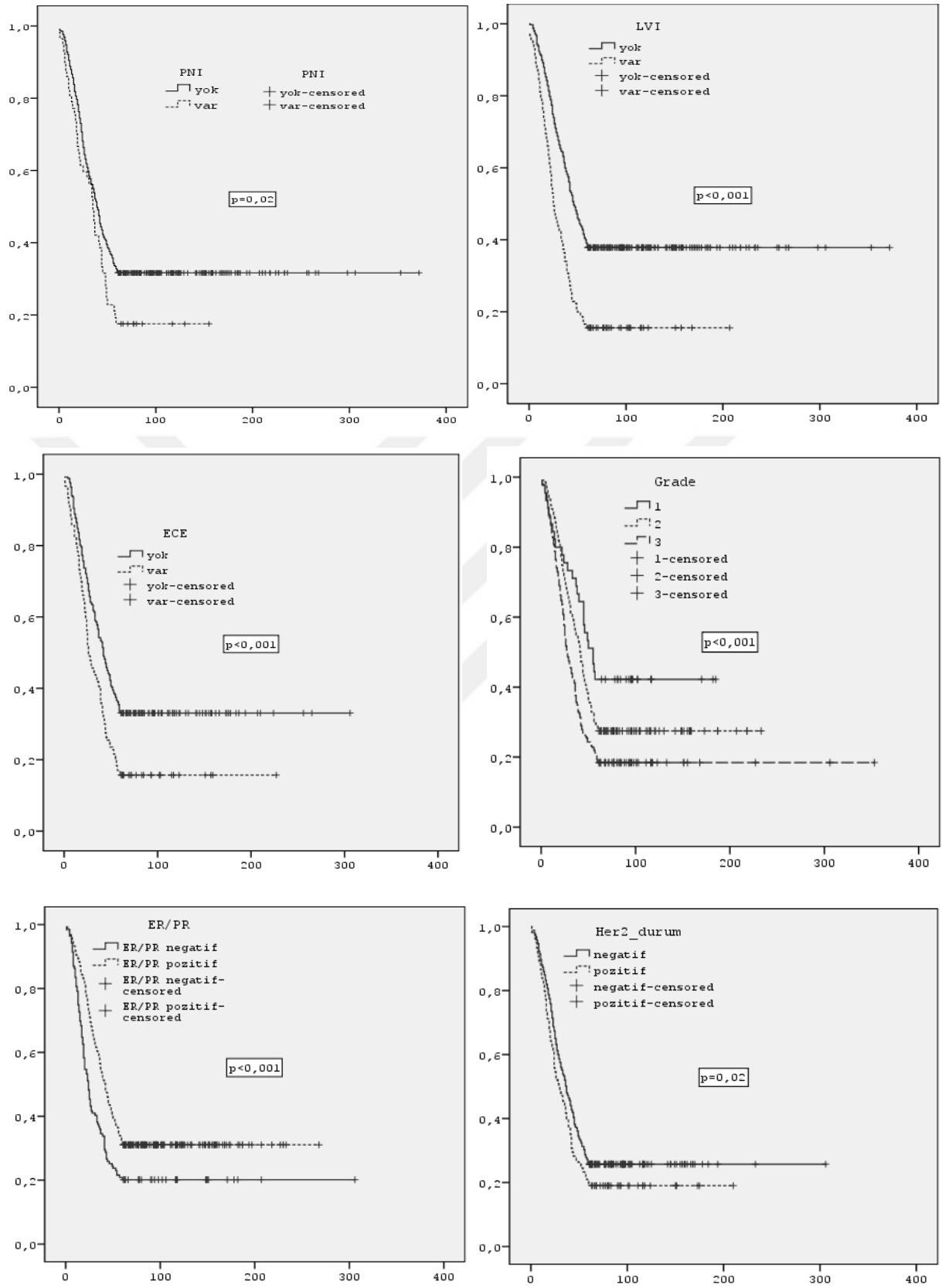
**Tablo 4.13. Nüks Dönemlerine Göre Patolojik Alt Tiplerin Dağılımı**

|                         | <i>İlk 5 Yılda Nüks</i> | <i>6-10 Yılda Nüks</i> | <i>10 Yıldan Sonra Nüks</i> |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|
| <b>İDK</b>              | 378 (%87,9)             | 99 (%82,5)             | 66 (%89,2)                  |
| <b>İLK</b>              | 12 (%2,8)               | 8 (%6,7)               | 6 (%8,1)                    |
| <b>Mikst</b>            | 19 (%4,4)               | 7 (%5,8)               | 1 (%1,4)                    |
| <b>Diğer Alt Tipler</b> | 21 (%4,9)               | 6 (%5)                 | 1 (%1,4)                    |

**Tablo 4.14. Nüks Dönemlerine Göre Moleküler Alt Tiplerin Dağılımı**

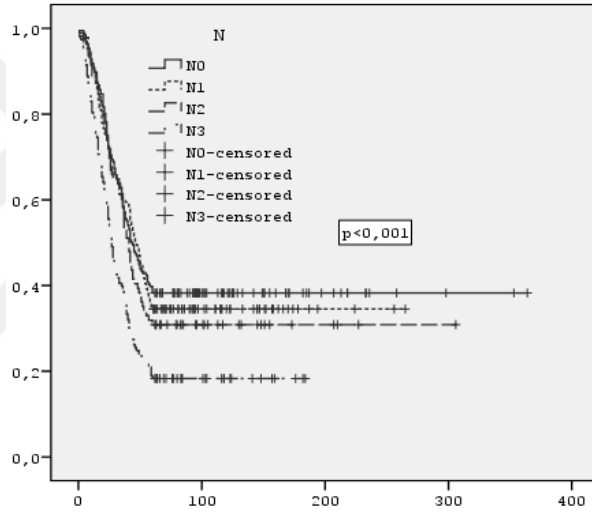
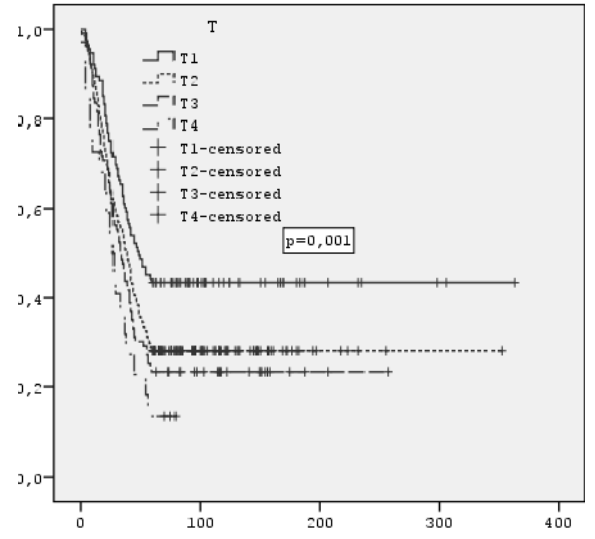
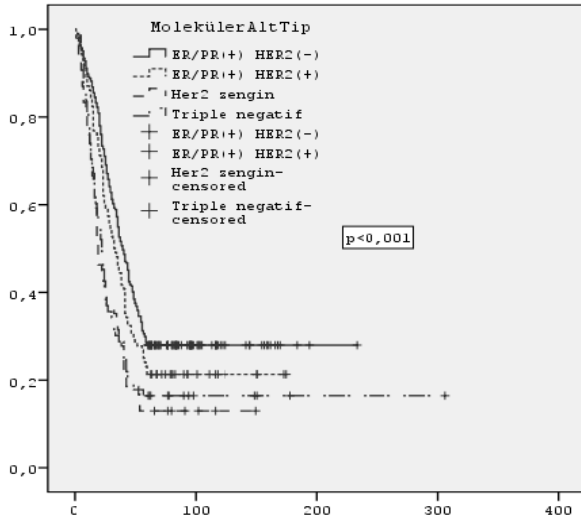
|                            | <i>İlk 5 Yılda Nüks</i> | <i>6-10 Yılda Nüks</i> | <i>10 Yıldan Sonra Nüks</i> |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|
| <b>ER/PR(+) ve HER2(-)</b> | 219 (%53,2)             | 69 (%68,3)             | 16 (%61,5)                  |
| <b>ER/PR(+) ve HER2(+)</b> | 85 (%20,6)              | 18 (%17,8)             | 5 (%19,2)                   |
| <b>HER2 Zengin Tip</b>     | 47 (%11,4)              | 6 (%5,9)               | 1 (%3,8)                    |
| <b>Bazal Benzeri Tip</b>   | 61 (%14,8)              | 8 (%7,9)               | 4 (%15,4)                   |

İlk 5 yıldaki nüksler üzerine etkili olduğu gösterilen faktörler için hastalıksız sağkalım grafikleri Şekil 4.2'de, 6-10 yıl arası nükslerde etkili olduğu gösterilen faktörler için hastalıksız sağkalım grafikleri Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

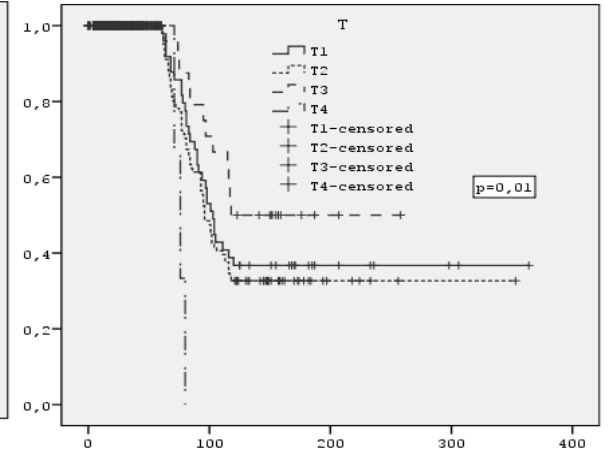
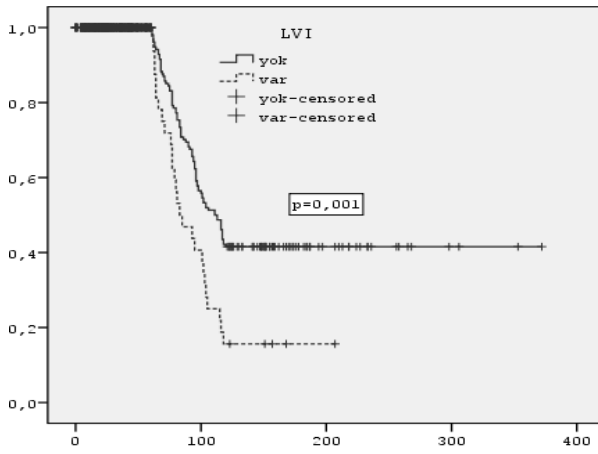


\*Takip süreleri ay olarak verilmiştir.

**Şekil 4.2. İlk 5 Yıldaki Nükslerde Hastalıksız Sağkalım**



Şekil 4.2. (Devam) İlk 5 Yıldaki Nükslerde Hastalıksız Sağkalım



\*Takip süreleri ay olarak verilmiştir.

Şekil 4.3. 6-10 Yıldaki Nükslerde Hastalıksız Sağkalım

Klinik verilere göre verisine ulaşılabilen hastaların her nüks dönemi için hasta dağılım oranları Tablo 4.15’de verilmiştir.

**Tablo 4.15. Nüks Dönemlerine Göre Genel Klinik Veriler**

|                           | <i>İlk 5 Yılda<br/>Nüks</i> | <i>6-10 Yılda<br/>Nüks</i> | <i>10 Yılda<br/>Sonra Nüks</i> |
|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| <b>T Evre</b>             |                             |                            |                                |
| <i>T1</i>                 | 64 (%15,2)                  | 31 (%27,2)                 | 18 (%28,6)                     |
| <i>T2</i>                 | 259 (%61,5)                 | 68 (%59,6)                 | 33 (%52,4)                     |
| <i>T3</i>                 | 79 (%18,8)                  | 12 (%10,5)                 | 12 (%19)                       |
| <i>T4</i>                 | 19 (%4,5)                   | 3 (%2,6)                   | 0 (%0)                         |
| <b>N Evre</b>             |                             |                            |                                |
| <i>N0</i>                 | 121 (%28,7)                 | 42 (%36,2)                 | 33 (%44,6)                     |
| <i>N1</i>                 | 110 (%26,1)                 | 37 (%31,9)                 | 21 (%28,4)                     |
| <i>N2</i>                 | 65 (%15,4)                  | 18 (%15,5)                 | 11 (%14,9)                     |
| <i>N3</i>                 | 125 (%29,7)                 | 19 (%16,4)                 | 9 (%12,2)                      |
| <b>Adjuvan Kemoterapi</b> |                             |                            |                                |
| <i>Var</i>                | 387 (%91,3)                 | 106 (%90,6)                | 58 (%75,3)                     |
| <i>Yok</i>                | 37 (%8,7)                   | 11 (%9,4)                  | 19 (%24,7)                     |
| <b>Hormonal Tedavi</b>    |                             |                            |                                |
| <i>Var</i>                | 295 (%68,8)                 | 95 (%77,2)                 | 50 (%61)                       |
| <i>Yok</i>                | 134 (%31,2)                 | 28 (%22,8)                 | 32 (%39)                       |
| <b>Radyoterapi</b>        |                             |                            |                                |
| <i>Var</i>                | 336 (%77,8)                 | 83 (%67,5)                 | 49 (%60,5)                     |
| <i>Yok</i>                | 96 (%22,2)                  | 40 (%32,5)                 | 32 (%39,5)                     |
| <b>Cerrahi Tipi</b>       |                             |                            |                                |
| <i>Meme Koruyucu</i>      | 104 (%24,1)                 | 27 (%22)                   | 11 (%13,4)                     |
| <i>Mastektomi</i>         | 328 (%75,9)                 | 96 (%78)                   | 71 (%86,6)                     |

(Metastatik hastalar araştırmaya dahil edilmediğinden tüm hastalar M0 olarak alınmıştır.)

T evresine göre nüks dönemlerine göre hastalıksız sağkalım oranları değerlendirildiğinde T evresinin ilk 5 yıldaki ( $p=0,001$ ) ve 6-10 yıldaki nüksler ( $p=0,01$ ) üzerinde etkisi olduğu görüldü. 10 yıldan sonra nüks eden T4 tümör olmadığından T1-T2-T3 tümörler değerlendirildiğinde T evresinin 10 yıldan sonraki nüksler üzerinde etkisinin olmadığı görüldü ( $p=0,13$ ). Post-hoc analizlerde ilk 5 yıllık nükslerde T1 tümörlerde hastalıksız sağkalımın (ortanca hastalıksız sağkalım  $49\pm7,3$

ay) diğer evrelere (ortanca hastalıksız sağkalım T2-T3-T4 için sırasıyla 39±1,8; 33±2,9; 27±4,1 ay) daha üstün olduğu görülürken 6-10 yıldaki nükslerde T4 tümörün (ortanca hastalıksız sağkalım 76±4 ay) T1 (ortanca hastalıksız sağkalım 103±4 ay) ve T3 tümöre (ortanca hastalıksız sağkalım 118 ay) göre hastalıksız sağkalım süresinin daha kısa olduğu görüldü. Nüks olan grupta 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında T 1-2-3-4 evresine göre sırayla %85,1±3,4; %68,7±2,5; %61±4,9; %59,1±10 olduğu görüldü.

N evresine göre nüks dönemleri için hastalıksız sağkalım oranları değerlendirildiğinde ilk 5 yıllık nükslerde N evresinin ortanca hastalıksız sağkalım üzerine etkili olduğu görüldü (p <0,001). 5 yıldan sonraki nükslerde bu etki görülmedi (6-10 yılda nüksler için p=0,58; 10 yıldan sonraki nüksler için p=0,2). Post-hoc analizlerde ilk 5 yıllık nükslerde N3 hastaların ortanca hastalıksız sağkalım süresi (27±1,8 ay); N0 (43±3,5 ay), N1(46±3,4 ay), N2 (41±2,2 ay) tümörlere göre daha kısa olarak bulundu. Nüks olan grupta 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında N 0-1-2-3 evresine göre sırayla %80,5±2,9; %77±3,3; %67,9±4,8; %55,8±4,1 olduğu görüldü.

Nüks dönemlerine göre verisine ulaşılabilen hastaların adjuvan kemoterapi protokolleri ve hormonal tedavi alt gruplarına göre hasta dağılımları sırasıyla Tablo 4.16 ve Tablo 4.17’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.16. Nüks Dönemlerine Göre Adjuvan Kemoterapi Protokolleri**

|                                                 | <i>İlk 5 Yılda Nüks</i> | <i>6-10 Yılda Nüks</i> | <i>10 Yılda Sonra Nüks</i> |
|-------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|
| <i>Antrasiklin Bazlı Rejim</i>                  | 120 (%31)               | 53 (%50)               | 30 (%51,7)                 |
| <i>Antrasiklin + Taksan Grubu</i>               | 162 (%41,9)             | 37 (%34,9)             | 7 (%12,1)                  |
| <i>CMF</i>                                      | 25 (%6,5)               | 10 (%9,4)              | 20 (%34,5)                 |
| <i>Antrasiklin Bazlı Rejim + Trastuzumab</i>    | 10 (%2,6)               | 0 (%0)                 | 0 (%0)                     |
| <i>Antrasiklin + Taksan Grubu + Trastuzumab</i> | 56 (%14,5)              | 5 (%4,7)               | 0 (%0)                     |
| <i>Diğer Protokoller*</i>                       | 14 (%3,6)               | 1 (%0,9)               | 1 (%1,7)                   |

(\*Diğer Protokoller başlıklı alt grupta meme kanseri tedavisinde genelde ilk basamakta yer almayan “TC, tek başına taksan grubu ajan, melfalan, TCH, tek başına trastuzumab, taksan + trastuzumab, CMF + trastuzumab” gibi protokoller yer almaktadır.)  
(CMF= siklofosamid-metotreksat-fluorourasil)

Ortanca hormonal tedavi alma süresi ilk 5 yılda nüks olan grupta 4 yıl iken 6-10 yılda nüks olan grupta 5 yıl 10 yıldan sonra nüks olan grupta 5 yıl olarak bulundu.

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Post-hoc analizlerde ilk 5 yılda nüks olan gruptaki ortalama hormonal tedavi süresinin kısa olmasının bu farka neden olduğu görüldü.

**Tablo 4.17. Nüks Dönemlerine Göre Hormonal Tedavi Alt Grupları**

|                                     | <i>İlk 5 Yılda<br/>Nüks</i> | <i>6-10 Yılda<br/>Nüks</i> | <i>10 Yılda<br/>Sonra Nüks</i> |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| <b>Hormonal Tedavi Tip</b>          |                             |                            |                                |
| <i>Tamoksifen</i>                   | 130 (%44,1)                 | 34 (%35,8)                 | 36 (%72)                       |
| <i>Aromataz İnhibitörü (AI)</i>     | 81 (%27,5)                  | 24 (%25,3)                 | 1 (%2)                         |
| <i>Tamoksifen sonrası AI</i>        | 25 (%8,5)                   | 25 (%26,3)                 | 11 (%22)                       |
| <i>Tamoksifen + LHRH</i>            | 56 (%19)                    | 10 (%10,5)                 | 1 (%2)                         |
| <i>Tamoksifen + AI + LHRH</i>       | 1 (%0,3)                    | 2 (%2,1)                   | 1 (%2)                         |
| <i>AI + LHRH</i>                    | 2 (%0,7)                    | 0 (%0)                     | 0 (%0)                         |
| <b>Hormonal Tedavi Süresi (yıl)</b> | 4                           | 5                          | 5                              |

(Hormonal tedavi süresi normal dağılım göstermediğinden ortalama süre olarak verilmiştir.)

(LHRH=Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon Analogları)

İlk 5 yılda nüksler %32 oranla kemik metastazı ile görülürken; 6-10 yıldaki nüksler de %26,8 oran ile yine en sık kemik metastazı ile görülmektedir. 10 yıldan sonraki nüksler ise %29,3 oran ile en sık diğer memede görülmektedir. Toplam oranlara bakıldığında en sık nüks %29,1 oranında kemik metastazı ile ortaya çıkmaktadır. Nüks dönemlerine göre verisine ulaşılabilen hastaların nüks olan bölge lokalizasyonları Tablo 4.18’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Yapılan cerrahi tipinin nüks dönemleri üzerindeki etkisi karşılaştırıldığında meme koruyucu cerrahi ve mastektomi arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (nüks dönemlerine göre cerrahi tipinin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkileri için p değerleri sırası ile 0,07; 0,14; 0,41). Nüks olan grupta 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında meme koruyucu cerrahi olan grupta %70,2±4 iken mastektomi olan grupta %71,9±2,1 olarak bulundu.

**Tablo 4.18. Nüks Lokalizasyonları**

|                       | <i>İlk 5 Yılda Nüks</i> | <i>6-10 Yılda Nüks</i> | <i>10 Yılda<br/>Sonra Nüks</i> | <i>Toplam</i> |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------|
| <b>Lokorejyonel</b>   | 66 (%15,3)              | 24 (%19,5)             | 13 (%15,9)                     | 103 (%16,2)   |
| <b>SSS</b>            | 31 (%7,2)               | 4 (%3,3)               | 1 (%1,2)                       | 36 (%5,7)     |
| <b>Yumuşak Doku</b>   | 12 (%2,8)               | 5 (%4,1)               | 4 (%4,9)                       | 21 (%3,3)     |
| <b>Uzak Organ</b>     | 98 (%22,7)              | 17 (%13,8)             | 9 (%11)                        | 124 (%19,5)   |
| <b>Kemik</b>          | 138 (%32)               | 33 (%26,8)             | 14 (%17,1)                     | 185 (%29,1)   |
| <b>Diğer Meme</b>     | 22 (%5,1)               | 19 (%15,4)             | 24 (%29,3)                     | 65 (%10,2)    |
| <b>Plevra/Periton</b> | 10 (%2,3)               | 4 (%3,3)               | 4 (%4,9)                       | 18 (%2,8)     |
| <b>Multipl</b>        | 54 (%12,5)              | 17 (%13,8)             | 13 (%15,9)                     | 84 (%13,2)    |

(SSS=Santral Sinir Sistemi)

Son olarak nüks dönemleri üzerinde etkili değişkenler için çok değişkenli analizler yapıldı. İlk 5 yılda meydana gelen nüksler üzerinde etkisi olduğu Log-Rank Testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan ER/PR pozitifliği, HER2 durumu, PNI-LVI-ekstrakapsüler yayılım varlığı, grade, T ve N evresi değişkenleri Cox Regresyon Analizi ile oluşturulan modelde değerlendirildi. LVI varlığında ilk 5 yılda nüks riskinin 1,51 kat (%95 GA: 1,17-1,96 p=0,01); ER/PR negatif olduğunda riskin 2,05 kat arttığı (%95 GA:1,56-2,69 p <0,001) görüldü. N evresinin ilk 5 yıllık nüks üzerine etkili olduğu görüldü (p=0,047) ancak N evresine göre N3 tümörlerin N1 tümörlere göre etkisinin istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olduğu (p=0,09) ve N3 tümörlerde ilk 5 yıllık nüksün N1 tümörlere göre istatistiksel anlamlılık sınırında 1,2 kat arttığı (%95 GA: 0,95-1,7) belirlendi. 6-10 yılda meydana gelen nükslerde etkisi Log-Rank Testi ile belirlenen LVI ve T evresinin Cox-Regresyon analizi ile çok değişkenli analizine göre sadece LVI varlığının 6-10 yılda meydana gelen nükslerde etkili olduğu ve riski 1,79 kat arttırdığı (%95 GA: 1,47-2,2 p<0,001) görüldü.

## 5. TARTIŞMA

Araştırma ülkemizin en büyük onkoloji merkezlerinden biri olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılmış olup merkezimizin 2016 yılı ve öncesine ait meme kanseri hastaları taranmıştır. 4965 hasta taranmış, bunlardan nüks olan 637 hasta ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan 217 hasta (toplam 854 hasta) araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmamız merkezimize ait nüks meme kanseri olguları için en geniş çaplı verileri içeren çalışmalardan biridir. Daha önce erken ve geç nükslerin karşılaştırıldığı benzer araştırmalara göre araştırmamızdaki hasta sayısının fazla olduğu görülmektedir [7, 98]. Bu araştırmalardan birinde 300 [7], diğerinde 372 [98] nüks hasta varken bizim araştırmamızda 637 nüks hasta mevcuttu. Özellikle 10 yıldan sonra görülen nükslerin oldukça azalması nedeniyle, yapılan araştırmalarda 10 yıldan sonraki nükslerde hasta sayısı oldukça az olmaktadır. 10 yıldan sonraki nükslerin klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada 10 yıldan sonra nüks görülen hasta sayısı 12 olarak alınmışken araştırmamızda 10 yıldan sonra nüks görülen gruptaki hasta sayısı 82 olarak bulunmuştur [99].

Araştırmaya dahil edilen hasta grubunda ortalama takip süresi 105 ay ve ortalama tanı yaşı 45 yaş olarak bulunmuştur. Ortalama takip süresi araştırmamızda yaklaşık 9 yıl iken yine benzer araştırmalarda yaklaşık 9-10 yıl civarındaydı [22, 100]. İlk 5 yıllık, 6-10 yıl ve 10 yıldan sonraki nükslerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ortalama takip süresinin yaklaşık 9 yıl civarında olması yeterli bir süre olarak görünmektedir. Ortalama tanı yaşı araştırmamızdakine benzer olarak diğer araştırmalarda da 45-55 yaş aralığında değişmektedir [99, 100].

Araştırmamızda sadece erken ve geç nüksler karşılaştırılmamış ek olarak nüks olan vakaların en az 10 yıldan beri remisyonda olan vakalarla da karşılaştırılması yapılmıştır. Böylece nüks üzerine etkili faktörlerin remisyondaki hastalarla karşılaştırılması da yapılmıştır. Meme kanserinde tam bir kürden söz etmek mümkün olmamakla birlikte 10 yıldan sonra bile nüks eden vakalar görülmektedir [99, 101]. Ancak bu vakalar oldukça azdır. Kür olan ve nüks olan hasta karşılaştırması gibi 2 gruba ayırmak mümkün olmadığından araştırmamızda en az 10 yıldan beri remisyonda izlenen vakaların nüks grupla karşılaştırılmasındaki temel neden budur.

Araştırmamızda en az 10 yıldan beri remisyonda olan hastalar ile nüks olan gruptaki hastaların karşılaştırılmasında obezite varlığı, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ektrakapsüler yayılım, grade, T ve N evresinin nüks üzerinde anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Bu değişkenlerde hem nüks olan hasta grupları ile en az 10 yıldan beri remisyonadaki hasta grupları arasındaki oranlarda hem de hastalıksız sağkalım verileri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

Nüks dönemlerine göre yapılan değerlendirmede ilk 5 yıldaki nükslerde hastalıksız sağkalım üzerine ER/PR pozitifliği, HER2 durumu, PNI-LVI-ektrakapsüler yayılım varlığı, grade, moleküler alt tip, T ve N evresinin etkisi görüldü. 6-10 yılda meydana gelen nükslerde LVI ve T evresinin hastalıksız sağkalıma etkisi görüldü. 10 yıldan sonraki nükslerde ise sadece emzirme durumunun sınırda istatistiksel anlamlı etkisi görülmüştür.

Obezite özellikle postmenapozal hastalarda muhtemel artmış östrojen maruziyetine sebep olduğu için risk faktörü olarak kabul edilmektedir [38]. Obezite olan hasta grubunda hem nüks oranlarının fazla olduğu hem de hastalıksız sağkalımın daha kısa olduğu da daha önce birçok çalışma ile kanıtlanmıştır [102-104]. Araştırmamızda da benzer olarak obezite olan grupta olan hastalarda nüks oranlarının daha fazla olduğu ve ortanca hastalıksız sağkalımın obezite olan grupta daha kısa olduğu (obezite olan hastalarda ortanca hastalıksız sağkalım  $49 \pm 6,2$  ay; iken obezite olmayan grupta sırasıyla  $68 \pm 6,9$  ay) görülmüştür. Ancak literatürde obezite varlığının geç nüksler üzerine etkili olduğunu gösteren araştırmalar [105] olsa da araştırmamızda erken ve geç dönem nüksler ayrı ayrı karşılaştırıldığında ilk 5 yılda, 6-10 yılda ve 10 yıldan sonraki nükslerde hastalıksız sağkalıma obezite varlığının etkisi olmadığı görülmüştür.

Patolojik belirteçlerden lenfovasküler invazyon varlığında hastalarda hem nüks riski artmakta hem de hastalıksız sağkalım azaltmaktadır [106, 107]. Araştırmamızda da benzer olarak lenfovasküler invazyon olan hastalarda nüks oranları yüksek bulunmuş ve hastalıksız sağkalım lenfovasküler invazyon olmayan hastalara göre daha kısa (lenfovasküler invazyon olan hastalarda ortanca hastalıksız sağkalım  $31 \pm 4$  ay iken lenfovasküler invazyon olmayan grupta  $80 \pm 6,9$  ay) bulunmuştur. Literatürde nüks dönemlerine göre LVI varlığının hastalıksız sağkalım ve nüks üzerine etkisi ile ilgili

farklı veriler mevcuttur. Erken ve geç nüksleri karşılaştıran bir araştırmada LVI olan hastaların ilk 5 yıllık süreçte nüks ettiği gösterilmiştir [7]. Ancak başka bir araştırmada da LVI olan hastalarda 10 yıldan önceki ve sonraki nüks oranları arasında fark izlenmemiştir [99]. Erken evre meme kanserli hastalarda geç nüksleri değerlendiren bir çalışmada da 10 yıldan sonra olan nükslerde LVI varlığı olan hasta grubunda hastalıksız sağkalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir [6]. Araştırmamızda LVI varlığının nüks olan hastalarda ilk 5 yılda ve 6-10 yılda nüks olan alt gruplarda hastalıksız sağkalım üzerine olan etkisi görülmüştür. LVI olan gruplarda hem ilk 5 yılda (LVI olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım  $25 \pm 1,7$  ay iken LVI olmayan grupta  $46 \pm 2,3$  ay) hem de 6-10 yılda olan nükslerde (LVI olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım  $83 \pm 9,1$  ay iken LVI olmayan grupta  $111 \pm 5,5$  ay) hastalıksız sağkalım LVI olmayan gruba göre daha kısa olarak bulunmuştur ancak 10 yıldan sonraki nükslerde bu etki izlenmemiştir.

Perinöral invazyon varlığı meme kanserli olgularda çok sık rastlanmadığından literatürde nüks ve sağkalım oranları ile ilgili veri sınırlıdır. Ancak perinöral invazyon varlığında hastalıksız sağkalım oranlarının azaldığını gösteren araştırmalar mevcuttur [108]. Buna karşılık perinöral invazyon varlığının hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur [109]. Araştırmamızda perinöral invazyon varlığında nüks oranlarının daha fazla olduğu ve ortalama hastalıksız sağkalım süresinin daha kısa olduğu (PNI olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım  $37 \pm 4$  ay iken PNI olmayan grupta  $59 \pm 4,1$  ay) gösterilmiştir. Nüks dönemlerine göre bakıldığında ise ilk 5 yıllık nükslerde hastalıksız sağkalıma PNI varlığının etkisi görülürken (PNI olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım  $35 \pm 2,8$  ay iken PNI olmayan grupta  $39 \pm 1,5$  ay), 5 yıldan sonraki nükslerde bu etki görülememiştir.

Lenf nodu pozitif hastalarda ekstrakapsüler yayılım varlığı da nüks için önemli belirteçlerden biridir. Ekstrakapsüler yayılım olan hastalarda hastalıksız sağkalım daha kısa olmaktadır [110]. Ancak ekstrakapsüler yayılımın hem hastalıksız sağkalım hem de nüks üzerine etkili olmadığını gösteren yayın da mevcuttur [111]. Literatürde farklı bilgiler mevcutken araştırmamızda lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım olmasının nüks oranlarında artış ve hastalıksız sağkalım süresinde kısalmaya (ekstrakapsüler yayılım olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım  $29 \pm 4,5$  ay iken ekstrakapsüler yayılım olmayan grupta  $57 \pm 4,5$  ay) neden olduğu gösterilmiştir. Erken ve geç dönem

nüksler üzerine ektrakapsüler yayılımın etkisini gösteren literatür verisi oldukça kısıtlıdır. Araştırmamızda ektrakapsüler yayılımın ilk 5 yılda nüks olan hastalarda hastalıksız sağkalım üzerinde etkisi görülürken (ektrakapsüler yayılım olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım  $26\pm2,7$  ay iken ektrakapsüler yayılım olmayan grupta  $42\pm2,8$  ay), 5 yıldan sonraki nükslerde etki görülmemiştir.

Patolojik grade meme kanserinde prognoz üzerine etkili bir faktördür ve grade arttıkça tümörün prognozunun kötüleştiği bilinmektedir [112, 113]. Araştırmamızda da grade arttıkça nüks oranlarının arttığı ve hastalıksız sağkalım süresinin kısaldığı görülmüştür (Grade 1-2-3 için sırasıyla  $96\pm15$  ay;  $56\pm4$  ay;  $35\pm2,3$  ay). Nüks dönemleri için ayrı ayrı bakıldığında ise grade'in 5 yıldan sonraki nüksler üzerinde etkili olduğunu gösteren araştırmalar mevcutken [7] buna karşın ilk 5 yıldaki nüksler üzerinde grade'in etkili olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur [98, 114]. Araştırmamızda nüks dönemleri ayrı ayrı ele alındığında grade'in ilk 5 yılda meydana gelen nüksler üzerinde etkili olduğu (Grade 1-2-3 için sırasıyla  $55\pm6,6$  ay;  $41\pm2,2$  ay;  $27\pm1,8$  ay) görülmüştür. İlk 5 yıldan sonraki nükslerde hastalıksız sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur. Erken ve geç nüksleri karşılaştıran bir araştırmada da ER(+) hastalarda grade'in erken nüksler ile ilişkili olduğuna dair veri mevcuttur [115].

Tümör boyutu arttıkça sağkalım oranları azalmaktadır [116]. Tümör boyutunun nüks dönemine göre etkisini kıyaslayan araştırmalarda büyük tümör boyutunun erken nükslere neden olduğunu gösterilmiştir [7, 100, 116]. 5-10 yıl arasında da nükslerde tümör boyutunun etkisi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [22]. Bazı araştırmalarda geç dönem nükslerde özellikle 10 yıldan sonra tümör boyutu ve T evresinin hastalıksız sağkalım üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir [5, 6]. Araştırmamızda T evresine göre T1 olan hastalarda nüks oranlarının daha az olduğu ve bu hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresinin daha fazla (T1-2-3-4 için sırasıyla  $98\pm14$  ay;  $50\pm3,3$  ay;  $42\pm3,6$  ay;  $28\pm3,1$  ay) olduğu gösterilmiştir. Nüks evresine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde hem ilk 5 yılda meydana gelen nükslerde hem de 6-10 yılda meydana gelen nükslerde T evresinin hastalıksız sağkalım üzerine etkisinin devam ettiği görülmüştür. İlk 5 yılda meydana gelen nükslerde T1 tümörlerde hastalıksız ortalama hastalıksız sağkalım süresi daha fazla (T1-2-3-4 için sırasıyla  $49\pm7,3$  ay;  $39\pm1,8$  ay;  $33\pm2,9$  ay;  $27\pm4,1$  ay) iken 6-10 yılda meydana gelen nükslerde

T4 tümörlerin T1 ve T3 tümörlere göre ortalama hastalıksız sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu (T1-2-3-4 için sırasıyla  $103\pm4$  ay;  $96\pm3$  ay; 118 ay;  $76\pm4$  ay) bulunmuştur. 10 yıldan sonraki nükslerde T evresinin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi izlenmemiştir. Bu dönemde meydana gelen nükslerde T4 tümör olmadığı görülmüştür. Bu da ileri T evresine sahip tümörlerin daha çok erken dönemlerde nüks etmesi ile doğru orantılıdır.

Meme kanserinde en önemli prognostik belirteçlerden biri de lokal ve aksiller lenf nodu tutulumuna göre belirlenen N evresidir. N evresine göre evre ilerledikçe prognoz kötüleşmektedir [58]. Nüks dönemine göre bakıldığında lenf nodu tutulumu olan hastalarda erken dönemde nüks daha sık görülmektedir [7, 117]. Ancak lenf nodu pozitifliğinin 10 yıldan sonraki geç dönem nüksler üzerinde de etkili olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur [5, 117]. Bazı araştırmalarda ise 10 yıldan sonraki hastalıksız sağkalım üzerinde lenf nodu tutulumunun etkisi görülmemiştir [6]. Araştırmamızda N3 tümörlerin nüks oranlarının fazla ve ortalama hastalıksız sağkalım süresinin daha kısa olduğu (N0-1-2-3 için sırasıyla  $104\pm15,7$  ay;  $58\pm4,8$  ay;  $51\pm8$  ay;  $28\pm2,5$  ay) görülmüştür. Özellikle ilk 5 yıldaki nükslerde N3 tümörlerin ortalama hastalıksız sağkalımlarının daha kısa olduğu (N0-1-2-3 için sırasıyla  $43\pm3,5$  ay;  $46\pm3,4$  ay;  $41\pm2,2$  ay;  $27\pm1,8$  ay) bulunmuştur. Ancak 5 yıldan sonraki nükslerde nodal tutulum evresinin nüks ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi görülmemiştir.

ER ve/veya PR pozitifliği önemli prognostik belirteçlerin başında gelmektedir. Sadece prognostik değil aynı zamanda prediktif değerleri de vardır [59]. ER pozitifliğinin özellikle erken dönemlerde prognoz üzerine olumlu etkisi olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir [118]. ER negatif olan tümörlerde erken dönemlerde nüks riski fazla iken ilerleyen dönemlerde bu etkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir [119]. Ancak geç dönem prognoz üzerine ER pozitif veya negatif olma durumunun etkisi ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Hatta 5 yıldan sonraki süreçlerde ER pozitifliği olan hastalarda prognozun olumsuz yönde etkilendiğini gösteren yayınlar da mevcuttur [4]. Araştırmamızda ER ve PR durumunun nüks ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan grupla olan karşılaştırmasında hasta oranları arasında anlamlı fark izlenmedi. Ancak nüks dönemlerine göre ayrı ayrı incelendiğinde ilk 5 yılda meydana gelen nükslerde hastalıksız sağkalım üzerine ER ve PR durumunun etkisi olduğu görülmüştür. ER/PR negatif olan grupta ortalama hastalıksız sağkalım süresi daha kısa (ER ve/veya PR

pozitif olan grupta ortalama hastalıksız sağkalım süresi  $42\pm1,7$  ay, ER ve/veya PR negatif olan grupta  $24\pm1,9$  ay) bulunmuştur. ER ve PR durumunun nüks olan grupla en az 10 yıldan beri remisyonda olan grup arasındaki farkına bakıldığında hasta oranları bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık olmamasının nedeni 5 yıldan sonra hem 6-10 yılda hem de 10 yıldan sonra meydana gelen geç dönem nükslerde ER ve PR durumunun etkisinin gözlenmemesi olabilir.

Prognostik ve prediktif belirteçlerden bir diğeri HER2 durumudur. HER2 pozitifliğinde özellikle lenf nodu tutulumu olan hastaların prognozlarının daha kötü olduğu bilinmekle beraber lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda da prognoza olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir [59, 60]. Erken ve geç dönem nükslerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ER/PR pozitif ve HER2 negatif hastaların 5 yıldan sonra nüks risklerinin fazla olduğu gösterilmiştir [7]. Tam tersi durum hormon reseptör negatif HER2 pozitif tümörlerde de geçerlidir. Bu hasta grubunda erken dönemde nükslerin daha fazla olduğu gösterilmiştir [120]. Araştırmamızda HER2 pozitif hastaların ilk 5 yılda nüks olan grupta ortalama hastalıksız sağkalım süresinin daha kısa (HER2 pozitif hasta grubunda  $29\pm3,5$  ay; HER2 negatif hasta grubunda ise  $37\pm2$  ay) olduğu gösterilmiştir. Ancak 5 yıldan sonraki nüks olan gruplarda hem 6-10 yılda nüks olan grupta hem de 10 yıldan sonraki nükslerde bu etki izlenmemiştir. Ayrıca nüks olan grup ile en az 10 yıldan beri remisyonda olan grup arasında HER2 pozitifliği oranları bakımından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu durumun nedeni HER2 durumunun 5 yıldan sonra 6-10 yılda ve 10 yıldan sonra meydana gelen geç dönem nükslerde etkisinin ortadan kalkması olabilir.

ER/PR ve HER2 durumlarının birlikte değerlendirildiği moleküler alt tiplere göre bakıldığında luminal A alt tipinin diğer tiplere göre nüks oranlarının daha az olduğu bilinmektedir [121]. Buna karşılık olarak bazal benzeri (ER/PR negatif HER2 negatif) tümörlerde prognoz diğer alt tiplere göre daha kötüdür [122]. HER2 negatif luminal tip meme kanserinde geç nükslerin daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [117]. 10 yıldan önce ve sonra meydana gelen nüksleri karşılaştıran bir çalışmada ilk 10 yıllık süreçte luminal HER2 negatif hasta grubunda prognoz çok iyi iken 10 yıldan sonraki dönemde gruplar arasında fark görülmemiş [5]. İlk 5 yıl ve sonrası olarak erken ve geç dönem nükslerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da luminal HER2 negatif hasta grubunda hastalıksız sağkalımın daha uzun olduğu, bazal benzeri

tip ve ER negatif HER2 pozitif tipte ise ortalama hastalıksız sağkalımın daha kısa olduğu gösterilmiş [7]. Moleküler alt tipler klasik olarak luminal A, luminal B, HER2 zengin tip ve bazal benzeri tip (ER/PR negatif HER2 negatif) olarak ayrılırlar [62, 66]. Luminal A ER/PR pozitif HER2 negatif iken luminal B ER/PR pozitif HER2 pozitif veya negatif olabilir. HER2 negatif luminal A ve HER2 negatif luminal B arasındaki en önemli fark proliferasyon indeksi olan Ki67 ve grade'dir. Ki67 ve grade yüksek ise luminal B (HER2 pozitif alt tip) olarak yorumlanır [62, 66]. Araştırmamızda moleküler alt tipler ER/PR pozitif HER2 negatif, ER/PR pozitif HER2 pozitif, HER2 zengin tip ve bazal benzeri tip olarak 4 gruba ayrılarak incelenmiştir. Hastaların takip sürelerinin uzun olmasından dolayı patoloji ile ilgili verileri eski olan hastalarda Ki67 proliferasyon indeksine ulaşamamıştır. Bu veri kaybı nedeni ile hastalar yukarıda belirtilen 4 grup olarak moleküler alt tiplere ayrılmıştır. Bu moleküler alt tiplerin erken ve geç dönem nüksler üzerindeki etkisine bakıldığında ise ilk 5 yılda meydana gelen nükslerde ER/PR pozitif HER2 negatif olan tipte daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak HER2 zengin ve bazal benzeri tipe göre ortalama hastalıksız sağkalım daha uzun (ER/PR pozitif HER2 negatif tipte  $40\pm1,9$  ay; ER/PR pozitif HER2 pozitif tipte  $33\pm3,4$  ay; HER 2 zengin tipte  $20\pm2,7$  ay; bazal benzeri tipte  $23\pm1,9$  ay) bulunmuştur. 5 yıldan sonraki nükslerde, 6-10 yıl ve 10 yıldan sonra meydana gelen nüks alt gruplarında moleküler alt tipe göre ortalama hastalıksız sağkalım sürelerinin etkisi görülmemiştir. Nüks olan grup ile en az 10 yıldan beri remisyonda olan grupların karşılaştırılmasında da hasta oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bunun nedeni 5 yıldan sonra nüks olan hasta gruplarında moleküler alt tipin ortalama hastalıksız sağkalım üzerinde etkisinin izlenmemesi olabilir.

Meme kanser tanısı alan erken evre opere edilebilir hastalarda seçilen cerrahi tipinin nüks üzerine etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada 18 yıllık takip sonucunda mastektomi ve meme koruyucu cerrahi arasında hastalıksız sağkalım ve ortalama sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiş [10]. 10 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da meme koruyucu cerrahi (+ radyoterapi) ve mastektomi açısından yapılan değerlendirmede meme koruyucu cerrahi (+ radyoterapi)'nin en az mastektomi kadar etkili olduğu görülmüş [11]. Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi için nükslerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda lokorejyonel nüks riskinin daha fazla olduğu

gösterilmiştir [13]. Erken ve geç dönem nükslerin karşılaştırıldığı bir çalışmada 5 yıldan önce nükslerin görüldüğü grup ile 5 yıldan sonra nükslerin görüldüğü grupta meme koruyucu cerrahi ve mastektomi arasında hasta oranları bakımından anlamlı fark görülmemiş [7]. Araştırmamızda nüks olan ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan gruptaki hasta oranları meme koruyucu cerrahi ve mastektomi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Nüks dönemlerine göre bakıldığında da ortanca hastalıksız sağkalım süreleri üzerinde hem ilk 5 yıllık erken dönem nükslerde hem de 6-10 yılda meydana gelen ve 10 yıldan sonraki geç dönem nükslerde meme koruyucu ve mastektomi arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Meme kanseri hormon bağımlı bir tümör olduğundan hastaların menapozal durumları da hastalığın seyri açısından önem arz etmektedir. Hastaların menapozal durumlarının nüks zamanı ile olan ilişkisinin araştırılan bir çalışmada lenf nodu pozitif premenapozal hastaların nüks zamanlarının daha erken olduğu gösterilmiş [123]. İlk 5 yıllık erken ve 5 yıldan sonraki geç dönem nükslerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da premenapozal ve postmenapozal hasta oranları arasında anlamlı fark izlenmemiş [7]. Araştırmamızda premenapozal ve postmenapozal hasta oranları bakımından nüks olan grupta ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Nüks dönemleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde de her 3 nüks dönemi için de menapozal durumun ortanca hastalıksız sağkalım süresi üzerinde etkisi izlenmedi.

Emzirme meme kanseri için koruyucu faktörlerden biridir. Ancak meme kanseri nüksü üzerindeki etkisi ile ilgili sınırlı çalışma mevcuttur. Emzirmenin meme kanseri nükslerinde koruyucu olduğuna dair yayın literatürde mevcuttur [124]. Araştırmamızda emzirme varlığı ve yokluğuna göre ayrılan hasta gruplarında hasta oranları bakımından nüks olan grupta ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan grupta istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. İlk 5 yılda ve 5 yıldan sonraki nükslerde ortanca hastalıksız sağkalım süreleri arasında fark izlenmedi. 10 yıldan sonraki nükslerde emzirme olan grupta ortanca hastalıksız sağkalımın daha kısa olduğu hesaplandı ancak istatistiksel anlamlılık sınırda idi ( $p=0,049$ ). 10 yıldan sonraki nükslerde hasta sayısının daha az olması nedeni ile bu sonuç elde edilmiş olabilir.

Patolojik alt tiplerden özellikle müsinöz, papiller, tübüler ve adenoid kistik karsinom daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir [46]. Ancak araştırmamızda nüks olan grupta ve en az 10 yıldan beri remisyonda olan grupta patolojik alt tipler açısından hasta oranları bakımından fark izlenmedi. Ayrıca nüks dönemlerine göre yapılan hastalıksız sağkalım analizlerinde patolojik alt tipin hastalıksız sağkalım üzerine anlamlı etkisi izlenmedi.

Araştırmamızda ayrıca ortanca tanı yaşı, ortanca çocuk sayısı ve menarş yaşının nüks dönemleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Doğum varlığının ve ilk doğum yaşının meme kanserinde prognoza etkisinin araştırıldığı çalışmalarda erken ilk doğum yaşının prognozu olumsuz etkilediği ancak doğum sayısının prognozda etkisi olmadığı gösterilmiş [125]. Araştırmamızda da nüks dönemleri arasında ilk doğum yapma yaşları arasında fark yoktu ve doğum varlığının nüks dönemleri üzerinde ortanca sağkalıma anlamlı etkisi görülmemiştir.

Araştırmamız retrospektif bir araştırmadır. Hastaların tedavi seçenekleri hastanın ve tümörün özelliklerine göre tedavi başlangıcında planlandığı için bu hastaların geriye dönük randomizasyonu söz konusu olmadığından tedavi rejimlerinin nüks dönemlerine göre hastalıksız sağkalım analizleri ve karşılaştırılmasının yapılmasının istatistiksel değeri olmayacağı düşünüldü. Bu nedenle nüks dönemleri karşılaştırılırken kemoterapi, hormonal tedavi ve radyoterapi için tanımlayıcı analizler verilmiştir. Ayrıca HER2 pozitif ve negatifliğine göre HER2 pozitif olup trastuzumab alanlar ve diğer gruplarda hastalıksız sağkalım analizlerinin karşılaştırılması yapılmamıştır. Hormon reseptörü pozitif tümörlerde adjuvan hormonal tedavinin mortalite üzerine olumlu etkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir [126]. Araştırmamızda hormonal tedavi alma süresinin nüks dönemlerine göre yapılan karşılaştırılmasında özellikle ilk 5 yılda nüks olan grupta hormonal tedavi süresinin daha kısa olduğu görüldü.

Nüks lokalizasyonlarına göre erken ve geç nüks dönemleri için bakıldığında bir araştırmada 10 yıldan önceki nükslerin en sık lokalizasyonu kemik iken 10 yıldan sonra plevra ve akciğer olarak bulunmuş [5]. İlk 5 yıllık erken ve 5 yıldan sonraki geç nükslerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da ilk 5 yıldaki nükslerde beyin ve karaciğer metastazları daha sık görülmüş [7]. Araştırmamızda ilk 5 yılda ve 6-10 yılda

nüks olan hastalarda nüks lokalizasyonu en sık kemik iken 10 yıldan sonraki nükslerde en sık nüks lokalizasyonu diğer meme olarak bulundu. Diğer meme nüksleri genellikle ikinci primer olarak değerlendirilmektedir ve yıllık riskinin değerlendirildiği bir çalışmada yıllık insidansının zaman içinde arttığı gösterilmiştir [127]. Araştırmamızda özellikle 10 yıldan sonra diğer memede yeni bir tümörün görülmesi de yıllık insidansın zamanla birlikte artışı ile paralellik göstermektedir.

Araştırmamızda tek değişkenli analizlerde nüks dönemleri üzerine etkili olan faktörler için çok değişkenli analizler yapılmış ve nüks dönemi üzerine etkili olan faktörler belirlenmiştir. İlk 5 yıldaki nükslerde çok değişkenli analizlerde LVI varlığının nüks riskini 1,51 kat arttırdığı (%95 GA: 1,17-196); ER/PR negatif olanlarda ise riskin 2,05 kat arttığı (%95 GA: 1,56-2,69) gösterilmiştir. N evresine göre N3 tümörlerin N1 tümörlere göre ilk 5 yılda nüks riskini 1,2 kat (%95 GA: 0-95-1,7) arttırdığı sınırdan istatistiksel anlamlılık ile gösterilmiştir. 6-10 yılda olan nükslerde de sadece LVI varlığının etkisi olduğu ve LVI varlığında riskin 1,79 kat arttığı (%95 GA: 1,47-2,2) gösterilmiştir.

## 6. KISITLILIKLAR

1) Araştırmamız retrospektif bir araştırma olduğundan ve uzun takip sürelerine sahip hasta grubu araştırmaya alındığından bazı hastaların verilerine ulaşamadı.

2) Retrospektif bir araştırma olmasından dolayı özellikle tedavi grupları randomize edilemeyeceği ve tedaviler daha önceden hastaların özelliklerine göre belirlendiği için tedavilerin nüksler ve nüks dönemleri üzerindeki etkisine dair sağkalım verileri incelenememiştir.

3) Patolojik verilerden proliferasyon indekslerinden biri olan Ki-67 verisine birçok hastada eski yıllara ait patoloji raporlarından ulaşamamıştır. Bu nedenle moleküler alt tiplere göre hastalar gruplandırılırken luminal A ve HER2 negatif luminal B tümörlerin ayrımında önemli bir etken olan Ki-67 verisi olmadığı için moleküler alt tiplerde luminal A yerine ER/PR pozitif HER2 negatif, luminal B yerine ER/PR pozitif HER2 pozitif terimi kullanılmıştır.

4) Patolojik raporların yıllar içindeki değerlendirmelerinin farklı hekimler tarafından yapıldığı göz önüne alındığında özellikle grade değerlendirmesi, ER ve PR boyanma, HER2 durumu hakkında edinilen bilgiler heterojen olmuştur.

5) Hastaların menarş yaşı, ilk doğum yaşı, emzirme süresi bilgileri geçmişe yönelik hatırlamaya dayalı veriler olduğundan kesin değerlerin elde edilmesi güç olmuştur.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda invaziv opere meme kanseri hastalarında en sık nükslerin ilk 5 yılda izlendiği ancak 10 yıldan sonra bile nüks vakaların olduğu görüldü. İlk 5 yıldaki nüks üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli analizinde ER/PR negatif olan hastaların, LVI olan hastaların ve N1 tümörlere göre N3 tümörlerin nüks riskinin yüksek olduğu görüldü. 6-10 yılda nüks eden tümörlerde etkili faktörlerin çok değişkenli analizinde ise sadece LVI varlığının etkisi görüldü ve LVI olan hastalarda nüks riski yüksek olarak bulundu. 10 yıldan sonraki nükslerde sadece emzirme durumunun sınırlı etkisi görüldü. Emzirme olan hastaların 10 yıldan sonraki nükslerde hastalıksız sağkalım süresinin istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak kısa olduğu görüldü. Diğer klinik ve patolojik hiçbir faktör 10 yıldan sonra nüks üzerine etkili değildi.

İlk 5 yıllık süreçte yüksek nüks riskine sahip ER/PR negatif, LVI olan ve N3 tümörlerde takip sıklığı konusunda daha hassas davranılması ve bazı yaklaşımlarda olduğu gibi 2 yıldan sonra takip sıklığının azaltılması yerine 5 yıllık sürecin tamamında sık aralıklarla izlenmesi prognoz üzerine faydalı olabilir.

Meme kanserinde ilk 5 yıldan sonra takip sıklığı azalmaktadır. Hatta bazı hastaların ilerleyen süreçte takipten kendi isteğiyle ayrıldığı ve daha sonra nüks vakalar olarak döndükleri bilinmektedir. 5 yıldan sonra nüks riski yüksek olan LVI olan hastalarda takip sıklığının daha kısa aralıklarla olması nüks vakaların erken tespitinde faydalı olabilir.

Özellikle 10 yıldan sonra nüks vakaların çoğunda diğer memede yeni kanser geliştiği görülmüştür. Bu hastalarda nüks üzerine emzirmenin sınırlı etkisi dışında diğer klinik ve patolojik faktörlerin etkisi izlenmiştir. Emzirme olmayan grupta 10 yıldan sonraki nüks olan grupta hastalıksız sağkalımın daha uzun olduğu sınırda istatistiksel anlamlı olarak bulunmuştur. Hasta sayısının diğer nüks gruplarına oranla daha az olması nedeni ile bu sonuç elde edilmiş olabilir. Daha fazla sayıda hasta ile daha çok sayıda hasta üzerinde yapılacak araştırmalar 10 yıldan sonraki nükslerde etkili faktörlerin daha kesin tespitine yardımcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. *GLOBOCAN 2012: Dünya Geneline 2012 Yılı Tahmini Kanseri İnsidans, Mortalite ve Prevelansı*, 2012, 20.09.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
2. *T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanseri Daire Başkanlığı Türkiye Kanseri İstatistikleri*, 2014, 22.10.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: [http://kanseri.gov.tr/Dosya/ca\\_istatistik/2014-RAPOR.\\_uzun.pdf](http://kanseri.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf).
3. *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer*, 2017, 15.10.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
4. Colleoni, M., ve ark., *Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V*. *J Clin Oncol*, 2016. 34(9):s. 927-35.
5. Nishimura, R., ve ark., *Evaluation of factors related to late recurrence--later than 10 years after the initial treatment--in primary breast cancer*. *Oncology*, 2013. 85(2): s. 100-10.
6. Grasic-Kuhar, C., M. Bracko, and B. Zakotnik, *Risk factors for late relapse and death in patients with early breast cancer*. *Neoplasma*, 2008. 55(5): s. 416-20.
7. Wangchinda, P. and S. Ithimakin, *Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer*. *World J Surg Oncol*, 2016. 14(1): s. 223.
8. Wang, L., ve ark., *Breast-conserving therapy and modified radical mastectomy for primary breast carcinoma: a matched comparative study*. *Chin J Cancer Res*, 2015. 27(6): s. 545-52.
9. Vargas, C., ve ark., *Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(5): s. 1514-21.
10. Poggi, M.M., ve ark., *Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial*. *Cancer*, 2003. 98(4): s. 697-702.
11. Morris, A.D., ve ark., *Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival*. *Cancer J Sci Am*, 1997. 3(1): s. 6-12.

12. Joop A. van Dongen, A.C.V., Ian S. Fentiman, Catherine Legrand, Richard J. Sylvester, David Tong, Emmanuel van der Schueren, Peter A. Helle, Kobus van Zijl, Harry Bartelink, Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000. 92(14): s. 1143-1150.
13. Jatoi, I. and M.A. Proschan, Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol*, 2005. 28(3): s. 289-94.
14. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 1998. 352(9132): s. 930-42.
15. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 2005. 365(9472): s. 1687-1717.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group., Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012. 379(9814): s. 432-444.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group., Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 2011. 378(9793): s. 771-784.
18. Davies, C., ve ark., Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013. 381(9869): s. 805-16.
19. Petrelli, F., ve ark., Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast Cancer Res Treat*, 2013. 140(2): s. 233-40.
20. Dowsett, M., ve ark., Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(3): s. 509-518.
21. Jatoi, I., ve ark., Breast Cancer Adjuvant Therapy: Time to Consider Its Time-Dependent Effects. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(17): s. 2301-2304.
22. Sestak, I., ve ark., Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2013. 105(19): s. 1504-11.

23. Lee, E.S., ve ark., *Factors associated with late recurrence after completion of 5-year adjuvant tamoxifen in estrogen receptor positive breast cancer*. *BMC Cancer*, 2016. 16: s. 430.
24. Runowicz, C.D., ve ark., *American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(6): s. 611-635.
25. Senkus, E., ve ark., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2015. 26 Suppl 5: s. v8-30.
26. Cancer Research UK. *Breast Cancer Statistics, 2017*, 20.12.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer>
27. American Cancer Society *Breast Cancer in Men, 2017*, 20.12.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer-in-men/about/key-statistics.html>.
28. Centers for Disease Control and Prevention *What Are the Risk Factors for Breast Cancer?* 2017, 25.11.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: [https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm).
29. American Cancer Society *Breast Cancer Facts and Figures-2015-2016*, 25.11.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2015-2016.pdf>.
30. Colditz, G.A. and B. Rosner, *Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study*. *Am J Epidemiol*, 2000. 152(10): s. 950-64.
31. Rice, M.S., ve ark., *Breast Cancer Research in the Nurses' Health Studies: Exposures Across the Life Course*. *American Journal of Public Health*, 2016. 106(9): s. 1592-1598.
32. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*. *The Lancet Oncology*, 2012. 13(11): s. 1141-1151.
33. Bertrand, K.A., ve ark., *Dense and nondense mammographic area and risk of breast cancer by age and tumor characteristics*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24(5): s. 798-809.

34. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet*, 2001. 358(9291): s. 1389-99.
35. Rosner, B., G.A. Colditz, and W.C. Willett, *Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol*, 1994. 139(8): s. 819-35.
36. Alexander, D.D., ve ark., *Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. Nutr Res Rev*, 2010. 23(1): s. 169-79.
37. Linos, E., ve ark., *Adolescent diet in relation to breast cancer risk among premenopausal women. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2010. 19(3): s. 689-696.
38. World Cancer Research Fund Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective, 2017, 15.11.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: [http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second\\_Expert\\_Report.pdf](http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf).
39. Wu, Y., D. Zhang, and S. Kang, *Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. Breast Cancer Res Treat*, 2013. 137(3): s. 869-82.
40. Eliassen, A.H., ve ark., *Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. Arch Intern Med*, 2010. 170(19): s. 1758-64.
41. Chen, W.Y., ve ark., *Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. Jama*, 2011. 306(17): s. 1884-90.
42. Preston, D.L., ve ark., *Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. Radiat Res*, 2002. 158(2): s. 220-35.
43. Chlebowski, R.T., ve ark., *Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 2013. 105(8): s. 526-535.
44. Colditz, G.A., ve ark., *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med*, 1995. 332(24): s. 1589-93.
45. Hilakivi-Clarke, L., *Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. Breast Cancer Research : BCR*, 2014. 16(2): s. 208-208.

46. Wolff A. C., Domchek S. M., Davidson N. E., Sacchini V., McCormick B., Cancer of the Breast, "Abeloff's Clinical Oncology", (Ed. J. E. Niederhuber, J. O. Armitage), 'da, 5.Baskı, Elsevier Saunders, 2014. s. 1630-1692.
47. Menezes, G.L.G., ve ark., Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. World Journal of Clinical Oncology, 2014. 5(2): s. 61-70.
48. Mittendorf E.A, Hunt K.K., Diseases of the Breast, "Sabiston Textbook of Surgery" (Ed. C. Townsend)'da, 20.Baskı, Elsevier, 2017, s. 819-864.
49. Lippman M.E., Breast Cancer, "Harrison's Hematology and Oncology" (Ed. Longo D.L)'de, 2.Baskı, McGraw Hill Education, 2013, s.488-500
50. Bonnie N Joe, M., PhD Laura J Esserman, MD, MBA. Breast Biopsy, 2016, 16.7.2017'de erişildi. Erişim Adresi: [https://www.uptodate.com/contents/breast-biopsy?source=search\\_result&search=breast%20biopsy&selectedTitle=1~80](https://www.uptodate.com/contents/breast-biopsy?source=search_result&search=breast%20biopsy&selectedTitle=1~80).
51. Oeffinger, K.C., ve ark., Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the american cancer society. JAMA, 2015. 314(15): s. 1599-1614.
52. U.S.P.S.T.F Breast Cancer Screening, 2016, 18.07.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/breast-cancer-screening1>.
53. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, MEME KANSERİ TARAMA PROGRAMI ULUSAL STANDARTLARI. 13.07.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: <http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/meme.pdf>.
54. National Cancer Institute, Staging, 2017, 14.07.2017 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>.
55. Giuliano, A.E., ve ark., Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin, 2017. 67(4): s. 290-303.
56. Cianfrocca, M. and L.J. Goldstein, Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist, 2004. 9(6): s. 606-16.
57. Fisher, B., ve ark., Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer, 1983. 52(9): s. 1551-7.

58. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989. 63(1): s. 181-7.
59. Patel S. P., Buzdar A. U., Breast Cancer, "MD Anderson Manual of Medical Oncology" (Ed. H. M.Kantarjian., R.A.Wolf.,C. A Koller)'de, 2.Baskı, Mc Graw Hill Medical, 2011, s:637-748
60. Allred, D.C., ve ark., HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol*, 1992. 10(4): s. 599-605.
61. Rosen, P.P., ve ark., Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol*, 1989. 7(9): s. 1239-51.
62. Ellenson L. H., Lester S.C., Female Genital System and Breast "Robbins Basic Pathology" (Ed. Kumar V., Abbas A. K.)'de, 10.Baskı, Elsevier, 2017. s. 713-747.
63. O'Donnell, M.E., ve ark., Non-epithelial malignancies and metastatic tumours of the breast. *The Ulster Medical Journal*, 2009. 78(2): s. 105-112.
64. Sinn, H.-P. and H. Kreipe, A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*, 2013. 8(2): s. 149-154.
65. Pencavel, T.D. and A. Hayes, Breast sarcoma – a review of diagnosis and management. *International Journal of Surgery*, 2009. 7(1): s. 20-23.
66. Catherine Parker MD, H.K.M.a.M.U.M., Molecular Targets in Breast Cancer, in *Current Surgical Therapy*. 2017. s. 671-674.
67. Ernster, V.L., ve ark., Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(20): s. 1546-54.
68. Ellis, E.A.R.a.I., Invasive Ductal Carcinoma of No Special Type and Histologic Grade, in *Breast Pathology*. 2017. s. 491-507.
69. Arriagada, R., ve ark., Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1996. 14(5): s. 1558-64.
70. Blichert-Toft, M., ve ark., Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992(11): s. 19-25.

71. Fisher, B., ve ark., *Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer*. *N Engl J Med*, 1995. 333(22): s. 1456-61.
72. Veronesi, U., ve ark., *Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials*. *World J Surg*, 1994. 18(1): s. 70-5.
73. Morrow, M., ve ark., *Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma*. *CA Cancer J Clin*, 2002. 52(5): s. 277-300.
74. Scarth, H., ve ark., *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (summary of the 2002 update)*. *CMAJ*, 2002. 167(2): s. 154-5.
75. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer*, 2017, 10.9.2017'de erişildi. Erişim Adresi: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
76. Curigliano, G., ve ark., *De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017*. *Ann Oncol*, 2017. 28(8): s. 1700-1712.
77. Citron, M.L., ve ark., *Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741*. *J Clin Oncol*, 2003. 21(8): s. 1431-9.
78. Lippman, M.E., *Breast Cancer*, "Harrison's Hematology and Oncology" (Ed. D.L Longo)'de, 3.Baskı, McGraw Hill Education, 2016, s.529-541
79. Martinkovich, S., ve ark., *Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility*. *Clin Interv Aging*, 2014. 9: p. 1437-52.
80. Onitilo, A.A., ve ark., *Clustering of venous thrombosis events at the start of tamoxifen therapy in breast cancer: a population-based experience*. *Thromb Res*, 2012. 130(1): s. 27-31.
81. Mourits, M.J., ve ark., *Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review*. *Obstet Gynecol*, 2001. 97(5 Pt 2): s. 855-66.

82. Fisher, B., ve ark., Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2005. 97(22): s. 1652-1662.
83. Howell, A., ve ark., Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 2005. 365(9453): s. 60-2.
84. Cuzick, J., ve ark., Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(12): s. 1135-41.
85. Jonat, W., ve ark., Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol*, 2002. 20(24): s. 4628-35.
86. International Breast Cancer Study Group, Adjuvant Chemotherapy Followed by Goserelin Versus Either Modality Alone for Premenopausal Lymph Node–Negative Breast Cancer: A Randomized Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2003. 95(24): s. 1833-1846.
87. Cheer, S.M., ve ark., Goserelin: a review of its use in the treatment of early breast cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Drugs*, 2005. 65(18): s. 2639-55.
88. Goel, S., ve ark., LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): s. CD004562.
89. Romond, E.H., ve ark., Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005. 353(16): s. 1673-84.
90. Slamon, D.J., ve ark., Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001. 344(11): s. 783-92.
91. Mackey, J.R., ve ark., Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol*, 2008. 15(1): s. 24-35.
92. von Minckwitz, G., ve ark., Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377(2): s. 122-131.
93. Swain, S.M., ve ark., Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2015. 372(8): s. 724-34.

94. Verma, S., ve ark., Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2012. 367(19): s. 1783-91.
95. Medina, P.J. and S. Goodin, Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther*, 2008. 30(8): s. 1426-47.
96. FDA approves neratinib for extended adjuvant treatment of early stage HER2-positive breast cancer, 2018, 3.1.2018'de erişildi. Erişim Adresi: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm567259.htm>.
97. Martin, M., ve ark., Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(12): s. 1688-1700.
98. Yamashita, H., ve ark., Clinicopathological factors predicting early and late distant recurrence in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer*, 2016. 23(6): s. 830-843.
99. Takeuchi, H., Y. Muto, and H. Tashiro, Clinicopathological characteristics of recurrence more than 10 years after surgery in patients with breast carcinoma. *Anticancer Res*, 2009. 29(8): s. 3445-8.
100. Payandeh, M., M. Sadeghi, and E. Sadeghi, Differences in Prognostic Factors between Early and Late Recurrence Breast Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. 16(15): s. 6575-9.
101. Saphner, T., D.C. Tormey, and R. Gray, Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*, 1996. 14(10): s. 2738-46.
102. Protani, M., M. Coory, and J.H. Martin, Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. 123(3): s. 627-35.
103. Loi, S., ve ark., Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(7): s. 1686-91.
104. Kamineni, A., ve ark., Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer Causes Control*, 2013. 24(2): s. 305-12.
105. Nechuta, S., ve ark., A pooled analysis of post-diagnosis lifestyle factors in association with late estrogen-receptor-positive breast cancer prognosis. *Int J Cancer*, 2016. 138(9): s. 2088-97.

106. Sahoo, P.K., ve ark., *Effect of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion on the survival pattern of breast cancer patients*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. 15(15): s. 6287-93.
107. Davila-Arias, C., ve ark., *[Disease-free survival related factors in breast cancer]*. *Med Clin (Barc)*, 2014. 143(7): s. 293-9.
108. McCready, D.R., ve ark., *Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: use of a log-normal survival model*. *Ann Surg Oncol*, 2000. 7(6): s. 416-26.
109. Duraker, N., Z.C. Caynak, and K. Turkoz, *Perineural invasion has no prognostic value in patients with invasive breast carcinoma*. *Breast*, 2006. 15(5): s. 629-34.
110. Ilknur, G.B. ve ark., *The importance of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in breast cancer*. *Tumori*, 2004. 90(1): s. 107-11.
111. Hetelekidis, S., ve ark., *The significance of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in early-stage breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 46(1): s. 31-4.
112. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. *Histopathology*, 1991. 19(5): s. 403-10.
113. Elston, C.W., *The assessment of histological differentiation in breast cancer*. *Aust N Z J Surg*, 1984. 54(1): s. 11-5.
114. Fitzpatrick, D.J., ve ark., *Time to breast cancer relapse predicted by primary tumour characteristics, not lymph node involvement*. *World J Surg*, 2014. 38(7): s. 1668-75.
115. Ahn, S.G., ve ark., *The difference in prognostic factors between early recurrence and late recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer: nodal stage differently impacts early and late recurrence*. *PLoS One*, 2013. 8(5): s. e63510.
116. Elkin, E.B., ve ark., *The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999*. *Cancer*, 2005. 104(6): s. 1149-57.
117. Chen, X.L., Y. Fan, and B.H. Xu, *[Clinicopathological features and prognosis of HER2-negative luminal-type breast cancer patients with early and late recurrence]*. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2016. 38(6): s. 448-53.
118. Hilsenbeck, S.G., ve ark., *Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer*. *Breast Cancer Res Treat*, 1998. 52(1-3): s. 227-37.

119. Hess, K.R., ve ark., *Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. Breast Cancer Res Treat*, 2003. 78(1): s. 105-18.
120. Strasser-Weippl, K., ve ark., *Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. Breast Cancer Research*, 2015. 17(1): s. 56.
121. Shim, H.J., ve ark., *Breast cancer recurrence according to molecular subtype. Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. 15(14): s. 5539-44.
122. Hennigs, A., ve ark., *Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. BMC Cancer*, 2016. 16: s. 734.
123. Demicheli, R., ve ark., *Menopausal status dependence of the timing of breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumour. Breast Cancer Research*, 2004. 6(6): s. R689-R696.
124. Kwan, M.L., ve ark., *Breastfeeding, PAM50 Tumor Subtype, and Breast Cancer Prognosis and Survival. JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2015. 107(7): s. djv087-djv087.
125. Kroman, N., ve ark., *Parity, age at first childbirth and the prognosis of primary breast cancer. British Journal of Cancer*, 1998. 78(11): s. 1529-1533.
126. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group., *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet*, 2005. 365(9472): s. 1687-717.
127. Broet, P., ve ark., *Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. J Clin Oncol*, 1995. 13(7): s. 1578-83.

## EKLER

### EK-1: ETİK KURUL ONAYI



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1074

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 12 TEMMUZ 2017 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2017/17  
**Proje No** : GO 17/626 (Değerlendirme Tarihi: 12.07.2017)  
**Karar No** : GO 17/626- 28

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Sercan AKSOY' un sorumlu araştırmacı olduğu ve Dr. Emre YEKEDÜZ' ün uzmanlık tezi olan, GO 17/626 kayıt numaralı, **“Opere Meme Kanseri Hastalarında 5 Yılda Ortaya Çıkan Geç Dönem Nükslerin İlk 5 Yılda Ortaya Çıkan Erken Dönem Nüksler ile Klinikopatolojik Olarak Karşılaştırılması ve Sağkalım Oranlarının Değerlendirilmesi”** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |                                         |                                            |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan)     | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)      |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye)   | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)          |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARI (Üye)     | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)            |
| 4. Prof. Dr. Nurdet SAĞLAM (Üye)        | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)        |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)           |
| İZİNLİ                                  | İZİNLİ                                     |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)      | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖZ (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)      | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)         |
| İZİNLİ                                  | İZİNLİ                                     |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)    | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye)        |
| İZİNLİ                                  | İZİNLİ                                     |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)  | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)                |

