



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

**ADJUVAN RADYOTERAPİ UYGULANAN OPERE MEME KANSERİ HASTALARINDA
TÜMÖR MARKER YÜKSEKLİĞİNİN HASTALIK NÜKSÜ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. ONUR BEKİROĞULLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ADJUVAN RADYOTERAPİ UYGULANAN OPERE MEME KANSERİ HASTALARINDA
TÜMÖR MARKER YÜKSEKLİĞİNİN HASTALIK NÜKSÜ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. ONUR BEKİROĞULLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MUHAMMET ALİ KAPLAN

DİYARBAKIR-2024

ÖNSÖZ

İç hastalıkları eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, başta değerli hocamız İç Hastalıkları A.B.D Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ'a ve bu çalışmada desteğini esirgemeyen ve değerli bilgileriyle her zaman yardımcı olan tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Muhammet Ali KAPLAN'a teşekkürlerimi sunarım. Asistanlığım boyunca birçok anıyı paylaştığımız, birçok zorluğu beraber atlattığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Hayatımın anlamı ve neşe kaynağı, sıkıntılarıma katlanarak daima yanımda olduğunu hissettiren değerli eşim Büşra BEKİROĞULLARI'na teşekkür ederim. Hayatımın her döneminde destekçilerim olan hayatımın bugününü onlara borçlu olduğum sevgili babam Edip BEKİROĞULLARI'na, sevgili annem Hatice BEKİROĞULLARI'na ve kardeşim Mevan BEKİROĞULLARI'na teşekkür ederim. Ayrıca son olarak yaşama sevincimiz oğlum Aras BEKİROĞULLARI'na sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Onur BEKİROĞULLARI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, adjuvan radyoterapi uygulanan opere meme kanseri hastalarında radyoterapi sonrası tümör marker yüksekliğinin hastalık nüksü ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metotlar:

Çalışmaya, 1 Mayıs 2015 ile 30 Nisan 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi onkoloji polikliniğine başvuru meme kanseri tanısı ile tedavi gören 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tamamı post-op adjuvan radyoterapi almıştır. Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastaların yaş, sigara kullanımı, tümör çapı, tümör evresi, radyoterapiden hemen sonra tümör belirteçleri olan CEA ve CA 15-3 düzeyleri, radyoterapi sonrası 3.ayda tümör belirteçleri olan CEA ve CA 15-3 düzeyleri, hastaların son kontrol tarihleri, hastalarda nüks olup olmadığı, hastaların hayatta olup olmadığı, tümörün histolojik alt tipi ve tümör belirteçlerini etkileyen laboratuvar parametrelerinin (wbc, trombosit, lenfosit, nötrofil, crp, üre, kreatinin, alt, ast, albümin) araştırılması amaçlanmıştır.

Bulgular: Araştırmamızda yer alan hastaların ortalama yaşları 53 (32 – 81), hastaların 164'ünün (%82) invaziv duktal karsinom, 142'sinin (%71) tümör çapının 2 cm üstünde olduğu, 148'inde (%74) lenf nodu invazyonu olduğu saptanmıştır. Radyoterapi uygulanan saha 106 hastada (%53) sol meme olup hastaların 107'sine (%53,5) kemoterapi adjuvan şekilde uygulanmıştır. Hastaların ortalama izlem süresi 37,9 (1 – 92) ay olup bu süre zarfında hastaların 27'sinde (%13,5) nüks geliştiği 11'inde (%5,5) ölüm gerçekleştiği saptanmıştır.

Radyoterapi sonrası CEA yüksekliği görülen hastalarda (n=38, %19) 5'inde nüks görülmüş olup (%13,2), radyoterapi sonrası CEA yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=162, %81) 22'sinde nüks görülmüş olup (%13,6) radyoterapi sonrası CEA yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,945). Radyoterapi sonrası CA 15-3 yüksekliği görülen hastalarda (n=10, %5) 2'sinde nüks görülmüş olup (%20), radyoterapi sonrası CA 15-3

yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=190, %95) 25'inde nüks görülmüş olup (%13,2) radyoterapi sonrası CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,537).

Radyoterapiden 3 ay sonra CEA yüksekliği görülen hastalarda (n=28, %14) 1'inde nüks görülmüş olup (%3,6), radyoterapiden 3 ay sonra CEA yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=172, %86) 26'sında nüks görülmüş olup (%15,1) radyoterapiden 3 ay sonra CEA yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,097). Radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği görülen hastalarda (n=26, %13) 8'inde nüks görülmüş olup (%30,8), radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=174, %87) 19'unda nüks görülmüş olup (%10,9) radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,006). Radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalarda nüks gelişme oranının radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği bulunmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Radyoterapi sonrası tümör belirteçlerinden özellikle CA 15-3 düzeyinde muhtemel radyoterapi hasarına bağlı geçici bir yükselme görülebilir. Radyoterapiden hemen sonra bakılan CEA veya CA 15-3 yüksekliğinin nüks ile anlamlı bir ilişkisi görülmemiş olup eğer nüksü predikte etme açısından bakılacaksa radyoterapiden en az 3 ay sonra bakılması önerilir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, adjuvan radyoterapi, tümör belirteçleri (CEA ve CA 15-3), nüks

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to examine the relationship between post-radiotherapy tumor marker elevation and disease recurrence in operated breast cancer patients who received adjuvant radiotherapy.

Materials and Methods: This study included 200 patients who applied to the oncology outpatient clinic of Dicle University Faculty of Medicine Hospital and received treatment with a diagnosis of breast cancer between 1 May 2015 and 30 April 2023. The patients' files were examined retrospectively. All patients received post-operative adjuvant radiotherapy. In our study, age, smoking, tumor diameter, tumor stage, tumor markers CEA and CA 15-3 levels of patients diagnosed with breast cancer, tumor markers CEA and CA 15-3 levels at the 3rd month after radiotherapy, last follow-up dates of the patients. It was aimed to investigate whether there was a recurrence in the patients, whether the patients were alive or not, the histological subtype of the tumor and the laboratory parameters affecting tumor markers (wbc, platelet, lymphocyte, neutrophil, crp, urea, creatinine, alt, ast, albumin).

Results: After radiotherapy, a temporary increase in tumor markers, especially CA 15-3 levels, may be observed due to possible radiotherapy damage. Elevation of CEA or CA 15-3 measured immediately after radiotherapy has not been found to have a significant relationship with recurrence, and if it is to be evaluated in terms of predicting recurrence, it is recommended to be measured at least 3 months after radiotherapy.

Key words: Breast cancer, adjuvant radiotherapy, relapse, tumor markers(CEA and CA 15-3)

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
ÖZET	2
ABSTRACT	4
İÇİNDEKİLER	5
SİMGELER VE KISALTMALAR	8
TABLolar.....	9
ŞEKİLLER.....	11
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Meme Embriyolojisi	14
2.2. Meme Anatomisi	14
2.3. Memenin Arteri ve Venleri	15
2.4. Memenin Kanseri Epidemiyolojisi	17
2.5. Meme Kanseri Etiyoloji ve Risk Faktörleri	18
2.6. Meme Kanseri Histopatolojik ve Moleküler Sınıflama	22
2.6.1. Noninvaziv Meme Kanseri	23
2.6.2. İnvaziv Meme Kanseri	24
2.6.3. Diğer Histolojik Tipler	25
2.6.4. Moleküler Sınıflama.....	27
2.7. Meme Kanseri Klinik Özellikleri	28
2.8. Meme Kanseri Tarama	28
2.8.1 Ortalama Risk Grubu için Tarama	30
2.8.2 Orta Risk Grubu için Tarama	31
2.8.3 Yüksek Risk Grubu için Tarama	31

2.9	Meme Kanserinde Tanı Yöntemleri.....	31
2.9.1	Dijital Meme Tomosentezi(DBT)	31
2.9.2	Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)	31
2.9.3	Ultrasonografi(USG).....	32
2.10	Meme Kanserinde Evreleme	34
2.11.	Meme Kanserinde Prognositik Faktörler.....	36
2.11.1	Tümör Çapı	37
2.11.2	Aksiller Lenf Gangliyonu Tutulumu	37
2.11.3	Meme Kanserinde Hormonal Reseptörler ve Prognoz	38
2.11.4	Moleküler Prognostik Faktörler	38
2.12.	Meme Kanserinde Tedavi	39
2.12.1	Meme Kanserinde Cerrahi	39
2.12.2	Radyoterapi	40
2.12.3	Kemoterapi	42
2.12.4	Neoadjuvan Sistemik Tedavi	43
2.12.5	Adjuvan Sistemik Tedavi	43
2.12.6	Hedefe Yönelik Tedaviler	45
2.12.7	Hormonoterapi	46
2.12.8	Aromataz İnhibitörleri	47
2.12.9	Diğer Endokrin Tedaviler.....	48
2.13	Meme Kanserinde Tümör Belirteçleri	49
3.	MATERYAL VE METOT.....	53
3.1.	Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi	53
3.1.1.	Çalışma Planı	53
3.2.	İstatiksel Analiz.....	53
4.	BULGULAR.....	55

5. TARTIŞMA.....	102
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	107
7. KAYNAKLAR	108
ÖZGEÇMİŞ	126



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACS: Amerikan kanser derneği

AJCC: Amerikan kanser komitesi

ALND: Aksiller lenf nodu diseksiyonu

BI-RADS: Meme görüntüleme raporlama ve veri sistemi

BRCA1: Meme kanseri yatkınlık geni 1

BRCA 2: Meme kanseri yatkınlık geni 2

CEA: Karsinoembriyogenik antijen

CA 15-3: Kanser antijeni 15-3

DCIS: Duktal karsinoma in situ

ER: Östrojen reseptörü

HER-2 = CERB-B2: Human epidermal reseptör

HR: Hormon reseptörü

IDC: İnvaziv duktal karsinom

ILC: İnvaziv lobüler karsinom

KT: Kemoterapi

KKMM: Kendi kendine meme muayenesi

LCIS: Lobüler karsinoma in situ

MKC: Meme koruyucu cerrahi

MRM: Modifiye radikal mastektomi

NET: Nöroendokrin tümörler

PR: Progesteron reseptörü

RT: Radyoterapi

SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

SERM: Selektif östrojen reseptör modülatörleri

TABLolar

Tablo 1: Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 2: Hastaların Radyoterapi Öncesi Radyoterapi Sonrası ve Radyoterapi 3 ay sonrası CEA Parametre Sonuçları

Tablo 3: Hastaların Radyoterapi Öncesi Radyoterapi Sonrası ve Radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 Parametre Sonuçları

Tablo 4: Hastaların Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası Laboratuvar Sonuçları

Tablo 5: Hastalarda Nüks Gelişme Durumuna Göre Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Yüksekliği Görülme Oranları

Tablo 6: Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Yüksekliğine İlişkin Sonuçları

Tablo 7: Hastalarda Nüks Gelişme Durumuna Göre Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15-3 Yüksekliği Görülme Oranları

Tablo 8: Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15-3 Yüksekliğine İlişkin Sonuçları

Tablo 9: Hastalarda Nüks Gelişme Durumuna Göre Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA ve CA 15-3 Yüksekliği Görülme Oranları

Tablo 10: Hastaların Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA ve CA 15-3 Yüksekliğine İlişkin Sonuçları

Tablo 11: Hastalarda Nüks Gelişme Durumuna Göre Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA veya CA 15-3 Yüksek Olup Normale Dönme Oranları

Tablo 12: Hastaların Histolojik Tiplere Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Tablo 13: Hastaların Tümör Çaplarına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Tablo 14: Hastaların Lenf Nodu İnvazyonu Bulunmasına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Tablo 15: Hastaların Radyoterapi Sahasına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Tablo 16: Hastaların Uygulanan Kemoterapi Rejimine Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Tablo 17: Hastaların Mortalite Durumuna Göre Radyoterapi Öncesi, Radyoterapi Sonrası ve Radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Tablo 18: Hastaların Nükse Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Tablo 19: Hastaların Mortaliteye Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Tablo 20: Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA Düzeylerine Göre Olaysız Sağkalım Oranları

Tablo 21: Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA Düzeylerine Göre Genel Sağkalım Oranları

Tablo 22: Hastaların Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Düzeylerine Göre Olaysız Sağkalım Oranları

Tablo 23: Hastaların Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Düzeylerine Göre Genel Sağkalım Oranları

Tablo 24: Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15-3 Düzeylerine Göre Olaysız Sağkalım Oranları

Tablo 25: Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15-3 Düzeylerine Göre Genel Sağkalım Oranları

ŞEKİLLER

Şekil 1: Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Rölatif Risk Durumları

Şekil 2: BI-RADS Sınıflandırması

Şekil 3 ve Şekil 4: AJCC- TNM Sınıflaması

Şekil 5: St. Gallen Konsensusu, erken evre meme kanseri için risk grupları



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en yaygın görülen kanser türüdür ve kadınlardaki kanser kaynaklı ölümlerin başlıca sebeplerindendir. 2020'de yaklaşık olarak 2,26 milyon kadının meme kanserinden hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir[1, 2]. Son yıllarda sistemik tedavilerdeki ilerlemeler, destekleyici bakımın artması ve modern tarama yöntemlerinin kullanımıyla meme kanserinden kaynaklanan ölüm oranlarında belirgin bir düşüş yaşanmaktadır [1].

Lokalize meme kanserinin başlıca tedavisi cerrahi müdahaledir. Yüksek risk taşıyan hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Bu durumlarda sıkça kullanılan ilaçlar arasında taksanlar, antrasiklinler ve platin grubu ilaçlar bulunmaktadır [3, 4].

Mastektomi sonrası adjuvan radyasyon tedavisi (RT) derin marjlarda tümör bulunması, tümör çapının büyük olması ve aksiller lenf nodlarında patolojik tespit gibi durumlar göz önünde bulundurularak lokal nüks riski yüksek olan hastalara önerilir. Meme koruyucu cerrahinin ardından genellikle radyasyon tedavisi uygulanır çünkü yapılan çalışmalar, radyoterapinin meme kanserinin nüks riskini yaklaşık %50 azalttığını ve ölüm riskini 15 yıl içinde neredeyse %20 azalttığını göstermektedir [5]. Erken evre meme kanseri hastalarında sadece meme koruyucu cerrahi uygulanan ve randomize olmayan vakalarda tümör nüks oranı %10 ile %54 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, radyoterapi alan vakalarda ise bu oran genellikle %0 ile %20 arasında değişmektedir [6]. Mastektomi ve meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapinin, lokal kontrol ve sağkalım üzerindeki olumlu etkisi randomize araştırmalarla da doğrulanmıştır [7].

Meme kanseri tedavisinde, erken ve ileri evrelerde yapılan postoperatif radyoterapinin lokal kontrolü artırdığı ve hastalıksız genel sağkalımı artırdığı, randomize çalışmalar ve yapılan meta-analizlerle desteklenmiştir [8–12]. Şu anki uygulamalara göre, meme koruyucu cerrahi geçiren hastaların tamamına radyoterapi uygulanmaktadır. Mastektomi yapılan vakalarda ise lenf nodu tutulumu olan, primer tümör boyutu büyük olan ve lokal nüks riski taşıyan hastalara postoperatif radyoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapi (RT) çeşitli yan etkilere neden olabilir; uygulanan doz, fraksiyon büyüklüğü ve hedef dokunun radyosensitivitesine bağlı olarak. Meme ışınlanması sırasında, tedavi alanına dahil olan önemli normal dokular arasında cilt, karşı meme, akciğerler ve kalp bulunmaktadır [13–15]. Radyoterapi alanındaki cilt tahrişi, eritem (kızarıklık), deskuamasyon (cilt döküntüsü), ödem

gibi belirtilere neden olabilir. Bu durum meme ve kol bölgesinde ağrı, yorgunluk gibi şikayetlere yol açabilir [16, 17]. Nadir görülen komplikasyonlar arasında akut pnömoni, kaburga kırığı, iskemik kalp hastalığı ve ikincil kanser oluşumu bulunmaktadır [18–24].

Güncel onkolojik yaklaşımda erken teşhis, uygun prognostik değerlendirme ve asemptomatik kişilerde yapılan malignite taraması giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu sebeple, tümör belirteçleri hem tedavi sürecindeki izlem hem de kanser yönetiminin her aşamasında rol üstlenmektedir [25]. Tümör belirteçleri, kanserli hastaların doku, serum, idrar veya diğer vücut sıvılarında normalden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan moleküllerdir. Bu moleküller, kanser varlığını veya hastalığın seyrini izlemek için kullanılabilirler.[26] Bu belirteçler, genellikle kanser hücrelerinde veya nadiren normal hücrelerde, pasif genlerin yeniden aktive edilmesi sonucu üretilen moleküllerdir [27]. İdeal bir serum tümör belirteci, yüksek sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip olmalıdır. Ayrıca, sağlıklı bireyleri tümörlü hastalardan ayırt edebilmeli, %100 doğruluk seviyesine yakın olmalı ve neoplastik ile neoplastik olmayan hastalıkları ayırt edebilmelidir. Tümörün boyutu ve volümüyle pozitif bir korelasyon göstermeli, erken rekürrensi öngörebilmeli ve prognostik değere sahip olmalıdır. Aynı zamanda erken evre tümörleri yüksek sensitiviteyle tespit edebilmeli, tek bir malignite türüne spesifik olmalı ve kolayca analiz edilebilir özellikte olmalıdır[27, 28].

Literatürde tedavi sonrası tümör belirleyicilerin düşüş meydana gelip takipte tutulan hastaların tümör belirleyicilerinde olan ikinci bir yükseliş hastalığın nüks ettiğini veya çok kısa zaman içerisinde klinik ve radyolojik olarak belirgin olmayan nüksün ortaya çıkacağını gösterdiği belirtilmektedir [29, 30].

Bu çalışmamızda adjuvan radyoterapi alan hastalarda radyoterapiden hemen sonra geçici tümör marker yüksekliklerinin nüksü predikte etmediğini göstermek üzere bir çalışma yapmayı amaçladık.

Literatürde adjuvan radyoterapi uygulanan opere meme kanseri hastalarında tümör marker yüksekliğinin hastalık nüksü ile ilişkisinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın literatüre ve kaynak oluşturmaya katkı sunacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Embriyolojisi

Fetal gelişimin 5.haftasında ektodermden belirginleşen 2. ventral banttan vücut duvarı boyunca aksilladan uyluğun proksimal kısmının medial yönüne kadar iki taraflı bir kalınlaşma görülür. Bunlar potansiyel meme bezi dokusunu temsil eden meme çıkıntıları ve süt kanalları olarak adlandırılır. Çok sayıda memelide, bu hat boyunca birçok meme bezinin geliştiği gözlenir. Ancak insanlarda, bu hattaki gelişen meme dokusunun çoğu kaybolur. Eğer bu regresyonda hata olursa, aksesuar meme ve aksesuar meme başı oluşabilir. Ektoderm, 15-20 adet dal şeklinde mezenkim içerisine doğru ilerleyerek primer meme dokusunu oluşturur. Bu süreçte, epitelyal kordlar mezenkim tarafından çevrelenir. Fetal yaşamın son 8 haftasında, kanallar kanalize olur ve bezin başlangıç noktasındaki epidermis, laktif tüplerin açıldığı bir çukur olan meme çukurunu oluşturur [31]. Areola altındaki mezenkim kaynaklı sirküler ve radyal düz kas katmanı gelişir. Bu yapının hemen üzerindeki areola, ektoderm proliferasyonu ile kalınlaşır ve epidermal sebace bezlerini oluşturan Montgomery bezlerini meydana getirir. Puberteye kadar meme dokusu benzer anatomik özelliklerini korur. Puberte ile birlikte, hormonal uyarılarla duktusların mezenkimal tarafları gelişir ve alveoller şeklini alır. Alveolar yapının içinde sekretuar hücrelerin görülmesi başlar. Memenin glandüler bileşeni aslında modifiye apokrin bir ter bezi niteliği taşır.

Sekresyon fizyolojisinin ter bezleri ile benzerlik göstermesi, ortak bir kökene sahip olmasından kaynaklanır [32].

2.2. Meme Anatomisi

Meme, genellikle toraksın ön duvarında üst sınırı ikinci ve alt sınırı ise yedinci kosta seviyesine yerleşir. Meme, medialde sternuma ve lateralde ön aksiller çizgiye kadar uzanır. Bazen aksiller fossa anterioruna kadar ilerleyen ve aksiller proses veya Spence Kuyruğu olarak adlandırılan bir yapı da gözlemlenebilir [33]. Meme, pektoral fasianın önünde konumlanır ve submammaryan bir bölge ile pektoral fasiadan ayrılır. Bu bölgenin varlığı, pektoral fasyanın altında bulunan pektoralis major, dört serratus anterior ve eksternal oblik kas grupları ile ilişkilendirilir ve meme dokusunun rahatça hareket etmesine olanak sağlar [34].

Meme, her biri birkaç lobülde oluşan yaklaşık 15-20 lobdan meydana gelir. Memenin her bir lobu, bir ana duktusa açılır. Ana duktuslar ise dar bir ağızla meme başının ampullasına

açılır. Meme başı areola kompleksinin hemen altında, her bir majör duktusun genişlemiş bölgesi olan laktiferöz sinüs bulunur. Bu sinüsler, çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Majör duktuslar çift katlı kübik epitel ile kaplıyken, minör duktuslar ise tek katlı silindirik veya kübik epitel ile döşelidir [35].

Bağ dokusunun fibröz bantları meme içinden başlayarak dermise dik olarak uzanır ve yapısal destek sağlarlar. Meme dokusunu septalara ayıran yapılar, cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanır. Cooper ligamentleri, cilde dik olarak uzanan meme dokusunun asııcı fibröz bağlarıdır. Meme kanseri fizik muayene bulgularından biri olan cilt retraksiyonunun nedeni, kanser hücrelerinin bu asııcı bağları infiltre etmesidir.

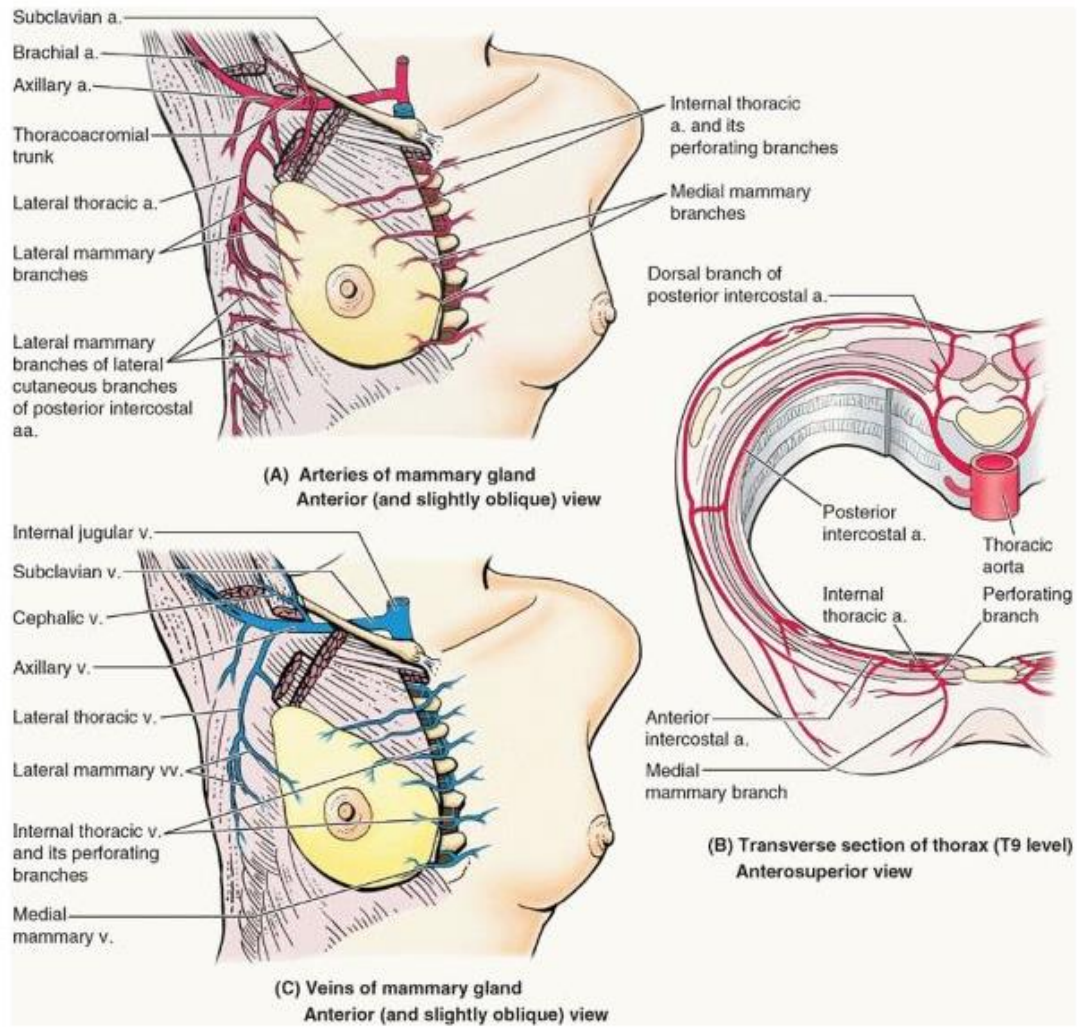
2.3. Memenin Arteri ve Venleri

Meme, üç farklı arterden kanlanır. Bu arterler arasında yaygın anastomozlar bulunur.

1. İnternal torasik arter
2. Aksiller arter (süperior torasik arter, torakoakromiyal arter ve pektoral dallar, lateral torasik arter)
3. İnterkostal arterler

Memenin venleri arterlerini takip eder.

1. İnternal torasik ven
2. Aksiller ven
3. İnterkostal venler [36]



Memenin vasküler yapısı[37]

3.4. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri dünya genelinde ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biridir. 40-44 yaş aralığındaki kadınlarda meme kanseri, kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Amerika Kanseri Birliği (ACS) verilerine göre, Amerika'da sağlıklı bir kadının yaşamı boyunca meme kanseri geliştirme riski %12,8 olarak belirtilmektedir ve yaşam boyu her sekiz kadından birine meme kanseri teşhisi konulması beklenmektedir [38].

Meme kanseri, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Özellikle ABD ve Kuzey Avrupa gibi bölgelerde, toplum sağlığı açısından büyük bir sorun yaratan bir kanser türüdür. İnsidans oranları en yüksek olan bölgeler Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda, Batı ve Kuzey Avrupa iken, en düşük oranlar ise Asya ve Sahra Altı Afrika'da gözlenmektedir [39].

Mortalite oranlarına göre, İngiltere ve Galler'de 27.7/100 000 ile en yüksek oranlar gözlenmektedir. Amerika'da, mortalite oranı 22/100,000 olarak raporlanmış olup, en düşük mortalite oranı ise 2.6/100 000 ile Güney Kore'den bildirilmektedir. Bu uluslararası farklılıklar muhtemelen toplumsal değişimlerle birlikte gelen sanayileşme ve yaşam tarzı faktörleri ile ilişkilidir. Endüstriyel olarak gelişmiş ülkelerde yaşayan kadın popülasyonunda meme kanseri insidansının, gelişmemiş ülkelerde yaşayan kadınlara oranla daha yüksek olduğu gözlenmektedir [40].

Ülkemizde, kadınlarda görülen bütün kanser olguları içinde meme kanseri, %24,1'lik bir oran ile en yaygın görülen kanser türü olarak birinci sıradadır [41]. Coğrafi bölgelere göre prognoz ve insidans farklılıkları göstermekle birlikte, meme kanseri görülme oranının her yıl yaklaşık %1,5 oranında arttığı bildirilmektedir [42]. Ülkemizin batısında meme kanseri insidansı 50/100 000 olarak bildirilirken, doğu bölgelerinde ise bu oran 20/100 000 olarak raporlanmıştır. Bu farkın sanayileşme, menarş ve menopoz yaşları, ilk doğum yaşının 30 yaşın üzerine çıkması, daha az emzirme gibi risk faktörleriyle ilişkilendirildiği düşünülmektedir [43].

Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha fazla gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 270 000'den fazla kadına invaziv meme kanseri teşhisi konulmaktadır. Erkeklerde ise yılda 3000'den daha az vakayla karşılaşmaktadır [42].

2017 yılında Türkiye'de Ulusal Kanseri İstatistikleri verilerine göre, toplam 19,211 kadına meme kanseri tanısı konmuştur. Meme kanseri tanısı konulduğu zaman, kadınların ortalama yaşı 53 olarak bulunmuştur. Meme kanserlerinin %11'i ileri evre meme kanseri olarak teşhis

edilir. Histolojik tip dağılımına göre, meme kanserlerinin %94,8'i duktal ve lobüler karsinom olarak en sık görülen tiplerdir [44].

3.5. Meme Kanseri Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri için en önde gelen risk faktörü kadınlık, ikinci sırada ise yaş faktörü gelmektedir [45]. Meme kanserinin gelişiminde genetik, reproduktif, çevresel ve endokrin gibi faktörler etkili olurken, diğer risk faktörleri kişisel davranışlar ve yaşam tarzıyla ilişkilidir [46].

İrk

Ulusal Kanser Kayıtları Programı ve SEER tarafından toplanan verilere göre, beyaz kadınlar için yeni teşhis edilen meme tümörü oranı (100.000 kadın başına) 124 iken siyah kadınlar için bu oran 122 olarak belirlendi. Ancak, siyah kadınlarda meme kanserine özgü ölüm oranı, beyaz kadınlara göre %41 daha yüksekti [47].

Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri oranı en yüksek olan grup beyaz kadınlar arasındadır. Ancak meme kanseri diğer tüm büyük etnik gruplardaki kadınlar arasında hala en yaygın kanser türüdür [48].

Çeşitli etnik kökenlere sahip kadınlarda meme kanseri oranlarının farklılık göstermesinin nedeni, değişen yaşam tarzı faktörleri (örneğin, vücut kitle indeksi ve üreme modelleri) ile sağlık hizmetlerine erişim imkanları gibi faktörlere bağlı olabilir [49]. Ayrıca, Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda beyaz kadınlara göre daha düşük oranda östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanseri görülmesine dair genetik veya biyolojik faktörlerin etkisi olabilir [50].

Genetik nedenler

Kalıtsal meme kanseri olan kadınların büyük bir kısmı, meme kanseri yatkınlık geni 1 (BRCA1) veya meme kanseri yatkınlık geni 2 (BRCA2) üzerinde patojenik bir varyant taşımaktadır. Diğer kalıtsal meme kanserleri ise tümör proteini p53 (TP53) ve fosfataz ve tensin homolog tümör baskılayıcı (PTEN) genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkilendirilen, nadir görülen Li-Fraumeni ve Cowden sendromları gibi kalıtsal sendromlardan kaynaklanmaktadır [51].

Meme kanseri teşhisi konulan kadınların çoğunda, kalıtsal bir kanser yerine sporadik bir hastalık olduğu gözlemlenir. Tüm meme kanserlerinin yüzde beş ile altısı, BRCA1, BRCA2,

CDH1, STK11, PALB2, PTEN, p53 ve eşleşme onarım genlerine (miss match genlerine) ait kalıtsal nedenlere bağlanabilir [52].

Aile öyküsü

Aile geçmişinde over, pankreas veya prostat kanseri öyküsü bulunması, meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilebilir [53].

Birinci derece akrabalarda (ebeveyn, çocuk veya kardeş) meme kanseri öyküsü olan bireyler, meme kanseri riski daha yüksek olan kişilerdir. Aile öyküsü olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, birinci derece akrabalarından birinde kanser öyküsü bulunan kadınlar için meme kanseri riski yaklaşık 1,5 kat artarken, birinci derece akrabalarında birden fazla meme kanseri öyküsü bulunan kadınlar için bu risk 2 ila 4 kat daha yüksektir [54]. Eğer etkilenen kadın akrabalar genç yaşta meme kanseri teşhisi aldılarsa, bilateral meme kanseri teşhisi almışlarsa veya kişi erkek cinsiyetse, bu durum kişinin riskini daha da artırabilir. Birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olan kadınların çoğunda meme kanseri gelişmeyebilirken, meme kanseri teşhisi konulan kadınların çoğunda da aile öyküsü olmadığını belirtmek önemlidir [55].

Hamilelik

Gebelik, meme kanseri riski üzerinde çift yönlü etkili bir risk faktörüdür. Tam süreli hamileliği olan kadınlarda doğumdan 5 yıl sonra hem hormon reseptörü pozitif (HR+) hem de hormon reseptörü negatif (HR-) meme kanseri riski artış göstermektedir. Bununla birlikte doğum yapmış kadınlarda yaklaşık yirmi yıl sonra, hormon reseptörü pozitif (HR+) meme kanseri riski, doğum yapmayanlara göre yaklaşık %20-25 daha düşük olabilir. İlk çocuklarını daha genç yaşta doğuran veya daha fazla çocuğa sahip olan kadınlar arasında risk daha da azalabilir. Buna karşılık, hormon reseptörü negatif (HR-) meme kanseri riski tam süreli bir gebeliğin ardından da artmaya devam edebilir [56]. Doğumdan sonraki yaklaşık ilk 10 yıl içinde meme kanseri riskinde bir artış olmasına rağmen, çoklu doğum yapmış kadınlarda kümülatif meme kanseri riski daha düşük bulunmuştur [57].

Menstrüel siklus

Artmış risk, yaşam boyu üreme hormonlarına daha uzun süre maruz kalma durumundan kaynaklanabilir ve diğer meme kanseri alt tiplerine kıyasla hormon reseptörü pozitif meme kanseriyle daha fazla ilişkilidir [58]. Meme kanseri riski, erken menüstrüasyon ve geç menopoz ile artar. Yapılan çalışmalara göre, menüstrüasyon görmeye 11 yaşından önce başlayan kadınlarda, menüstrüasyon görmeye 14 yaşından sonra başlayanlara göre meme kanseri riski

yaklaşık %20 daha yüksek olabilir. Aynı şekilde, 55 yaş ve üzerinde menopoza giren kadınlarda, 50-54 yaşları arasında menopoza girenlere kıyasla yaklaşık %12 daha yüksek meme kanseri riski bulunmaktadır [59].

Oral Kontraseptif kullanımı

Oral kontraseptif kullanımının, kadınlarda meme kanseri riskini artırdığına dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak, çoğu çalışma, özellikle ilk hamilelikten önce oral kontraseptif (kombine östrojen ve progesteron) kullanan kadınlar arasında meme kanseri riskinde yaklaşık %20'lik göreceli bir artış ile ilişkilendirildiği yönünde bulgular sunmuştur. Oral kontraseptif kullanmayı bırakan kadınlarda ise meme kanseri riski azalmış ve yaklaşık 10 yıl sonraki meme kanseri riski, hiç oral kontraseptif kullanmamış olanlarla benzer düzeyde gözlenmiştir [60].

Emzirme

Çoğu çalışma, bir yıl veya daha uzun süre emzirmenin, bir kadının meme kanseri riskini azalttığını ve daha uzun süre emzirmenin daha fazla risk azaltımı ile ilişkilendirildiğini göstermektedir. Otuz ülkede gerçekleştirilen 47 çalışmanın sonucunda, her 12 aylık emzirme dönemi, meme kanseri riskini %4 azaltmıştır. Koruyucu etki, üçlü negatif kanserler için daha da belirgin olabilir [61].

Diyet

Lif açısından zengin gıdaların, safra sistemi yoluyla barsağa geçen östrojenlerin geri emilimini engelleyerek meme kanseri gelişimine karşı koruyucu bir etkisi olabileceği ileri sürülmüştür. Hayvan deneylerinde, lif açısından zengin besinlerin meme kanseri sıklığını azalttığı gözlenmiştir. [62]. Meme kanseri sıklığının ülkelere göre değişiklik göstermesi, göç eden insanların göç ettikleri ülkedeki sıklığa ulaşması, bu nedenle meme kanserinin sadece genetik nedenlerle açıklanamayabileceği sonucuna yol açmış ve bu nedenle dikkatler çevresel etkenlere ve beslenmeye çevrilmiştir [63].

Alkol

Birçok çalışma, kadınlarda alkol kullanımının, günde ortalama olarak tüketilen her 10 gram alkol için yaklaşık %7-10 oranında meme kanseri riskini artırdığını doğrulamıştır. İlk hamilelikten önce alkol tüketiminin, riski özellikle etkileyebileceğine dair bazı kanıtlar da bulunmaktadır [64]. Özetle, alkol tüketiminin total östrojen seviyelerini artırdığı ve bu nedenle kadınlarda meme kanseri riskini artırabileceği gözlenmiştir [65].

Sigara

Araştırmalar, sigara içmenin, özellikle uzun süreli ve ilk hamileliklerinden önce sigara içmeye başlayan kadınlar arasında meme kanseri riskini hafifçe artırabileceğini göstermiştir. Amerikan Kanser Derneğı araştırmacıları tarafından yapılan bir çalışmada, ilk çocuklarının doğumundan 10 yıldan fazla bir süre önce sigara içmeye başlayan kadınların, hiç sigara içmeyen kadınlara göre meme kanseri riskinin %18 daha yüksek olduğu gösterilmiştir [66].

Vücut Kitle İndeksi (VKI)

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda yüksek kemik mineral dansitesi, düşük kemik mineral dansitesine oranla meme kanseri riskini %60 - 80 oranında artırabilir ve bu risk, özellikle hormon reseptör pozitif meme kanseri ile ilişkilendirildiğinde daha fazla belirgin hale gelmektedir [67].

Radyasyon

İyonize radyasyona maruz kalma, meme kanseri oluşumu için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Atom bombasına maruz kalanlar ve bazı hastalıkları tedavi etmek amacıyla radyoterapi alan kişiler arasında, düşük veya orta seviyede radyasyona maruz kaldıktan sonra meme kanseri oluşma riskinde artış gözlenmiştir [68].

Meme kanseri risk faktörlerinin rölatif risk durumları şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1. Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Rölatif Risk Durumları [69]

Rölatif Risk <2 kat	Rölatif Risk 2-4 kat	Rölatif Risk >4 kat
Erken menarş Geç menopoz	1.derece bir akrabada meme kanserinin olması	BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu
Nulliparite	CHEK2 mutasyonu	LCIS (Lobüler carsinoma in situ)
Östrojen+progesteron	İlk doğumun >35 yaş olması	Atipik Hiperplazi
Hormon Replasman Tedavisi	Proliferatif Meme Hastalığı	30 yaşından önce memeye radyasyon maruziyeti
Alkol kullanımı	Mamografide yoğun meme dansitesi	
Postmenopozal Obezite		

3.6. Meme Kanserinde Histopatolojik ve Moleküler Sınıflama

Meme kanserlerinin %99'u duktuslar ve lobuller gibi epitel hücrelerinden kaynaklanır ve bu nedenle karsinom olarak adlandırılır. Sarkom olarak adlandırılan meme kanserlerinin %1'i stromal dokudan kaynaklanır. Meme kanseri, invaziv ve in-situ (non-invaziv) olmak üzere iki ana türe ayrılır.

DSÖ'ye (Dünya Sağlık Örgütü) göre meme kanserleri histopatolojik olarak in situ karsinomlar ve invaziv karsinomlar olarak ikiye ayrılmaktadır [70].

İn situ Karsinomlar

-Duktal Karsinoma In Situ (DCIS)

-İn situ Papiller Neoplazmlar

İnvaziv Karsinomlar

- İnvaziv Meme Karsinomu Spesifik Olmayan Tip
- Mikroinvaziv Karsinom
- İnvaziv Lobüler Karsinom
- İnvaziv Duktal Karsinom
- Tübüler Karsinom
- Kribriform Karsinom
- Müsinöz Karsinom
- Müsinöz Kistadenokarsinom
- İnvaziv Mikropapiller Karsinom
- İnvaziv Papiller Karsinom
- İnvaziv Solid Papiller Karsinom
- Apokrin Diferansiyasyonlu Karsinom
- Metaplastik Karsinom
- Nöroendokrin Karsinom
- Tükrük Bezi Tipi
- Ters Polariteli Tall Cell Karsinom

2.6.1 Noninvaziv meme kanseri

Duktal karsinoma in situ (DCIS), meme stromasından ayrılan epitel hücrelerinin intraduktal neoplastik bir proliferasyonu olup, bu hücreler sağlam bir bazal membran ve miyoepitelyal hücre tabakası ile çevrilir. DCIS, invaziv meme kanserinin bir öncüsüdür ve bu lezyonların yaklaşık %40'ı tedavi edilmezse invaziv meme karsinomuna dönüşebilir [71] . DCIS, dünya genelinde tarama mamografilerinin yaygınlaşması ile birlikte insidansı artmış olup, tüm meme tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. DCIS hastalarının çoğunda mamografide artmış mikro kalsifikasyonlar saptanmaktadır. DCIS tedavisi cerrahi müdahale gerektirir ve bu genellikle mastektomi veya kısmi meme koruyucu cerrahi (MKC) ile

gerçekleştirilir. MKC sonrası radyoterapi uygulaması da yaygın bir uygulamadır. Lokal tedavi sonrası özellikle hormon reseptörü pozitif (HR+) hastalıkta endokrin tedavi tavsiye edilir [72].

Lobuler karsinoma in-situ (LCIS), terminal duktal lobüler birimlere (TDLU'lar) odaklanan bir proliferasyon türüdür ve genellikle asinüslerin çoğunu (%50'den fazla) dolduran neoplastik hücrelerden oluşur. LCIS, genellikle premenopozal dönemdeki kadınlarda daha sık görülür ve ortalama tanı yaşı 50'dir. LCIS hastalarının %60 ila %80'inde multisentrik ve %20 ila %60'ında bilateral olarak görülebilir. Klasik LCIS tanısı konulduktan sonra, göreceli invaziv karsinom riski, genel popülasyonun yaklaşık 9 ila 10 katıdır. Tanı genellikle rastlantısal biyopsilerle konur. Genellikle klinik veya mamografik bir bulgu yoktur. Birçok uzun vadeli takip çalışması, LCIS tanısı almış hastalarda hem aynı meme (ipsilateral) hem de karşı meme (kontralateral) kanseri insidansında bir artış olduğunu göstermektedir. Geçmişte LCIS tanısı alan hastalara mastektomi önerilirken, günümüzde lokal tedavi sonrası yakın izleme ve endokrin tedavi önerilmektedir [73].

2.6.2 İnvaziv meme kanseri

İnvaziv duktal karsinom (IDC)

İnvaziv duktal karsinom, invaziv meme kanseri lezyonlarının %70-80'ini oluşturan en yaygın türdür. Ülkemizdeki meme kanserli hastaların %79'unu invaziv duktal karsinom oluşturmaktadır [74].

Gross patolojik değerlendirme sırasında incelendiğinde, invaziv duktal karsinom (IDC), tipik olarak düzensiz bir şekil oluşturan, çevre dokuyu rastgele istila eden sert, gri-beyaz kitleler şeklinde belirir. IDC, mikroskop altında tümör hücrelerinin kordlar ve yuvalar oluşturduğu, gland oluşumunun değişken miktarlarda gözlemlenebildiği ve selimden yüksek dereceli malign özelliklere kadar geniş bir sitolojik spektrumda görülebilen tümörlerdir. Malign hücreler, meme parankiminde fibröz bir yanıtı tetiklerler ve bu tetikleme genellikle klinik olarak belirgin palpabl bir kitlenin varlığından ve invaziv karsinomun radyolojik yoğunluğu ile karakteristik solid sonografik özelliklerinden sorumludur [75].

Ayrıca, özel bir alt tipi olmayan veya başka şekilde tanımlanmamış invaziv karsinom, infiltrate edici karsinom olarak da adlandırılır. Tümör, heterojen bir büyüme tipini temsil eder ve bu büyüme tipi dağınık tabakalar, yuvalar, kordonlar veya değişken miktarda duktal farklılaşma gösteren tek başına dağılmış hücreleri içerebilir. Tümör hücreleri pleomorfiktir, yani şekil ve boyut olarak değişkenlik gösterir ve genellikle belirgin nükleoller ile çok sayıda mitoz içerebilir. Nekroz ve kalsifikasyon bölgeleri, vakaların %60'ında tespit edilebilir.

İnvaziv lobüler karsinom ve invaziv müsinöz karsinoma ile karşılaştırıldığında, genellikle östrojen ve progesteron reseptörlerini daha az sıklıkla eksprese ederler [76, 77].

İnvaziv lobüler karsinom (ILC)

İnvaziv lobüler karsinom, meme kanserinin ikinci en sık görülen histopatolojik alt tipidir ve tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %15'inde bulunur [78].

İnvaziv lobüler karsinom, her yaşta görülebilmekle birlikte genellikle ileri yaşlardaki postmenopozal kadınlarda daha sık görülür ve klinik olarak invaziv duktal karsinoma benzerler ve genellikle iki taraflı ve multisentrik tümörler olarak ortaya çıkarlar [79].

İnvaziv lobüler karsinom tümör hücreleri tipik olarak yuvarlak, küçük, nispeten homojen bir yapıya sahiptir ve stromada tek sıra infiltrasyonla karakterizedir. ILC insidansı, özellikle postmenopozal kadınlarda artar ve postmenopozal dönemdeki hormon replasman tedavisi ile bağlantılıdır. E-cadherin ekspresyon kaybı mevcuttur. ILC tanısı, daha ileri yaşla ve daha büyük tümör boyutuyla ilişkilendirilir. Tipik olarak ILC, iyi bir prognoza sahip özellikler gösterir; bu tip genellikle düşük ila orta dereceli histolojik dereceye sahiptir, sıklıkla hormon reseptörleri pozitif (HR pozitif) ve HER2 negatif olarak belirtilir. Geç nüksler meydana gelebilir. ILC, IDC'ye göre daha sık multifokal ve bilateral olarak görülür ve klinik olarak sınırlarını belirlemek ve mamografik olarak tespit etmek zor olabilir [80].

2.6.3 Diğer Histolojik Tipler

Meme kanserinin diğer histolojik alt tipleri; tübüler karsinom, medüller karsinom, müsinöz karsinom, invaziv mikropapiller karsinom, metaplastik karsinom, adenoid kistik karsinom, sekretuar karsinom ve diğerleri (lenfomalar, sarkomlar, filloid tümörler) tarafından oluşturulur. Tübüler, müsinöz, kribriform ve papiller karsinom, genellikle daha iyi bir prognoza sahip olan nadir görülen meme kanseri alt tiplerindendir [81].

İnvaziv kribriform karsinom: İnvaziv kribriform karsinom, nadir görülen bir meme kanseri türü olup olumlu bir prognoz ile ilişkilendirilir. Bu tür , genellikle yaşlı hastalarda daha sık görülür. Mikroskopik olarak kribriform DCIS'a benzemekle beraber net stromal invazyonla ondan ayrılır [82].

İnvaziv tübüler karsinom: Tübüler karsinom, invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %2'sini oluşturan, iyi diferansiye ve iyi prognoza sahip bir meme karsinomu türüdür. Tübüler karsinom, genellikle yaşlı kadınlarda daha sık görülür ve lenf nodu metastazı yapma olasılığı daha düşüktür. %10-20'sinde multifokalite bulunmaktadır [83].

Meduller karsinom: Bu grup, tüm invaziv karsinomların %5-7'sini oluşturur ve önceleri çok iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmüştü. [84] Ancak son çalışmalar, daha iyi bir sağkalım oranının olmadığını göstermektedir. Genellikle, az diferansiye invaziv duktal karsinoma göre daha iyi bir seyir gösterdiklerini belirten çalışmalar nedeniyle, orta dereceli prognoz gösteren bir grupta yer alırlar [85, 86].

Müsinöz karsinom: Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını oluştururlar ve genellikle daha ileri yaşlarda görülürler [87] . Müsinöz karsinom, meme karsinomunun nadir görülen ve genellikle iyi bir prognoza sahip olan bir alt tipidir, genellikle 60 yaş ve üzeri hastalarda görülür. Sıklıkla postmenopozal dönemdeki hastalarda görülür. Toplam meme karsinomlarının yaklaşık %2'sini temsil eder. Mikroskopik olarak, hafif nükleer atipi gösteren düzenli epitelyal tümör hücreleri küçük kümeler halinde bulunur ve bu tümör kümeleri bol miktarda mukus içinde bulunur. İnvaziv duktal karsinom ile karşılaştırıldığında daha iyi prognozludur, genellikle daha yüksek hormon reseptör pozitifliği, daha düşük HER-2 ekspresyonu ve daha erken tümör evresi ile tanımlanır [88, 89].

Apokrin karsinom: Apokrin karsinomlar hem östrojen hem de progesteron reseptörleri negatifken; vakaların %50'sinde HER2 pozitif ve androjen reseptör proteini pozitif olarak belirtilir [90] .Apokrin karsinomlar genellikle kötü prognoza sahip ve yüksek dereceli olarak kabul edilir.

Metaplastik karsinom: Metaplastik karsinom, sınırları belirgin olan ve az diferansiye duktal adenokarsinom, mezenkimal (sarkomatoz) ve diğer epitelyal (örneğin skuamöz) bileşenlerin çeşitli kombinasyonlarından oluşan bir tümördür. İnvaziv duktal karsinoma göre daha az diferansiye ve daha az östrojen reseptör ekspresyonu saptanmıştır [91].

Nöroendokrin karsinom: Memenin nöroendokrin karsinomu, nadir görülen ve özel bir meme kanseri alt tipi olan vakaların yaklaşık %2'sini oluşturur. Hem gastrointestinal sistemde hem de akciğerdeki nöroendokrin tümörler (NET), benzer morfolojik ve immünohistokimyasal özellikler sergiler ve tümör hücrelerinin %50'den fazlası nöroendokrin belirteçleri eksprese etmektedir [92].

2.6.4 Moleküler Sınıflama

Meme kanseri, genetik ve klinik olarak çok sayıda alt tipi olan heterojen bir hastalıktır. Bu alt tiplerin sınıflandırılması yıllar içinde değişmiş ve geliştirilmiştir. Meme kanserinin en yaygın sınıflandırması, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) ekspresyonuna dayalı olarak yapılan immünohistokimyasal duruma göre gerçekleştirilir. Luminal A, Luminal B, Her-2 pozitif grup ve bazal-like (bazaloid, triple negatif) olmak üzere dört alt tipi mevcuttur [93].

Luminal A (HR+/HER2-): Bu, en yaygın görülen meme kanseri türüdür ve diğer alt tiplere göre daha yavaş büyüme ve daha az agresif bir seyir gösterme eğilimindedir. Luminal A tümörleri, hormonal tedaviye genellikle iyi yanıt verdiği için en olumlu prognozla ilişkilendirilir [94, 95].

Luminal B (HR+/HER2+/-): Hormon reseptörü pozitif olmasının yanı sıra, bu alt tip Ki67 ve/veya HER2 proteini için yüksek pozitif olarak kabul edilir. Luminal B meme kanserleri, Luminal A'ya kıyasla genellikle daha yüksek derecelidir ve bu nedenle prognozları daha kötüdür [94, 95].

Basal-like (HR-/HER2-): Bu tür meme kanserleri aynı zamanda üçlü negatif meme kanseri olarak adlandırılır. Çünkü bu alt tipte östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 proteini negatif olarak belirtilir. [96]. Üçlü negatif meme kanserlerinin çoğu (yaklaşık %75'i), gen ekspresyon profili ile tanımlanan basal-like alt tip olarak kabul edilir. Üçlü negatif meme kanserleri, diğer alt tiplere göre genellikle daha kötü bir prognoza sahiptir. [97]. Bu kanserler, ABD'deki beyaz kadınlara kıyasla siyahi kadınlarda iki kat daha fazla görülür ve premenopozal kadınlarda ve BRCA1 gen mutasyonuna sahip olanlarda daha yaygındır [98].

HER2 ile zenginleştirilmiş (HR-/HER2+): Geçmişte, bu alt tip en kötü prognoza sahipti, ancak HER2 pozitif kanserler için hedefe yönelik tedavilerin yaygın kullanımı sonuçları önemli ölçüde iyileştirmiştir [99].

2.7.Meme kanserinin klinik özellikleri

Meme kanseri tanısı konulan kadınların yaklaşık %70'inde ilk belirti meme içinde bir kitledir. Hastaların kitlelerin yaklaşık %90'ını kendileri fark ettikleri gözlemlenmiştir. Daha nadiren görülen semptomlar arasında meme başı akıntısı, meme ağrısı, meme çekilmesi, erozyon, kızarıklık, yaygın sertlik, meme büyümesi ve meme çekilmesi yer alır. Aksiller kitle ve kolun şişmesi, nadiren gözlemlenen semptomlardan biridir. İlk belirtiler arasında sırt ve kemik ağrıları, sarılık ve sistemik metastazlara bağlı kilo kaybı da bulunabilir. Meme kanserleri lokalizasyon açısından incelendiğinde, en sık (%60) memenin üst dış kadranında görülür. Tanı alan hastaların fizik muayenesinde, kitleler genellikle düzensiz sınırlara, hassas olmayan yapıya, sertliğe ve fikselenmiş bir duruma sahip olarak tespit edilir. Paget karsinomunda, meme başı epitelindeki küçük erozyonlar tek başlarına bir belirteç olabilirler. Genellikle benign meme hastalıkları ile ilişkilendirilseler de meme başından gelen seröz veya kanlı akıntılar, erken belirtiler arasında olabilir. Laboratuvar sonuçlarına göre, karaciğer ve kemik metastazları, serum alkalen fosfataz düzeyinde artışla ilişkilendirilebilir. Hiperkalsemi, meme kanserinde sıkça rastlanan bir laboratuvar bulgusu olmasa da nadiren ileri evre meme kanseri vakalarında ciddi bir bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Kanser antijeni 15-3 (CA 15-3), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni (CA 27-29), erken lezyonları saptamak için pek faydalı olmasa da meme kanserinin nüksünü tespit etmek için yararlı olabilir [100].

2.8.Meme kanserinde tarama

Meme kanseri taramasında altın standart kabul edilen yöntem, üç boyutlu meme yapılarını X ışınları kullanarak iki boyutlu (kraniokaudal ve lateral) radyografi görüntülerini elde etmek için kullanılan mamografi tekniğidir. Meme kanseri tanısı ve tedavisi için günümüzde en etkili, kullanışlı ve ekonomik bir tarama yöntemi olan mamografi, tercih edilen yöntemdir. Randomize çalışmaların kombine analizi, 50-70 yaş arasındaki kadınların 3 yılda bir mamografi ile taranmasının, 50-79 yaş arasındaki kadınların meme kanseri nedeni ölüm oranlarını yaklaşık %20 azalttığını göstermektedir [101].

Mammografilerde, asimetrik dansite, yapısal distorsiyon, kalsifikasyonlar, deri ve meme başında değişiklikler, aksiller lenf nodu ve önceki tetkikle karşılaştırıldığında artmış dansite gölgesi, malignite (kanseri) için şüpheli bulgular oluşturabilir. Mamografide, meme tümörleri genellikle spiküle sınırlara sahiptir ve ince kalsifikasyonlar içerebilir. Ayrıca, fibrokistik değişiklikler, yağ nekrozu ile skar dokusuna ait bulgular da sıkça gözlemlenebilir veya daha

nadir durumlarda, karsinomlar fibroadenom veya lenf nodunu taklit edebilecek şekilde düzgün sınırlı bir kitle oluşturabilir [102].

Tarama amaçlı tekrarlanan mamografilerin neden olduğu kümülatif radyasyon maruziyeti, meme kanseri riskini hafifçe artırabilir; ancak, bir mamografi sırasında maruz kalınan radyasyon dozu nispeten düşük olup, taramanın yararı muhtemel risklere üstün gelmektedir. Bu bağlamda, görüntü kalitesini bozmadan radyasyon dozunu mümkün olduğunca düşük tutmak, tüm kadınlar için önemlidir [103].

Her yıl 2,1 milyon kadına meme kanseri tanısı konmaktadır [104]. ABD'de, lokalize meme kanseri tanısı sonrası beş yıllık göreceli sağkalım %98,9 iken, bölgesel kanser için %85,7 uzak kanser için %28,1 ve hastalığın evresi bilinmeyenler için %55,1'dir [105]. Erken tanı stratejileri, kanser tanı hizmetlerine daha kolay erişim sağlayarak ve uygun kanser tedavisine fırsat tanıyarak doğru teşhis edilmiş erken evre meme kanserlerinin sayısını artırmayı amaçlamaktadır [104]. Erken teşhis, her vakada en uygun terapötik strateji hakkında bilgi sağladığı için hastaların sağkalımını artırmak için kilit bir faktördür [106]. Meme kanseri taraması, herhangi belirgin semptomlar ortaya çıkmadan önce kanserleri veya prekanseröz patolojileri saptamak ve tedavi etmek için genellikle mamografi ve klinik meme muayenesi ile yapılır [104]. Kadınların hayatları boyunca ortalama olarak %15'in altında meme kanseri gelişme riski vardır. Meme kanseri insidansı yaşla birlikte arttığı için, meme kanserini ne zaman taramanın uygun olduğuna karar verirken yaş en önemli faktördür. Meme kanseri insidansı 40 yaş altında oldukça düşüktür, ancak kadınlar yaşlandıkça insidansın arttığı gözlenir. Meme kanserini taramada kullanılan mamografinin duyarlılığı ve özgüllüğü yaşa bağlı olarak değişir ve genç kadınlara göre yaşlı kadınlarda daha yüksektir [107, 108].

Amerika Kanser Birliği, meme kanserini erken teşhis etmek ve farkındalığı artırmak amacıyla 20 yaşından itibaren kendi kendine meme muayenesini (KKMM) önerir. 20-39 yaş arası kadınlara 3 yılda bir klinik meme muayenesi yapılması tavsiye edilirken, 40 yaşından sonra yıllık klinik meme muayenesi ve mamografi taraması önerilir. 40 yaşından önce, meme dokusunun yoğunluğu nedeniyle mamografi ile kitleler görüntülenemediğinden, mamografi genellikle önerilmez [109].

2.8.1 Ortalama Risk Grubu İçin Tarama

40 yaş altı ortalama risk taşıyan kadınlar için genellikle rutin tarama önerilmez. 40 yaşın altındaki kadınlar arasında meme kanseri insidansı genellikle düşüktür. Meme kanseri taramasıyla ilgili randomize çalışmalar mevcut değildir ve mamografinin performans özellikleri sınırlıdır. 35 ile 39 yaşları arasındaki 73335 kadına yapılan ilk tarama mamogramının sonuçlarının gözden geçirildiği bir çalışmanın pozitif prediktif değeri yalnızca %1,3 olarak bulunmuştur [110].

40-49 yaş arasındaki kadınlar için meme kanseri taramasının ne zaman başlayacağı ve ne sıklıkla yapılacağı konusunda rehberlerin önerileri farklılık gösterebilir. Örneğin, Amerikan Kanser Derneği (ACS), meme kanseri gelişimi ve meme kanserinden ölüm riskinin 40-49 yaşlarındaki kadınlara göre 50-54 yaşlarındaki kadınlara daha benzer olduğu bulgusuna dayanarak, rutin mamografi taramasının 45 yaşında başlamasını önermektedir. [111–114] ACS, 55 yaşına kadar yıllık taramanın devam ettirilmesini ve ardından her iki yılda bir taramanın sürdürülmesini önermektedir [115] .

50-74 yaş arasındaki kadınlar için tüm büyük uluslararası gruplarla tutarlı olarak, ortalama risk taşıyan kadınlar için mamografi ile meme kanseri taramasının önerildiği görülmektedir. Bir kadının risk faktörlerine ve tercihlerine bağlı olarak genellikle her bir ila iki yılda bir tarama yapılabilir. Çoğu uzman grubu, ortalama risk altındaki 50 yaş ve üzeri kadınlar için mamografi ile düzenli tarama yapılmasını önermekte ve birçoğu bu taramanın 74 yaşına kadar devam etmesini kabul etmektedir. Ancak bu yaş grubu için mamografi tarama sıklığına ilişkin öneriler farklılık arz etmektedir [116–120].

75 yaş ve üstü kadınlar için, yaşam beklentisi en az 10 yıl ise tarama önerilir. Bu yaş grubundaki kadınlar, tarama yaptırmayı tercih ederlerse iki yılda bir mamografi ile taranabilirler. Sağlıklı kadınlarda tarama için kesin bir üst yaş sınırı veya ideal sıklık belirlenmemiştir; çünkü meme kanseri insidansı 80'li yaşlara kadar yüksek kalabilir; ancak yaşla birlikte kurtarılan yaşam süresi azalabilir. Birkaç uzman grubun tavsiyeleri, meme kanseri taramasının hangi yaşta sonlandırılması gerektiğini net bir şekilde belirtmemektedir. Bazı gruplar, yaşam beklentisini göz önünde bulundurur ve yaşam beklentisi 5 veya 10 yılın altındaysa taramanın sonlandırılmasını düşünür. Bazı gruplar, taramaya devam edip etmemeyi değerlendirmek için 75 yaşını bir sınır değeri olarak kullanır [121–124].

2.8.2 Orta Risk Grubu İçin Tarama

Birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü bulunan, ancak bilinen bir genetik sendroma sahip olmayan kadınlar, orta derecede risk taşıyan bireyler olarak kabul edilir. Bu kadınlar için, mamografi taramasına başlama yaşı ve tarama sıklığı dahil olmak üzere, ortalama risk taşıyan kadınlarla aynı tarama yaklaşımı önerilir [125].

2.8.3 Yüksek Risk Grubu İçin Tarama

Yüksek risk taşıyan kadınlar için (Örneğin, BRCA veya diğer yatkınlık genlerine sahip olanlar, göğüs bölgesine radyasyon öyküsü bulunanlar veya hesaplanmış yaşam boyu meme kanseri geliştirme riski yüzde 20'den fazla olanlar gibi yüksek risk taşıyan kadınlar için) daha gelişmiş modalitelerle daha sık taramanın değerini vurgulamak önemlidir. Bu risk grubu, risk azaltıcı tedavilerin düşünülmesi ve izlemin yoğunlaştırılması amacıyla yüksek risk tarama kliniklerine yönlendirilmelidir [126].

2.9. Meme kanserinde tanı yöntemleri

2.9.1. Dijital Meme Tomosentezi (DBT)

FDA, meme kanseri taraması için kullanılan DBT'nin (3D mamografi olarak da bilinir) kullanımını 2011 yılında onayladı. DBT, dijital 2D mamografi ile birleştirilerek memenin 3D görüntüsünü oluşturmak için kullanılır ve bu sayede memenin çeşitli kesitlerini elde etmek mümkün olur. Bazı araştırmalar, DBT'nin sadece 2D mamografiye göre daha duyarlı olabileceğini göstermektedir. Ancak, 2D görüntüler DBT'den ayrı olarak alındığında, kadınlar radyasyon dozunun yaklaşık iki katını alır [127].

2.9.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), meme kanseri tanısı almış veya yüksek risk taşıyan kadınlar arasında daha fazla ilgi görmektedir. Aile geçmişi meme kanseri açısından pozitif olan, genetik mutasyon taşıyan veya erken yaşta tarama gereksinimi olan durumlarda, meme dokusunun yoğunluğu nedeniyle MRG tercih edilebilir. Aynı zamanda meme kanseri teşhisi almış kadınların, kontralateral memelerinde veya teşhis konmuş memede gözden kaçabilecek patolojik dokuların tanısında MRG tercih edilmelidir [128, 129].

Amerikan Kanser Derneği, 2007 yılında meme kanseri riski yüksek olan kadınların taraması için MRG kullanımına önerilerinde yer verdi. Meme kanseri riski yüksek olan kadınlar için, 25 yaşından itibaren yaşam boyu yıllık mamografiye ek olarak MRG taraması yapılması önerilmektedir. Bilinen zararlı genetik mutasyonlar, örneğin BRCA1 veya BRCA2 gibi mutasyonlar ile meme veya over kanseri için aile geçmişi, daha önceden göğüs bölgesine radyoterapi öyküsü olması (örneğin Hodgkin lenfoma için) ve Li-Fraumeni, Bannayan-Riley Ruvalcaba veya Cowden sendromuna sahip olması ya da birinci derece akrabalarında (örneğin, anne veya kız kardeş gibi) meme kanseri bulunan kadınlarda, meme kanseri riski yüksek (%20 ila 25'ten fazla) kabul edilir ve MRG'nin duyarlılığı artmıştır [130, 131].

Meme MRG, mamografiye kıyasla meme malignitelerini tespit etme konusunda daha duyarlıdır. Ayrıca, meme yoğunluğu sonuçlarını değiştirmemesi nedeniyle, yoğun meme dokusuna sahip vakalarda meme kanserini tespit etme konusunda daha etkili bir radyolojik yöntemdir [132].

Birinci derece akrabasında BRCA mutasyonu bulunan, ancak henüz test edilmemiş olanlar ile BRCA mutasyonu taşıyan ve hayatları boyunca meme kanseri riski %20-25'ten yüksek olan hastalara yıllık MRG taraması önerilmektedir [133].

MR, özellikle silikon implantların olduğu durumlarda (çok yoğun meme dokusu, meme koruyucu cerrahi sonrası yoğun skar dokusu, primeri bilinmeyen aksiller metastazı olan hastalar gibi), meme görüntülemesi için sınırlı olan diğer yöntemlerden (ultrasonografi veya mamografi) daha tercih edilir. Yüksek riskli kadınlarda MR'ın duyarlılığı mamografiye kıyasla oldukça yüksektir. Ancak, in situ tümörler ve 3 mm'den küçük tümörlerin saptanmasında MRG daha az etkili olabilir. Ek tarama olarak MRG kullanımı, düşük veya ortalama risk taşıyan kadınlarda sınırlıdır [134].

2.9.3. Ultrasonografi (USG)

Meme lezyonlarının yaklaşık %25'i kistik lezyonlardan oluşmaktadır. Ultrasonografi ile meme içindeki lezyonların solid ve kistik olarak ayrımı etkili bir şekilde yapılabilir. Özellikle mamografi sonuçlarının normal olduğu, ancak fizik muayenede şüpheli bulunan lezyonların değerlendirilmesinde ultrasonografi faydalı olabilir. Ultrasonografi (USG), 40 yaşın altındaki kadınlarda, yoğun meme dokusuna sahip ve fiziksel muayenede ele gelen benign özellikteki kitleleri ayırmada mamografiden daha duyarlıdır, ancak bu yöntem yanlış pozitif sonuç olasılığını da artırabilir. Meme kanseri taramasında mamografi yerine ultrasonografi kullanılması önerilmez [135]. Dens meme dokusuna sahip kadınlarda

ultrasonografinin meme malignitelerini saptamadaki katkısı hakkında birçok araştırma yapılmıştır. Genellikle genç hastalarda ve yoğun meme dokusuna sahip olanlarda meme ultrasonografisi tercih edilmektedir. Modena ve ACRIN 6666 araştırmalarında, yalnızca mamografinin duyarlılığının yaklaşık %78 olduğu bulunurken, ultrasonografi (USG) ile mamografi birlikte ele alındığında, duyarlılık oranları sırasıyla yaklaşık %97 ve %91 olarak bulunmuştur [136].

BI-RADS (The Breast Imaging Reporting and Data System) sistemi, Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen ve meme lezyonlarının risk değerlendirmesi için kullanılan bir kategorizasyon sistemidir. Bu sistem, meme görüntüleme sonuçlarını daha tutarlı ve anlaşılır hale getirmek için tasarlanmıştır [137, 138] (Şekil 2).

Şekil 2: BI-RADS Sınıflandırması

Kategori	Bulgular	Malignite Oranları %	Öneriler
BI-RADS 0	Ek görüntülemeye ihtiyaç vardır	-	Ek görüntülemeye ihtiyaç vardır
BI-RADS 1	Negatif	0	Yıllık rutin takip devamı
BI-RADS 2	Benign	0	Yıllık rutin takip devamı
BI-RADS 3	Muhtemel benign	<2	Kısa aralıklı takip
BI-RADS 4	Şüpheli	2-95	Biyopsi önerilir
BI-RADS 5	Yüksek oranda malign	>95	Biyopsi ve ileri tetkik yapılmalı
BI-RADS 6	Histopatolojik olarak tanı almış	100	Uygun tedavi

2.10.Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanseri evrelemesinde Amerikan Kanser Komitesi'nin (AJCC) önerisi olan TNM sistemi kullanılmaktadır [139]. TNM sistemi Şekil 3 ve Şekil 4 'te gösterilmiştir.

Şekil 3. AJCC- TNM Sınıflaması

T – Primer tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümöre ait bulgu yok
Tis: Karsinoma in situ
Tis (DKIS): Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget): İnvaziv karsinom ve/veya DKIS ile ilişkili olmayan meme başının Paget hastalığı
T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az
T2: Tümörün en büyük boyutu 2 cm'den büyük, 5 cm veya daha küçük
T3: Tümörün en büyük boyutu 5cm'den büyük
T4: Tümörün boyutu göz önüne alınmaksızın, göğüs duvarına veya deriye doğrudan yayılımın belirtileri bulunabilir, bu belirtiler ülserasyon veya deri nodülleri şeklinde ortaya çıkabilir.
Klinik Lenf Nodu Tutulumu (cN)
cNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1: İpsilateral level 1, 2 aksiller lenf nodu/nodları metastazı
cN2: Fikse veya konglomere ipsilateral level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda internal mammarian lenf nodu metastazı olması
cN3: İpsilateral infraklaviküler (level 3 aksiller) lenf nodu/nodları metastazı, level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı olsun veya olmasın;

Veya

İpsilateral internal mammarian lenf nodu ve level 1,2 aksiller lenf nodu metastazları

Veya

İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı, aksiller veya mammarian lenf nodu metastazı olsun veya olmasın

Patolojik Lenf Nodu Tutulumu (pN)

pNx: Bölgesel lenf nodu saptanamıyor

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya sadece izole tümör hücreleri mevcut

pN1: Mikrometastaz; veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mammarian lenf nodlarında mikro veya makrometastaz olması

pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilebilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı

pN3: 10 veya daha fazla sayıda aksiller lenf nodu metastazı; veya infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodu metastazı; veya level 1,2 aksiller lenf nodlarında 1 veya daha fazla metastaz varlığında klinik olarak tespit edilebilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı olması; veya 3 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisinde mikro veya makrometastaz olması; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

M- Uzak Metastaz

M0: Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz belirtisi bulunmamaktadır.

cM1: Klinik ve radyolojik olarak saptanan uzak metastaz mevcut

pM1: Histolojik olarak teyit edilmiş herhangi bir uzak organ metastazı; veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük metastatik yayılım

Şekil 4. Meme Kanseri TNM Evrelemesi

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
3C	Herhangi bir T	N3	M0
4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.11.Meme kanserinde prognostik faktörler

Kanser tanısı konulduktan sonra, meme kanserinin doğal seyri hastalar arasında farklılık gösterebilir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa bir süre içinde meydana gelebilirken, diğerleri ise uzun bir süre boyunca sağlıklı bir şekilde yaşamaya devam edebilir. Bu sebeple, meme kanseri olan hastalardaki klinik ve

biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla ilerleyebileceği yüksek risk gruplarını belirlemek için çeşitli belirleyiciler kullanılmaktadır.

2.11.1 Tümör çapı: Tümör çapı, meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik belirteçtir. [140] Tümör çapının klinik ve patolojik ölçümleri arasında önemli farklılıklar saptanabilmektedir. Bu sebeple, patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve bu ölçümlerin esas alınması gerektiği vurgulanmıştır [141]. Tümör çapı, aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe, aksiller bölgede etkilenen nod sayısında artış gözlemlenir. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı arttıkça yaşam süresi kısalmaktadır [142].

2.11.2 Aksiller lenf gangliyonu tutulumu: Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör, aksiller lenf nodlarında metastaz olup olmadığıdır. Eğer metastaz mevcutsa, etkilenen lenf nodlarının sayısı da prognozu etkileyen bir diğer önemli faktördür. Aksiller lenf nodlarında metastaz bulunmaması durumunda, 10 yıllık hastalıksız yaşam oranı genellikle %70-80 arasındadır. Ancak, aksiller bölgede tutulum mevcut ise, bu oran %30'lara kadar düşebilir [143, 144]. Araştırmaların neredeyse tamamında, hastalığın seyri ile tutulan nod sayısı arasında doğrudan bir ilişki tespit edilmiştir [145]. İnvaziv tümörlerin aksine, insitu (non-invaziv) tümörlerde aksiller tutulum oranı çok düşüktür (%2-3). Hastaların yaşam süreleri ile tutulan nod sayısı arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Tutulan nod sayısı arttıkça prognoz olumsuz etkilenir. Hastalıksız yaşam süresi, tutulan nod sayısı ile ilişkilidir. Aksilla negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı yaklaşık %20 iken, 4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda bu oran %71'e çıkar. 13 veya daha fazla sayıda pozitif nodun varlığı, nüks olasılığını %87'ye çıkarmaktadır. Bu verilere dayanarak, tutulan nod sayısının artmasıyla birlikte sağkalımda kötüleşme ve nüks olasılığının da arttığı söylenebilir [146]. Aksiller bölgede yaygın tutulum gösteren olgularda hastalığın nüks olasılığı sadece yüksek değil, ayrıca tutulum göstermeyen olgulara göre çok daha erken görülebilmektedir [147]. Kesin bir evreleme için aksiller disseksiyonun gerekliliği olmasına rağmen, gereksiz yere yapılması morbidite riskini artırabilir [148]. Aksiller evrelemede, güvenilirlik açısından en az 10 nodun çıkarılmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Bununla birlikte, "sentinel nod" biyopsi tekniğinin cerrahi uygulamada yer bulmasıyla birlikte, aksiller disseksiyonuna dair klasik görüşlerde değişim eğilimi başlamıştır. Bu görüşe göre, meme kanser hücreleri anatomik bir sırayla aksiller nodları tutar; yani genellikle başlangıçta tümör yatağını drene eden 1-3 nod öncelikli olarak etkilenir, ardından diğerlerine geçer. Bu nedenle, sentinel nod pozitif olan olgularda

diğer nodların da pozitif olma olasılığı yüksektir. Sentinel nodların negatif olması durumunda rutin aksiller disseksiyondan vazgeçilebilir [149].

2.11.3 Meme kanserinde hormonal reseptörler ve prognoz:

Reseptörler, bir hormonun belirli noktalara bağlanarak hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve bu kompleksin bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu olan, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki moleküllerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri (ER ve PR); intrasellüler proteinlerdir ve konsantrasyon değişimine bağlı olarak dolaşımdan hücre içine alınırlar. Bu reseptörler, hormon molekülüne seçici olarak bağlanarak hormon-reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon-reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki "hormon yanıt elementleri" olarak adlandırılan kısa DNA sekanslarına bağlanır. Bu bağlanma, fizyolojik hormon aktivitesini sağlamak üzere transkripsiyon sürecini gerçekleştirir [150, 151]. Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta ER ve PR'nin prognostik önemi belirlenmiştir. ER ve PR pozitif tümörler hormonal tedaviye daha iyi yanıt verir ve daha olumlu bir prognoz sergilerler [152]. ER, evre 1 ve 2 meme kanserlerinde sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili olarak bulunan verilere göre, PR'nin ise ER'ye kıyasla sağkalım için daha belirleyici olduğu belirtilmiştir [153]. ER ve PR durumu, meme kanserlerinde bağımsız prognostik bir faktördür. ER ve PR pozitifliği, hormonal tedaviye daha iyi yanıt verme ve daha olumlu bir prognoz gösterme eğilimindedir.

2.11.4 Moleküler prognostik faktörler: Human Epidermal Receptor (HER-2 = cerb-B2) pozitifliği, yüksek histolojik dereceye, ER ve PR negatifliğine, lenf nodu pozitifliğine ve yüksek proliferasyon oranına sahip meme kanserlerinde sıkça gözlemlenmektedir [154, 155]. Genel olarak, HER-2 pozitifliği ile sağkalım arasında bir azalma eğilimi vardır. Bu ilişkiyi daha spesifik hasta gruplarında çalışıp saptayamamış olan çalışmalar olsa da HER-2'nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu arada, konservatif tedaviden sonra gelişen lokal nüks ile HER-2 arasındaki ilişki araştırılmış ve lokal nüks oranının HER-2 pozitif tümörlerde, negatiflere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [156, 157].

2.12. Meme Kanserinde Tedavi

2.12.1. Meme Kanserinde Cerrahi: Erken evredeki invaziv meme kanserinin kesin tedavisi cerrahi müdahaledir. Genellikle, primer tümör çıkarılır ve evreleme için aksiller lenf düğümlerinden örnek alınır veya çıkarılır. Meme kanserinde hangi cerrahi tedavi seçeneğinin tercih edileceği, kanserin biyolojik özellikleri ve evresi, hastanın yaş ve menopoz durumu, hastanın tercihleri ile her tedavi seçeneğinin ilişkili riskler ve faydaları göz önüne alındıktan sonra, hasta ve doktor tarafından ortaklaşa belirlenir.

Meme koruyucu cerrahi, kısmi mastektomi veya lumpektomi olarak da adlandırılır. Bu prosedürde sadece kanserli doku ve normal doku kenarı (tümör marjı) çıkarılır. Meme koruyucu cerrahi, yüksek tümör/meme oranına sahip durumlarda, aynı memede birden fazla tümör bulunmasında veya enflamatuvar veya lokal ileri evreli kanserlerde genellikle tercih edilen bir seçenek değildir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrasında çoğu vakada radyoterapi uygulanır. Ayrıca mastektomi uygulanan vakalarda, risk durumuna göre adjuvan radyoterapi seçeneği de düşünülebilir [158, 159]. Mastektominin en olumsuz yönü, postoperatif dönemde kadınlarda fizyolojik ve estetik açıdan bıraktığı etkilerdir. Modifiye radikal mastektomide ise pektoral kas da çıkarılır [160]. Hem meme koruyucu cerrahide (MKC) hem de mastektomide, hastalığın yayılıp yayılmadığını belirlemek amacıyla genellikle bir veya birkaç bölgesel lenf düğümü koltuk altından (aksilla) çıkarılır. Bu işlem, kanserin yayılma olasılığı en yüksek olan lenf düğümünü veya düğümlerini belirler ve sentinel lenf düğümü biyopsisi (SLNB) olarak adlandırılır. Lenf nodlarında kanser hücrelerinin bulunması, hastalığın tekrarlama riskini artırabilir. Bu sebeple SLNB sonuçları, ek tedavi gerekip gerekmediğini belirlemede faydalı olmaktadır. SLNB pozitif sonuçlanan meme kanseri hastalarının lenf nodu cerrahisi daha kapsamlı olmalıdır. Bu işleme aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) adı verilir. Aksilla diseksiyonu, ciddi morbiditeye neden olabilen lenf ödemi ile ilişkilidir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) uygulanan kadınların yaklaşık %20'sinde ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılan hastaların %6'sında lenfödem rapor edilmiştir [161]. Erken evre meme kanseri teşhisi konulan kadınlarda tercih edilen tedavi şekli, meme koruyucu cerrahi (MKC) ve radyoterapi (RT) kombinasyonudur. Evre I ve II meme kanseri teşhisi konulan kadınlarda lumpektomi ve sentinel lenf düğümü biyopsisi (SLNB) veya aksiller lenf düğümlerinin çıkarılması (ALND) sonrası uygulanan postoperatif radyoterapi (RT), tek başına modifiye radikal mastektomi (MRM) kadar etkili bir yöntemdir. MKC, meme kanserinde 5 cm'nin altındaki tümörlere uygulanabilir [162].

2.12.2. Radyoterapi:

Meme kanserinde radyasyon tedavisi genellikle cerrahi sonrasında meme, göğüs duvarı veya aksiller bölgede kalan tümör hücrelerini yok etmek ve nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanır.

Günümüzde meme koruyucu cerrahi geçiren tüm hastalara, standart olarak postoperatif meme ışınlanması uygulanmaktadır [163–166].

Erken evre meme kanserli hastalarda meme koruyucu cerrahi sonrasında radyoterapinin yararı, "Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)" tarafından yapılan meta analizde gösterilmiştir[167]. Bu meta analizde, 17 adet randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; Meme koruyucu cerrahi sonrasında radyoterapi uygulanmasının, lokal nüksü önlemede iki hastadan birinde etkili olduğu ve meme kanserinden kaynaklanan ölüm riskinde ise 1/6 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu meta-analizde; 10 yıllık herhangi bir alanda nüks riskinin (uzak/bölgesel) radyoterapi ile %15,7 oranında azaldığı (%35'ten %19,3'e); aynı zamanda 15 yıllık meme kanserine bağlı ölüm oranının da %35'ten %21,4'e gerilediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar, araştırmacılar tarafından meme koruyucu cerrahi sonrasında uygulanacak radyoterapinin, dört meme kanseri tekrarının önlenmesiyle birlikte bir hastanın meme kanseri kaynaklı ölümünün engellenmesi şeklinde yorumlanmıştır.

Meme koruyucu cerrahiye takiben tüm meme üzerine uygulanan radyoterapinin standart kabul edilmesi sonrasında, farklı gruplar erken evre meme kanserinde radyoterapi uygulanmadan takip edilebilecek alt grupların olup olmadığını araştırmak için çalışmalar gerçekleştirmiştir. Lim ve diğerleri tarafından yürütülen bir çalışmada, T1N0 evresinde olan ve geniş bir intraduktal komponente veya lenfovasküler invazyona sahip olmayan, aynı zamanda temiz cerrahi sınır uzaklığının 1 cm üzerinde olduğu hastaların bir grubuna radyoterapi (RT) veya kemoterapi (KT) uygulamadan sadece takip yapılmıştır. Ancak, bu düşük riskli grupta bile lokal nüks oranının %23 olarak bildirildiği görülmüştür [168].

McCready ve diğerleri tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, sadece lumpektomi uygulanan postmenopozal dönemdeki 244 meme kanserli hastanın ortalama 9 yıllık takipte, meme nüks oranının %24 (53/244) olduğu belirtilmiştir. Bu grup içinde, lokal nüks açısından daha düşük riskli bir alt grup tanımlanmış olup, lenf nodu tutulumu olmayan, 65 yaşından küçük ve ER(+) olan bir grupta 10 yıllık lokal nüks oranının sadece %9 olduğu ifade edilmiştir [169].

Bu iki randomize çalışma ve SEER verilerine dayalı olarak, ileri yaşlı ve düşük riskli hastalarda bile, tek başına tamoksifen uygulanmasının radyoterapiye alternatif olamadığı ve hala yüksek lokal nüks oranlarına yol açtığı görülmektedir. Bu nedenle, günümüzde yaş ve diğer risk faktörlerine bakılmaksızın meme koruyucu cerrahi geçiren tüm hastalara tüm memeye radyoterapi önerilmektedir. Ancak, bu konuda karar verirken kar-zarar oranları hastalarla paylaşılmalı, sosyoekonomik düzeyleri ve diğer komorbid hastalıkları göz önüne alınarak hastalar, tedavi kararına ortak edilmelidirler.

Mastektomi sonrası adjuvan radyasyon tedavisi (RT), derin marjları içeren tümörün varlığı ve aksiller lenf nodlarında patolojik tutulum gibi lokal nüks riski yüksek olan hastalar için önerilir. MKC'yi takiben hemen hemen her zaman radyasyon tedavisi uygulanır. Çünkü radyoterapinin meme kanseri nüks riskini 10 yılda yaklaşık %50 azalttığı ve ölüm riskini 15 yılda neredeyse %20 azalttığı gösterilmiştir [170]. Erken evre meme kanseri hastalarında sadece meme koruyucu cerrahi yapılan randomize olmayan vakaları içeren serilerde tümörün nüks oranı %10–54 aralığında değişirken, bu oran radyoterapi almış serilerde %0–20 arasında değişmektedir [171]. Mastektomi ve meme koruyucu cerrahinin ardından radyoterapinin, lokal kontrol ile sağkalıma olan olumlu etkisi randomize araştırmalarla da kanıtlanmıştır [172].

Radyoterapi sonrasında gözlenen yan etkiler, başta radyoterapi dozu ve tekniği olmak üzere hastaya bağlı faktörlerle de ilişkilidir (bağ doku hastalıkları, genetik mutasyonlar vb.). Günümüzde, radyoterapi alanında ve tekniklerinde gerçekleşen çeşitli değişiklikler (IMRT, kısmi akselere parsiyel radyoterapi yaklaşımları, intraoperatif radyoterapi, vb.) yan etkileri farklı şekillerde etkilemektedir.

Yan etkiler, oluşum zamanlarına göre akut, subakut ve geç olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir. Erken komplikasyonlar arasında; cilt reaksiyonları, meme ödemi ve özefajit, radyoterapi sırasında ortaya çıkabilir. Orta ve geç dönem komplikasyonlar ise radyoterapinin bitişinden aylar hatta yıllar sonra gelişebilir. Başlıcaları arasında; meme fibrozisi, glandüler atrofi, emzirme bozuklukları, yağ nekrozu, radyasyon pnömonisi, pulmoner fibrozis, kardiyomiyopati, perikard hasarına bağlı bulgular, kol ödemi ve omuz fonksiyon bozuklukları, brakiyal pleksopati, radyoterapiye bağlı gelişen sekonder maligniteler bulunmaktadır [173].

2.12.3. Kemoterapi: Sistemik tedavi, cerrahi sonrası geriye kalan ve belirlenemeyen mikrometastatik tümörlerin yok edilmesi amacıyla uygulanır ve metastatik meme kanseri olan kadınlar için ana tedavi seçeneğini oluşturur [174] . Meme kanseri tedavisinde kemoterapi çalışmaları 1970’lerden önce başlamış olup, ilk olarak 1969’da siklofosfamid, metotreksat, florourasil, vinkristin ve prednizolonun bir kombinasyonundan oluşan rejim denenmiş ve metastatik meme kanseri tedavisinde olumlu sonuçlar gözlenmiştir. Ardından taksanların keşfiyle, paklitaksel ve dosetaksel kullanılmaya başlanmıştır [175]. 1970’li yıllarda antrasiklinlerin kullanılmaya başlanmasıyla, ileri evre meme kanseri tedavisinde önemli bir ilerleme kaydedilmiştir. Antrasiklin içeren kemoterapi rejimleri, metastatik meme kanseri hastaları için başlangıçta ilk tercih olmuştur [176] . CMF rejimi (siklofosfamid, metotreksat, florourasil), uzun yıllar boyunca kullanılmış olmasına rağmen, birçok randomize çalışma ve bu çalışmaların meta-analizleri, antrasiklin içeren rejimlerin (FAC, CAF, FEC) antrasiklin içermeyen rejimlere göre daha etkili olduğunu göstermiştir. İki ilacın kullanıldığı AC rejimi (doksorubisin, siklofosfamid), CMF rejimi ile eşdeğer bulunmuştur [177] . Taksanların (paklitaksel ve dosetaksel) antrasiklin temelli tedavilere eş zamanlı ya da ardışık olarak eklenmesi, 5 yıllık nüks oranında %4–7 oranında mutlak azalmaya yol açmıştır [178].

Meme kanseri tedavisinde genel yaklaşım, doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonunu (AC olarak bilinir) içerir ve ardından dosetaksel ya da paklitaksel içeren taksan temelli tedavi uygulanır.

Tipik kemoterapi protokolleri aşağıdaki gibidir:

AT: Adriamisin ve Taksan

AC ± T: Adriamisin ve Siklofosfamid kombinasyonu +/- Taksan

CMF: Siklofosfamid, Metotreksat ve Florourasil

CEF: Siklofosfamid, Epirubisin ve Florourasil

FAC: Florourasil, Adriamisin ve Siklofosfamid

CAF: Siklofosfamid, Adriamisin ve Florourasil

(FAC ve CAF rejimleri aynı ilaçları kullanır, ancak farklı dozlar ve frekanslar kullanır)

TAC: Taksan, Adriamisin ve Siklofosfamid

2.12.4. Neoadjuvan sistemik tedavi: Bazı lokal ileri ve belirli erken evre meme kanseri tiplerinde (triple negatif veya HER2 pozitif), tedavinin başlangıcında neoadjuvan sistemik tedavi uygulanır. Neoadjuvan tedavi, ameliyat öncesinde tümör boyutunu küçültmek amacıyla uygulanan kemoterapidir. Bu şekilde, hastalara mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi yapabilme imkanı sağlanmış olur [179] .

2.12.5. Adjuvan sistemik tedavi: Adjuvan kemoterapide, radyolojik ve klinik olarak tespit edilemeyen mikroskobik hastalığın ortadan kaldırılması amaçlanır. Adjuvan sistemik tedavi ile nüks riskinde azalma ve genel sağkalımın artışı gözlemlenmiştir [180] . Adjuvan sistemik tedavinin belirlenmesi, hastanın tümör histolojisi, aksiller lenf nodu durumu, tümör çapı, derecesi, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptör durumu, c-erb B2 durumu, yaş, performans durumu ve eşlik eden sistemik hastalıklara göre yapılmalıdır [181] . Düşük hormon reseptör ekspresyonuna sahip, yüksek dereceli tümörlere ve aksiller nodu pozitif olan hastalar, adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda sağlamaktadır. ER pozitif tümörlü hastalarda, adjuvan kemoterapi verilir verilmemesi için fayda-risk değerlendirmesi ve genomik analiz yapılmalıdır [182] . Lenf nodu tutulumu olmayan meme kanseri hastalarının yaklaşık %25'inde mikroskopik metastatik hastalık bulunabilmektedir [183] . Bu sebeple aksiller lenf nodları negatif olan yüksek riskli hastalarda da adjuvan tedavi önerilebilir [184]. Günümüzde adjuvan tedavi uygulamalarında iki önemli rehberin önerilerine başvurulmaktadır. Uluslararası Konsensus Paneli (St. Gallen Konsensusu), tümör ve hastaya özgü özelliklere göre risk gruplarını belirlemiş ve orta-yüksek riskli gruplara adjuvan tedavi önermiştir [185] .

Şekil 5. St. Gallen Konsensüsü, erken evre meme kanseri için risk gruplarını belirlemektedir [186]

Risk grupları	Özellikler
Düşük risk	Lenf nodu negatif ve aşağıdaki özellikleri hepsi; Patolojik tümör çapı Grad 1 Yaygın PVI olmaması ER ve/veya PR pozitifliği HER2 negatifliği (gen amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonunun olmaması) 35 yaş ve üstü olması
Orta dereceli risk	Nod negatif ve aşağıdaki özelliklerden en az birinin varlığı; Patolojik tümör çapı >2 cm Grad 2-3 ER ve/veya PR negatifliği

	HER2 pozitifliği (gen amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonunun olması) <35 yaş 1-3 Nod pozitifliği; eşlik eden ER ve/veya PR pozitifliği ve HER2 negatifliği
Yüksek risk	1-3 Nod pozitifliği; eşlik eden ER ve/veya PR negatifliği veya HER2 pozitifliği >4 nod pozitifliği

2.12.6. Hedefe Yönelik Tedaviler: HER2, 17. kromozomun uzun kolunda bulunan HER2/neu (c-erb B2) protoonkojeni tarafından kodlanan, 1255 aminoasitten oluşan bir transmembran glikoproteindir. HER2'nin sinyal iletimini başlatmada bir ko-reseptör rolü oynadığı bilinmektedir. HER2-HER3 heterodimeri meme kanserinde güçlü ve en önemli mitojenik kombinasyonlardan biridir [187]. Meme kanseri hastalarının %25-30'unda HER2 reseptörlerinin yüksek seviyede ifade edildiği ve bu aşırı ekspresyonun hastalısız sağkalım ile genel sağkalımda azalmayla ilişkili olduğunun gösterilmesi, bu onkoproteine yönelik hedef tedavilerle ilgili çalışmalara ivme kazandırmıştır [188]. Trastuzumab, HER2 overekspresyonu olan metastatik meme tümörlerinin tedavisinde FDA tarafından onay alan ilk hedefe yönelik ajan olup, c-erb B2 tirozin kinazını hedefleyen bir monoklonal antikordur [189]. Trastuzumab, kanser hücrelerinin c-erb B2 aşırı ekspresyonunu engelleyerek hücrelerin

çoğalmasını azaltır [190]. Trastuzumab, tek başına da etkili olup kemoterapi ile birleştirildiğinde sağkalımı artırır [191]. Ayrıca, HER2 pozitif metastatik hastalıkta taksanlarla birlikte kullanıldığında olumlu sonuçlar elde edilmektedir [192]. Neratinib ve pertuzumab, meme kanserinde hedefe yönelik tedavide kullanılan diğer monoklonal antikorlardandır [193].

2.12.7. Hormonoterapi: Östrojenin meme tümörünün tedavisinde önemli bir hedef olduğu, östrojenin işlevini düzenleyen yolların tanımlanmasıyla ve meme karsinogenezinde anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir [194]. Tüm meme kanserlerinin %60-75'ini ER ve/veya PR (+) meme kanserleri oluşturur. Yaş ilerledikçe HR (ER ve/veya PR) pozitif meme kanserlerinin oranının arttığı gözlenir [195]. ER ve/veya PR için en yaygın kullanılan tespit yöntemi, parafin doku bloklarında nükleer boyanmanın immünohistokimyasal yöntemiyle gösterilmesidir. Patoloji raporlarında boyanmanın oranı ve şiddeti de belirtilmelidir (örneğin, %10 kuvvetli pozitif). Son çalışmalar, %1 zayıf pozitiflikte dahi hormonal tedavinin etkili olduğunu göstermektedir [196]. Meme kanserinin hormonal tedavisinde, östrojen hormonunun yapımının (örneğin, LHRH analogları ve aromataz inhibitörleri gibi) veya fonksiyonunun (anti-östrojen ajanlarla) engellenmesi amaçlanmaktadır [197]. Hormon reseptörü pozitif olan hastalarda, hastanın yaşı, lenf nodu durumu veya adjuvan kemoterapi alıp almaması fark etmeksizin adjuvan hormonoterapi planlanmalıdır [198]. Premenopozal olan hormon reseptörü pozitif hastalarda, tamoksifen ve Gonadotropin-releasing hormone analogları hormonal tedavinin ilk seçenekleri olarak tercih edilir. Kombine hormonal tedavi (ovaryan ablasyon veya LHRH analogları ile over fonksiyonlarının baskılanması), birçok klinisyen tarafından daha yüksek yanıt oranı ve progresyona kadar geçen süre avantajı nedeniyle tercih edilmektedir [199]. Postmenopozal kadınlarda letrozol, anastrozol, eksemestan gibi aromataz inhibitörleri ve tamoksifen kullanılabilir. ATAC çalışmasında, postmenopozal dönemdeki meme kanserli hastalarda adjuvan olarak verilen 29 anastrozolün, tolerans ve tedavi etkinliği açısından tamoksifenden daha üstün olduğu gözlemlenmiştir [200]. ER aktivitesi tamoksifen veya raloksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) kullanılarak azaltılabilir. Ayrıca ER, fulvestrant gibi selektif bir östrojen reseptör yıkıcı (SERDs) ile de etkisi azaltılabilmektedir. Tamoksifen haricinde bu grupta toremifen, idoksifen, droloksifen gibi ajanlar da bulunmaktadır [201]. Tamoksifen, potent bir selektif östrojen reseptör düzenleyicisidir (SERM). Non-steroid bir anti-östrojen olan Tamoksifen, etkisini östrojen ile yarışmalı bir şekilde ER'ye bağlanarak göstermektedir. Meme dokusunda tümör karşıtı etki gösterirken, kemik, uterus ve yağ dokusu gibi diğer

dokularda östrojenik etkileri bulunmaktadır. Tamoksifen, postmenopozal metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanımı için ilk kez 1970'lerde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır [202]. Tamoksifen, hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda etkili bir hormonoterapi ajanıdır. Günlük dozu 20 mg/gündür ve kemoterapi alan hastalarda kemoterapi sonrası başlanmalıdır; kemoterapi ile eş zamanlı kullanılmamalıdır [203]. Son 20 yılda yapılan birçok kontrollü randomize çalışmada, hormon reseptörü pozitif olan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda adjuvan tamoksifen kullanımının, hem 50 yaş öncesi hem de 50 yaş sonrası kadınlarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından fayda sağladığı gözlenmiştir. Tamoksifenin kontralateral meme tümörlerinin oluşma oranını yaklaşık %40 oranında azalttığı gözlenmiştir [204]. Tamoksifen, premenopozal dönemdeki kadınlarda en sık tercih edilen hormonal tedavi seçeneğidir [205]. Tamoksifen, premenopozal dönemdeki kadınlarda standart tedavi olarak 10 yıl boyunca optimal olarak kullanılır. Ancak, yüksek nüks riskine sahip hastalar için, ovaryan supresyonu ile tamoksifen veya aromataz inhibitörü kombinasyonu önerilmektedir [206]. Tamoksifen ayrıca diğer dokulardaki östrojenik etkileri nedeniyle kemik mineral yoğunluğunda artışa ve lipid profili üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu etkilerle tamoksifen, koroner kalp hastalığı riskinde belirgin bir azalmaya neden olabilir. Tamoksifenin olumlu etkileri tedavi bitiminden sonra da devam edebilir. Ancak, tamoksifenin yan etkileri arasında sıcak basmaları, vajinal kuruluk, katarakt, tromboemboli riskinde artış ve endometrium kanseri riski bulunmaktadır [207]. Tamoksifenin endometrium dışındaki diğer jinekolojik yan etkileri arasında özellikle premenopozal hastalarda oligomenore, amenore, vajinal akıntı, gonadotropin seviyelerinde değişme, over hiperstimülasyonuna bağlı kist oluşumu, var olan endometriozis odaklarında artış veya azalma, uterus myomlarında ve endometrial poliplerde büyüme sayılabilir. Vajina epitelinde tamoksifenin östrojenik etkisi gösterilmiştir. Postmenopozal kadınların yaklaşık üçte birinde tamoksifen kullanımıyla endometrial proliferasyon gözlenmiştir [208]. Vakaların çoğu postmenopozal olup, premenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı ile endometrium kanseri arasında bir ilişki gösterilmemiştir [209].

2.12.8. Aromataz inhibitörleri: Günümüzde, üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri aromataz enzimini selektif olarak inhibe etmektedir. Bu grupta bulunan anastrozol, letrozol ve eksemestan gibi ajanlar, periferde oluşan östrojeni baskılayarak etkinlik göstermektedir. Aromataz inhibitörlerinin metastatik meme kanserindeki etkilerinin gösterilmesiyle birlikte adjuvan tedavi alanında çalışmalar başlamıştır [210]. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda hormonal tedavide aromataz inhibitörleri birinci tercihtir. Aromataz inhibitörü ile tedavi

süresinin 5 yıldan daha uzun devam etmesi, hasta özelliklerine ve tedavi sonucunda beklenen faydaya göre bireysel olarak değerlendirilmelidir [211] . ATAC çalışması, anastrozolün, lenf nodu negatif ve pozitif hastalarda tamoksifene göre tedavi etkinliği ve tolere edilebilirlik açısından üstün olduğunu göstermiştir. [212] . Kanada kökenli MA-17 çalışmasında, östrojen reseptörü pozitif postmenopozal hastalarda 5 yıl tamoksifen kullanımını takiben 5 yıl daha letrozol kullanmanın, özellikle lenf nodu tutulumu olan hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilmiştir [213] . Aromataz inhibitörlerinin endometrium kanseri, tromboembolik olaylar ve sıcak basması gibi yan etkilere daha nadir olarak neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, osteoporoz riskini arttırıp kemik kırıklarında artışa sebep olduğu gösterilmiştir [214, 215] .

2.12.9. Diğer endokrin tedaviler: Meme kanserinin endokrin tedavisinde kullanılan diğer ajanlar arasında östrojen reseptör antagonisti olan fulvestrant, progestasyonal bir ajan olan megestrol asetat, androjen bir ajan olan fluoksimesteron, LHRH agonisti leuprolid ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonisti goserelin yer alır [216] . LHRH analogları (goserelin, triptorelin, buserelin, leuprorelin), sentetik peptit yapısında olan ve endojen hormonlardan 50-100 kat daha etkili olan, reversibl kimyasal kastrasyona neden olan ilaçlardır. Bu ilaçlar ovaryan supresyonu sağlamak için kullanılır. LHRH analogları menopoz semptomlarına yol açabilir ve kemik kaybını hızlandırabilir. Bu nedenle, LHRH analogları tedavisi planlanan hastalarda başlangıçta kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünün yapılması ve takip edilmesi önerilir [217] . Metastatik hormon reseptör pozitif meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışma, LHRH analogları ile ooforektominin benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir [218] . Yine metastatik meme kanserli hastalarda yapılan dört çalışmanın meta-analizine göre, LHRH analogları ile tamoksifen kombinasyonunun, tek başına LHRH analoglarından daha etkili olduğu gösterilmiştir [219] .

2.13. Meme Kanserinde Tümör Belirteçleri

Enzim yapısında belirteçler:

Aril sülfataz B, kreatin kinaz BB ve esteraz gibi enzimler, sadece meme kanserine özgü değildir; aynı zamanda kolon ve akciğer kanserlerinde de yüksek seviyelerde bulunabilirler.

Meme kanserli bireylerde, asit fosfataz, aldolaz, aspartat aminotransferaz, enolaz, gama glutamil transferaz, heksokinaz, laktat dehidrogenaz, timidin kinaz ve beta glukuronidaz gibi non-spesifik olarak artan diğer enzimler bulunmaktadır.

Hormon yapısında olan belirteçler:

İnsan plasental laktojeni, paratiroid hormonunun bir türüdür ve hiperkalsemiye neden olabilir.

Bu hormonların seviyeleri; meme dışı dokularda (akciğer, gonadlar gibi) oluşan kanser türlerinde değişebilir. Ayrıca, meme kanserli olgularda plazmada beta HCG ve testosteronun arttığı, androsteronun ise idrarda azaldığı bilinmektedir.

Onkofetal antijenler:

-CEA: karsinoembriyogenik antijen

-TPA: doku polipeptid antijen.

CEA: Bu, tanımlanan ilk tümör belirteçlerinden biridir [220, 221] . 1965 yılında fetal kolon dokusundan tanımlanmıştır [222, 223] . Meme dokusu (%40 artışla) dışında kolorektal ve gastrointestinal (%50 artışla) kanserlerde, ayrıca akciğer dokusunda (%45 artışla) da gözlemlenir. Molekül ağırlığının %45-55'i karbonhidrat olan bir glikoproteindir. Sağlıklı bireylerde bu düzey 3 µmg/L iken, sigara içenlerde 5 µmg/L seviyesindedir. Bu seviyeler laboratuvar yöntemlerine göre değişebilir, bu nedenle laboratuvarın yöntem değiştirmesi durumunda, takip edilen hastalar eski ve yeni yöntemle paralel olarak ölçülmelidir. CEA düzeylerinin siroz, pulmoner amfizem, selim meme hastalığı, rektal polip gibi benign hastalıklarda da artabileceği unutulmamalıdır [224] .CEA (Karsinoembriyonik Antijen), kolorektal kanserde %70, akciğer kanserinde %45, gastrik kanserde %50, meme kanserinde %40, pankreas kanserinde %55 ve over kanserinde %25 oranında yüksek konsantrasyonlar gösterir. Organ spesifik olmaması, bu belirtecin farklı kanser türlerinde benzer şekilde artmış

olabileceğini gösterir. Ancak, bu organlarla ilişkili benign hastalıklarda da serum CEA konsantrasyonunun yükselebildiği bildirilmiştir. CEA'nın yükselebileceği durumlar arasında hepatit, siroz, alkolik karaciğer hastalığı, tıkanma sarılığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, pankreatit, bronşit, amfizem, böbrek hastalığı ve sigara içen sağlıklı bireyler de bulunmaktadır. Bu, CEA seviyelerinin kanser dışı durumlarda da artabileceğini gösterir. CEA, benign hastalıklarla ilişkili yükseklikler ve CEA üretmeyen malign patolojiler nedeniyle tanı ve tarama testi olarak kullanılmaz. CEA, temel olarak kolorektal kanserlerde hastalığın tedavi sürecinde klinik seyrini izlemek için kullanılan bir parametredir. Kolorektal kanserlerde tedavi öncesindeki CEA konsantrasyonları metastaz gelişiminin prognostik bir göstergesidir. Tedavi sonrasında artan CEA konsantrasyonları ise hastalığın nüks etme olasılığına işaret edebilir. CEA, meme kanseri tedavisi sırasında kemik veya akciğer metastazlarının izlenmesinde değerli bir parametre olabilir. Akciğer kanserinde CEA seviyelerinin belirlenmesi, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin izlenmesinde (hastaların %65'inde CEA seviyelerinin yükseldiği görülür) ve akciğer kanserinin takibinde de kullanılabilir[225].

TPA: Sitokeratin 8, 18 ve 19'u içeren bir sitokeratin kompleksidir. Keratinler, hücreye içsel stabilite sağlayan sitoskeletonun önemli bir grup ara filaman proteini olarak bilinir. Yaklaşık 45.000 kDa ağırlığındaki bir moleküldür ve epitelyal hücrelerle ilişkilidir. İnflamatuvar hastalıklarda değeri yükselebilir [226, 227]. Tedavi süresince, CEA ve CA 15-3'e göre daha hızlı azalır. Sağlıklı ve aynı yaş grubundaki 30 kadında ortalama değer 55 ± 5.5 U/L iken, metastazı olmayan meme kanserli 75 kadında ortalama değer 180 ± 16 U/L ve metastazlı olan 8 kadında ortalama değer 877 ± 206 U/L olarak rapor edilmiştir [228]. Tümör kitlesinden ziyade proliferasyonu yansıtır ve progresyonun çok duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilir.

Karbonhidrat içeren belirteçler: Bunlar ya tümör hücre yüzeyindeki antijenlerdir veya tümör hücresinden salınan antijenlerdir. Musin türü veya kan grubu antijenleri gibi bir türdendir. Tümör markerlarının yeni jenerasyonudurlar ve enzimler ile hormonlardan daha spesifiktirler. Karbohidrat antijenleri CA olarak kısaltılır.

Müsin türleri şunlardır: CA 15-3, CA 549, CA 27.29, ve MCA'dır.

Kan grubu antijeni türü ise CA 72.4'tür ve bu antijenlere karşı antikorlar geliştirilmiştir.

CA 15-3: Diğer isimleri; kanser antijeni 15-3, karbonhidrat antijen 15-3, polimorfik epitelyal müsin, ve MUC 1'dir. Ölçümünde kullanılan antikorlar; mürin monoklonal antikor Mab DF3 ve insan sütü yağ globül zarına yönelik üretilen Mab 115 D 8'dir. DF3 reaktif antijeni, dolaşımda bulunduğunda heterojen bir moleküldür. Bu antijen, serum, plazma, serebrospinal sıvı, plevral sıvı ve asid sıvı gibi birçok farklı vücut sıvısında ölçülebilir. Örneklerin stabilitesi ile ilgili bir problem bildirilmemiştir. Örnekler, bir hafta boyunca +4°C'de, uzun süreli saklamalarda ise -25°C'de muhafaza edilir. Referans aralığı, Radioimmunoassay (RIA), Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA), kemilüminesans yöntemlerine ve serum-plazma ölçümüne göre değişiklik gösterebilir. Üst sınırı 17 U/ml'den 40 U/ml'ye kadar farklılık gösterebilir. Laktasyon dönemindeki kadınların %4-7'sinde > 25 U/ml, gebe kadınların ise (amnion sıvısında herhangi bir yükselme olmadığı halde) %8'inde > 30 U/ml bulunabilmektedir [220, 227]. Meme kanserinin türü, evresi ve metastaz durumuna bağlı olarak duyarlılık oranı %16 ila %91 arasında değişebilir. Bu nedenle, meme kanserinin erken tanısında, taramasında ve evre belirleme amaçlı kullanımı önerilmez; nüks ve metastaza sahip hastalarda takip amaçlı kullanılabilir. Tedavi yanıtının izlenmesinde sadece CA15-3 kullanımı önerilmez, ancak yüksek CA15-3 seviyeleri tedavinin yeterliliği konusunda bir gösterge olarak kabul edilebilir[229–231]. CA15-3'ün normal referans değeri genellikle 30 U/ml'nin altındadır ve yükseldiği durumlarda maligniteler gözlemlenebilir. CA 15-3, genellikle meme kanserinde yükselirken, over kanseri, karaciğer kanseri, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kolon kanseri, endometrium kanseri, pankreas kanseri gibi birçok farklı kanser türünde ve benign durumlarda (kronik hepatit, siroz, sarkoidoz, tüberküloz, benign meme hastalıkları gibi) artış gösterebilir [232, 233]. CA 15-3, metastaz yapmış meme kanseri hastalarının tedavi takibi için en yaygın kullanılan belirteçtir. Serum CA15-3 seviyeleri genellikle kanser evresinin artışıyla doğru orantılı olabilir. Metastaz sayısındaki artışla CA 15-3 konsantrasyonundaki yükseklik arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Bu bulgular, CA 15-3 değerlerinin değişiminin metastatik kanserin tedaviye olan cevabıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir[234]. Metastatik meme kanserinde özellikle kemik metastazlarında, CA 15-3 değerlerinde %60 ila %91 arasında bir artış gözlenmiştir. Serum CA 15-3 seviyeleri, tümör çapı ve tedaviye verilen cevap arasında önemli bir ilişki gösterir ve tümörün ilerlemesi veya gerilemesinin izlenmesinde de oldukça faydalıdır. Bu bulgulara dayanarak, CA 15-3 cerrahi ve kemoterapi tedavisi sonrasında ve hastalığın nüksünün takibinde kullanışlı bir belirteç olabilir[235].

CA 549: Diğer dokuların metastatik kanserlerinde de artış gösterdiği için, tanı yerine ilk tedavi sonrası adjuvan tedavi ile takip edilen hastalarda meme kanseri nüksünün belirlenmesinde kullanılabilir. CA 549 değerleri önce azalır, sonra durağanlaşıp tekrar artarsa, metastazın geliştiği anlamına gelebilir. Evre 1-4 meme kanserli 600 hastanın dahil edildiği bir çalışmada sensitivitesi araştırılmıştır. Evre 1-2 hastalıkta sensitivite %0 ile %13 arasında değişmektedir; evre 4'te ise %50 olarak belirlenmiştir. Progresif hastalık belirtileri gösteren postoperatif hastalarda daha yüksek sensitivite tespit edilmiştir [236] .

CA 27.29: Breast carcinoma associated antigen, aynı zamanda cancer antigen 27.29 olarak da bilinir. Meme kanseri nükslerinin belirlenmesinde kullanılır. MUC geni tarafından kodlanan ve meme kanserinde ortaya çıkan mukozin proteini, çekirdeğinde spesifik antikorlar ile tanımlanabilen bir antijendir. Serumda ölçülür. II veya III evre meme kanseri vakalarında nüksü belirlemek için yararlıdır, ancak tarama ve rutin izleme amaçlı önerilmez [237] . RIA veya kemilüminesans yöntemleri ile ölçülebilir. B 27.29'un reaktif bölgesi, CA15-3 tayininde kullanılan DF3 ile benzerdir; bu nedenle Mab kullanılan inhibisyon deneylerinde B 27.29, hem CA27.29'a hem de CA 15-3'e bağlanmak için DF3 ile rekabet eder [228].

MCA: Metastatik meme kanserli hastalarda hastalığın seyrini izlemek için kullanılır. Serum, serebrospinal sıvı, plevral ve asid sıvısında ölçülebilir. Normalde düzeyi 10 U/ml'nin altında olmalıdır. MUC_1 antijen ailesine aittir, yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Yaş, menopoz durumu ve histolojiye bağlı olarak değil, meme kanseri hastalarında yüksek MCA değerlerine sıkça rastlanır. Prevalans oldukça yüksektir. Klinik sensitivite %38 ile %84 arasında, spesifite %81 ile %98 arasında, pozitif prediktif değer %45 ile %83 arasında, negatif prediktif değer ise %62 ile %97 arasında değişmektedir [238, 239] .

3.MATERYAL VE METOT

3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Çalışmaya, Mayıs 2015-Nisan 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi onkoloji polikliniğine başvurup meme kanseri tanısı ile tedavi gören 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tamamı post-op adjuvan radyoterapi almıştır.

3.1.1. Çalışma Planı

Çalışmaya, 1 Mayıs 2015 ile 30 Nisan 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi onkoloji polikliniğine başvurup meme kanseri tanısı ile tedavi gören 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tamamı post-op adjuvan radyoterapi almıştır. Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastaların yaş, sigara kullanımı, tümör çapı, tümör evresi, radyoterapiden hemen sonra tümör belirteçleri olan CEA ve CA 15-3 düzeyleri, radyoterapi sonrası 3.ayda tümör belirteçleri olan CEA ve CA 15-3 düzeyleri, hastaların son kontrol tarihleri, hastalarda nüks olup olmadığı, hastaların hayatta olup olmadığı, tümörün histolojik alt tipi ve tümör belirteçlerini etkileyen laboratuvar parametrelerinin (wbc, trombosit, lenfosit, nötrofil, crp, üre, kreatinin, alt, ast, albümin) araştırılması amaçlanmıştır.

3.2.İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package Social Science) 27.0 versiyon paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı tanımlayıcı analiz parametreleri (ortalama, medyan, standart sapma, minimum, maksimum, frekans, yüzde) ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t Testi, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. İki bağımlı grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Testi, ikiden fazla bağımlı grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılmıştır. İkiden fazla bağımlı / bağımsız grup arasında sürekli değişken açısından farklılık bulunması durumunda farklılığa neden olan grubun tespiti Posthoc testleri ile yapılmıştır. Grup ve zamana bağlı ana etki ve ortak etki Karma Desen ANOVA ile

değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Kikare Testi ve McNemar Testi kullanılmıştır. Çalışmada olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranları sağ kalım analizleri ile yapılmıştır. Değişkenler arasındaki sağkalım oranlarının karşılaştırılmasında Log Rank Mantel Cox Testi kullanılmıştır. Verilerin analizi %95 güven aralığında ($p=0,05$) incelemeye alınmıştır.



4.BULGULAR

Bu çalışmaya adjuvan radyoterapi uygulanan opere meme kanseri tanısı ile tedavi gören 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tamamı post-op adjuvan radyoterapi almıştır. Araştırmada yer alan hastaların tanımlayıcı özellikleri şu şekilde değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; araştırmada yer alan hastaların yaşları 32 ile 81 arasında değişmekle birlikte ortalama yaş $53,22 \pm 11,31$ olarak belirlenmiştir. Hastaların 51'inin (%25,5) sigara kullandığı, 149'unun (%74,5) sigara kullanmadığı saptanmıştır. Hastaların 164'ünün (%82) invaziv duktal karsinom, 15'inin (%7,5) invaziv lobüler karsinom ve 21'inin (%10,5) diğer histolojik tiplerden birine sahip olduğu belirlenmiştir. Hastaların 12'sinin (%6) evre 1A, 58'inin (%29) evre 2A, 54'ünün (%27) evre 2B, 52'sinin (%26) evre 3A, 12'sinin (%6) evre 3B ve 12'sinin (%6) evre 3C hastalık evresinde olduğu belirlenmiştir. Hastaların 58'inin (%29) tümör çapının 2 cm ve altında, 142'sinin (%71) 2 cm üstünde olduğu saptanmıştır. Hastaların 148'inde (%74) lenf nodu invazyonu olduğu, 52'sinde (%26) lenf nodu invazyonu bulunmadığı tespit edilmiştir. Radyoterapi uygulanan saha 106 hastada (%53) sol meme, 94 hastada (%47) sağ meme olarak bulunmuştur. Hastaların 107'sine (%53,5) adjuvan kemoterapi, 93'üne (%46,5) ise neoadjuvan kemoterapi uygulandığı belirlenmiştir. Hastaların 27'sinde (%13,5) nüks geliştiği, 173'ünde (%86,5) nüks gelişmediği belirlenmiştir. Hastaların 11'inde (%5,5) mortalite geliştiği, 189'unda (%94,5) mortalite gelişmediği saptanmıştır. Hastaların izlem sürelerinin ortancası 37,9 (1 – 92) ay olarak saptanmıştır. Araştırmada yer alan hastaların tanımlayıcı özellikleri aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

	X ± SS	M (Min- Max)
Yaş	53,22 ± 11,31	53,0 (32- 81)
İzlem Süresi (Ay)	37,58 ± 23,55	37,9 (1- 92)
	N	%
Sigara Kullanımı		
Evet	51	25,5
Hayır	149	74,5
Histolojik Tip		
İnvaziv Duktal Karsinom	164	82,0
İnvaziv Lobüler Karsinom	15	7,5
Diğer	21	10,5
Evre		
Evre 1A	12	6,0
Evre 2A	58	29,0
Evre 2B	54	27,0
Evre 3A	52	26,0
Evre 3B	12	6,0
Evre 3C	12	6,0
Tümör Çapı		
≤ 2 cm	58	29,0
> 2 cm	142	71,0
Lenf Nodu İnvazyonu		
Var	148	74,0
Yok	52	26,0
Radyoterapi Sahası		
Sol Meme	106	53,0
Sağ Meme	94	47,0
Kemoterapi Rejimi		
Adjuvan	107	53,5
Neoadjuvan	93	46,5
Nüks		
Var	27	13,5
Yok	173	86,5
Mortalite		
Var	11	5,5
Yok	189	94,5
Toplam	200	100

Araştırmada yer alan hastaların radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA değerleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; hastaların CEA değerlerinin ortalaması radyoterapi öncesi $2,33 \pm 2,16$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,16 \pm 2,17$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,74 \pm 1,53$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Hastaların radyoterapi süreçlerine göre CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Radyoterapiden 3 ay sonra CEA değerlerinin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrasına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Araştırmada yer alan hastaların radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA değerleri aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 2).

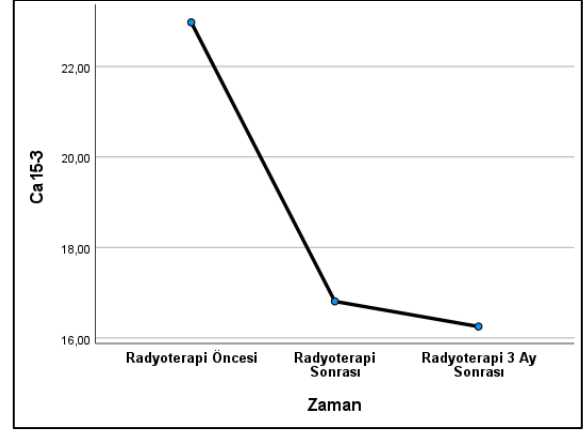
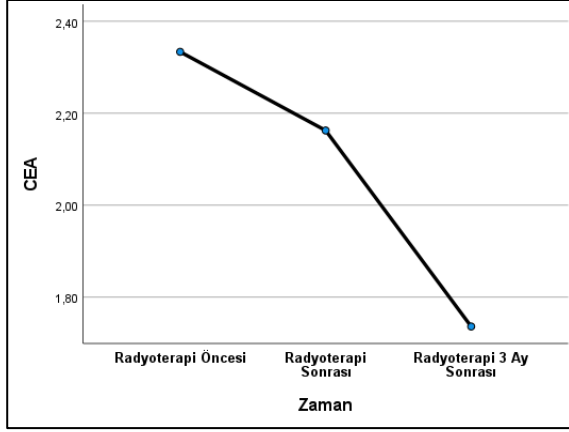
Tablo 2. Hastaların Radyoterapi Öncesi Radyoterapi Sonrası ve Radyoterapi 3 ay sonrası CEA Parametre Sonuçları

Radyoterapi Öncesi- Sonrası		X ± SS	M (Min - Max)	P
CEA	Önce	$2,33 \pm 2,16$	1,7 (0- 14,4)	<0,001
	Sonra	$2,16 \pm 2,17$	1,6 (0- 12,1)	
	3 Ay Sonra	$1,74 \pm 1,53$	1,5 (0- 10,0)	

Araştırmada yer alan hastaların radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 değerleri incelenmiştir. Hastaların CA 15-3 değerlerinin ortalaması radyoterapi öncesi $22,98 \pm 14,10$ u/ml, radyoterapi sonrası $16,81 \pm 8,37$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $16,25 \pm 8,40$ u/ml olarak belirlenmiştir. Hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Araştırmada yer alan hastaların radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 değerleri aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Radyoterapi Öncesi Radyoterapi Sonrası ve Radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 Parametre Sonuçları

	Radyoterapi Öncesi- Sonrası	X $\pm$ SS	M (Min - Max)	P
	Önce	$22,98 \pm 14,10$	20,1 (2,2- 112,2)	
CA 15-3	Sonra	$16,81 \pm 8,37$	16,0 (0,1- 45,4)	<0,001
	3 Ay Sonra	$16,25 \pm 8,40$	14,9 (0- 55,6)	



Grafik 1. Hastaların Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; hastaların WBC değerlerinin ortalaması radyoterapi öncesi $6,5 \times 10^3/\mu\text{l}$, radyoterapi sonrası $5 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak belirlenmiştir. Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Radyoterapi sonrası WBC değerlerinin radyoterapi öncesine göre hastaların 160'ında düştüğü, 40'ında yükseldiği belirlenmiştir. Hastaların trombosit değerlerinin ortancası radyoterapi öncesi $284 \times 10^3/\mu\text{l}$, radyoterapi sonrası $208,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak belirlenmiştir. Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Radyoterapi sonrası trombosit değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Radyoterapi sonrası trombosit değerlerinin radyoterapi öncesine göre hastaların 178'inde düştüğü, 21'inde yükseldiği ve 1'inde değişmediği belirlenmiştir. Hastaların lenfosit değerlerinin ortancası radyoterapi öncesi $1,8 \times 10^3/\mu\text{l}$, radyoterapi sonrası $0,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası lenfosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Radyoterapi sonrası lenfosit değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Radyoterapi sonrası lenfosit değerlerinin radyoterapi öncesine göre hastaların 162'sinde düştüğü, 37'sinde yükseldiği ve 1'inde değişmediği belirlenmiştir. Hastaların nötrofil değerlerinin ortancası radyoterapi öncesi $3,8 \times 10^3/\mu\text{l}$, radyoterapi sonrası $3 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak saptanmıştır. Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası nötrofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Radyoterapi sonrası nötrofil değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Radyoterapi sonrası nötrofil değerlerinin radyoterapi öncesine göre hastaların 147'sinde düştüğü, 48'inde yükseldiği ve 5'inde değişmediği belirlenmiştir. Hastaların ALT değerlerinin ortancası radyoterapi öncesi 21 U/L, radyoterapi sonrası 20 U/L olarak belirlenmiştir. Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,042$). Radyoterapi sonrası ALT değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Radyoterapi sonrası ALT değerlerinin radyoterapi öncesine göre hastaların 105'inde düştüğü, 84'ünde yükseldiği ve 11'inde değişmediği belirlenmiştir. Hastaların AST değerlerinin ortancası radyoterapi öncesi 21 U/L, radyoterapi sonrası 23 U/L olarak saptanmıştır. Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,004$). Radyoterapi sonrası AST değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Radyoterapi sonrası AST değerlerinin radyoterapi öncesine göre hastaların 67'sinde düştüğü, 117'sinde yükseldiği ve 16'sında değişmediği belirlenmiştir.

Hastaların albümin değerlerinin ortancası radyoterapi öncesi 3,8 g/dL, radyoterapi sonrası 3,8 g/dL olarak belirlenmiştir. Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,359$). Hastaların CRP değerlerinin ortancası radyoterapi öncesi 0,3 mg/L, radyoterapi sonrası 0,3 mg/L olarak belirlenmiştir. Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,456$). Hastaların üre değerlerinin ortancası radyoterapi öncesi 27 mg/dL, radyoterapi sonrası 27 mg/dL olarak belirlenmiştir. Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası üre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,370$). Hastaların kreatinin değerlerinin ortancası radyoterapi öncesi 0,6 mg/dL, radyoterapi sonrası 0,7 mg/dL olarak belirlenmiştir. Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,067$). Hastaların radyoterapi öncesi ile radyoterapi sonrası CRP, üre, kreatinin ve albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastaların radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası laboratuvar bulguları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası Laboratuvar Sonuçları

Laboratuvar Sonuçları	Radyoterapi Öncesi - Sonrası	X ± SS	M (Min - Max)		N	Ortalama Sıra	Sıralar Toplamı	P
WBC (10 ³ /µl)	Önce	6,97 ± 2,40	6,5 (2- 16)	NS	160	110,48	17677,50	<0,001
	Sonra	5,22 ± 1,83	5,0 (2- 17)	PS	40	60,56	2422,50	
				Eşit	0			
Trombosit (10 ³ /µl)	Önce	294,86 ± 84,27	284,0 (129- 634)	NS	178	107,76	19181,00	<0,001
	Sonra	216,98 ± 65,69	208,5 (50- 444)	PS	21	34,24	719,00	
				Eşit	1			
Lenfosit (10 ³ /µl)	Önce	1,87 ± 0,86	1,8 (1- 9)	NS	162	109,55	17747,50	<0,001
	Sonra	1,10 ± 0,62	0,9 (0- 3)	PS	37	58,18	2152,50	
				Eşit	1			
Nötrofil (10 ³ /µl)	Önce	4,30 ± 1,99	3,8 (1- 14)	NS	147	104,62	15378,50	<0,001
	Sonra	3,32 ± 1,55	3,0 (1- 14)	PS	48	77,74	3731,50	
				Eşit	5			
CRP (mg/L)	Önce	0,98 ± 3,08	0,3 (0- 41)	NS	92	104,76	9638,00	0,456
	Sonra	0,91 ± 2,21	0,3 (0- 16)	PS	98	86,81	8507,00	
				Eşit	10			
Üre (mg/dL)	Önce	27,69 ± 8,63	27,0 (11- 68)	NS	99	96,49	9552,50	0,370
	Sonra	27,50 ± 8,93	27,0 (8- 68)	PS	89	92,29	8213,50	
				Eşit	12			
Kreatinin (mg/dL)	Önce	0,67 ± 0,20	0,6 (0- 3)	NS	107	93,82	10039,00	0,067
	Sonra	0,67 ± 0,41	0,7 (0- 6)	PS	79	93,06	7352,00	
				Eşit	14			
ALT (U/L)	Önce	26,21 ± 18,16	21,0 (6- 201)	NS	105	100,09	10509,50	0,042*
	Sonra	25,02 ± 18,17	20,0 (6- 156)	PS	84	88,64	7445,50	
				Eşit	11			
AST (U/L)	Önce	23,19 ± 11,07	21,0 (8- 131)	NS	67	95,53	6400,50	0,004*
	Sonra	25,40 ± 16,78	23,0 (10- 191)	PS	117	90,76	10619,50	
				Eşit	16			
Albümin (g/dL)	Önce	3,83 ± 0,37	3,8 (3- 5)	NS	90	89,17	8025,00	0,359
	Sonra	3,85 ± 0,31	3,8 (3- 5)	PS	96	97,56	9366,00	
				Eşit	14			

Hastalarda nüks gelişme durumuna göre radyoterapi sonrası CEA ve CA 15-3 yüksekliği görülme oranları değerlendirilmiştir. Radyoterapi sonrası CEA yüksekliği görülen hastalarda (n=38, %19) 5’inde nüks görülmüş olup (%13,2), radyoterapi sonrası CEA yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=162, %81) 22’sinde nüks görülmüş olup (%13,6) radyoterapi sonrası CEA yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,945). Radyoterapi sonrası CA 15-3 yüksekliği görülen hastalarda (n=10, %5) 2’sinde nüks görülmüş olup (%20), radyoterapi sonrası CA 15-3 yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=190, %95) 25’inde nüks görülmüş olup (%13,2) radyoterapi sonrası CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,537). Hastalarda nüks gelişme durumuna göre radyoterapi sonrası CEA ve CA 15-3 yüksekliği görülme oranları ve hastaların radyoterapi sonrası CEA ve CA 15-3 yüksekliğine ilişkin sonuçları aşağıdaki tablolarda değerlendirilmiştir (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5. Hastalarda Nüks Gelişme Durumuna Göre Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Yüksekliği Görülme Oranları

	Radyoterapi Sonrası CEA Yüksekliği				p
	Var		Yok		
	N	%	N	%	
Nüks					
Var	5	13,2	22	13,6	0,945
Yok	33	86,8	140	86,4	
	Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Yüksekliği				p
	Var		Yok		
	N	%	N	%	
Nüks					
Var	2	20,0	25	13,2	0,537
Yok	8	80,0	165	86,8	

Tablo 6. Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Yüksekliğine İlişkin Sonuçları

	Radyoterapi Sonrası	
	N	%
CEA Yüksekliği		
Var	38	19,0
Yok	162	81,0
	Radyoterapi Sonrası	
	N	%
CA 15-3 Yüksekliği		
Var	10	5,0
Yok	190	95,0

Hastalarda nüks gelişme durumuna göre radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 yüksekliği görülme oranları değerlendirilmiştir. Radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 yüksekliği 44 hastada görülmüş olup bu hastaların 7'sinde nüks gelişmiştir. Radyoterapi sonrası 156 hastada CEA veya CA 15-3 yüksekliği görülmemiş olup bu hastaların 20'sinde nüks gelişmiştir. Radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 yüksekliği bulunan hastaların %15,9'unda, radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 yüksekliği bulunmayan hastaların %12,8'inde nüks geliştiği belirlenmiştir. Radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,596$). Hastalarda nüks gelişme durumuna göre radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 yüksekliği görülme oranları ve hastaların radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 yüksekliğine ilişkin sonuçları aşağıdaki tablolarda değerlendirilmiştir (Tablo 7 ve 8).

Tablo 7. Hastalarda Nüks Gelişme Durumuna Göre Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15-3 Yüksekliği Görülme Oranları

	Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15-3 Yüksekliği				p
	Var		Yok		
	N	%	N	%	
Nüks					
Var	7	15,9	20	12,8	0,596
Yok	37	84,1	136	87,2	

Tablo 8. Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15-3 Yüksekliğine İlişkin Sonuçları

	Radyoterapi Sonrası	
	N	%
CEA veya CA 15-3 Yüksekliği		
Var	44	22,0
Yok	156	78,0

Hastalarda nüks gelişme durumuna göre radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 yüksekliği görülme oranları değerlendirilmiştir. Radyoterapiden 3 ay sonra CEA yüksekliği görülen hastalarda (n=28, %14) 1'inde nüks görülmüş olup (%3,6), radyoterapiden 3 ay sonra CEA yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=172, %86) 26'sında nüks görülmüş olup (%15,1) radyoterapiden 3 ay sonra CEA yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,097). Radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği görülen hastalarda (n=26, %13) 8'inde nüks görülmüş olup (%30,8), radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=174, %87) 19'unda nüks görülmüş olup (%10,9) radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,006). Radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalarda nüks gelişme oranının radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği bulunmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastalarda nüks gelişme durumuna göre radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 yüksekliği görülme oranları ve hastaların radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 yüksekliğine ilişkin sonuçları aşağıdaki tablolarda değerlendirilmiştir (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9. Hastalarda Nüks Gelişme Durumuna Göre Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA ve CA 15-3 Yüksekliği Görülme Oranları

	Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA Yüksekliği				p
	Var		Yok		
	N	%	N	%	
Nüks					
Var	1	3,6	26	15,1	0,097
Yok	27	96,4	146	84,9	
	Radyoterapi 3 Ay Sonrası CA 15-3 Yüksekliği				p
	Var		Yok		
	N	%	N	%	
Nüks					
Var	8	30,8	19	10,9	0,006*
Yok	18	69,2	155	89,1	

Tablo 10. Hastaların Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA ve CA 15-3 Yüksekliğine İlişkin Sonuçları

	Radyoterapi 3 Ay Sonrası	
	N	%
CEA Yüksekliği		
Var	28	14,0
Yok	172	86,0

	Radyoterapi 3 Ay Sonrası	
	N	%
CA 15-3 Yüksekliği		
Var	26	13,0
Yok	174	87,0

Hastalarda nüks gelişme durumuna göre radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 yüksek olup normale dönen hasta oranları değerlendirilmiştir. Radyoterapi 3 Ay sonrası CEA veya CA 15-3 yüksekliği olup normale dönen 41 hastanın 5'inde nüks görülmüştür (%12,2). Hastalarda nüks gelişme durumuna göre radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 yüksek olup normale dönme oranları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir. (Tablo 11).

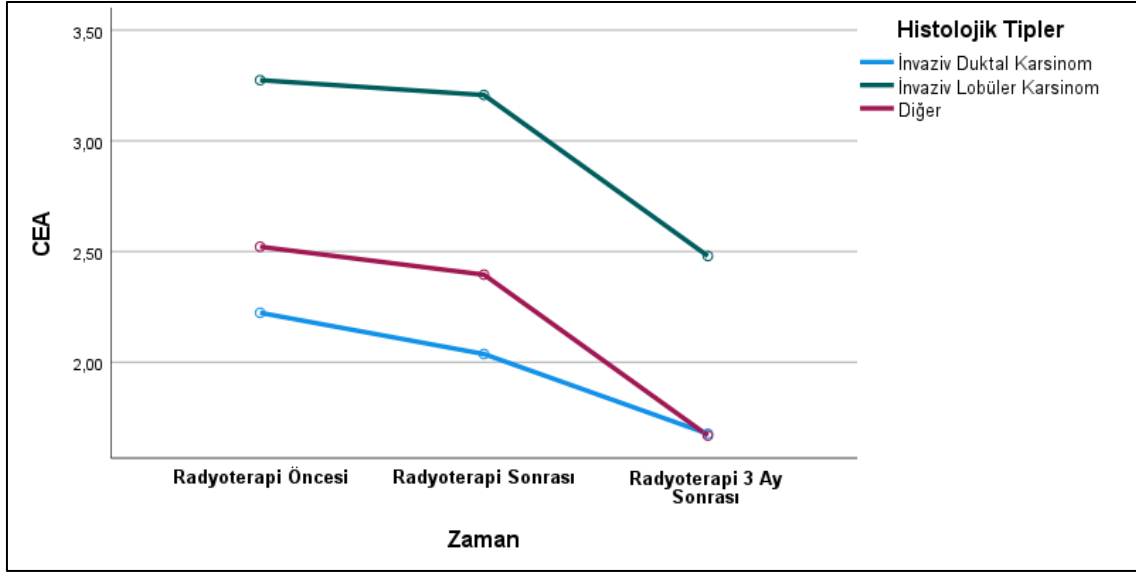
Tablo 11. Hastalarda Nüks Gelişme Durumuna Göre Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA veya CA 15-3 Yüksek Olup Normale Dönme Oranları

	Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA veya CA 15-3 Yüksekliği olup normale dönme				p
	Var		Yok		
	N	%	N	%	
Nüks					
Var	5	12,2	22	13,8	0,784
Yok	36	87,8	137	86,2	

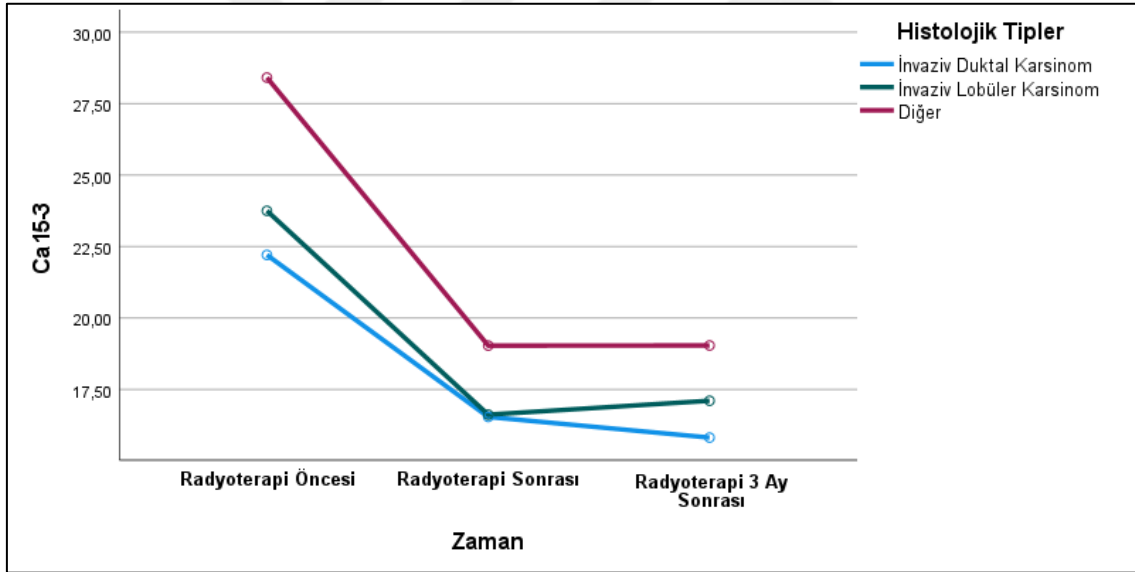
Hastaların histolojik tiplere göre radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası CEA ve CA 15-3 parametre sonuçları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; CEA değerlerinin ortalaması invaziv duktal karsinom bulunan hastalarda radyoterapi öncesi $2,22 \pm 2,16$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,04 \pm 2,18$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,68 \pm 1,55$ ng/ml; invaziv lobüler karsinom bulunan hastalarda radyoterapi öncesi $3,27 \pm 1,95$ ng/ml, radyoterapi sonrası $3,21 \pm 1,98$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $2,48 \pm 1,79$ ng/ml; başka bir histolojik tip bulunan hastalarda radyoterapi öncesi $2,52 \pm 2,23$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,40 \pm 2,07$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,67 \pm 0,97$ ng/ml olarak belirlenmiştir. İnvaziv duktal karsinom bulunan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). İnvaziv duktal karsinom bulunan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CEA değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. CA 15-3 değerlerinin ortalaması invaziv duktal karsinom bulunan hastalarda radyoterapi öncesi $22,21 \pm 14,16$ u/ml, radyoterapi sonrası $16,54 \pm 8,38$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $15,82 \pm 7,92$ u/ml; invaziv lobüler karsinom bulunan hastalarda radyoterapi öncesi $23,75 \pm 8,86$ u/ml, radyoterapi sonrası $16,62 \pm 7,24$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $17,11 \pm 6,15$ u/ml; başka bir histolojik tip bulunan hastalarda radyoterapi öncesi $28,41 \pm 15,88$ u/ml, radyoterapi sonrası $19,04 \pm 9,02$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $19,04 \pm 12,38$ u/ml olarak belirlenmiştir. İnvaziv duktal karsinom bulunan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). İnvaziv duktal karsinom bulunan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. İnvaziv lobüler karsinom bulunan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). İnvaziv lobüler karsinom bulunan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Başka bir histolojik tip bulunan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Başka bir histolojik tip bulunan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Hastaların histolojik tiplere göre radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası CEA ve CA 15-3 parametre sonuçları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların Histolojik Tiplere Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA15-3 Parametre Sonuçları

Radyoterapi Öncesi- Sonrası		Histolojik Tip						p
		İnvaziv Duktal Karsinom (N=164)		İnvaziv Lobüler Karsinom (N=15)		Diğer (N=21)		
		X ± SS	M (Min- Max)	X ± SS	M (Min - Max)	X ± SS	M (Min - Max)	
CEA (ng/ml)	Önce	2,22 ± 2,16	1,6 (0- 14,4)	3,27 ± 1,95	2,6 (1,1- 6,9)	2,52 ± 2,23	1,9 (0,4- 9,3)	0,181
	Sonra	2,04 ± 2,18	1,5 (0- 12,1)	3,21 ± 1,98	2,7 (0,9- 8,4)	2,40 ± 2,07	1,9 (0,1- 7,2)	0,119
	3 Ay Sonra	1,68 ± 1,55	1,4 (0- 10,0)	2,48 ± 1,79	1,7 (1,0- 7,4)	1,67 ± 0,97	1,7 (0- 4,1)	0,146
p		0,002*		0,061		0,108		
CA 15-3 (u/ml)	Önce	22,21 ± 14,16	19,9 (2,2- 112,2)	23,75 ± 8,86	21,5 (14,0- 45,4)	28,41 ± 15,88	23,3 (7,4- 57,6)	0,161
	Sonra	16,54 ± 8,38	15,6 (0,1- 45,4)	16,62 ± 7,24	16,2 (5,8- 30,8)	19,04 ± 9,02	18,3 (3,1- 35,5)	0,437
	3 Ay Sonra	15,82 ± 7,92	14,6 (0- 43,7)	17,11 ± 6,15	17,2 (8,0- 28,5)	19,04 ± 12,38	17,5 (5,7- 55,6)	0,234
p		<0,001		<0,001		<0,001		



Grafik 2. Hastaların Histolojik Tiplere Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA Sonuçları

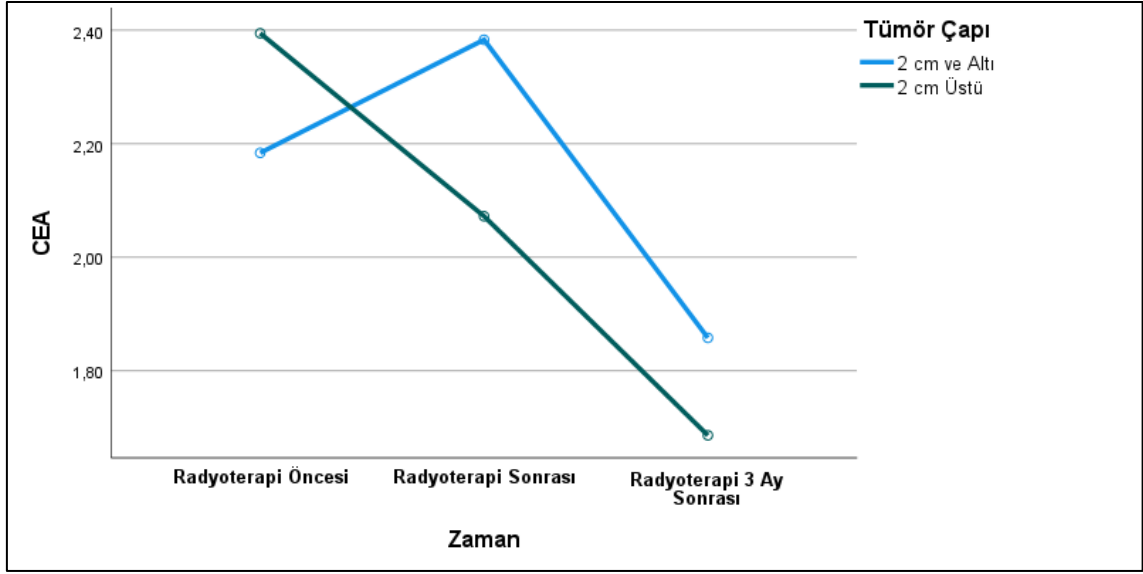


Grafik 3. Hastaların Histolojik Tiplere Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Sonuçları

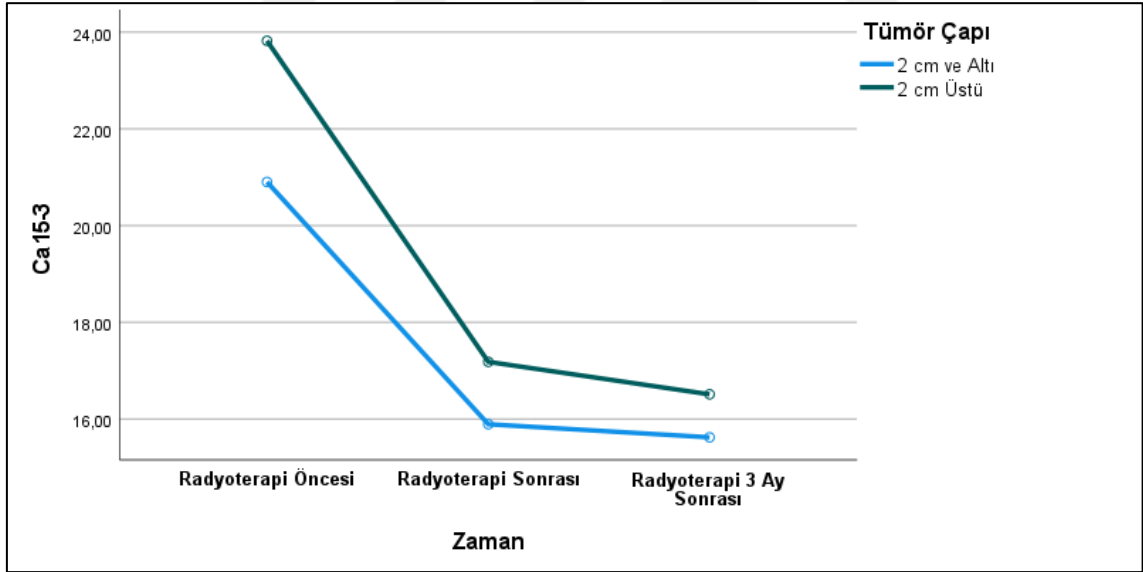
Hastaların tümör çaplarına göre radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 değerleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; CEA değerlerinin ortalaması tümör çapı 2 cm ve altında olan hastalarda radyoterapi öncesi $2,18 \pm 1,88$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,38 \pm 2,48$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,86 \pm 1,39$ ng/ml; tümör çapı 2 cm üstünde olan hastalarda radyoterapi öncesi $2,39 \pm 2,27$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,07 \pm 2,04$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,69 \pm 1,58$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Tümör çapı 2 cm üstünde olan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Tümör çapı 2 cm üstünde olan hastalarda radyoterapiden 3 ay sonra CEA değerlerinin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrasına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. CA 15-3 değerlerinin ortalaması tümör çapı 2 cm ve altında olan hastalarda radyoterapi öncesi $20,90 \pm 8,59$ u/ml, radyoterapi sonrası $15,89 \pm 7,04$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $15,62 \pm 6,41$ u/ml; tümör çapı 2 cm üstünde olan hastalarda radyoterapi öncesi $23,82 \pm 15,76$ u/ml, radyoterapi sonrası $17,18 \pm 8,85$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $16,51 \pm 9,09$ u/ml olarak belirlenmiştir. Tümör çapı 2 cm ve altında olan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Tümör çapı 2 cm ve altında olan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Tümör çapı 2 cm üstünde olan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Tümör çapı 2 cm üstünde olan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Hastaların tümör çaplarına göre radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 değerleri aşağıdaki tabloda incelenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Tümör Çaplarına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Radyoterapi Öncesi- Sonrası		Tümör Çapı				p
		≤ 2 cm (N=58)		> 2 cm (N=142)		
		X ± SS	M (Min- Max)	X ± SS	M (Min - Max)	
CEA (ng/ml)	Önce	2,18 ± 1,88	1,7 (0,1- 10,5)	2,39 ± 2,27	1,7 (0- 14,4)	0,533
	Sonra	2,38 ± 2,48	1,8 (0- 12,1)	2,07 ± 2,04	1,6 (0- 9,8)	0,360
	3 Ay Sonra	1,86 ± 1,39	1,6 (0- 6,0)	1,69 ± 1,58	1,4 (0- 10,0)	0,471
p		0,158		<0,001		
CA 15-3 (u/ml)	Önce	20,90 ± 8,59	19,7 (5,3- 46,7)	23,82 ± 15,76	20,3 (2,2- 112,2)	0,185
	Sonra	15,89 ± 7,04	15,3 (6,0- 45,4)	17,18 ± 8,85	16,2 (0,1- 43,5)	0,323
	3 Ay Sonra	15,62 ± 6,41	14,5 (4,5- 34,5)	16,51 ± 9,09	15,1 (0- 55,6)	0,498
p		<0,001		<0,001		



Grafik 4. Hastaların Tümör Çaplarına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA Sonuçları

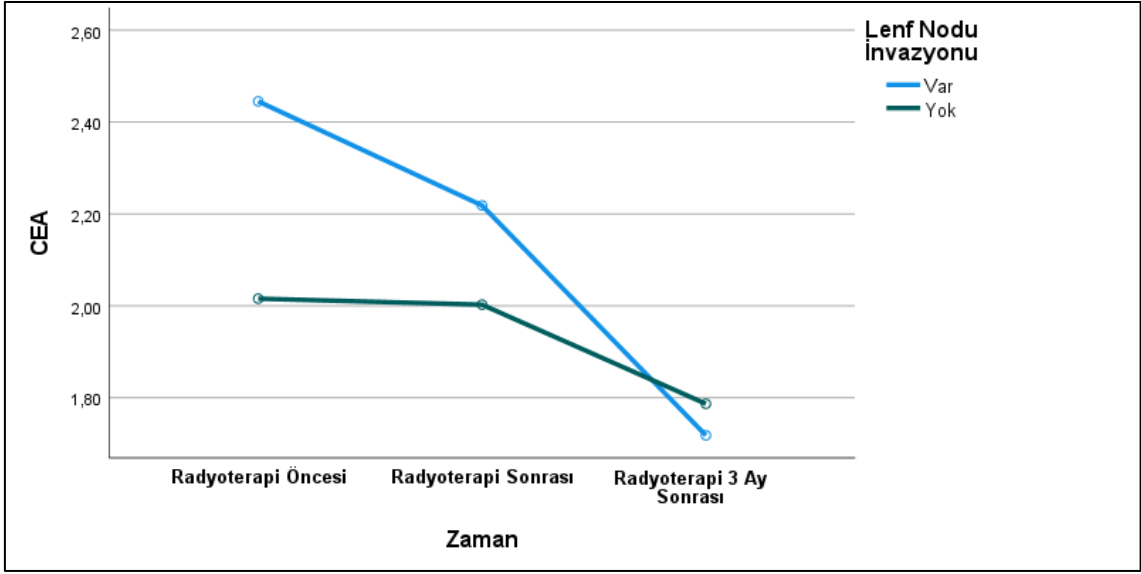


Grafik 5. Hastaların Tümör Çaplarına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Sonuçları

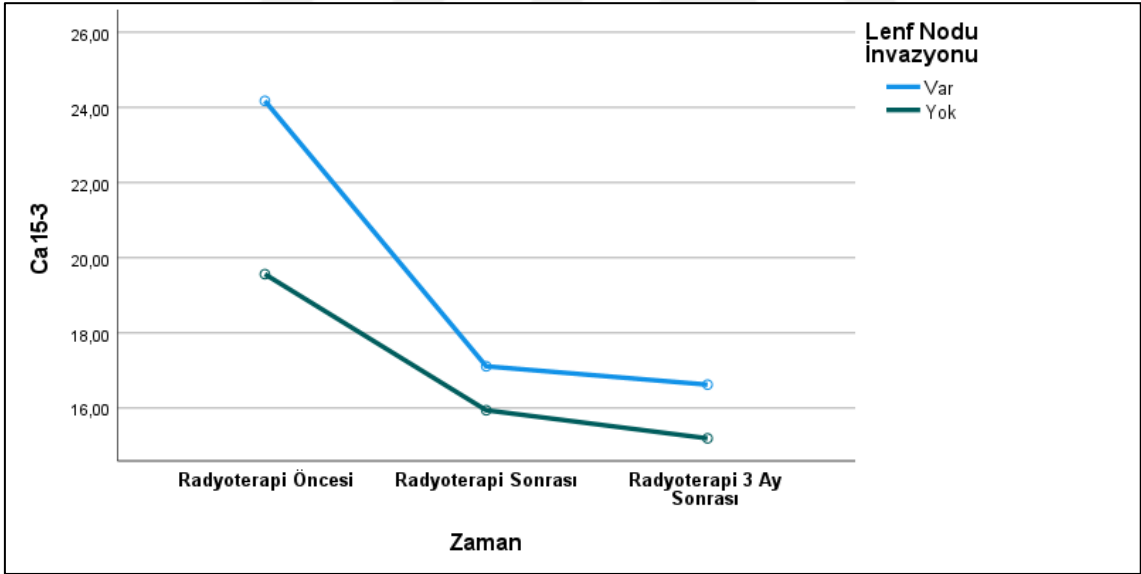
Hastaların lenf nodu invazyonu bulunmasına göre radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 değerleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; CEA değerlerinin ortalaması lenf nodu invazyonu bulunan hastalarda radyoterapi öncesi $2,45 \pm 2,26$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,22 \pm 2,14$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,72 \pm 1,43$ ng/ml; lenf nodu invazyonu bulunmayan hastalarda radyoterapi öncesi $2,02 \pm 1,84$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,00 \pm 2,27$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,79 \pm 1,78$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Lenf nodu invazyonu bulunan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Lenf nodu invazyonu bulunan hastalarda radyoterapiden 3 ay sonra CEA değerlerinin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrasına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. CA 15-3 değerlerinin ortalaması lenf nodu invazyonu bulunan hastalarda radyoterapi öncesi $24,18 \pm 15,41$ u/ml, radyoterapi sonrası $17,11 \pm 8,67$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $16,63 \pm 8,77$ u/ml; lenf nodu invazyonu bulunmayan hastalarda radyoterapi öncesi $19,56 \pm 8,67$ u/ml, radyoterapi sonrası $15,94 \pm 7,44$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $15,20 \pm 7,21$ u/ml olarak belirlenmiştir. Lenf nodu invazyonu bulunan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Lenf nodu invazyonu bulunan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Lenf nodu invazyonu bulunmayan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Lenf nodu invazyonu bulunmayan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Lenf nodu invazyonu bulunan hastalar ile lenf nodu invazyonu bulunmayan hastalar arasında radyoterapi öncesi CA 15-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Lenf nodu invazyonu bulunan hastaların radyoterapi öncesi CA 15-3 değerlerinin lenf nodu invazyonu bulunmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastaların lenf nodu invazyonu bulunmasına göre radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 değerleri aşağıdaki tabloda incelenmiştir (tablo 14).

Tablo 14. Hastaların Lenf Nodu İnvazyonu Bulunmasına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Radyoterapi Öncesi- Sonrası		Lenf Nodu İnvazyonu				p
		Var (N=148)		Yok (N=52)		
		X ± SS	M (Min- Max)	X ± SS	M (Min- Max)	
CEA (ng/ml)	Önce	2,45 ± 2,26	1,7 (0 – 14,4)	2,02 ± 1,84	1,7 (0,1 – 10,5)	0,219
	Sonra	2,22 ± 2,14	1,7 (0 – 10,3)	2,00 ± 2,27	1,5 (0 – 12,1)	0,539
	3 Ay Sonra	1,72 ± 1,43	1,5 (0 – 8,6)	1,79 ± 1,78	1,5 (0 – 10,0)	0,781
p		<0,001		0,639		
CA 15-3 (u/ml)	Önce	24,18 ± 15,41	20,5 (2,2 – 112,2)	19,56 ± 8,67	18,1 (5,0 – 46,7)	0,042*
	Sonra	17,11 ± 8,67	16,2 (0 ,1- 45,4)	15,94 ± 7,44	15,9 (2,0 – 32,5)	0,387
	3 Ay Sonra	16,63 ± 8,77	15,0 (0 – 55,6)	15,20 ± 7,21	14,5 (2,7 – 32,7)	0,292
p		<0,001		<0,001		



Grafik 6. Hastaların Lenf Nodu İnvazyonu Bulunmasına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA Sonuçları

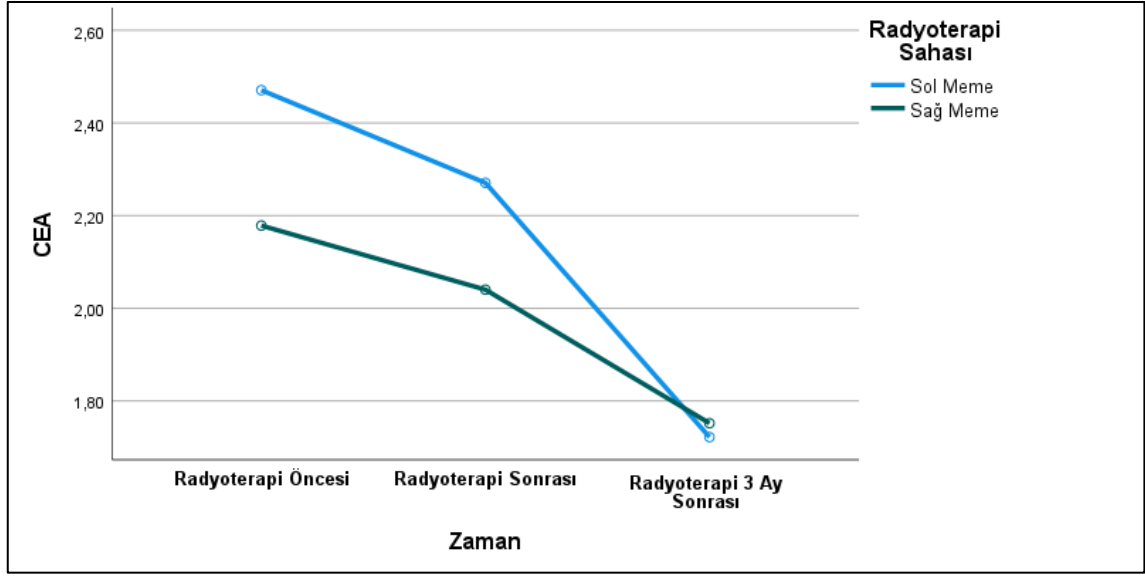


Grafik 7. Hastaların Lenf Nodu İnvazyonu Bulunmasına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Sonuçları

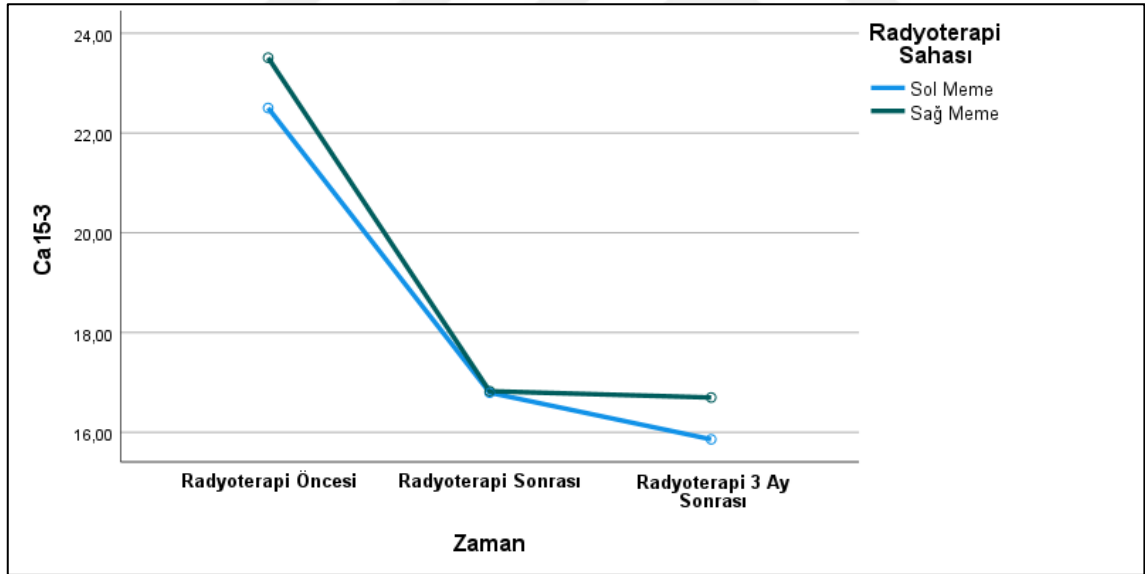
Hastaların radyoterapi sahasına göre radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 değerleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; CEA değerlerinin ortalaması radyoterapi sahası sol meme olan hastalarda radyoterapi öncesi $2,47 \pm 2,51$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,27 \pm 2,42$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,72 \pm 1,68$ ng/ml; radyoterapi sahası sağ meme olan hastalarda radyoterapi öncesi $2,18 \pm 1,68$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,04 \pm 1,86$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,75 \pm 1,34$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Radyoterapi sahası sol meme olan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Radyoterapi sahası sol meme olan hastalarda radyoterapiden 3 ay sonra CEA değerlerinin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrasına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Radyoterapi sahası sağ meme olan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Radyoterapi sahası sağ meme olan hastalarda radyoterapiden 3 ay sonra CEA değerlerinin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrasına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. CA 15-3 değerlerinin ortalaması radyoterapi sahası sol meme olan hastalarda radyoterapi öncesi $22,50 \pm 13,55$ u/ml, radyoterapi sonrası $16,80 \pm 8,34$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $15,86 \pm 7,84$ u/ml; radyoterapi sahası sağ meme olan hastalarda radyoterapi öncesi $23,51 \pm 14,75$ u/ml, radyoterapi sonrası $16,82 \pm 8,44$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $16,70 \pm 9,00$ u/ml olarak belirlenmiştir. Radyoterapi sahası sol meme olan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Radyoterapi sahası sol meme olan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Radyoterapi sahası sağ meme olan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Radyoterapi sahası sağ meme olan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi sahasına göre radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 değerleri aşağıdaki tabloda incelenmiştir (tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Radyoterapi Sahasına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Radyoterapi Öncesi- Sonrası		Radyoterapi Sahası				p
		Sol Meme (N=106)		Sağ Meme (N=94)		
		X ± SS	M (Min- Max)	X ± SS	M (Min- Max)	
CEA (ng/ml)	Önce	2,47 ± 2,51	1,7 (0 – 14,4)	2,18 ± 1,68	1,7 (0,1 – 9,5)	0,341
	Sonra	2,27 ± 2,42	1,5 (0 – 12,1)	2,04 ± 1,86	1,8 (0 – 9,8)	0,455
	3 Ay Sonra	1,72 ± 1,68	1,4 (0 – 10,0)	1,75 ± 1,34	1,6 (0 – 7,4)	0,890
p		0,003*		0,017*		
CA 15-3 (u/ml)	Önce	22,50 ± 13,55	19,7 (2,2 – 85,5)	23,51 ± 14,75	20,2 (3,9 – 112,2)	0,615
	Sonra	16,80 ± 8,34	16,0 (0,1 – 43,4)	16,82 ± 8,44	16,0 (2,0 – 45,4)	0,980
	3 Ay Sonra	15,86 ± 7,84	14,7 (0 – 40,9)	16,70 ± 9,00	15,4 (2,7 – 55,6)	0,482
p		<0,001		<0,001		



Grafik 8. Hastaların Radyoterapi Sahasına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA Sonuçları

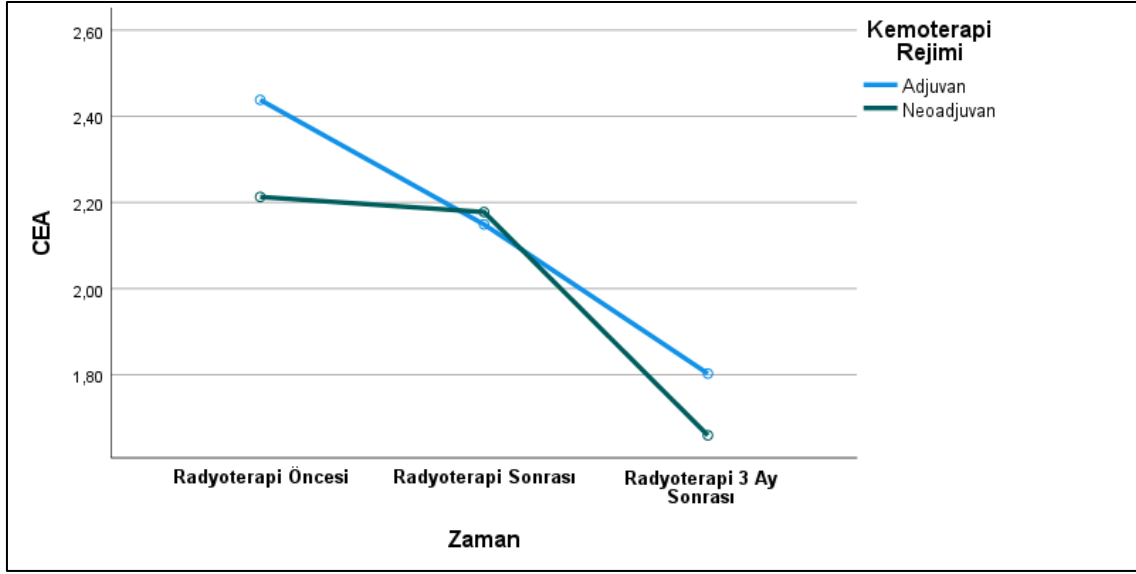


Grafik 9. Hastaların Radyoterapi Sahasına Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Parametre Sonuçları

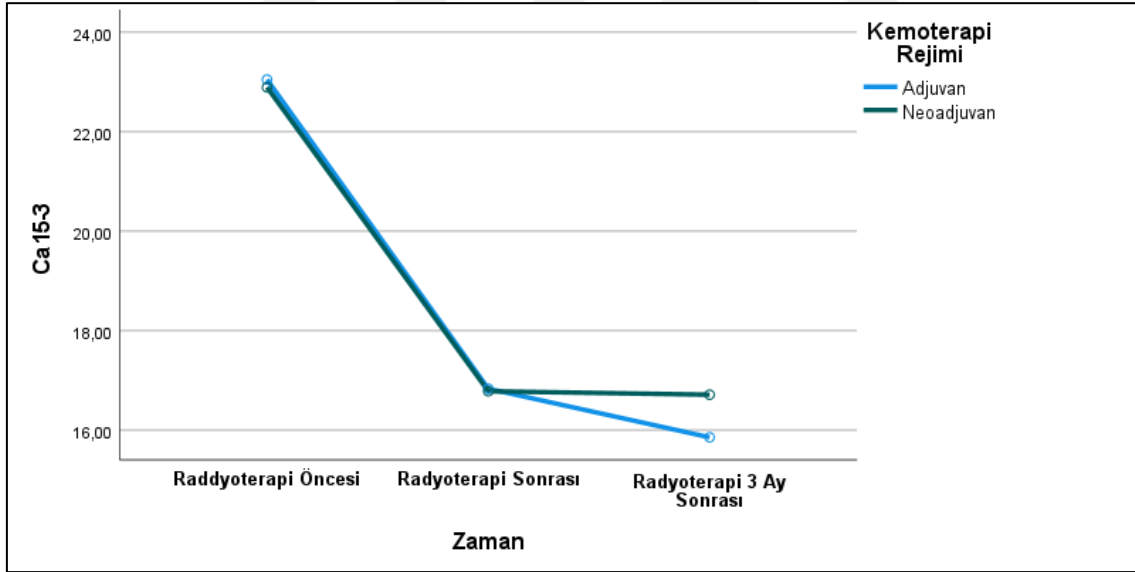
Hastaların uygulanan kemoterapi rejimine göre radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 değerleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; CEA değerlerinin ortalaması adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda radyoterapi öncesi $2,44 \pm 2,35$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,15 \pm 2,23$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,80 \pm 1,74$ ng/ml; neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda radyoterapi öncesi $2,21 \pm 1,93$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,18 \pm 2,11$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,66 \pm 1,24$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Adjuvan kemoterapi uygulanan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda radyoterapiden 3 ay sonra CEA değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda radyoterapiden 3 ay sonra CEA değerlerinin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrasına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. CA 15-3 değerlerinin ortalaması adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda radyoterapi öncesi $23,05 \pm 15,32$ u/ml, radyoterapi sonrası $16,83 \pm 9,36$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $15,86 \pm 8,61$ u/ml; neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda radyoterapi öncesi $22,89 \pm 12,63$ u/ml, radyoterapi sonrası $16,78 \pm 7,10$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $16,71 \pm 8,17$ u/ml olarak belirlenmiştir. Adjuvan kemoterapi uygulanan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hastaların uygulanan kemoterapi rejimine göre radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 değerleri aşağıdaki tabloda incelenmiştir (tablo 16).

Tablo 16. Hastaların Uygulanan Kemoterapi Rejimine Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Radyoterapi Öncesi- Sonrası		Kemoterapi Rejimi				p
		Adjuvan (N=107)		Neoadjuvan (N=93)		
		X ± SS	M (Min- Max)	X ± SS	M (Min- Max)	
CEA (ng/ml)	Önce	2,44 ± 2,35	1,7 (0- 10,5)	2,21 ± 1,93	1,6 (0- 14,4)	0,464
	Sonra	2,15 ± 2,23	1,6 (0- 10,3)	2,18 ± 2,11	1,8 (0- 12,1)	0,926
	3 Ay Sonra	1,80 ± 1,74	1,4 (0- 10,0)	1,66 ± 1,24	1,6 (0- 6,0)	0,509
p		0,003*		0,022*		
CA 15-3 (u/ml)	Önce	23,05 ± 15,32	20,2 (2,2- 112,2)	22,89 ± 12,63	20,0 (5,0- 70,0)	0,938
	Sonra	16,83 ± 9,36	15,5 (0,1- 45,4)	16,78 ± 7,10	16,2 (2,0- 38,8)	0,966
	3 Ay Sonra	15,86 ± 8,61	14,4 (0- 43,7)	16,71 ± 8,17	15,7 (2,7- 55,6)	0,473
p		<0,001		<0,001		



Grafik 10. Hastaların Uygulanan Kemoterapi Rejimine Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA Sonuçları

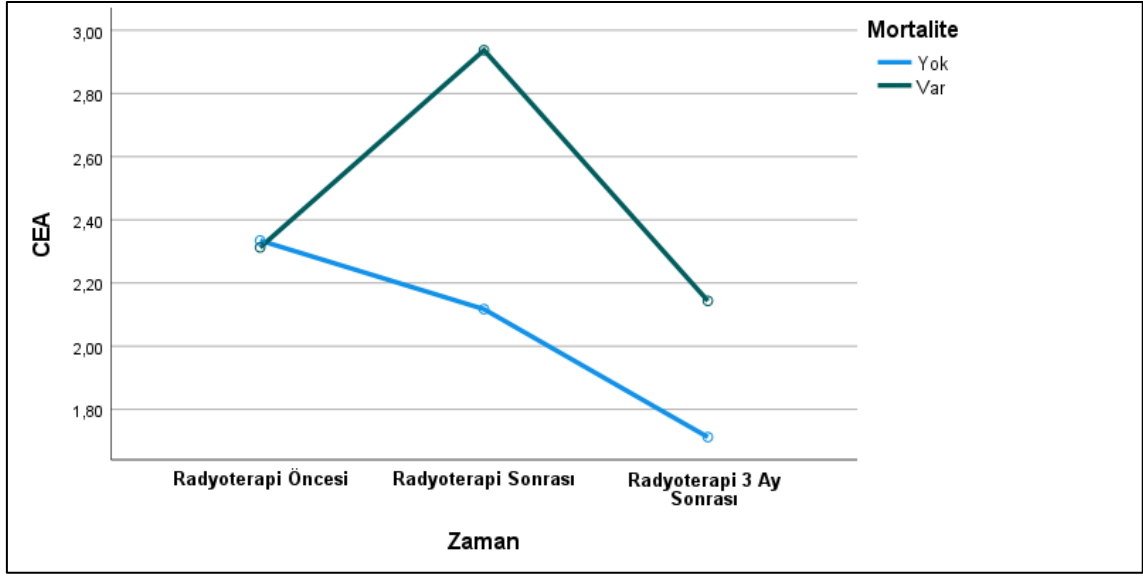


Grafik 11. Hastaların Uygulanan Kemoterapi Rejimine Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Sonuçları

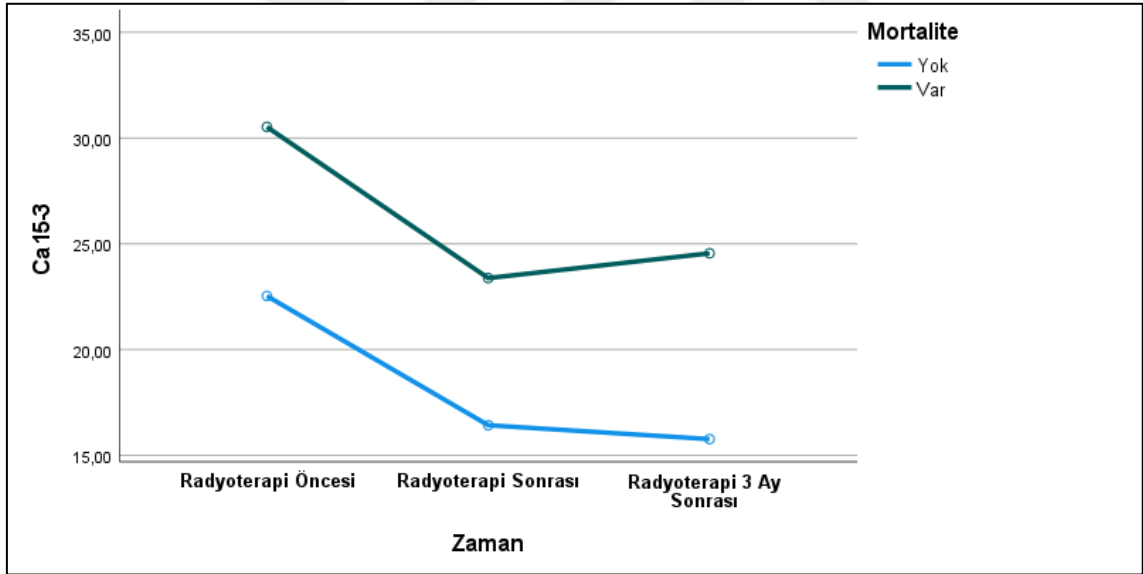
Hastaların mortaliteye göre radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 değerleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; CEA değerlerinin ortalaması mortalite gerçekleşenlerde radyoterapi öncesi $2,31 \pm 1,44$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,94 \pm 1,56$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $2,14 \pm 1,47$ ng/ml; mortalite gerçekleşmeyenlerde radyoterapi öncesi $2,33 \pm 2,20$ ng/ml, radyoterapi sonrası $2,12 \pm 2,20$ ng/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $1,71 \pm 1,53$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Mortalite gerçekleşmeyen hastaların radyoterapi süreçlerine göre CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Mortalite gerçekleşmeyen hastalarda radyoterapiden 3 ay sonra CEA değerlerinin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrasına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. CA 15-3 değerlerinin ortalaması mortalite gerçekleşen hastalarda radyoterapi öncesi $30,53 \pm 19,56$ u/ml, radyoterapi sonrası $23,38 \pm 8,88$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $24,56 \pm 13,17$ u/ml; mortalite gerçekleşmeyen hastalarda radyoterapi öncesi $22,54 \pm 13,66$ u/ml, radyoterapi sonrası $16,43 \pm 8,20$ u/ml ve radyoterapi 3 ay sonrası $15,77 \pm 7,82$ u/ml olarak belirlenmiştir. Mortalite gerçekleşmeyen hastaların radyoterapi süreçlerine göre CA 15-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Mortalite gerçekleşmeyen hastalarda radyoterapiden sonra ve radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 değerlerinin radyoterapi öncesine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hastaların mortaliteye göre radyoterapi öncesi, radyoterapi sonrası ve radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 değerleri aşağıdaki tabloda incelenmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların Mortalite Durumuna Göre Radyoterapi Öncesi, Radyoterapi Sonrası ve Radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 Parametre Sonuçları

Radyoterapi Öncesi- Sonrası		Mortalite				p
		Var (N=11)		Yok (N=189)		
		X ± SS	M (Min- Max)	X ± SS	M (Min- Max)	
CEA (ng/ml)	Önce	2,31 ± 1,44	1,9 (0,4- 5,3)	2,33 ± 2,20	1,7 (0- 14,4)	0,974
	Sonra	2,94 ± 1,56	3,0 (0,4- 4,9)	2,12 ± 2,20	1,6 (0- 12,1)	0,225
	3 Ay Sonra	2,14 ± 1,47	1,8 (0,2- 4,7)	1,71 ± 1,53	1,4 (0- 10,0)	0,363
p		0,199		<0,001		
CA 15-3 (u/ml)	Önce	30,53 ± 19,56	24,2 (16,7- 85,5)	22,54 ± 13,66	19,9 (2,2- 112,2)	0,067
	Sonra	23,38 ± 8,88	20,5 (11,5- 43,4)	16,43 ± 8,20	15,7 (0,1- 45,4)	0,007*
	3 Ay Sonra	24,56 ± 13,17	22,3 (12,7- 55,6)	15,77 ± 7,82	14,8 (0- 43,7)	0,000*
p		0,151		<0,001		



Grafik 12. Hastaların Mortalite Durumuna Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CEA Sonuçları



Grafik 13. Hastaların Mortalite Durumuna Göre Radyoterapi Öncesi ve Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Sonuçları

Hastaların nükse göre tanımlayıcı özelliklerinin dağılımları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; nüks olan hastaların 2'sinin (%7,4) evre 2A, 7'sinin (%25,9) evre 2B, 11'inin (%40,7) evre 3A, 2'sinin (%7,4) evre 3B, 5'inin (%18,5) evre 3C; nüks olmayan hastaların 12'sinin (%6,9) evre 1A, 56'sının (%32,4) evre 2A, 47'sinin (%27,2) evre 2B, 41'inin (%23,7) evre 3A, 10'unun (%5,8) evre 3B ve 7'sinin (%4) evre 3C evresinde hastalığı bulunduğu belirlenmiştir. Hastalarda nüks bulunmasına göre hastalık evrelerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Nüks olan hastaların 25'sinin (%92,6), nüks olmayan hastaların 123'ünün (%71,1) lenf nodu invazyonu bulunduğu belirlenmiştir. Hastalarda nüks bulunmasına göre lenf nodu invazyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Nüks olan hastalarda lenf nodu invazyonu görülme oranının nüks olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların nükse göre tanımlayıcı özelliklerinin dağılımları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların Nükse Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Nüks		p
	Var (N=27) N (%)	Yok (N=173) N (%)	
Yaş			
<53	11 (40,7)	88 (50,9)	0,328
≥ 53	16 (59,3)	85 (49,1)	
Sigara Kullanımı			
Evet	10 (37,0)	41 (23,7)	0,139
Hayır	17 (63,0)	132 (76,3)	
Histolojik Tip			
İnvaziv Duktal Karsinom	20 (74,1)	144 (83,2)	0,290
İnvaziv Lobüler Karsinom	4 (14,8)	11 (6,4)	
Diğer	3 (11,1)	18 (10,4)	
Evre			
Evre 1A	0	12 (6,9)	0,003*
Evre 2A	2 (7,4)	56 (32,4)	
Evre 2B	7 (25,9)	47 (27,2)	
Evre 3A	11 (40,7)	41 (23,7)	
Evre 3B	2 (7,4)	10 (5,8)	
Evre 3C	5 (18,5)	7 (4,0)	
Tümör Çapı			
≤ 2 cm	5 (18,5)	53 (30,6)	0,197
> 2 cm	22 (81,5)	120 (69,4)	
Lenf Nodu İnvazyonu			
Var	25 (92,6)	123 (71,1)	0,019*
Yok	2 (7,4)	50 (28,9)	
Radyoterapi Sahası			
Sol Meme	16 (59,3)	90 (52,0)	0,484
Sağ Meme	11 (40,7)	83 (48,0)	
Kemoterapi Rejimi			
Adjuvan	18 (66,7)	89 (51,4)	0,140
Neoadjuvan	9 (33,3)	84 (48,6)	

Hastaların mortaliteye göre tanımlayıcı özelliklerinin dağılımları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; mortalite gerçekleşen hastaların 1'inin (%9,1) evre 2A, 1 'inin (%9,1) evre 2B, 4'ünün (%36,4) evre 3A, 1'inin (%9,1) evre 3B, 4'ünün (%36,4) evre 3C; mortalite gerçekleşmeyen hastaların 12'sinin (%6,3) evre 1A, 57'sinin (%30,2) evre 2A, 53'ünün (%28) evre 2B, 48'inin (%25,4) evre 3A, 11'inin (%5,8) evre 3B ve 8'inin (%4,2) evre 3C evresinde hastalığı bulunduğu belirlenmiştir. Hastalarda mortalite gerçekleşmesine göre hastalık evrelerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Mortalite gerçekleşen hastaların tamamında (11 hasta), mortalite gerçekleşmeyen hastaların 137'sinde (%72,5) lenf nodu invazyonu bulunduğu belirlenmiştir. Hastalarda mortalite gerçekleşmesine göre lenf nodu invazyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Mortalite gerçekleşen hastalarda lenf nodu invazyonu görülme oranının mortalite gerçekleşmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların mortaliteye göre tanımlayıcı özelliklerinin dağılımları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların Mortaliteye Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Mortalite		p
	Var (N=11) N (%)	Yok (N=189) N (%)	
Yaş			
<53	4 (36,4)	95 (50,3)	0,370
≥ 53	7 (63,6)	94 (49,7)	
Sigara Kullanımı			
Evet	5 (45,5)	46 (24,3)	0,118
Hayır	6 (54,5)	143 (75,7)	
Histolojik Tip			
İnvaziv Duktal Karsinom	8 (72,7)	156 (82,5)	0,384
İnvaziv Lobüler Karsinom	2 (18,2)	13 (6,9)	
Diğer	1 (9,1)	20 (10,6)	
Evre			
Evre 1A	0	12 (6,3)	<0,001
Evre 2A	1 (9,1)	57 (30,2)	
Evre 2B	1 (9,1)	53 (28,0)	
Evre 3A	4 (36,4)	48 (25,4)	
Evre 3B	1 (9,1)	11 (5,8)	
Evre 3C	4 (36,4)	8 (4,2)	
Tümör Çapı			
≤ 2 cm	1 (9,1)	57 (30,2)	0,134
> 2 cm	10 (90,9)	132 (69,8)	
Lenf Nodu İnvazyonu			
Var	11 (100)	137 (72,5)	0,043*
Yok	0	52 (27,5)	
Kemoterapi Rejimi			
Adjuvan	8 (72,7)	99 (52,4)	0,188
Neoadjuvan	3 (27,3)	90 (47,6)	

Hastaların radyoterapi sonrası CEA düzeylerine göre olaysız sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; ortalama olaysız sağkalım süresi radyoterapi sonrası CEA düzeyi normal olan hastalarda $75,92 \pm 2,82$ (%95 GA: 70,393 – 81,448) ay, radyoterapi sonrası CEA düzeyi yüksek olan hastalarda $80,78 \pm 4,67$ (%95 GA: 71,626 – 89,939) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi sonrası CEA düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %97,7, 3 yıllık DFS oranı %84,1, 5 yıllık DFS oranı %79,8 olarak saptanmıştır. Radyoterapi sonrası CEA düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %100, 3 yıllık DFS oranı %90,6, 5 yıllık DFS oranı %81,0 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi sonrası CEA düzeylerine göre olaysız sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,575$). Ortalama olaysız sağkalım süresi radyoterapi 3 ay sonrası CEA düzeyi normal olan hastalarda $76,30 \pm 2,79$ (%95 GA: 70,833 – 81,772) ay, radyoterapi 3 ay sonrası CEA düzeyi yüksek olan hastalarda $75,16 \pm 2,78$ (%95 GA: 69,718 – 80,607) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi 3 ay sonrası CEA düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %98,6, 3 yıllık DFS oranı %83,9, 5 yıllık DFS oranı %77 olarak saptanmıştır. Radyoterapi 3 ay sonrası CEA düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %95,8, 3 yıllık DFS oranı %95,8, 5 yıllık DFS oranı %95,8 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi 3 ay sonrası CEA düzeylerine göre olaysız sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,109$). Hastaların radyoterapi sonrası CEA düzeylerine göre olaysız sağkalım oranları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 20).

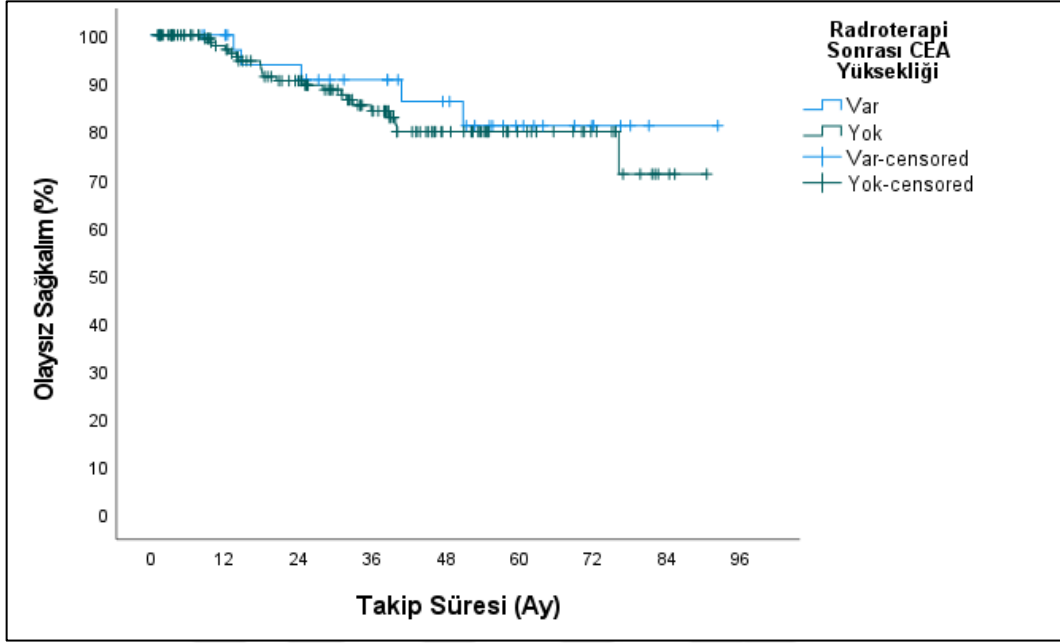
Tablo 20. Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA Düzeylerine Göre Olaysız Sağkalım Oranları

CEA	N (%)	DFS Oranı (%)			Ortalama Sağkalım Süresi (Ay)	%95 Güven Aralığı (Ay)		p
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık		Alt Sınır	Üst Sınır	
Radyoterapi Sonrası CEA Normal	162 (81,0)	97,7	84,1	79,8	75,92 ± 2,82	70,393	81,448	0,575
Radyoterapi Sonrası CEA Yüksek	38 (19,0)	100	90,6	81,0	80,78 ± 4,67	71,626	89,939	
p=0,575								
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA Normal	172 (86,0)	98,6	83,9	77,0	76,30 ± 2,79	70,833	81,772	0,109
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA Yüksek	28 (14,0)	95,8	95,8	95,8	75,16 ± 2,78	69,718	80,607	
p=0,109								

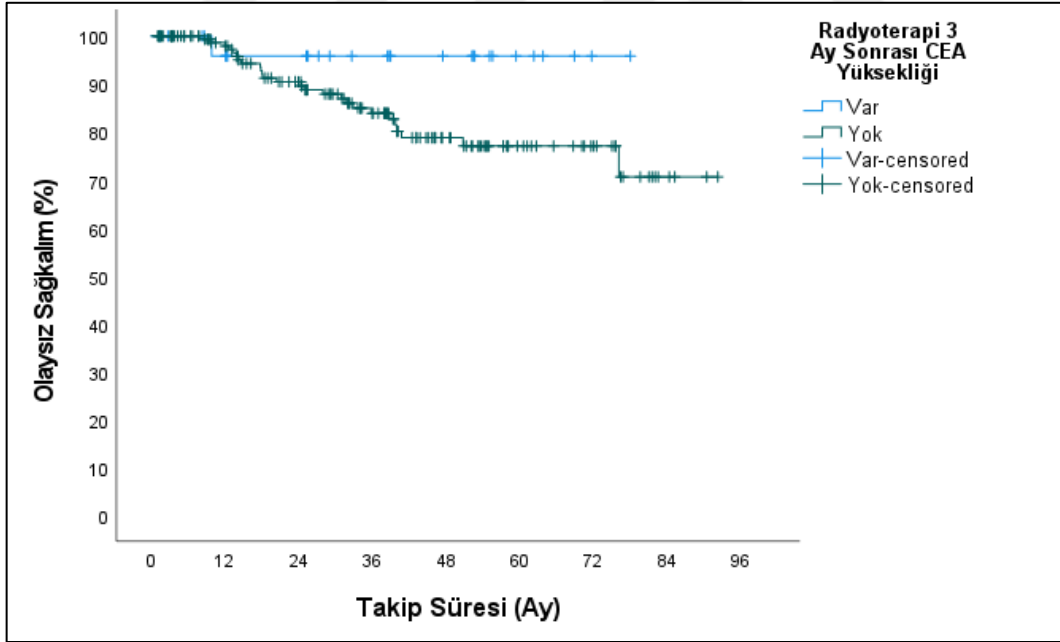
DFS: Hastalıksız hayatta kalma

DFS oranı: olaysız sağkalım oranı (nüks görülmeden elde edilen sağkalım oranı)

(a)



(b)



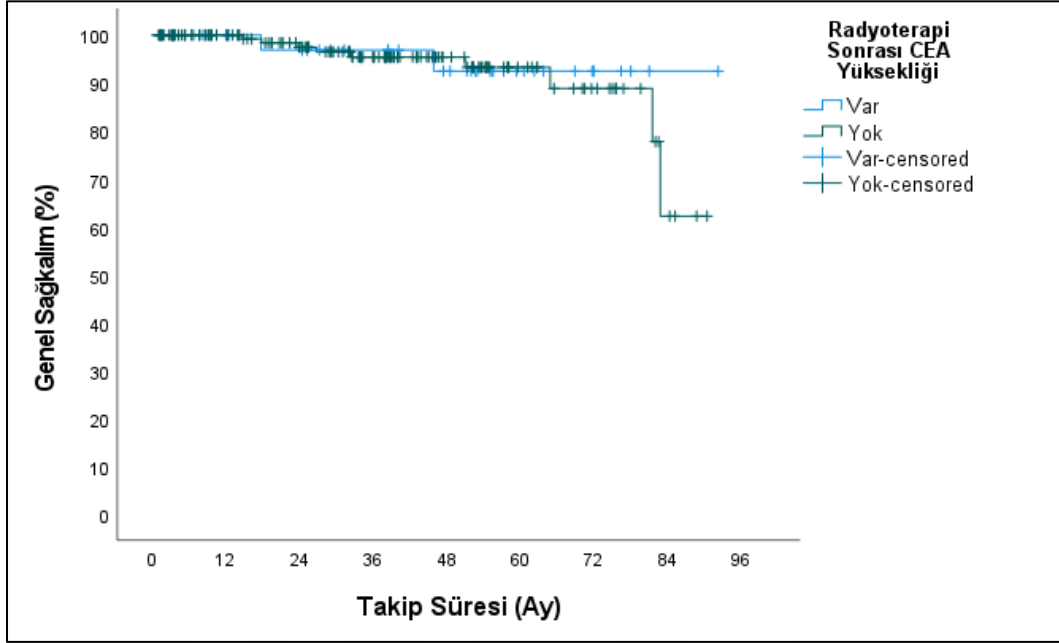
Grafik 14. Hastaların Radyoterapi Sonrası (a) ve Radyoterapi 3 Ay Sonrası (b) CEA Düzeylerine Göre Olaysız Sağkalım Oranları

Hastaların radyoterapi sonrası CEA düzeylerine göre genel sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; ortalama genel sağkalım süresi sağkalım süresi radyoterapi sonrası CEA düzeyi normal olan hastalarda $83,20 \pm 2,20$ (%95 GA: 78,885 – 87,509) ay, radyoterapi sonrası CEA düzeyi yüksek olan hastalarda $87,84 \pm 2,99$ (%95 GA: 81,985 – 93,688) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi sonrası CEA düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %95,4, 5 yıllık OS oranı %93,3 olarak saptanmıştır. Radyoterapi sonrası CEA düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %96,9, 5 yıllık OS oranı %92,5 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi sonrası CEA düzeylerine göre genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,766$). Ortalama genel sağkalım süresi sağkalım süresi radyoterapi 3 ay sonrası CEA düzeyi normal olan hastalarda $84,59 \pm 2,24$ (%95 GA: 80,200 – 88,971) ay, radyoterapi 3 ay sonrası CEA düzeyi yüksek olan hastalarda $75,00 \pm 2,93$ (%95 GA: 69,248 – 80,743) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi 3 ay sonrası CEA düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %95,8, 5 yıllık OS oranı %92,5 olarak saptanmıştır. Radyoterapi 3 ay sonrası CEA düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %95,2, 5 yıllık OS oranı %95,2 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi 3 ay sonrası CEA düzeylerine göre genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,799$). Hastaların radyoterapi sonrası CEA düzeylerine göre genel sağkalım oranları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 21).

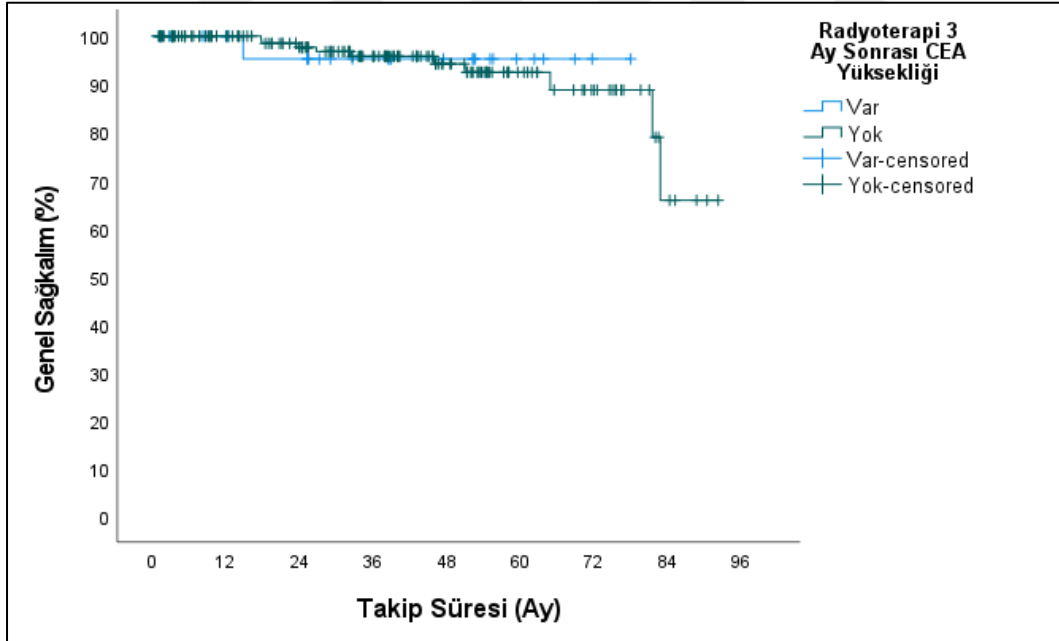
Tablo 21. Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA Düzeylerine Göre Genel Sağkalım Oranları

CEA	N (%)	OS Oranı (%)			Ortalama Sağkalım Süresi (Ay)	%95 Güven Aralığı (Ay)		p
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık		Alt Sınır	Üst Sınır	
Radyoterapi Sonrası CEA Normal	162 (81,0)	100	95,4	93,3	83,20 ± 2,20	78,885	87,509	0,766
Radyoterapi Sonrası CEA Yüksek	38 (19,0)	100	96,9	92,5	87,84 ± 2,99	81,985	93,688	
p=0,766								
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA Normal	172 (86,0)	100	95,8	92,5	84,59 ± 2,24	80,200	88,971	0,799
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA Yüksek	28 (14,0)	100	95,2	95,2	75,00 ± 2,93	69,248	80,743	
p=0,799								

(a)



(b)



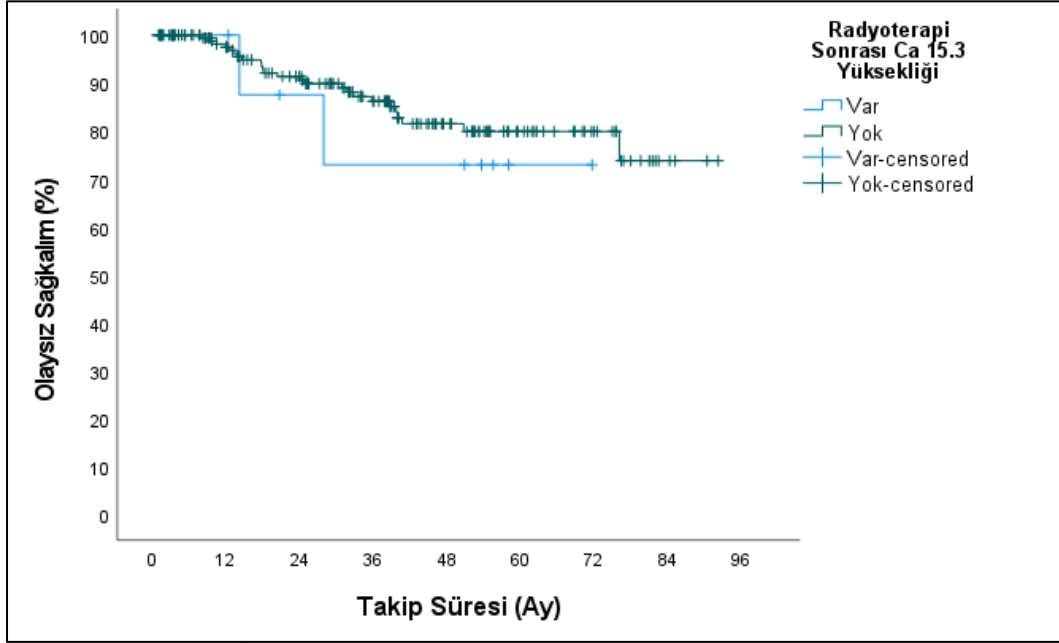
Grafik 15. Hastaların Radyoterapi Sonrası (a) ve Radyoterapi 3 Ay Sonrası (b) CEA Düzeylerine Göre Genel Sağkalım Oranları

Hastaların radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeylerine göre olaysız sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; ortalama olaysız sağkalım süresi radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeyi normal olan hastalarda $78,18 \pm 2,56$ (%95 GA: 73,161 – 83,200) ay, radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastalarda $58,15 \pm 8,26$ (%95 GA: 71,968 – 74,337) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %98,1, 3 yıllık DFS oranı %86,2, 5 yıllık DFS oranı %79,9 olarak saptanmıştır. Radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %100, 3 yıllık DFS oranı %72,9, 5 yıllık DFS oranı %72,9 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeylerine göre olaysız sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,611$). Ortalama olaysız sağkalım süresi radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeyi normal olan hastalarda $80,46 \pm 2,49$ (%95 GA: 75,582 – 85,343) ay, radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastalarda $65,08 \pm 5,86$ (%95 GA: 53,591 – 76,574) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %98,6, 3 yıllık DFS oranı %86,6, 5 yıllık DFS oranı %82,2 olarak saptanmıştır. Radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %95,8, 3 yıllık DFS oranı %78,9, 5 yıllık DFS oranı %69,9 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeylerine göre olaysız sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,083$). Hastaların radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeylerine göre olaysız sağkalım oranları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 22).

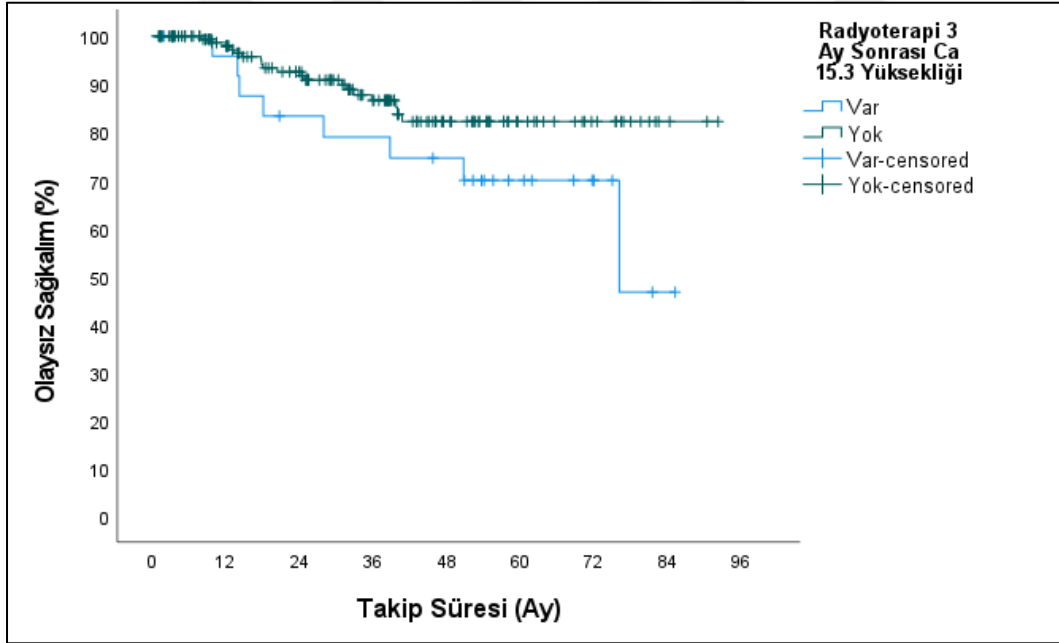
Tablo 22. Hastaların Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Düzeylerine Göre Olaysız Sağkalım Oranları

CA 15- 3	N (%)	DFS Oranı (%)			Ortalama Sağkalım Süresi (Ay)	%95 Güven Aralığı (Ay)		p
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık		Alt Sınır	Üst Sınır	
Radyoterapi Sonrası CA 15- 3 Normal	190 (95,0)	98,1	86,2	79,9	78,18 ± 2,56	73,161	83,200	0,611
Radyoterapi Sonrası CA 15- 3 Yüksek	10 (5,0)	100	72,9	72,9	58,15 ± 8,26	71,968	74,337	
p=0,611								
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CA 15- 3 Normal	174 (87,0)	98,6	86,6	82,2	80,46 ± 2,49	75,582	85,343	0,083
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CA 15- 3 Yüksek	26 (13,0)	95,8	78,9	69,9	65,08 ± 5,86	53,591	76,574	
p=0,083								

(a)



(b)



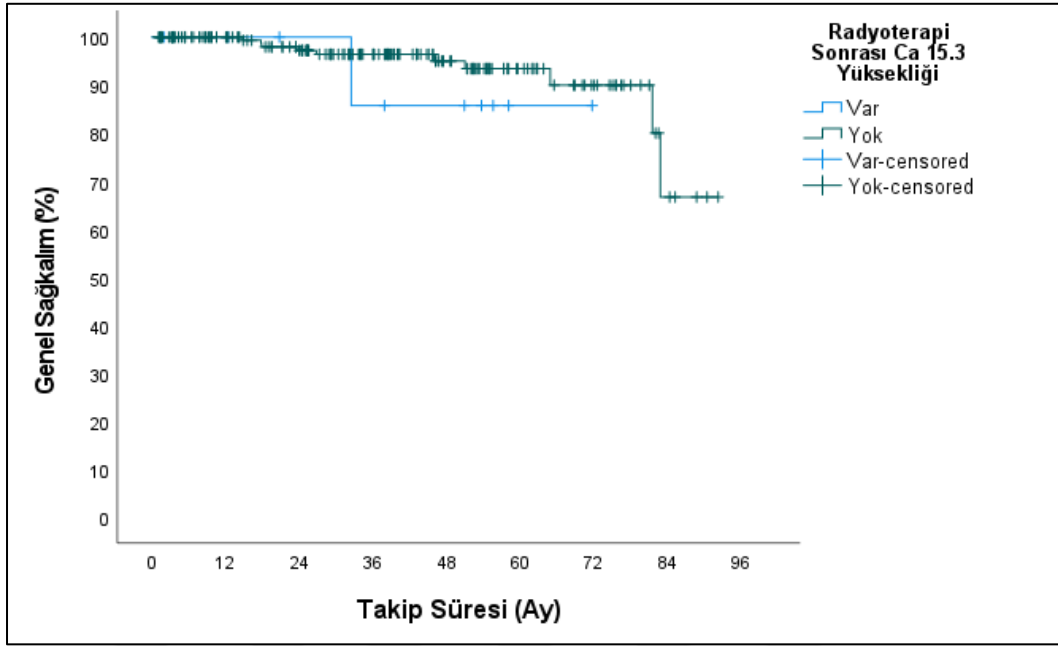
Grafik 16. Hastaların Radyoterapi Sonrası (a) ve Radyoterapi 3 Ay Sonrası (b) CA 15-3 Düzeylerine Göre Olaysız Sağkalım Oranları

Hastaların radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeylerine göre genel sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; ortalama genel sağkalım süresi sağkalım süresi radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeyi normal olan hastalarda $85,06 \pm 2,14$ (%95 GA: 80,867 – 89,243) ay, radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastalarda $66,10 \pm 5,18$ (%95 GA: 55,938 – 76,262) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %96,4, 5 yıllık OS oranı %93,4 olarak saptanmıştır. Radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %85,7, 5 yıllık OS oranı %85,7 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeylerine göre genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,452$). Ortalama genel sağkalım süresi sağkalım süresi radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeyi normal olan hastalarda $88,41 \pm 1,73$ (%95 GA: 85,019 – 91,807) ay, radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastalarda $73,55 \pm 4,51$ (%95 GA: 64,716 – 82,381) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %97,5, 5 yıllık OS oranı %95,8 olarak saptanmıştır. Radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %86,7, 6 yıllık OS oranı %81,3 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeylerine göre genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,006$). Radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeyi yüksek olanların genel sağkalım oranlarının radyoterapi 3 ay sonrası CA 15-3 düzeyi normal olanlara göre düşük olduğu saptanmıştır. Hastaların radyoterapi sonrası CA 15-3 düzeylerine göre genel sağkalım oranları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 23).

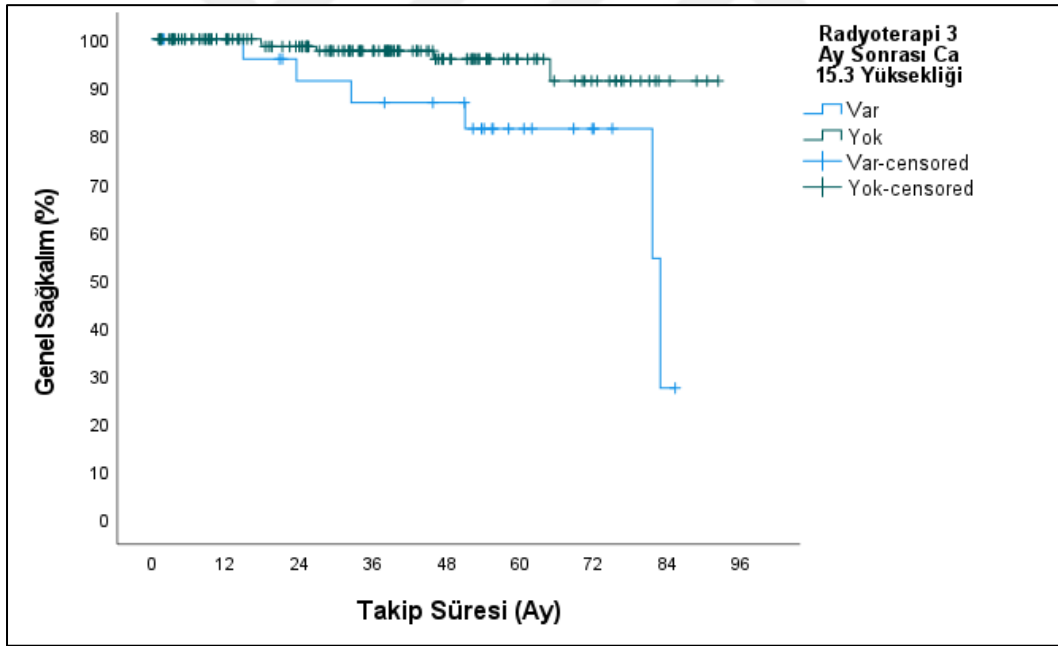
Tablo 23. Hastaların Radyoterapi Sonrası CA 15-3 Düzeylerine Göre Genel Sağkalım Oranları

CA 15- 3	N (%)	OS Oranı (%)			Ortalama Sağkalım Süresi (Ay)	%95 Güven Aralığı (Ay)		p
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık		Alt Sınır	Üst Sınır	
Radyoterapi Sonrası CA 15- 3 Normal	190 (95,0)	100	96,4	93,4	85,06 ± 2,14	80,867	89,243	0,452
Radyoterapi Sonrası CA 15- 3 Yüksek	10 (5,0)	100	85,7	85,7	66,10 ± 5,18	55,938	76,262	
p=0,452								
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CA 15- 3 Normal	174 (87,0)	100	97,5	95,8	88,41 ± 1,73	85,019	91,807	0,006*
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CA 15- 3 Yüksek	26 (13,0)	100	86,7	81,3	73,55 ± 4,51	64,716	82,381	
p=0,006								

(a)



(b)



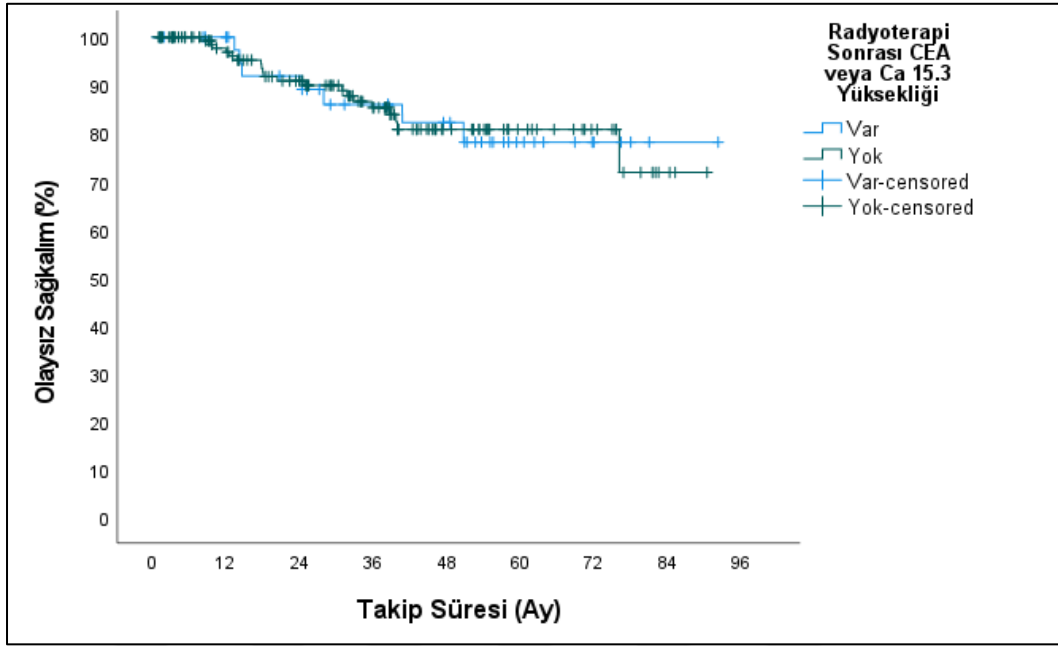
Grafik 17. Hastaların Radyoterapi Sonrası (a) ve Radyoterapi 3 Ay Sonrası (b) CA 15-3 Düzeylerine Göre Genel Sağkalım Oranları

Hastaların radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeylerine göre olaysız sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; ortalama olaysız sağkalım süresi radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi normal olan hastalarda $76,61 \pm 2,83$ (%95 GA: 71,062 – 82,155) ay, radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastalarda $78,32 \pm 4,71$ (%95 GA: 69,097 – 87,549) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %97,7, 3 yıllık DFS oranı %85,3, 5 yıllık DFS oranı %80,7 olarak saptanmıştır. Radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %100, 3 yıllık DFS oranı %85,9, 5 yıllık DFS oranı %78,1 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeylerine göre olaysız sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,988$). Ortalama olaysız sağkalım süresi radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi normal olan hastalarda $78,65 \pm 2,83$ (%95 GA: 73,101 – 84,204) ay, radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastalarda $72,32 \pm 4,01$ (%95 GA: 64,453 – 80,184) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %98,4, 3 yıllık DFS oranı %84,5, 5 yıllık DFS oranı %79,4 olarak saptanmıştır. Radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık DFS oranı %97,7, 3 yıllık DFS oranı %87,6, 5 yıllık DFS oranı %81,1 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 düzeylerine göre olaysız sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,948$). Hastaların radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeylerine göre olaysız sağkalım oranları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 24).

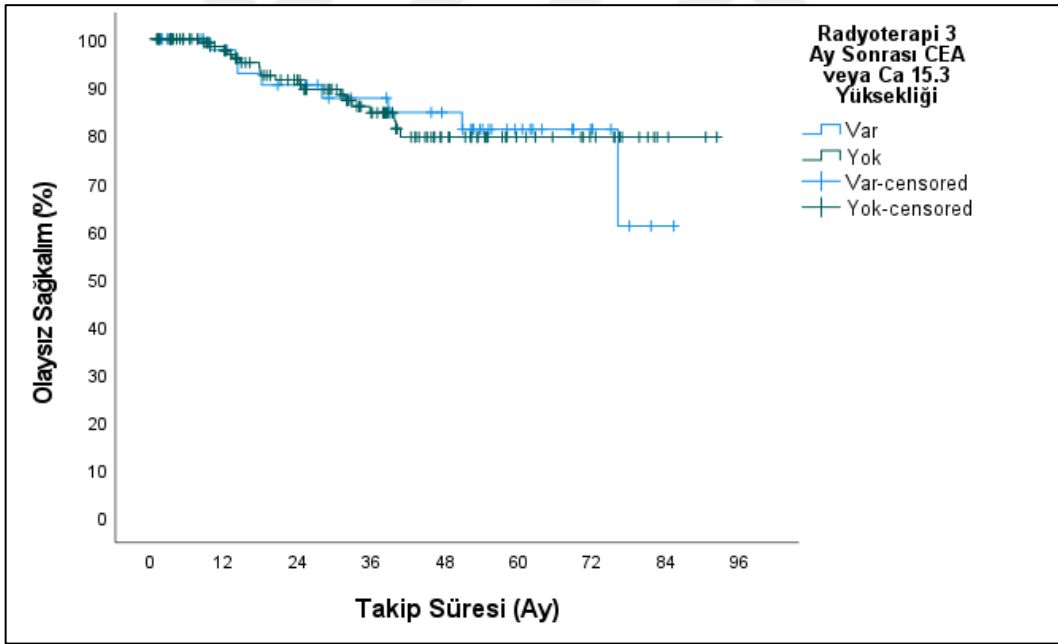
Tablo 24. Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15-3 Düzeylerine Göre Olaysız Sağkalım Oranları

CEA veya CA 15- 3 Yükseklik Durumu	N (%)	DFS Oranı (%)			Ortalama Sağkalım Süresi (Ay)	%95 Güven Aralığı (Ay)		p
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık		Alt Sınır	Üst Sınır	
Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15- 3 Normal	156 (78,0)	97,7	85,3	80,7	76,61 ± 2,83	71,062	82,155	0,988
Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15- 3 Yüksek	44 (22,0)	100	85,9	78,1	78,32 ± 4,71	69,097	87,549	
p=0,988								
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA veya CA 15- 3 Normal	151 (75,5)	98,4	84,5	79,4	78,65 ± 2,83	73,101	84,204	0,948
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA veya CA 15- 3 Yüksek	49 (14,5)	97,7	87,6	81,1	72,32 ± 4,01	64,453	80,184	
p=0,948								

(a)



(b)



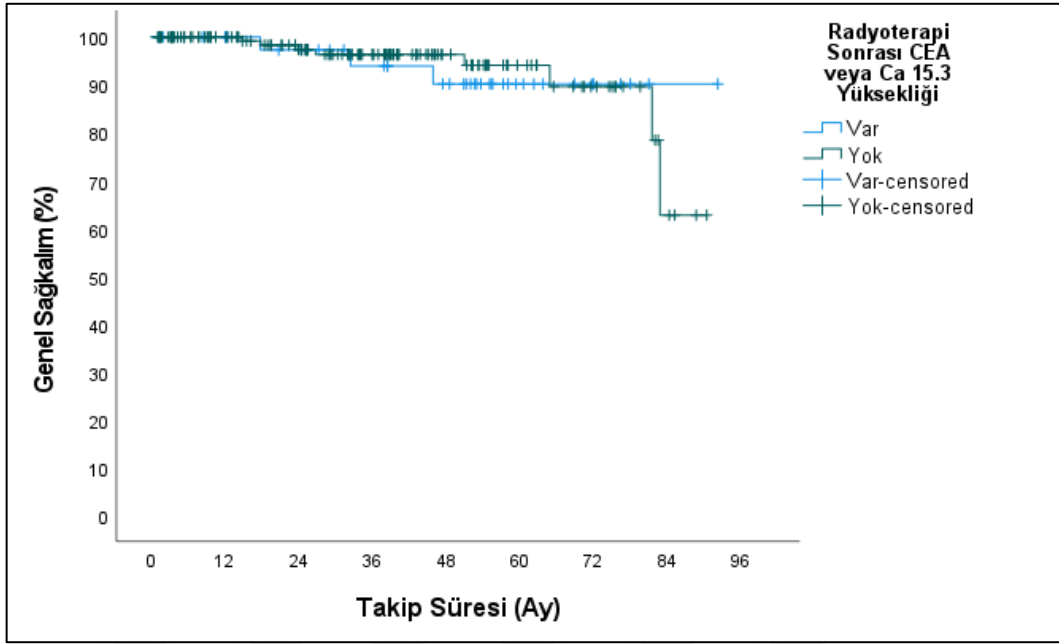
Grafik 18. Hastaların Radyoterapi Sonrası (a) ve Radyoterapi 3 Ay Sonrası (b) CEA veya CA 15-3 Düzeylerine Göre Olaysız Sağkalım Oranları

Hastaların radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeylerine göre genel sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; ortalama genel sağkalım süresi sağkalım süresi radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi normal olan hastalarda $83,66 \pm 2,18$ (%95 GA: 79,389 – 87,922) ay, radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastalarda $86,45 \pm 3,18$ (%95 GA: 80,223 – 92,669) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %96,3, 5 yıllık OS oranı %94,1 olarak saptanmıştır. Radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %93,9, 5 yıllık OS oranı %90,2 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeylerine göre genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,814$). Ortalama genel sağkalım süresi sağkalım süresi radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi normal olan hastalarda $87,88 \pm 1,95$ (%95 GA: 84,051 – 91,704) ay, radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastalarda $77,28 \pm 2,91$ (%95 GA: 71,577 – 82,982) ay olarak belirlenmiştir. Radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi normal olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %97,2, 5 yıllık OS oranı %95,1 olarak saptanmıştır. Radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 düzeyi yüksek olan hastaların 1 yıllık OS oranı %100, 3 yıllık OS oranı %92,1, 5 yıllık OS oranı %88,3 olarak tespit edilmiştir. Hastaların radyoterapi 3 ay sonrası CEA veya CA 15-3 düzeylerine göre genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,080$). Hastaların radyoterapi sonrası CEA veya CA 15-3 düzeylerine göre genel sağkalım oranları aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir (Tablo 25).

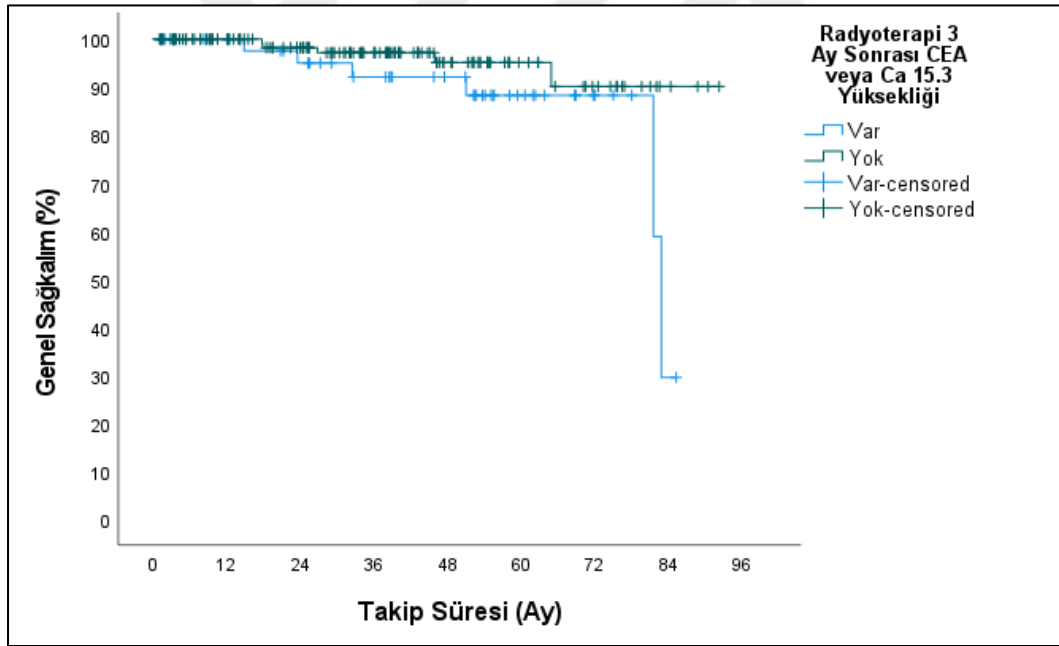
Tablo 25. Hastaların Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15-3 Düzeylerine Göre Genel Sağkalım Oranları

CEA veya CA 15- 3 Yükseklik Durumu	N (%)	OS Oranı (%)			Ortalama Sağkalım Süresi (Ay)	%95 Güven Aralığı (Ay)		p
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık		Alt Sınır	Üst Sınır	
Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15- 3 Normal	156 (78,0)	100	96,3	94,1	83,66 ± 2,18	79,389	87,922	0,814
Radyoterapi Sonrası CEA veya CA 15- 3 Yüksek	44 (22,0)	100	93,9	90,2	86,45 ± 3,18	80,223	92,669	
p=0,814								
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA veya CA 15- 3 Normal	151 (75,5)	100	97,2	95,1	87,88 ± 1,95	84,051	91,704	0,080
Radyoterapi 3 Ay Sonrası CEA veya CA 15- 3 Yüksek	49 (14,5)	100	92,1	88,3	77,28 ± 2,91	71,577	82,982	
p=0,080								

(a)



(b)



Grafik 19. Hastaların Radyoterapi Sonrası (a) ve Radyoterapi 3 Ay Sonrası (b) CEA veya CA 15-3 Düzeylerine Göre Genel Sağkalım Oranları

5.TARTIŞMA

Bu çalışmamızda adjuvan radyoterapi alan opere meme kanseri hastalarında radyoterapiden hemen sonra tümör belirteçlerindeki geçici yükselmelerin nüks ile ilişkili olmadığını ve nüks ile ilişkilendirilmesi için belli bir süre sonra bakılması gerektiğini göstermeyi amaçladık. Literatürde adjuvan radyoterapi uygulanan opere meme kanseri hastalarında tümör marker yüksekliğinin hastalık nüksü ile ilişkisinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın literatüre ve kaynak oluşturmaya katkı sunacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmaya 1 Mayıs 2015 ile 30 Nisan 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi onkoloji polikliniğine başvurup meme kanseri tanısı ile tedavi gören 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tamamı post-op adjuvan radyoterapi almıştır. Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastaların yaş, sigara kullanımı, tümör çapı, tümör evresi, radyoterapiden hemen sonra tümör belirteçleri olan CEA ve CA 15-3 düzeyleri, radyoterapi sonrası 3.ayda tümör belirteçleri olan CEA ve CA 15-3 düzeyleri, hastaların son kontrol tarihleri, hastalarda nüks olup olmadığı, hastaların hayatta olup olmadığı, tümörün histolojik alt tipi ve tümör belirteçlerini etkileyen laboratuvar parametrelerinin (wbc, trombosit, lenfosit, nötrofil, crp, üre, kreatinin, alt, ast, albümin) araştırılmasını amaçladık.

Serum tümör belirteçleri, tedaviye yanıtı değerlendirmek, nüksleri erken teşhis etmek ve prognozu tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan invazif olmayan araçlardır. Meme kanserinde en sık kullanılan serum tümör belirteçleri kanser antijeni 15-3 (CA 15-3) ve karsinoembriyonik antijendir (CEA). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği kılavuzlarına göre [240] CA 15-3 ve CEA, meme kanseri taraması veya terapötik yanıt izleme amaçları için şu anda önerilmese de, sürveyans amacıyla en yaygın şekilde kullanılan belirteçlerdir ve klinik uygulamada tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılırlar.

CEA, adının aksine, fetal gelişim sırasında olduğu gibi normal yetişkin dokularında da ifade edilir. Normal insan serumlarında da CEA tespit edilebilir [241]. Aslında, sağlıklı bir yetişkinin kalın bağırsağı her gün en az 50-70 mg CEA üretir [242]. Normal dokularda CEA'nın sınırlı ekspresyonu nedeniyle, tümörlerdeki yüksek ekspresyon seviyeleri, kolon kanseri hastalarında daha yüksek serum CEA seviyeleri ve tümör derecesi arasında bir ilişki bulunmaktadır. CEA, primer ve metastatik kolorektal kanser için en sık kullanılan biyobelirteçlerden biridir [243]. Pulmoner amfizem, benign meme hastalığı, rektal polip gibi

benign durumlarda CEA düzeylerinin artabileceği göz ardı edilmemelidir [224]. CEA (Karsinoembriyonik Antijen), kolorektal kanserde %70, akciğer kanserinde %45, gastrik kanserde %50, meme kanserinde %40, pankreas kanserinde %55 ve over kanserinde %25 oranında yüksek seviyelerde bulunabilir. CEA'nın organ spesifik olmaması, bu belirtecin farklı kanser türlerinde benzer şekilde artabileceğini gösterir. CEA seviyelerinin yükseldiği durumlar arasında hepatit, siroz, alkolik karaciğer hastalığı, tıkanma sarılığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, pankreatit, bronşit, amfizem, böbrek hastalığı ve sigara içen sağlıklı bireyler de bulunmaktadır. Bu durum, CEA seviyelerinin kanser dışı koşullarda da yükselebileceğini gösterir. CEA, benign hastalıklarla ilişkili yüksek seviyeler ve CEA üretmeyen malign patolojiler nedeniyle tanı ve tarama testi olarak uygun değildir [225].

CA 15-3, spesifik bir tümör belirteci değildir. Sağlıklı bireylerin %5-6'sında, özellikle karaciğer ve safra hastalıklarında ve sıklıkla mastopatik meme hastalığında yüksek seviyeler gösterir [244–247]. CA 15-3, sadece meme kanserinde değil, diğer kanser türlerinde de (örneğin over kanseri) spesifik olmayan bir şekilde yükselebilir. CA 15-3'ün üst sınırı, farklı laboratuvarlarda 17 U/ml'den 40 U/ml'ye kadar değişebilir. Laktasyon dönemindeki kadınların %4-7'sinde 25 U/ml'nin üzerinde, gebe kadınların ise (amniyon sıvısında herhangi bir yükselme olmadığı halde) %8'inde 30 U/ml'nin üzerinde CA 15-3 seviyeleri bulunabilmektedir [220, 227]. CA15-3'ün normal referans değeri genellikle 30 U/ml'nin altındadır ve yükseldiği durumlarda maligniteler gözlemlenebilir. CA 15-3, genellikle meme kanserinde yükselirken, over kanseri, karaciğer kanseri, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kolon kanseri, endometrium kanseri, pankreas kanseri gibi birçok farklı kanser türünde ve benign durumlarda (kronik hepatit, siroz, sarkoidoz, tüberküloz, benign meme hastalıkları gibi) artış gösterebilir [232, 233].

Tümör belirleyicilerinin kanserdeki rolü son derece önemlidir. Bu değerler, tedavi öncesi tümör yükünü değerlendirmek, tedaviye yanıtı takip etmek, nüks ve metastaz riskini göstermek açısından kritiktir. Meme kanserinde tümör belirleyicileri arasında, tümöre özgü antijenlerden olan karsinoembriyogenik antijen (CEA) ve kanser antijeni 15-3 (CA 15-3) büyük bir öneme sahiptir [248–251]. Tedavi sürecinde ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde, CEA ile CA 15-3 gibi tümör belirleyicilerinin birlikte değerlendirilmesi daha güvenilir sonuçlar sağlar [249]. Tümör belirleyicileri, klinik pratikte kanser tanısı koymaktan ziyade, tümör yükünü değerlendirmek, tedaviye yanıtı izlemek, nüks riskini belirlemek ve rezidüel doku varlığını göstermek açısından önemlidir [250, 251].

Literatürde, tedavi sonrasında tümör belirleyicilerindeki düşüşün ardından izlenen hastalarda tümör belirleyicilerinde ikinci bir yükselişin, hastalığın nüksettiğini veya klinik ve radyolojik olarak belirgin olmayan nüksün hızla ortaya çıkabileceğini gösterdiği vurgulanmaktadır [29, 30].

CA 15-3 birden fazla bölgeye yayılmış veya karaciğer metastazı olan meme kanseri hastalarında nüksü tespit etmede oldukça yararlı bir şekilde kullanılabilir. Ancak tüm meme kanseri nükslerinin yalnızca üçte biri CA 15-3 tarafından tespit edilir. CA 15-3, diğer birçok meme kanseri belirteci arasında sadece birisidir [252, 253]. Meme kanserinde, karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi diğer belirteçlerin eklenmesi, serum belirteç testinin duyarlılığını önemli ölçüde artırabilir.

Cerrahi sonrası meme kanseri hastalarının sadece tümör belirteçlerine dayalı izlenmesinin yeterli olmadığı düşünülüyordu [254]. Ancak, son dönemde gerçekleştirilen bir araştırma, tümör belirteçlerinin meme kanseri sürveyansındaki klinik faydalarını ve etkinliklerini öne çıkardı [248]. Son kılavuzlarda, tümör belirteçlerinin serum düzeylerinin tedavi kararlarına katkı sağlamak için yardımcı bir değerlendirme aracı olarak kullanılabileceği belirtilmektedir [249]. Bu alana artan ilgiye rağmen, sınırlı sayıda veri, nükste artan CA 15-3 ve CEA düzeyleri ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir [251].

Bir çalışmada, 285 meme kanseri hastası ameliyat sonrası izlendi ve tümör belirteçlerinin erken meme kanseri nüksetmelerini tespit etme duyarlılığı değerlendirildi [255]. Ameliyat sonrası takipler sırasında, 27 hastada (%10) uzak metastaz gelişti. İlk patolojik bulgu olarak en az bir tümör belirtecinin yüksek değerleri tespit edildi ve CA 15-3, CEA, doku polipeptit antijeninin (TPA) metastazların erken tanısına duyarlılığı sırasıyla %46, %7 ve %63 olarak belirlendi.

CEA, CA 15-3 ve TPA'nın (Doku polipeptidi antijeni), meme kanseri nüksünü öngörmesine ilişkin ilk çalışmalar 1980'li ve 1990'lı yıllarda gerçekleştirilmiştir. Verilen ve ark. CA 15-3'ün ve takiben TPA'nın meme kanseri nüksetmesini tahmin etmede en hassas tümör belirteci olduğunu belirtmiştir. Bu amaç için CEA'nın daha az faydalı olduğu bulunmuştur. CA 15-3 ve TPA'nın [256] kombinasyonu daha olumlu sonuçlar elde edildiği gözlemlendi. Sonraki araştırmalar özellikle CA 15-3'ün rolüne odaklandı. Yazarlar, ilk nükste CA 15-3'ün cut off değerini belirlemeye çalışmışlardır; bunun, öngöründe yardımcı olabilecek bir faktör olduğunu ifade edebiliriz. Cut off değeri sırasıyla 30 kIU/l ve 47 kIU/l olarak belirlenmiştir [257, 258].

Milenyumun başlangıcında, odak noktası tümör belirteçlerinin yaygın kullanımına kaydı ve birçok yazar, tedavi endikasyonlarında yeni prosedürleri uygulamaya çalıştı. Nicolini ve arkadaşlarının yürütmüş oldukları çalışmalar örnek teşkil edebilir. Bu çalışmalar, özellikle kurtarma tedavisinin endikasyonu için CA 15-3, CEA ve doku polipeptit antijeni (TPA) gibi üç tümör belirteciye dayanan yenilikçi bir prosedürü içermektedir. İki hasta grubu vardı: Birincisi, tümör belirteç seviyeleri yükseldikten hemen sonra tedavi edildi, ikincisi ise standart kılavuzlara uygun olarak görüntüleme teknikleri kullanılarak metastazın doğrulanmasının ardından tedavi edildi. Sonuçları, ilk grubun hayatta kalma oranının belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu bulgusu ortaya konuldu; bu durum, tümör belirteçlerine dayalı tedavinin görüntüleme temelli tedaviden daha etkili olduğunu göstermektedir. Ancak kanser tedavisi endikasyonlarına ilişkin kılavuzlar henüz güncellenmemiştir [259, 260]. Diğer yazarlar, CA 15-3 ve CEA'nın uzak metastazların güçlü bir göstergesi olduğunu, ancak lokal nüksün zayıf bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir [261, 262]. Shao ve ark. Tarafından yapılan bir çalışma CEA ve CA15-3'ün ameliyat öncesi serum seviyelerinin meme kanseri için bağımsız prognostik parametreler olduğunu göstermiştir [263].

Avrupa Tümör Belirteçleri Grubu, meme kanserli hastalarda prognoz değerlendirmesi, hastalık ilerlemesinin erken tespiti ve tedavinin izlenmesi için CEA ve CA 15-3 seviyelerinin kullanılmasını önermektedir [264]. Duffy ve ark. yanı sıra Kumpulainen ve ark. CA-15-3 ekspresyon seviyelerinin meme kanseri hastalarında OS için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulgusuna ulaşıldı [265, 266]. Ayrıca, çoğu çalışma hem CEA hem de CA-15-3 ekspresyon seviyelerinin meme kanseri hastalarında hastalıksız sağkalım (DFS) ve sağkalım (OS) üzerinde önemli ölçüde etkili olduğunu göstermiştir [267-269]. CA-15-3 ve CEA'nın yüksek seviyelerinin tümör yükü ile ilişkili olduğu ve bu yüksek seviyelerin sistemik metastaz olasılığını gösterebileceği düşünüldüğünde Lee ve ark. yaptıkları çalışmada, metastatik meme kanserli hastalarda, primer meme kanserine kıyasla artan tümör belirteçleri düzeylerinin daha sık görüldüğü ve ameliyat öncesinde yüksek tümör belirteci düzeylerine sahip hastalarda nüks oranlarının daha sık arttığı belirtilmiştir [270]. Belirteç ölçüm yöntemleri nispeten kolay ve ucuz olduğundan, düzenli serum tümör belirteç seviyelerinin, nüksün erken tespiti için faydalı bilgiler sağlayabileceği belirtilmektedir [271].

Son çalışmalar, meme kanseri hastalarının ameliyat sonrası takibi sırasında CA 15-3 ve CEA düzeylerinin ardışık olarak belirlenmesinin, klinik öncesi nüks veya metastatik hastalığın erken tespiti için yararlı olabileceğini göstermiştir [272, 273].

Nüksün erken tespitini sağlamak için CA 15-3 ve CEA, klinik olarak metastatik hastalığın erken teşhisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Takip sırasında, CA 15-3 ve CEA düzeylerinin, hastalığın klinik veya radyolojik kanıtlarından önce nükslerin %40-60'ını 2-18 aylık bir hazırlık süresiyle tespit ettiği gösterilmiştir. Her iki serum belirtecinin kombine ölçümü, meme kanseri hastalarının %60-80'ine kadar metastazların erken teşhisine olanak tanır [264, 274].

Bizim çalışmamızda hastalarda nüks gelişme durumuna göre radyoterapi sonrası CEA ve CA 15-3 yüksekliği görülme oranları değerlendirilmiştir. Radyoterapi sonrası CEA yüksekliği görülen hastalarda (n=38, %19) 5'inde nüks görülmüş olup (%13,2), radyoterapi sonrası CEA yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=162, %81) 22'sinde nüks görülmüş olup (%13,6) radyoterapi sonrası CEA yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,945). Radyoterapi sonrası CA 15-3 yüksekliği görülen hastalarda (n=10, %5) 2'sinde nüks görülmüş olup (%20), radyoterapi sonrası CA 15-3 yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=190, %95) 25'inde nüks görülmüş olup (%13,2) radyoterapi sonrası CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,537).

Bizim çalışmamızda hastalarda nüks gelişme durumuna göre radyoterapi 3 ay sonrası CEA ve CA 15-3 yüksekliği görülme oranları değerlendirilmiştir. Radyoterapiden 3 ay sonra CEA yüksekliği görülen hastalarda (n=28, %14) 1'inde nüks görülmüş olup (%3,6), radyoterapiden 3 ay sonra CEA yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=172, %86) 26'sında nüks görülmüş olup (%15,1) radyoterapiden 3 ay sonra CEA yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,097). Radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği görülen hastalarda (n=26, %13) 8'inde nüks görülmüş olup (%30,8), radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği görülmeyen hastalarda (n=174, %87) 19'unda nüks görülmüş olup (%10,9) radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında nüks gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,006). Radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği bulunan hastalarda nüks gelişme oranının radyoterapiden 3 ay sonra CA 15-3 yüksekliği bulunmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda radyoterapi 3 Ay sonrası CEA veya CA 15-3 yüksekliği olup normale dönen 41 hastanın 5'inde nüks görülmüştür (%12,2).

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Adjuvan radyoterapi uygulanan opere meme kanseri tanısıyla takip edilen 200 hastadan elde edilen verilere göre;

Radyoterapi sonrası, muhtemel radyoterapinin meme dokusundaki hasara bağlı özellikle CA 15-3 düzeyinde geçici bir yükselme görülebilir. Bizim çalışmamızda radyoterapiden sonra geçici CA 15-3 yüksekliklerinin nüks ile ilişkili olmadığını düşündüren veriler tespit edilmiş olup özellikle CA 15-3 ve CEA düzeylerinin eğer nüksü predikte etme açısından bakılacaksa radyoterapiden en az 3 ay sonra bakılması önerilir.

7.KAYNAKLAR

1. el Masri J, Phadke S. Breast Cancer Epidemiology and Contemporary Breast Cancer Care: A Review of the Literature and Clinical Applications. 2022; Available from: <http://journals.lww.com/clinicalobgyn>
2. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. Vol. 95, British Journal of Radiology. British Institute of Radiology; 2022.
3. Berrada N, Delaloge S, Andre F. Treatment of triple-negative metastatic breast cancer: toward individualized targeted treatments or chemosensitization? *Annals of oncology* 2010;21:vii30-vii5.
4. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2016;57:9S-16S.
5. Darby S MP. Early Breast Cancer Trialists" Collaborative Group, Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15- year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707–16.
6. Fowble B GRGJ. Breast cancer treatment-A comprehensive guide to management. 1991.
7. Trial R, Liljegren G, Holmberg L, Westman G, Graffman S, Bergh J, et al. Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer : Five-Year Results of a Cancer Study Group * Results Table 1 shows the similar distribution. 1994;86(9):717–22.
8. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham D, Fisher E et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary nodenegative,estrogen receptor-negative breast cancer: Findings from National Surgical AdjuvantBreast and Bowel Project B 23. *J Clin Oncol*,19:931–942,2001.
9. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*,337:949-955, 1997.
10. Ragaz J, Jackson S, Le N, Plenderleith I, Spinelli J, Basco V et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*, 337:956-962,1997.
11. Early Breast Cancer Trialists 'Collaborative Group'. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med*, 333:1444-1456,1995.
12. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans, Bogaert W, Barillot I et al. Recurrence rates after treatment of breast cancerwith standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*, 345:1378–1387,2001.
13. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider J et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol BiolPhys*, 21(1): 109- 122, 1991.
14. Halperin E, Perez C, Brady L, Wazer D, Perez E, Brady C et al. Principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2116 p., 2008.

15. Hurkmans C, Borger J, Bos L, Horst A, Pieters B, Lebesque J et al. Cardiac and lung complication probabilities after breastcancer irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 55(2):145-151, 2000.
16. Back M, Ahern V, Delaney G, Graham P, Steigler A, Wratten C et al. Absence of adverse early quality of life outcomes of radiation therapy in breastconservation therapy for early breast cancer. *Australas Radiol*, 49(1):39–43,2005.
17. Geinitz H, Zimmermann F, Thamm R, Keller M, Busch R and Molls M. Fatigue inpatients with adjuvant radiation therapy for breast cancer: long-termfollow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*, 130:327–333,2004.
18. Lind PA, Gagliardi G, Wennberg B and Fornander T. A descriptive study of pulmonary complications after postoperative radiationtherapy in node-positive stage II breast cancer. *Acta Oncol*, 36(5):509–515,1997
19. Price A, Jack W, Kerr G and Rodger A. Acute radiationpneumonitis after postmastectomy irradiation: Effect of fractionsize. *Clin Oncol*, 2(4):224–229,1990.
20. Overgaard M. Spontaneous radiation-induced rib fracturesin breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. A clinical radiobiological analysis of the influence of fraction sizeand dose–response relationships on late bone damage. *Acta Oncol*, 27(2):117–122, 1988.
21. Pierce S, Recht A, Lingos T, Abner A, Vicini F, Silver B et al. Long-term radiationcomplications following conservative surgery (CS) and radiationtherapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J RadiatOncol Biol Phys*, 23(5):915–923,1992.
22. Giordano S, Kuo Y-F, Freeman J, Buchholz T, Hortobagyi G and Goodwin J. Risk of cardiacdeath after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl CancerInst*, 97(6):419–424,2005.
23. Holt G, Thomson A, Griffin A, Bell R, Wunder J, Rougraff B et al. Multifocality andmultifocal postradiation sarcomas. *Clin Orthop*, 450:67–75,2006.
24. Yap J, Chuba P, Thomas R, Aref A, Lucas D, Severson R et al. Sarcoma as a secondmalignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat OncolBiol Phys*, 52(5):1231–1237, 2002.
25. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology* 2009;30(1):1-8
26. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. *Bmj* 2009;339:852-8
27. Malati T. Tumour markers: An overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2007;22(2):17-31.
28. Babu GS, Supriya AN, Kumar NGR, Swetha P. Tumor markers: An overview. *Journal of Orofacial Sciences* 2012;4(2):87-95.
29. J.S. Lee, S. Park, J.M. Park, J.H. Cho, S.I. Kim, B.W. Park, Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers, *Breast Cancer Res. Treat.*2013; 141 (3) 477–484.

30. Y. Shao, X. Sun, Y. He, C. Liu, H. Liu, Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer PLoS ONE. 2015;10 (7).
31. Ellis, H., G.L. Colborn, and J.E. Skandalakis, SURGICAL EMBRYOLOGY AND ANATOMY OF THE BREAST AND ITS RELATED ANATOMIC STRUCTURES. Surgical Clinics of North America, 1993. 73(4): p. 611-32.
32. M.S. S., Anatomy Physiology of the Breast. Surgical Foundations: Essentials of Breast Surgery. 2009
33. Okubo, M., et al., A case of breast cancer in the axillary tail of Spence - enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography for diagnostic differentiation and preoperative treatment decision. World J Surg Oncol, 2013. 11: p. 217.
34. V., Ö., et al., Memenin Fizyoloji Anatomi ve Konjanital Anomalisi. Meme Hastalıkları Kitabı. 2012.
35. Brunicki, F.C., Breast. 10 ed. Schwartz Principles of Surgery. 2015.
36. Skandalakis, J.E., J.L. skandalakis, and P.N. skandalakis, Meme. 3th ed. Surgical Anatomy and Technique, ed. S. R, D. E, and E. Y. 2010.
37. Blood supply of female reproductive system. 2012 [cited 2020 june]; Available from: <http://medicoreview.blogspot.com/2012/05/blood-supply-of-female-reproductive.html>.
38. Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, Newman LA. Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. Breast Dis. 2004;15(1):52.
39. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;
40. Morbidity and Mortality Weekly Report: MMWR - Google Kitaplar
41. Göksoy E. Genel Cerrahi. Ğ.Ü.Ğstanbul Tıp Fakóltesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2010. 98–107 p.
42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;
43. Ozmen V. Breast cancer in the world and Turkey. J Breast Heal. 2008;4(2):6– 12.
44. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. [cited 2022 Oct 1].
45. Göksoy E. Genel Cerrahi. Ğ.Ü.Ğstanbul Tıp Fakóltesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2010. 98–107 p.
46. Aster VKAAJ. Robbins Basic Pathology. 2017;10(19):681–715.
47. mas LCR; SJH ;Jacqueline WM ;Greta MCC. Patterns and Trends in Age Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality. MMWR Morb Mortal Wkly Re. 65(40):1093–8.
48. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;

49. Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, Newman LA. Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. *Breast Dis.* 2004;15(1):52.
50. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. 2007;131(January).
51. Couch FJ, Nathanson KL OK. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* (80-). 2014;(343):1466.
52. Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, et al. Breast cancer risk after recent childbirth: A pooled analysis of 15 prospective studies. *Ann Intern Med.* 2019 Jan;170(1):22–30.
53. Mocci E, Milne RL, Mendez-Villamil EY, Hopper JL, John EM, Andrulis IL, et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(5):803–11.
54. Lancet. 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. 2009;358:1389–99.
55. Shiyabola OO, Arao RF, Miglioretti DL, Sprague BL, Hampton JM, Stout NK, et al. Emerging trends in family history of breast cancer and associated risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1753–60.
56. Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, et al. Breast cancer risk after recent childbirth: A pooled analysis of 15 prospective studies. *Ann Intern Med.* 2019 Jan;170(1):22–30.
57. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017 Jan 1;151:1–32.
58. Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E, et al. Pooled analysis of nine cohorts reveals breast cancer risk factors by tumor molecular subtype. *Cancer Res.* 2018;78(20):6011–21.
59. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, et al. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141–51
60. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228–39.
61. Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Duan L, et al. Reproductive factors and the risk of triple-negative breast cancer in white women and African American women: A pooled analysis. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):1–14.
62. Göksoy E. Genel Cerrahi. Ğ.Ü.Ğstanbul Tıp Fakóltesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2010. 98–107 p.
63. Topuz E, Aydinler A DM. Meme Kanseri. In 2003.

64. Liu T, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer. *Womens Heal.* 2015;11(1):65–77.
65. Reichman ME, Judd T, Longcope C, Schatzkin A, Beverly A, Padmanabhan P, et al. Effects of Alcohol. 1993;85(9):5–10.
66. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Ryan Diver W, Hannan LM, Thun MJ. 70 Active smoking and breast cancer risk: Original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):515–25.
67. Grenier D, Cooke AL, Lix L, Metge C, Lu H, Leslie WD. Bone mineral density and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(3):679–86.
68. Gar p M. GM. MemeKanseri Nedeni yle Opere Olan Hastalarda Meme KoruyucuCerrahi VeyaRadikalMastektomi Karar n Etki leyen Faktörler VeCerrahi Türünün HastÜzeri ndek Etki leri . 2008;1–88.
69. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 2000 Sep 9;321(7261):624–8.
70. Rashmi Kumar N, Berardi R, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 4.2022 Breast Cancer. 2022.
71. Cowell CF, Weigelt B, Sakr RA, Ng CKY, Hicks J, King TA, et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: Revisited. *Mol Oncol.* 2013 ;7(5):859–69.
72. Karabulut Gul S, Oruc AF, Mayadagli A. Ductal Carcinoma Insitu. *The Journal of Kartal Training and Research Hospital.* 2013;24(2):130–5.
73. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin.* 2018 ;11(1):123–45.
74. Ozmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health.* 2014 ;10(2):98–105.
75. Elston CW, Ellis O. Elston1991 Grading.Pdf. *Histopathology.* 1991;19:403– 10.
76. Elston Cw, Ellis lo. 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):403–10.
77. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015 ;8:CPath.S31563.
78. Beenken S.W., Wanger F.B. BK. Beenken S.W.,Wanger F.B.,Bland K.I. In: Saunders-Elsevier. 2004.
79. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, Genin P, Rosty C, Sigal-Zafrani B, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer.* 2004;40(3):336–41.
80. Danzinger S, Hielscher N, Izsó M, Metzler J, Trinkl C, Pfeifer C, et al. Invasive lobular carcinoma: clinicopathological features and subtypes. *Journal of International Medical Research.* 2021 ;49(6):030006052110170.

81. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare Breast Cancer Subtypes: Histological, Molecular, and Clinical Peculiarities. *Oncologist*. 2014;19(8):805–13.
82. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015 ;8:CPath.S31563.
83. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015 ;8:CPath.S31563.
84. Rapin J, Contesso G, Mouriesse H et al. Medullary breast carcinoma: A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988; 61: 2503-10.
85. Rigaud C, Theobald S, Noel P, et al: Medullary carcinoma of the breast: A multicenter study of its diagnostic consistency. *Arch Pathol Lab Med*. 1993;117: 1005-8.
86. Fisher ER, Kenny JP, Sass R, et al. Meduller cancer of the breast revisited. *Breast Cancer Res Treat*. 1990; 16: 215-29.
87. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, et al. Comparative pathology of breast cancer in randomised trial of screening. *Br J Cancer* 1991; 64: 108-13.
88. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015 ;8:CPath.S31563.
89. Zhou X, Zheng Z, Li Y, Zhao W, Lin Y, Zhang J, et al. The clinical features and prognosis of patients with mucinous breast carcinoma compared with those with infiltrating ductal carcinoma: a population-based study. *BMC Cancer*. 2021 ;21(1):536.
90. Vranic S, Tawfik O, Palazzo J, Bilalovic N, Eyzaguirre E, Lee LM, et al. EGFR and HER 2/neu expression in invasive apocrine carcinoma of the breast. *Modern Pathology*. 2010 ;23(5):644–53.
91. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. Characteristics and Treatment of Metaplastic Breast Cancer: Analysis of 892 Cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2006 ;14(1):166–73.
92. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015 ;8:CPath.S31563.
93. Erasmo Orrantia-Borunda PANLEAA. Breast Cancer. Exon Publications; 2022.
94. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(6):619–26.
95. Parise CA, Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(3):743–50.
96. Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA PC. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triplenegative breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(2):123–33.
97. Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *J Oncol Pract*. 2017;13(5):301–3.

98. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
99. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. 2007;131(January).
100. Papadakis MA, M.S., Current Medical Diagnosis and Treatment. Rabow MW (ed.). 55. Baskı. New York, McGraw-Hill Education 2016; 726-30.
101. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2205–40.
102. A M. Meme Lezyonlarında Mamografik Değerlendirme. *Türkiye Klin Radyoloji*. 1997;1(1):12–25.
103. Miglioretti DL, Lange J, Broek JJ Van Den, Lee I, Ravesteyn NT Van, Ritley D, et al. HHS Public Access. 2016;164(4):205–14.
104. Preventing cancer [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.who.int/activities/preventing-cancer>
105. Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
106. Rivera-Franco MM, Leon-Rodriguez E. Delays in Breast Cancer Detection and Treatment in Developing Countries. *Breast Cancer (Auckl)* [Internet]. 2018;12:1–5. Available from: <https://doi.org/10.1177/1178223417752677>
107. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening Mammography in Women 40 to 49 Years of Age: A Systematic Review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 Apr 3;146(7). Available from: www.cebm.net/levels_of
108. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: An update for the U.S. Preventive Services Task Force. Vol. 151, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2009. p. 727–37.
109. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(4):290–303.
110. Yankaskas BC, Haneuse S, Kapp JM, Kerlikowske K, Geller B, Buist DSM. Performance of first mammography examination in women younger than 40 years. *J Natl Cancer Inst*. 2010 May;102(10):692–701.
111. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, Sprague BL, Onega T, Buist DSM, et al. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs annual mammography, age, and menopausal status. *JAMA Oncol*. 2015 Nov 1;1(8):1069–77.
112. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatta S, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: A systematic review. Vol. 314, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2015. p. 1615–34.

113. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 Guideline update from the American cancer society. Vol. 314, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2015. p. 1599–614.
114. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 Guideline update from the American cancer society. Vol. 314, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2015. p. 1599–614.
115. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, Sprague BL, Onega T, Buist DSM, et al. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs annual mammography, age, and menopausal status. JAMA Oncol. 2015 Nov 1;1(8):1069–77.
116. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, Biebelhausen J, Desai S, Feinberg L, et al. Screening for cancer: Advice for high-value care from the American college of physicians. Vol. 162, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2015. p. 718–25.
117. Albert L. Siu. Screening for breast cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. Vol. 164, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2016. p. 279– 96.
118. Albert L. Siu. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement [Internet]. Vol. 164, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2016. p. 279–96. Available from: www.annals.org
119. Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Screening Mammography for Women 40 to 49 Years of Age: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2007 Apr 3;146(7). Available from: <http://bcra.nci>
120. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. CMAJ Canadian Medical Association Journal. 2011 Nov 22;183(17):1991–2001.
121. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatta S, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: A systematic review. Vol. 314, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2015. p. 1615–34.
122. Walter LC, Covinsky KE. Cancer Screening in Elderly Patients A Framework for Individualized Decision Making. JAMA [Internet]. 2001 Jun 6;285(21). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
123. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: A review. Vol. 311, JAMA. American Medical Association; 2014. p. 1336–47.
124. Schonberg MA, Kistler CE, Pinheiro A, Jacobson AR, Aliberti GM, Karamourtopoulos M, et al. Effect of a Mammography Screening Decision Aid for Women 75 Years and Older: A Cluster Randomized Clinical Trial. In: JAMA Internal Medicine. American Medical Association; 2020. p. 831–42.
125. Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, Barlow WE, Rolnick S, Harris EL, et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 20;97(14):1035– 43.

126. Joann G Elmore MM, Christoph I Lee MM. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=breast%20cancer%20screening&source=search_result&selectedTitle=1~131&usage_type=default&display_rank=1#H2980720638
127. Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast cancer screening using tomosynthesis or mammography: A meta-analysis of cancer detection and recall. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(9):942–9.
128. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9714):563-571.
129. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg.* 2013;257(2):249-255.
130. Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast cancer screening using tomosynthesis or mammography: A meta-analysis of cancer detection and recall. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(9):942–9.
131. Lowry KP, Lee JM, Kong CY, McMahon PM, Gilmore ME, Cott Chubiz JE, et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: A comparative effectiveness analysis. *Cancer.* 2012;
132. Morrow, M., Janet Waters, and Elizabeth Morris., “MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment.” *The Lancet* 378.9805 (2011): 1804-1811.
133. Saslow, D., et al., “American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography.” *CA: a cancer journal for clinicians* 57.2 (2007): 75-89.
134. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8469–76.
135. Lee JM, Arao RF, Sprague BL, Kerlikowske K, Lehman CD, Smith RA, et al. Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. *JAMA Intern Med.* 2019;179(5):658–67.
136. TRD Yeterlilik Kurulu, R.v.S.K., Erişim adresi:<https://www.turkrad.org.tr/assets/standartlar/meme-tarama-rehberi.pdf>.
137. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *European Radiology.* 2005;15(5):1027-1036.
138. D’orsi C, Mendelson E, Ikeda D. Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS—breast imaging atlas. Reston, VA: American College of Radiology. 2003;4.
139. Amin MB ESGF et al (Eds). *Cancer Staging Manual. AJCC (American Joint Committee on Cancer).* 2018;8(3).
140. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer.* 1990; 66: 331-40.

141. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger Jr. RM, Brumberg DJ and Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. Arch Surg 1992; 127: 910-5.
142. Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter Rup. A rational approach to and result of women with breast carcinoma. J Breast 1997; 3: 9-13.
143. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. Surg Gynecol Obstet. 1966; 122: 1311-6.
144. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. Semin Surg Oncol 1989; 5: 99-102.
145. Fisher B, Boyer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. Cancer. 1983; 52:1551-7.
146. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. Cancer. 1980; 45: 2917-24.
147. Donegan WL. Surgical management. In: Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the Breast, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1995: 387-89.
148. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet. 1970; 131: 79-88.
149. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patient. JAMA 1996; 276: 1818-22.
150. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive element derived from the 5. region. Cell. 1986; 46: 1053-61.
151. Conongiv ML, Chambers JT, Joynick JM, Pirro M, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Am J Clin Pathol; 1989; 94:247-54.
152. Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. Histopathology. 1989; 574-84.
153. 75. Tavanssol F. Pathology of the breast. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999; 52-3.
154. Slamon DJ, Godolphin W, James CA et al: Studies of the Her-2/neu proto oncogene in human breast and ovarian cancer. Science. 1989; 244: 707-12.
155. Paik S, Byyant J, Park C et al. Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Cancer Inst. 1998;90: 1361-70.
156. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ et al. The prognostic value of p53 and c-erb B2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. Cancer. 2000; 88: 804-13.

157. Hafty BG, Brown F, Carter D and Flynn S. Evaluation indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: A case control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 35: 751-7.
158. Lee JM, Arao RF, Sprague BL, Kerlikowske K, Lehman CD, Smith RA, et al. Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. *JAMA Intern Med.* 2019;179(5):658–67.
159. Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2015;150(1):9–16.
160. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290–303.
161. Disipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500–15.
162. Goldman L AD ;Muss H. Breast cancer and differential diagnosis of benign lesions. In: Cecil Medicine International Edition. 2008. p. 1501–9.
163. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham D, Fisher E et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B 23. *J Clin Oncol*,19:931–942,2001
164. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*,337:949-955, 1997.
165. Ragaz J, Jackson S, Le N, Plenderleith I, Spinelli J, Basco V et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*, 337:956-962,1997.
166. Early Breast Cancer Trialists 'Collaborative Group'. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med*, 333:1444-1456,1995.
167. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15- year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 378 (9804): 1707-1716,2011.
168. Lim M, Bellon J, Gelman R, Silver B, Recht A, Schnitt S, Harris J. A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with Stage I breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(4):1149–1154,2006.
169. McCready D, Chapman J, Hanna W, Kahn H, Yap K, Fish E, Lickley H. Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone: Postmenopausal patients. *Ann Surg Oncol*, 7(8): 562–567,2000.
170. Darby S MP. Early Breast Cancer Trialists" Collaborative Group, Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15- year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707–16.

171. Fowble B GRGJ. Breast cancer treatment-A comprehensive guide to management. 1991.
172. Trial R, Liljegren G, Holmberg L, Westman G, Graffman S, Bergh J, et al. Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer : Five-Year Results of a Cancer Study Group * Results Table 1 shows the similar distribution. 1994;86(9):717–22.
173. Aksu G, Meme Kanserinde Radyoterapiye Bağlı Komplikasyonlar in: Özmen, V. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF)- Meme Hastalıkları Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, s. 519-83.(Ed) (2012).
174. K. E. Meme Kanserleri. 2005.
175. López-tarruella S, Martín M. Review Recent advances in systemic therapy Advances in adjuvant systemic chemotherapy of early breast cancer. 2009;15.
176. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics , 2017. 2017;67(1):7–30.
177. Kantarjian H WA ;Hortobagyi G. Breast Cancer. In: The MD Anderson Manual of Medical Oncology,3th edition. 2016.
178. Laurentiis M De, Canello G, Agostino DD, Giuliano M, Giordano A. Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer : A Meta-Analysis of Randomized Trials. 2008;26(1).
179. Laurentiis M De, Canello G, Agostino DD, Giuliano M, Giordano A. Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer : A Meta-Analysis of Randomized Trials. 2008;26(1).
180. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Faryback DG, Clarke L ZM. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2005;(353):1784.
181. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290–303.
182. Breast E, Trialists C, Group C. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. 2005;365.
183. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290–303.
184. Moynihan TC. Habermann TM GA. Breast cancer. In: Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook. 2009. p. 661–5.
185. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D'Amico M RP. Adjuvant strategies in breast cancer: new prospectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gailen International Expert Consensus Conference. Ann Oncol. 2007;18(6):63–5.
186. Harbeck N, Jakesz R. St. Gallen 2007: Breast cancer treatment consensus report. Breast Care. 2007;2(3):130–4.

187. Daniele L, Sapino A. Anti-HER2 Treatment and Breast Cancer : State of the Art , Recent Patents , and New Strategies. 2009;9–18.
188. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keth DE, et al. HER-2/neu Proto-oncogene in.
189. Moynihan TC, Habermann TM GA. Breast cancer. In: Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook. 2009. p. 661–5.
190. Bedard PL, Cardoso F. Stemming Resistance to HER-2 Targeted Therapy. 2009;55–66.
191. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2.2008;5(9):531–42.
192. Efficacy C, Regimens TC, Metastatic P, Cancer B. Oncologist. 2008;515–25.
193. Cheang MCU, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, et al. Defining Breast Cancer Intrinsic Subtypes by Quantitative Receptor Expression. Oncologist. 2015;20(5):474–82.
194. Osborne, C. K., Yochmowitz, M. G., Knight, W. A., 3rd ve McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. Cancer. 1980;46(12):2884–8.
195. Elias AD, Bowles D, Kabos P;Jacobs L FC. Adjuvant systemic Therapy In: Early Diagnosis and Treatment of Cancer: Breast Cancer. Expert Consult. Series Philadelphia. 2011;291–306.
196. Allison KH. Estrogen Receptor Expression in Breast Cancer We Cannot Ignore the Shades of Gray. 2008;853–4.
197. Harinhand-Herdt S, Zelnak A OR. Endocrine Therapy for Breast Cancer. The Breast; Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease. In: 4th ed Saunders-Elsevier; Philadelphia. 2009. p. 1263–85.
198. Breast E, Trialists C, Group C. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised trials. 1998;351:1451–67.
199. Parton M, Smith IE. Controversies in the Management of Patients With Breast Cancer : Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women. 2015;26(5).
200. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole Alone or in Combination with Tamoxifen versus Tamoxifen Alone for Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trial Efficacy and Safety Update Ana. Cancer. 2003;
201. Osborne BCK, Zhao HH, Fuqua SAW. Selective Estrogen Receptor Modulators : Structure , Function , and Clinical Use. 2016;18(17):3172–86.
202. NJ. R. Clinical efficacy of tamoxifen. Oncology. 1997;11(2)::15-20.
203. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. 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 Cancer 2017 Special article. 2017;(June):1700–12.

204. Breast E, Trialists C, Group C. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised trials. 1998;351:1451–67.
205. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290–303.
206. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor– positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol. 2019;
207. Moynihan TC. Habermann TM GA. Breast cancer. In: Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook. 2009. p. 661–5.
208. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. 1995;49(1995):241–57.
209. AJ S. Tamoxifen and menopausal status: Risks and benefits. Lancet. 1996;(347):761.
210. Iwase H. Current topics and perspectives on the use of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. 2008;278–90.
211. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor– positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol. 2019;
212. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole Alone or in Combination with Tamoxifen versus Tamoxifen Alone for Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trial Efficacy and Safety Update Ana. Cancer. 2003;
213. Goss PE, Ingle JN MS et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2003;(349):1793–802.
214. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290–303.
215. Breast E, Trialists C, Group C. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. 2005;365.
216. Moynihan TC. Habermann TM GA. Breast cancer. In: Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook. 2009. p. 661–5.
217. Sánchez CAR. Adjuvant endocrine therapies for premenopausal women. 2007;(April):369–74.
218. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amoroso D, Balestrero M, Matteis A De, et al. Original article Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer : Results of a multicentric Italian study. 1994;337–42.

219. Klijn BJGM, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer : A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. 2016;19(2):343–53.
220. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH, Lee KS. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol.* 2008; 19(4):675-81
221. Fiorella Guadagni, Patrizia Ferroni, Sandro Carlini et al. A Re-Evaluation of Carcinoembryonic Antigen (CEA) as a Serum Marker for Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2001 7; 2357
222. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunologic tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439-62.
223. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965;122:467-81
224. Jacobs EL, Haskell CM. Clinical use of tumor markers in oncology [Review]. *Curr Probl Cancer* 1991;15: 301-50.
225. Simundic AM, Kackov S, Miler M, Fraser CG, Hylthoft Petersen P. Terms and symbols used in studies on biological variation: the need for harmonization. *Clin Chem* 2015;61
226. Vizcarra E, Lluch A, Cibrián R, et al. CA 15.3, CEA and TPA tumor markers in the early diagnosis of breast cancer relapse. *Oncology* 1994; 51(6):491-6.
227. Werner M, Faser C, Silverberg M. Clinical utility and validation of emerging biochemical markers for mammary adenocarcinoma. *Clin Chem.* 1993; 39: 2386 96.
228. Prof. Dr. Münire HacıBekiroğlu. Meme Kanserinde Tümör Markerları ve biyokimyasal Değişimler Meme Kanseri Sempozyum Dizisi 2006; 54: 35 – 41
229. Lyndsay Harris, Herbert Fritsche, Robert Mennel et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, (25,33) 2007: 5287-5312
230. Rafael Molinaa, Vivian Barakb, Arie van Dalenc, Michael J. Duffye. Tumor Markers in Breast Cancer–European Group on Tumor Markers Recommendations. *Tumor Biol* 2005; 26: 281-293
231. Blamey RW. Guidelines on endocrine therapy of breast cancer, EUSOMA. *Eur J Cancer* 2002;38: 615-634.
232. Colomer R, Ruibal A, Genollá J, Rubio D, Del Campo JM, Bodi R et al (1989). Circulating CA 15-3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat* 13: 123–33.
233. Tascı C, Ozkaya S, Ozkara B, Tozkoparan E, Ozkan M, Karadurmus N et al (2012). The utility of tumor markers CA 125, CA 15-3, and CA 19-9 in assessing the response to therapy in pulmonary and pleural tuberculosis. *Onco Targets Ther* 5: 385–90.
234. Nader R, Horwarth AR, Wittwer CT, Adeli K, Ceriotti F, et al. Reference information for the clinical laboratory. In: Nader R, Horwarth AR, Wittwer CT, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 6th Ed. St. Louis (MO): Elsevier (2018). p 1778.

235. Antony W. Burch, Nicole A. Massol, Alex A. Pappas. Tümör markers in Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations. Michael L. Bishop Janet L. Duben, Engel Kirk Edward P. Fody, Eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 4th edd (2000). pp 522–36.
236. Patrick L. Fitzgibbons, MD; David L. Page, MD; Donald Weaver, MD; Prognostic Factors in Breast Cancer, College of American Pathologists Consensus Statement 1999
237. Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ et al. CA 549 as a marker of breast cancer. *Int J Biol* 1991; 6: 139-43.
238. V. Ghai, H. A. Harvey, K. K. Abbi et al. Significance of CA 27.29 (MUC 1 glycoprotein) levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 27, 2009:11579
239. Lauro S, Trasatti L, Bordin F, et al. Comparison of CEA, MCA, CA 15-3 and CA 27-29 in follow-up and monitoring therapeutic response in breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1999; 19(4C): 3511-5.
240. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 5287-5312, 2007.
241. Bos MP, Grunert F, Belland RJ. Differential recognition of members of the carcinoembryonic antigen family by Opa variants of *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun.* 1997;65(6):2353–2361.
242. Matsuoka Y, MatsuoY, OkamotoN, KurokiM, KurokiM, IkeharaY. Highly effective extraction of carcinoembryonic antigen with phosphatidylinositol-specific phospholipase C. *Tumour Biol.* 1991;12(2):91–98.
243. ThomasSN, TongZ, StebeKJ, Konstantopoulos K. Identification, characterization and utilization of tumor cell selectin ligands in the design of colon cancer diagnostics. *Biorheology.* 2009;46(3):207–225.
244. ASCO Special Article. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colon cancer. *J Clin Oncol* 1996, 14, 2843–2877.
245. ASCO Special Article. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colon cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001, 19, 1865–1878.
246. Bombardieri E, Pizzichetta M, Veronesi P, et al. Ca 15-3 determination in patients with breast cancer: clinical utility for the detection of distant metastasis. *Eur J Cancer* 1993, 29A, 144-146.
247. Special Article ASCO. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997, 15, 2149–2156.
248. J.X. Hing, C.W. Mok, P.T. Tan, et al., Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance, *Breast* .2020;(52) 95–101.
249. C. Van Poznak, M.R. Somerfield, R.C. Bast, et al., Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline, *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (24) 2695–2704.

250. B, Liang MM, Ye XB, Zhao WY. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015; Jan;3 (1):232-236.
251. B. Geng, M.M. Liang, X.B. Ye, W.Y. Zhao, Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer, *Mol. Clin. Oncol.* 2015; 3 (1) 232–236 .
252. Gion M, Mione R, Leon A, et al. A valuable marker for breast cancer management. A confirmatory multicentric study on 603 cases. *CA2729. Eur J Cancer* 2001, 35, 355–363.
253. Robertson JFR, Jaeger W, Syzmendera JJ, et al. The objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by use of serum tumour markers. *Eur J Cancer* 1999, 35, 47–53.
254. Bruna Karina Banin Hirata, Julie Massayo Maeda Oda, Roberta Losi Guembarovski, Carolina Batista Ariza, Carlos Eduardo Coral de Oliveira, Maria Angelica Ehara Watanabe, Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior, *DiseaseMarkers* 2014 (2014), <https://doi.org/10.1155/2014/513158>. ArticleID 513158.
255. A. Nicolini, C. Colombini, L. Luciani, A. Carpi, L. Giuliani, Evaluation of serum CA15-3 determination with CEA and TPA in the post-operative follow-up of breast cancer patients, *Br. J. Cancer* 64 (1) (1991) 154–158, <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.260>. Jul.
256. Given M, Scott M, Mc Grath JP and Given HF: The predictive of tumor markers CA 15-3, TPS and CEA in breast cancer recurrence. *Breast* 9: 277-280, 2000.
257. Tampellini M, Berruti A, Gerbino A, Buniva T, Torta M, Gorzegno G, Faggiuolo R, Cannone R, Farris A, Destefanis M, Moro G, Deltetto F and Dogliotti L: Relationship between CA 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *Br J Cancer* 75: 698-702, 1997.
258. De La Lande B, Hacene K, Floiras JL, Alatrakchi N and Pichon MF: Prognostic value of CA 15.3 kinetics for metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers* 17: 231-238, 2002.
259. Nicolini A, Anselmi L, Michelassi C and Carpi A: Prolonged survival by “early” salvage treatment of breast cancer patients: a retrospective 6-year study. *Br J Cancer* 76: 1106-1111, 1997.
260. Nicolini A, Carpi A, Michelassi C, Spinelli C, Conte M, Miccoli P, Fini M and Giardino R: “Tumor marker guided” salvage treatment prolongs survival of breast cancer patients: final report of a 7-year study. *Biomed Pharmacother* 57: 452-459, 2003.
261. Mariani L, Miceli R, Michilin S and Gion M: Serial determination of CEA and CA 15.3 in breast cancer follow-up: an assessment of their diagnostic accuracy for the detection of tumor recurrences. *Biomarkers* 14: 130-136, 2009.
262. Lumachi F, Basso SM, Bonamini M, Marzano B, Milan E, Waclaw BU and Chiara GB: Relationship between preoperative serum markers CA 15-3 and CEA and relapse of the disease in elderly (>65 years) women with breast cancer. *Anticancer Res* 30: 2331-2334, 2010.
263. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C and Liu H: Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. *PLoS One* 24: e0133830, 2015.

264. Molina R, Barak V, van Dalen A, et al. Tumor markers in breast cancer—European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumor Biol.* 2005;26(6):281–93.
265. Duffy MJ, Duggan C, Keane R, et al. High preoperative CA 15–3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. *Clin Chem.* 2004;50(3):559–63.
266. Kumpulainen EJ, Kesikuru RJ, Johansson RT. Serum tumor marker CA 15.3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76(2):95–102.
267. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: high lights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736–47.
268. Park B-W, Oh J-W, Kim J-H, et al. Preoperative CA 15–3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol.* 2008;19(4):675–81.
269. Molina R, Auge JM, Farrus B, et al. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15.3 (CA 15.3) in patients with primary locoregional breast cancer. *Clin Chem.* 2010;56(7):1148–57.
270. Lee JS, Park S, Park JM, Cho JH, Kim SI, Park B-W. Elevated levels of serum tumor markers CA 15–3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):477–84.
271. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15–3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0133830.
272. Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, et al: Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumor markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer* 6: 269, 2006.
273. Pedersen AC, Sørensen PD, Jacobsen EH, Madsen JS and Brandslund I: Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 51: 1511-1519, 2013.
274. Jäger W, Eibner K, Löffler B, Gleixner S and Krämer S: Serial CEA and CA 15-3 measurements during follow-up of breast cancer patients. *Anticancer Res* 20: 5179-5182, 2000.

ÖZGEÇMİŞ

Bingöl-Solhan’da doğdum. İlk öğrenimimi Hüseyin Uluğ İlköğretim Okulunda, orta öğrenimimi Şehit Jandarma Üsteğmen Tevfik Pehlivan İlköğretim Okulunda, lise öğrenimimi Nevzat Ayaz Anadolu lisesinde 2009 yılında tamamladım. 2011-2017 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi tamamladım. Zorunlu hizmetimi yaklaşık 3 yıl kadar Çermik Devlet Hastanesinde pratisyen hekim olarak tamamladım. Temmuz 2020’den beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.



