



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU TANILI HASTALARDA
SENKRON İNVAZİV ODAK BULUNMASINA ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. UFUK FİLİKÇİ

SAMSUN-2025



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU TANILI HASTALARDA
SENKRON İNVAZİV ODAK BULUNMASINA ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. UFUK FİLİKÇİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. Dr. Ayfer KAMALI POLAT

SAMSUN-2025

TEŞEKKÜR

Bu klinik araştırma sürecinde, bana rehberlik eden, bilgi ve deneyimiyle yolumu aydınlatan, bilimsel bakış açımı geliştirmeme katkı sağlayan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Ayfer Kamalı POLAT’a derin teşekkürlerimi sunarım. Akademik yolculuğumda karşılaştığım her zorlukta desteğinizi hissetmek, benim için büyük bir motivasyon kaynağı oldu. Engin bilgileriniz, sabrınız ve yol göstericiliğiniz sayesinde, sadece bu araştırmayı değil, akademik hayata bakış açımı da şekillendirdim. Bana kazandırdığınız disiplin, analitik düşünme becerisi, deneyim ve bilimsel merak, mesleki hayatım boyunca yol gösterici olmaya devam edecektir.

Ayrıca eğitim sürecimde yer alan saygıdeğer öğretim üyesi hocalarıma bana kazandırdıkları bilgi, beceri ve özgüvenden ötürü sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte, her an yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle bana güç veren kıymetli eşim Suna’ya da sonsuz teşekkür ederim. Araştırmamın yoğun temposu içerisinde gösterdiğiniz anlayış, sabır ve motivasyon, bu süreci daha verimli ve anlamlı kılmamı sağladı. Yorulduğumda beni cesaretlendiren, en stresli anlarımda bile moral veren senin varlığın, bu çalışmayı tamamlamamda en büyük desteklerden biri oldu.

Bu araştırma sürecinde doğrudan ya da dolaylı olarak katkı sağlayan, emeği geçen herkese içtenlikle teşekkür ederim. Bilime ve bilgiye olan inancımla, edindiğim bu değerli deneyimi gelecekte de en iyi şekilde kullanmayı umuyorum.

BEYAN

"Duktal Karsinoma İn Situ Tanılı Hastalarda Senkron İnvaziv Odak Bulunmasına Etki Eden Faktörler" başlıklı tez çalışmasının tamamen kendi akademik emeğime dayandığını, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini ve tezin hiçbir aşamasında etik dışı bir tutum sergilemediğimi beyan ederim. Bu tezde yer alan tüm bilgilerin akademik dürüstlük ve etik kurallar çerçevesinde temin edildiğini, farklı kaynaklardan alınan bilgi ve yorumların eksiksiz ve doğru şekilde kaynakça bölümünde belirtildiğini, ayrıca çalışmanın hazırlanması ve yazımı sürecinde patent ve telif haklarına aykırı herhangi bir davranışta bulunulmadığını beyan ve taahhüt ederim.

Dr. Ufuk FİLİKÇİ



ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, duktal karsinoma in situ (DKİS) tanısı almış hastalarda senkron invaziv odak varlığını etkileyen klinik, histopatolojik ve demografik faktörleri araştırmaktır. DKİS'ten invaziv karsinoma geçişi öngörebilecek olası belirteçlerin tanımlanmasıyla, risk sınıflamasının iyileştirilmesi ve hasta yönetim stratejilerinin optimize edilmesi hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, 2009 yılı Ocak ayı ile 2024 yılı Aralık ayı arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda DKİS tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Uygun hastalara mastektomi veya lumpektomi uygulanmış ve histopatolojik olarak invaziv odak varlığı açısından değerlendirme yapılmıştır. Öncesinde invaziv meme kanseri tanısı olanlar, eksik verisi bulunanlar ve neoadjuvan tedavi almış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Veriler hastane kayıtlarından elde edilmiş olup yaş, tümör boyutu, komedo nekroz varlığı, nükleer derece, ER/PR durumu, HER2 ve Ki-67 ekspresyonu, cerrahi sınır, sentinel lenf nodu tutulumu ve nüks durumu gibi parametreler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan toplam 125 hasta değerlendirilmiş olup, yaş ortalaması $54,0 \pm 11,8$ yıl olarak bulunmuştur. Lojistik regresyon analizine göre, 40 mm'den büyük tümörlerde invaziv odak görülme olasılığı anlamlı düzeyde artmıştır (OR = 1,974, $p = 0,007$). Ayrıca, Ki-67 indeksi %20 ve üzerinde olan hastalarda invaziv odak görülme riski 4,2 kat daha fazla bulunmuştur (OR = 4,243, $p < 0,001$). Sentinel lenf nodu frozen kesitinde metastaz saptanan hastaların tamamında invaziv odak bulunmuş olup, bu durum da anlamlı bir ilişki göstermektedir. ER, PR, HER2 durumu, komedo nekroz varlığı ve cerrahi sınır genişliği gibi diğer faktörler ile invaziv odak varlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Tartışma ve Sonuç: DKİS olgularında tümör boyutu, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ve sentinel lenf nodu metastazı senkron invaziv odak varlığının bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır. Bu bulgular, bireyselleştirilmiş hasta yönetiminin önemini vurgulamakta ve yüksek riskli hastaların daha agresif tanısal ve terapötik stratejilerle yönetilmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Erken evre meme kanserinde risk öngörüsünü geliştirmek ve tedavi kararlarını yönlendirmek amacıyla moleküler profillemenin de dahil olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Duktal Karsinoma İn Situ, İnvaziv Duktal Karsinom, Sentinel Lenf Nodu, Ki67, Tümör Boyutu

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the clinical, histopathological, and demographic factors influencing the presence of a synchronous invasive component in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ (DCIS). By identifying potential predictors of progression from DCIS to invasive carcinoma, the study seeks to improve risk stratification and optimize patient management strategies.

Materials and Methods: This retrospective study included patients diagnosed with DCIS at the Department of General Surgery, Ondokuz Mayıs University, between January 2009 and December 2024. Eligible patients underwent either mastectomy or lumpectomy and were histopathologically assessed for the presence of microinvasion or invasive focus. Patients with prior invasive breast cancer, incomplete data, or neoadjuvant therapy were excluded. Data were collected from hospital records and included age, tumor size, comedo necrosis, nuclear grade, ER/PR status, HER2 and Ki-67 expression, surgical margins, sentinel lymph node involvement, and recurrence status.

Results: A total of 125 patients met the inclusion criteria, with a mean age of 54.0 ± 11.8 years. Logistic regression analysis revealed that tumor size greater than 40 mm (OR = 1.974, $p = 0.007$) and Ki-67 index over 20% (OR = 4.243, $p < 0.001$) were significantly associated with the presence of invasive foci. Sentinel lymph node frozen section positivity was also significantly correlated, with invasive components found in 100% of these cases. Other factors, including ER, PR, HER2 status, comedo necrosis, and surgical margin width, did not demonstrate a significant association.

Discussion and Conclusion : Tumor size, high Ki-67 proliferation index, and sentinel lymph node metastasis were found to be independent predictors of synchronous invasion in DCIS cases. These findings highlight the need for individualized management approaches and suggest that high-risk patients may benefit from more aggressive diagnostic and therapeutic strategies. Further studies incorporating molecular profiling are warranted to refine risk prediction and guide treatment decisions in early-stage breast cancer.

Key Words: Ductal Carcinoma In Situ, DCIS, Invasive Ductal Carcinoma, Sentinel Lymph Node, Ki67, Tumor Size

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Meme Anatomisi.....	2
2.1.1Aksilla anatomisi	4
2.1.2Memenin Arteriyel Kanlanması ve Venöz Drenajı.....	5
2.1.3. Memenin Lenfatik Sistemi	8
2.2 Meme Kanseri ve Epidemiyolojisi	11
2.3 Meme Kanserinde Risk Faktörleri.....	11
2.4 Klinik	15
2.5 Tanı ve Görüntüleme	16
2.6 Meme Kanserinde Evreleme.....	18
2.7 Memenin İn Situ Karsinomları	21
2.7.1.Duktal Karsinoma İn Situ	21
2.7.2 DKİS Tipleri ve Sınıflandırılması	22
2.7.3.DKİS İçin Prognostik Faktörler	25
2.7.4.DKİS İçin Prediktif Faktörler	27
2.7.5.Tedavi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR.....	58
8. EKLER.....	63
EK-1: Etik Kurul Onay Formu.....	63
EK-2: Orjinallik Raporu.....	64

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1. BIRADS Kategorilerine Göre Değerlendirme, Yönetim ve Malignite Olasılığı
- Tablo 2. Primer Tümör (T) – Tümörün Büyüklüğü ve Yayılımı
- Tablo 3. Meme Kanseri TNM Anatomik Evreleme Tablosu
- Tablo 4. Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri
- Tablo 5. Van Nuys Prognostik İndeksi ve Tedaviye Yönelik Öneriler
- Tablo 6. Hastaların Yaş Gruplarının Dağılımının Gösterilmesi
- Tablo 7. Tümörle İlişkili Faktörlerin Dağılımının Gösterilmesi
- Tablo 8. Tümör Cerrahisi ile İlişkili Faktörlerin Dağılımının Gösterilmesi
- Tablo 9. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda Cerrahi Sınır Durumu
- Tablo 10. Pure DKİS ve İnvaziv Odak Varlığında Cerrahi Sınır Dağılımları
- Tablo 11. Uzak Metastaz Durumu ve Evreleme
- Tablo 12. Uygulanan Adjuvan Tedavilerin Dağılımı
- Tablo 13. Nüks Durumunun Varlığı ve Dağılımı
- Tablo 14. Nükse Kadar Geçen Süre, Nüks Tarafı ve İnvazyona göre Dağılım
- Tablo 15. Pure DKİS ve İnvaziv Odak Varlığında Nüks Dağılımları
- Tablo 16. Cerrahi Sınırın Nüks Durumuna Göre Dağılımları
- Tablo 17. Pure DKİS ve İnvaziv Odak Varlığında Nüks Süresi ve Yön Dağılımları
- Tablo 18. Yaş Gruplarına Göre Dağılım
- Tablo 19. Komedo-Nekroz Varlığına Göre Dağılım
- Tablo 20. Östrojen ve Progesteron Reseptörü Durumuna Göre Dağılım
- Tablo 21. HER2 ve Ki-67 İndeksi Durumuna Göre Dağılım
- Tablo 22. Preop Patolojik Aksiller Lenf Nodu Tutulum Durumuna Göre Dağılım
- Tablo 23. Sentinel Lenf Nodu Frozen Sonuçlarına Göre Dağılım
- Tablo 24. Mikroskopik İnvaziv Odak Durumuna Göre Dağılım
- Tablo 25. Nükleer Derecelere Göre Dağılım
- Tablo 26. Nüks Durumuna Göre Dağılım
- Tablo 27. İnvaziv Odak Varlığının Çeşitli Değişkenlere Göre Dağılım
- Tablo 28. İnvaziv Odak Varlığının Ameliyat ve Patoloji Sonucuna Göre Dağılım
- Tablo 29. Çeşitli Değişkenlerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımları
- Tablo 30. Çeşitli Değişkenlerin Kansere Evresine Göre Dağılım
- Tablo 31. Ameliyat, Patolojiye Ait Değişkenlere ve Preop Çeşitli Değişkenlere Göre Dağılım
- Tablo 32. DKİS Tanılı Hastalarda İnvazyon Gelişimine Etki Eden Faktörlerin Odds Ratio Değerleri ve Anlamlılık Düzeyleri
- Tablo 33. Hastaların Nüks Durumunun Tedavi Modalitelerine Göre Dağılımları

Tablo 34. Van Nuys Prognostik İndeksine (VNPI) Göre Nüks Görülen Hasta Oranlarının Dağılımı ve Tedavi Önerileri



ŞEKİLLER

Şekil 1. Memenin Duktal Sistemi ve Memenin Göğüs Ön Duvarındaki Yerleşimi

Şekil 2. Memenin Arterleri

Şekil 3. Memenin Lenfatik Sistemi

Şekil 4. Preop Aksiller Patolojik Lenf Nodu Tutulumu Dağılımı



KISALTMALAR

DKİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DCIS	: Ductal Carsinoma In Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
AJCC	: The American Joint Committee on Cancer
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data Systems
TCNB	: Tru Cut Neddle Biopsy
FNA	: Fine Neddle Aspiration (İnce İğne Aspirasyon)
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
C-ERB –B2	: C-Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2
PR	: Progastron Receptor (Progestron reseptörü)
ER	: Estrogen Receptor (Östrojen Reseptörü)
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2)
Ki 67	: Antigen Kiel 67 (Antijen Kiel 67)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
KT	: Kemoterapi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TNM	: Tümör boyutu, Lenf nodu, Metastaz
USG	: Ultrason
UICC	: The Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği)
VNPI	: Van Nuys Prognostik İndeks
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network

1. GİRİŞ

Meme kanseri, kadın popülasyonunda en sık tanı alan kanserdir ve kanser sebepli ölümlerin başlıca nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır (1). İnvaziv meme kanserinin öncüsü olarak kabul gören duktal karsinoma in situ (DKİS), tarama yöntemlerinin gelişmesi ve mamografinin yaygın kullanımıyla birlikte daha sık teşhis edilmektedir. Günümüzde tanı konulan meme kanserlerinin yaklaşık %20'sini DKİS vakaları oluşturmaktadır. Tedavi edilmediğinde, DKİS'in %20 ila %50 oranında invaziv meme kanserine ilerleme riski bulunmaktadır (2-3). Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda sağkalım oranı son derece yüksektir (4).

Sentinel lenf nodu örnekleme, memenin lenfatik drenajını sağlayan ilk lenf nodunun veya nodlarının belirlenerek ameliyat sırasında incelenmesi prensibine dayanır. Elde edilen sonuçlara göre aksiller cerrahinin genişliğine karar verilir. Erken evre ve klinik olarak aksilla tutulumu olmayan meme kanseri vakalarında, sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması, daha az komplikasyon riski (seroma, hematoma, lenfödem, sinir hasarı), kolay uygulanabilirliği, maliyet etkinliği ve yüksek doğruluk oranı nedeniyle aksiller diseksiyona tercih edilmektedir.

Meme kanseri tedavisindeki güncel gelişmeler, meme ve aksilla koruyucu cerrahinin uygulanmasını gün geçtikçe daha yaygın hale getirmiştir. DKİS tanısı alan hastalarda primer cerrahi yöntemin (mastektomi veya meme koruyucu cerrahi) seçimi hususunda genel bir görüş birliği oluşmuşsa da, aksiller evreleme için kesin bir yaklaşım bulunmamaktadır. Saf DKİS vakalarında bu oran düşük iken, mikroinvaziv komponentin eşlik ettiği olgularda metastaz riski artmaktadır.

Bu çalışmada, kliniğimizde ameliyat edilen hasta popülasyonunun verilerini analiz ederek, DKİS tanısı alan hastalarda invaziv odak gelişimine etki eden klinik, histopatolojik ve demografik faktörleri belirlemeyi amaçladık. Bu doğrultuda, DKİS'in invaziv kansere ilerlemesini etkileyebilecek parametreleri değerlendirerek, risk faktörlerini daha iyi anlamayı ve hasta yönetimini daha disiplinli bir hale getirmeyi hedefledik. Araştırmadan elde edilen verilerin, erken evrede tanı almış hastalar için etkili ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine fayda sağlaması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Meme Anatomisi

Meme dokusu, gelişimini tam olarak doğumdan sonra tamamlayan ve kadında yaşam evrelerinde fonksiyon kazanan özel bir yapıdır. Puberte döneminde hormonal etkilerle değişime uğrayarak gebelik ve doğumla birlikte süt salgılama (laktasyon) işlevi kazanır. Menopoz döneminde ise östrojen ve progesteron reseptörlerinin azalmasıyla birlikte, yapısal olarak prepubertal döneme benzer bir hale geri döner (5, 6).

Yetişkin kadın memesinin anatomik sınırları; üstte 2. kaburgadan başlayarak altta 6. kaburgaya kadar, medialde sternumun yan kenarından lateralde midaksiller çizgiye kadar uzanır. Meme kanseri ve diğer lezyonların üst dış kadranda daha sık rastlanmasının temel nedeni, meme dokusunun bu bölgede daha yoğun şekilde yerleşmiş olmasıdır.

Üst dış kadrandan koltuk altına doğru uzanan, dil şeklindeki çıkıntıya **Spence'in kuyruğu** adı verilir. Bu yapı bazen dışarıdan fark edilebilen ya da elle hissedilebilen (palpabl) bir lezyon şeklinde değerlendirilebilir.

Memenin apeksinde yer alan **areola**, pigmentli bir cilt alanıdır ve Montgomery bezleri olarak bilinen büyük yağ bezlerini içerir. Areolanın merkezinde bulunan meme başında, her lobdan gelen 15-20 adet laktiferöz kanal (süt kanalı) açılır(6).

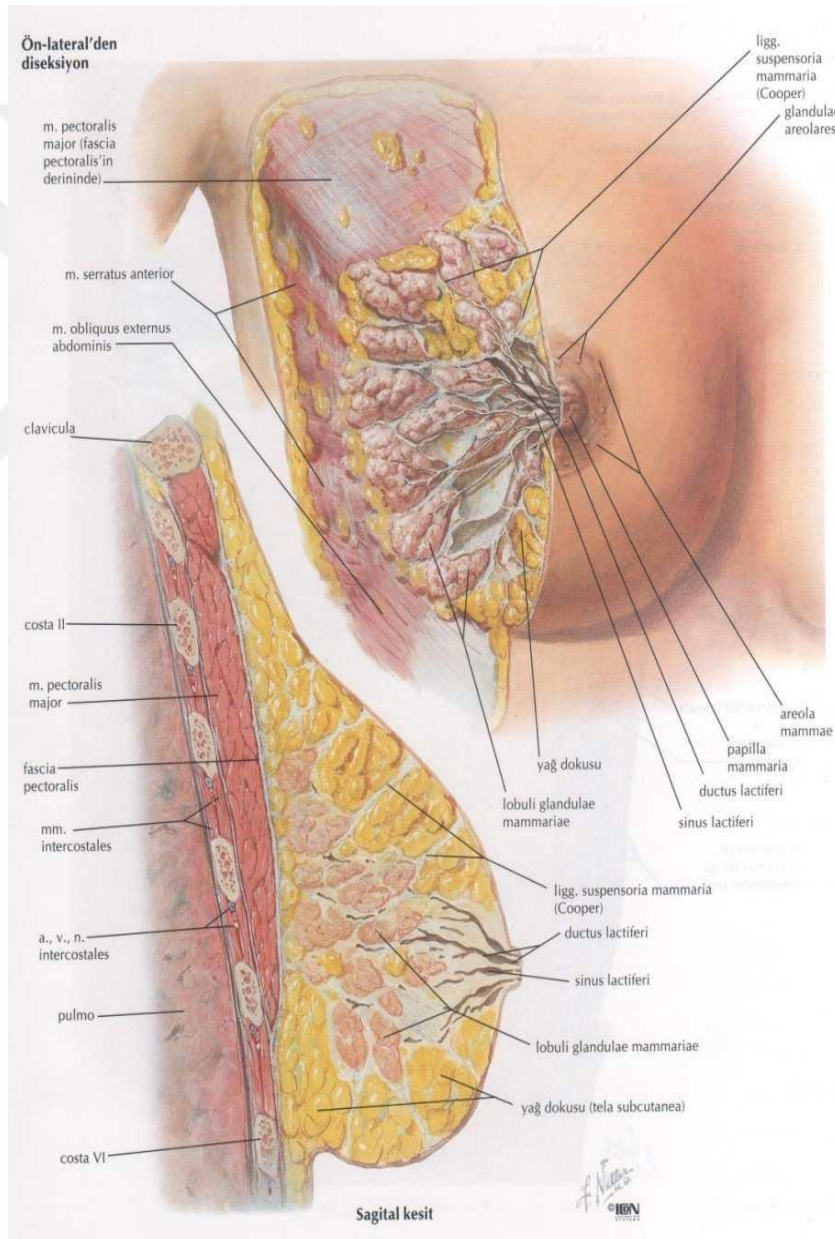
Meme dokusu, **yüzeyel fasya** olarak isimlendirilen bağ dokusu katmanlarıyla sarılıdır. Bu yüzeyel fasya, deri altı yağ dokusunun hemen altında yer alır ve meme glandüler kitlesinin düzgün, hızlı ve avasküler (damarsız) bir düzlemde cerrahi olarak ayrılmasına olanak tanır(6). Fasya derinleştikçe kalınlaşır ve göğüs duvarındaki pektoral fasyayla birleşir. İçinden geçen fibröz lifler, meme dokusunu 15-20 lobüle ayıran septaları oluşturur.

Bu fibröz yapıların bir bölümü memenin üst kısmında belirginleşerek **Cooper bağlarını** (askı bağları) oluşturur. Bu bağların tümör hücreleri tarafından tutulup kısılması, memede karakteristik deri çekintilerine ve “**portakal kabuğu görünümü (peau d'orange)**”ne yol açar(6).

Meme dokusunun derininde, pektoralis majör ve serratus anterior kasları önünde yer alan ince **areolar bağ dokusu tabakası**, memenin bu kaslar üzerinde serbest hareket

etmesini sağlar. Bu yapı, **retromamarian (submamarian) boşluk** olarak bilinir ve lenf damarları ile küçük kan damarlarını içerir (şekil 1). Bir tümörün bu boşluğu geçerek pektoralis fasyasına yayılması, göğüs duvarına invazyonun bir göstergesi olabilir.

Pektoralis majör kasının derininde konumlanan pektoralis minör kası, klavipektoral fasya tarafından sarılı bir yapıdadır. Bu fasya, koltuk altı (aksiller) fasyasıyla birleşmek üzere laterale doğru uzanır ve meme ile koltuk altı arasında anatomik bir bağlantı oluşturur (7)



Şekil 1. Memenin süt kanallarından oluşan duktal yapısı ile göğüs ön duvarı üzerindeki anatomik konumlanması (8).

2.1.1 Aksilla anatomisi

Aksilla (Koltuk Altı) Anatomisi

Aksilla, üst ekstremitenin gövdeye bağlandığı piramidal şekilli bir boşluktur. İçerisinde hayati damarlar, sinirler, lenfatik yapılar ve bağ dokusu bulunur. Üst ekstremitenin sinirsel ve vasküler bağlantılarını içermesi nedeniyle fonksiyonel ve klinik bakıdan büyük önem oluşturmaktadır.

Aksillanın Sınırları ve Duvarları

Aksilla, dört ana duvar, bir taban ve bir apeks olmak üzere toplam altı bölüme ayrılır:

Ön Duvar:

- **Pectoralis major** ve **pectoralis minor** kasları bu duvarı oluşturur.
- Bu kaslar, aksillanın ön sınırını belirler ve ön aksiller plikayı oluşturur.

Arka Duvar:

- **Subskapularis**, **teres major** ve **latissimus dorsi** kasları bulunur.
- Posterior aksiller plikayı (arka kıvrımı) oluşturur.

Medial Duvar:

- **Serratus anterior** kası ve ilk dört kosta ile oluşturulur.
- Göğüs duvarına komşudur ve içinden interkostal sinirler geçer.

Lateral Duvar:

- **Humerus'un intertuberküler oluğu**, aksillanın en dar bölgesidir.
- Brakiyal pleksusun ve büyük damarların geçtiği önemli bir anatomik bölgedir.

Taban:

- Aksillanın tabanı, deri, yüzeysel fasya ve aksiller fasyadan oluşur.
- Koltuk altının derisi burayı kaplar ve burada ter bezleri yoğundur.

Apeks (Tepe Bölgesi):

- Klavikula, 1. kosta ve skapulanın üst kenarı arasında bulunur.

- Brakiyal pleksusun ve ana damarların göğüsten aksillaya geçtiği geçiş noktasıdır.

Aksilla İçeriği

Aksiller bölge, önemli damar yapıları, sinir ağları ve lenfatik sistem bileşenleri açısından zengin bir anatomik alandır:

Damar Yapıları:

- **Aksiller arter:** Subklavyen arterin devamıdır ve kolun ana arteridir.
- **Aksiller ven:** Vücudun üst bölgesinden gelen venöz kanı taşır ve subklavyen vene bağlanır.
- **Aksiller arter ve ven, klavikula altından geçerek brakiyal arter ve venlere dönüşür.**

Sinir Yapıları:

- **Brakiyal pleksus:** C5-T1 spinal sinir köklerinden oluşan bir sinir ağıdır.
- **Median, radial, ulnar, muskülerokutanöz ve aksiller sinirler buradan çıkar.**
- Üst ekstremitenin motor ve duyuşal fonksiyonlarını sağlayan ana sinir ağıdır.

Lenfatik Yapılar:

- **Aksiller lenf düğümleri (nodları), meme ve üst ekstremitenin lenfatik drenajında önemli rol üstlenmektedir.**
- Meme kanseri metastazları açısından kritik öneme sahiptir.

2.1.2 Memenin Arteryel Kanlanması ve Venöz Drenajı

Meme, zengin bir damar ağıyla beslenir. Arteryel kanlanma başlıca **a. mammaria interna** (internal torasik arter), **aksiller arterin** çeşitli dalları ve **posterior interkostal arterlerin** katkısıyla sağlanır(şekil 2).

Internal torasik arterin özellikle **birinci ile dördüncü interkostal aralıklar** düzeyinde yer alan **perforan dalları**, memenin mediyal bölgesine önemli derecede kan taşır. Bu dallardan **ikinci interkostal aralıkta yer alan** genellikle en büyük olanıdır. Bu dallar, sternal kenara yakın ön göğüs duvarını delerek meme dokusuna ulaşır(şekil 2).

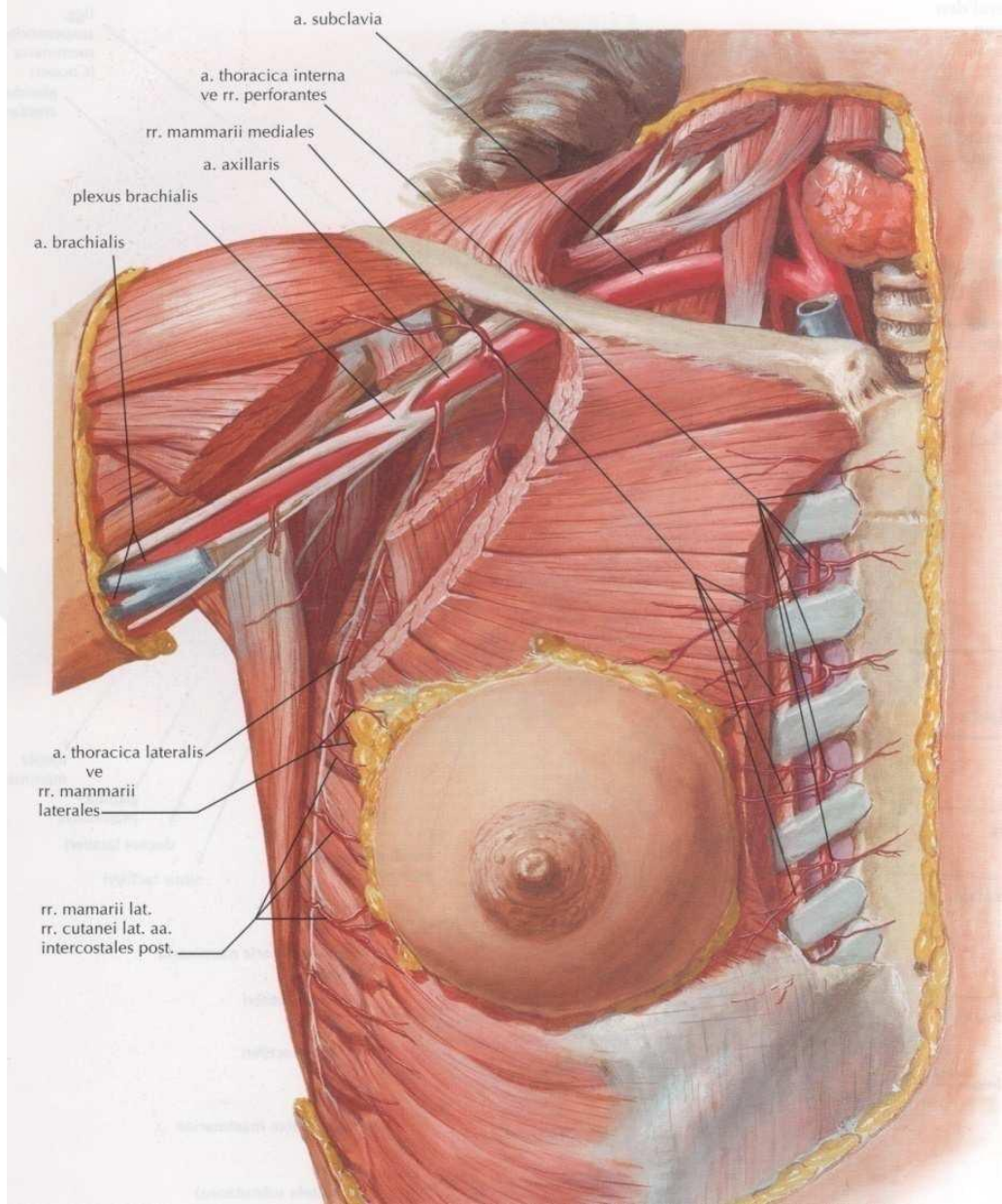
Aksiller arterin memeye kan sağlayan dört ana dalı şunlardır:

- **Lateral torasik arter**
- **Akromiyotorasik arterin pektoral dalı**
- **Subskapular arter**
- **Superior torasik arter**

Lateral torasik arter, özellikle **serratus anterior**, **pektoral kaslar** ve çevresindeki dokulara dallar vererek memenin lateral kısmına kan ulaştırır. Subskapular arterin **torakodorsal dalı** doğrudan memeyi beslemez, fakat **aksiller diseksiyon** sırasında önemli bir anatomik yapıdır(şekil 2).

Bunlara ek olarak, **posterior interkostal arterler**, özellikle **ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıklar düzeyinde**, memeye lateral ve anterior yüzeyel dallar gönderir. Ancak bu katkı, internal torasik ve aksiller arter dallarına göre daha azdır(şekil 2).

Meme çevresinde ayrıca **subdermal damarlar** ve **interlobüler bölgelerde yoğunlaşan vasküler yapılar** da bulunur; bu yapılar, yüzeyel ve derin dokuların kanlanmasına destek olur(şekil 2).



Şekil 2. Memenin arteriyel yapısı (8)

Venöz drenaj, Meme dokusu, arteriyel kanlanmasını destekleyen geniş bir venöz ağ tarafından drene edilir. Genellikle arterlerle paralel bir yol izler. Venöz yapı, yüzeysel ve derin venler aracılığıyla memedeki oksijen açısından fakir kanı sistemik dolaşıma geri taşır. Areola çevresindeki venöz pleksuslardan başlayarak, parankim içine ilerler ve arterlere eşlik eden damarlar aracılığıyla sistemik dolaşıma katılır. Bu venler, hem meme dokusunun fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmesi hem de olası patolojik süreçlerin (örneğin **Batson Venöz Pleksusu** ile vertebraya metastaz) yayılımı açısından büyük öneme sahiptir.

2.1.3. Memenin Lenfatik Sistemi

Lenfatik drenaj sistemi, memede yüzeysel ve derin lenf ağı olarak iki ana gruba ayrılır. Bu sistem, memedeki lenf sıvısının büyük ölçüde **aksiller lenf nodlarına** (%75), daha az oranda ise **internal mammarian lenf nodlarına** yönlendirilmesini sağlar. Lenfatik drenajın anlaşılması, özellikle meme kanserinin yayılım yollarının belirlenmesi ve **sentinel (öncü) lenf nodu cerrahisi** açısından büyük önem taşır(şekil 3).

Yüzeysel Lenfatikler(şekil 3)

- **Konum:** Meme derisinin hemen altında yer alır.
- **Subepitelyal Lenfatikler:** Kapaksız yapıda olup **çift yönlü** lenf akışı sağlar.
- **Subdermal Lenfatikler:** Kapaklıdır ve **tek yönlü** olarak **aksiller lenf nodlarına** doğru akar.
- Bu lenfatikler, **meme cildinden gelen lenf sıvısını** toplar ve derin lenfatik sistemle birleşir.

Derin Lenfatikler(şekil 3)

- **Kaynak:** Meme parankimi, özellikle glandüler doku ve interlobüler aralıklar.
- Lenf akışı, **subareolar pleksus** (Sappey pleksusu) adı verilen bir toplama bölgesinde yoğunlaşır. Bu pleksus, meme başı ve areola çevresinde yer alır.
- Lenf sıvısı, buradan interlobüler lenfatik kanallara ve oradan aksiller nodlara taşınır.

Aksiller Lenf Nodları(şekil 3)

- Meme lenfinin ana drenaj bölgesidir (%75).
- Aksillada **20–40 lenf nodu** bulunur; sayısı kişiden kişiye değişebilir.
- **Pectoralis minor kası** referans alınarak üç düzeyde sınıflandırılır:

Seviye I Pectoralis minor kasının altında ve dışında

Seviye II Pectoralis minor kasının arkasında

Seviye III Pectoralis minor kasının üst ve iç kısmında

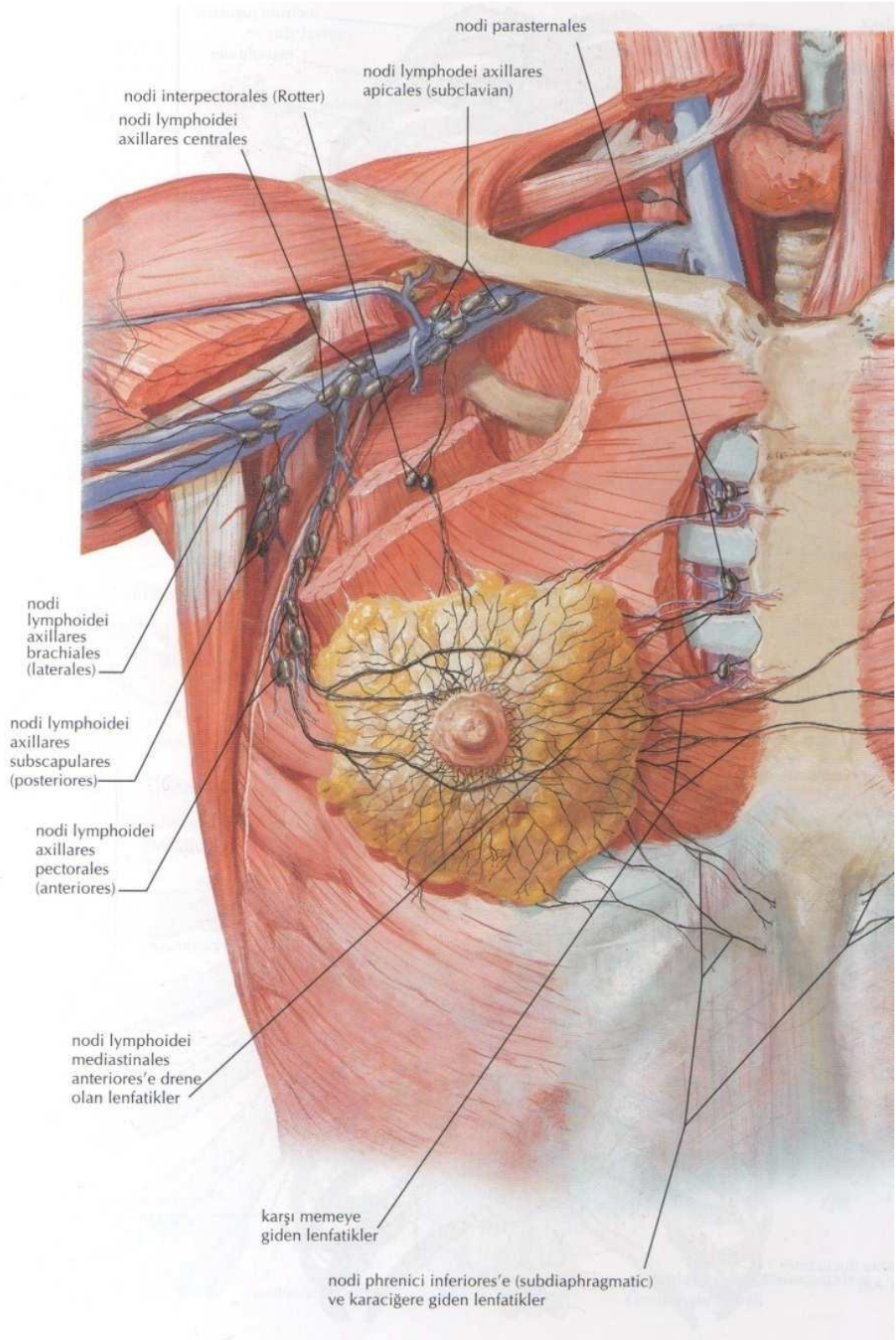
- **Anatomik gruplar(şekil 3)**
- **Lateral grup:** Aksiller venin arka/iç kısmında, 4–6 nod

- **Anterior (eksternal meme) grup:** Pektoralis minor kasının alt kısmında, 4–5 nod
- **Posterior (skapular) grup:** Aksillanın arka kenarında, 6–7 nod
- **Santral grup:** Pektoralis minor kası altında, 3–4 nod
- **Apikal (subklavikular) grup:** Aksillanın tepesi, 1–4 nod
- **İnterpektoral (Rotter ganglionları):** Pektoralis major ve minor kasları arasında, 1–4 nod

Diğer Drenaj Yolları(şekil 3)

- **Internal mammarian lenf nodları:** Lenf sıvısının %5–20 kadarı bu nodlara gider. Özellikle mediyal tümörlerde önemlidir.
- **Retromammary bölge:** Memenin arka tarafındaki lenfatikler, **pektoralis major fasiyası ve vertikal lenf yolları** ile aksillaya dökülür.

Sentinel lenf nodu, memeden çıkan lenf sıvısının ilk ulaştığı noddur. Kanserin ilk yayılım noktası burasıdır. **Sentinel nod biyopsisi**, tüm aksiller diseksiyonun yerini alabilecek minimal invaziv bir yöntemdir. Lenfatik drenaj rotasının doğru belirlenmesi, **cerrahi planlama, tümör evreleme ve tedavi başarısı** açısından büyük bir öneme sahiptir.



Şekil 3. Memenin lenfatik yapısı (8)

2.2 Meme Kanseri ve Epidemiyolojisi

Meme kanseri, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere, dünya çapında en sık tanı konulan kanser türlerinden biri olarak öne çıkmaktadır (9). Türkiye’de 2020 yılı verilerine göre, her iki cinsiyette de %10,3 oranında görülme sıklığıyla akciğer kanserinden sonra ilk sırada yer almaktadır. Kadınlar özelinde ise yılda yaklaşık 24.175 yeni vaka ile en yaygın kanser türü olarak öne çıkmaktadır (10).

Amerikan Kanser Derneği’nin 2022 yılı istatistiklerine göre ABD’de 51.400 yeni DKİS vakası tespit edilmiştir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü’ne bağlı Gözlem, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) verilerine göre, 1983 ile 2003 yılları arasında 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda DKİS oranı yaklaşık %500 artış göstermiştir. 2003 yılından sonra ise bu artış eğilimi azalmaya başlamıştır. Öte yandan, 50 yaş altındaki kadınlarda 1983 yılından itibaren DKİS görülme oranı artmış olup yükselmeye devam etmektedir (11).

Meme görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler, tarama programlarının yaygınlaşması ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde, meme kanserine bağlı ölüm oranlarında uzun yıllardır düşüş eğilimi gözlemlenmektedir (12-13).

2.3 Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanserinde hastalığın ortaya çıkmasını tetikleyebilen veya gelişiminde etkili olduğu kabul edilen bazı risk faktörleri bulunmaktadır. DKİS ve invaziv meme kanseri benzer risk faktörlerine sahiptir. Bu faktörler arasında hem çevresel hem de genetik etmenler önemli rol oynamaktadır. Meme kanseri açısından en belirgin risk faktörleri kadın olmak ve yaşın ilerlemesidir. Özellikle 40 yaşından sonra meme kanseri gelişme ihtimali artmaya başladığı için, bu yaş grubundaki bireylerin mamografi ile düzenli taramadan geçmesi önerilmektedir.

Yaş:

Meme kanseri gelişme ihtimali yaş ilerledikçe artış gösterir ve bu durum DKİS için de geçerlidir. Özellikle genç yaş grubunda nadir görülürken, yaş ilerledikçe tanı oranları yükselmektedir. 30 yaş altındaki kadınlarda DKİS vakaları oldukça seyrek rastlanırken, 40-49 yaş aralığında her 1000 muayenede 0,6 oranında teşhis edilmektedir. Bu oran 70-84 yaş grubunda ise 1000 muayenede 1,3’e kadar

çıkmaktadır. Öte yandan, saf DKİS tanısı almış hastalarda metastaz görülme ihtimali son derece düşüktür ve hastalığa bağlı ölüm nadiren görülmektedir (14).

Cinsiyet:

Meme kanseri, kadınlarda erkeklere kıyas ortalama yüz kat daha yaygın olarak izlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlar için meme kanseri, oldukça sık görülen bir sağlık sorunu olup, her 8 kadından biri hayat sürecinde bu hastalıkla karşılaşma riski taşımaktadır. Buna karşın, erkeklerde bu risk oldukça düşüktür ve yaklaşık her 1.000 erkekten yalnızca biri hayat sürecinde meme kanseri ile karşılaşmaktadır (15).

Kadınlarda meme kanseri gelişme ihtimaline etki eden faktörlere bakıldığında hormonal değişimler önemli bir rol oynamaktadır. Menopozdaki her bir yıl gecikme, meme kanseri gelişme ihtimalini yaklaşık %3 oranında artırırken, menarş yaşının her bir yıl geç başlaması %5 oranında koruyucu etki göstermektedir. Literatürde, her bir doğumun kadınlarda hayat boyu meme kanseri riskini yaklaşık %10 oranında azalttığı bildirilmektedir. Bu koruyucu etkinin, endojen östrojen maruziyet süresinin kısalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanseri alt tiplerinde, östrojenin proliferatif etkisi nedeniyle uzun süreli hormonal maruziyetin risk artışıyla bağlantılı olduğu belirtilmektedir (16).

Kişisel veya Aile öyküsü:

Meme kanseri geçmişi olan bireylerde, diğer memede kanser gelişme riski belirgin şekilde artış göstermektedir (17). Aile bireylerinde meme kanseri öyküsünün bulunması, uzun zamandır bu hastalığın gelişiminde belirleyici bir risk unsuru olarak değerlendirilmektedir. Birinci derece yakınlarında meme ya da over kanseri geçmişi bulunan kişilerde ise bu kanser türlerine yakalanma olasılığı daha yüksektir (18). Üstelik, tanı alan aile bireylerinin genç yaşta olması, bu riski daha da yükseltmektedir (19). Bununla birlikte, meme kanseri tanısı konan hastalarda sadece %5 ila %10 arasında kalıtsal yatkınlık tespit edilmektedir. Bu yatkınlığa otozomal dominant geçiş izlenen BRCA-1 ve BRCA-2 gibi germline mutasyonlar sebep olmaktadır. Ancak, bilinen bir kalıtsal yatkınlık durumu olmasa da ailede meme kanseri görülen kadınlar; çevresel etkenler, yaşam tarzı tercihi ve genetik etkenlerin bir araya gelmesiyle artmış bir risk altında olabilirler.

Reprodüktif Faktörler:

Erken yaşta menarş görmek, meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir (20). Bilimsel çalışmalar, ilk adetini 15 yaş ve üstünde görmüş kadınların, 13 yaşından önce menarşa girenlere kıyas hormon reseptörü pozitif meme kanseri teşhisinin düşük oranlarda olduğunu ortaya koymaktadır (20). Buna ek olarak, bu gruptaki kadınlarda hormon reseptörü negatif meme kanseri gelişme riski de yaklaşık %16 oranında daha düşük bulunmuştur. Menopoz yaşının ileri olması meme kanseri gelişme ihtimalini artıran sebepler arasında yer alırken, ilk tam süreli (full-term) gebeliğin geç yaşta gerçekleşmesi de riski yükselten etkenlerden biridir. Öte yandan, daha fazla doğum yapmış olmak (artmış parite) ve emzirme süresinin uzun olması, meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilendirilmektedir.

Alkol ve Sigara kullanımı:

Alkol ve sigara tüketimi, meme kanseri riskinde artışla ilişkilendirilen faktörler arasındadır. Yapılan birçok araştırma, sigara içen kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin orta derecede arttığını ortaya koymaktadır. Üstelik, sigara kullanan kadınların yaklaşık yarısı, meme kanseri gelişiminde etken olduğu bilinen alkolü de tüketmektedir.

Alkol tüketiminin vücuttaki serum östradiol seviyelerini yükselttiği bilinmektedir. Haftada 3 ila 6 kez alkol tüketen bireylerde, hiç alkol kullanmayanlara kıyasla meme kanseri riski belirgin şekilde artmaktadır. Bununla birlikte, alkol tüketmeyen kadınlarda dahi sigara kullanımının meme kanseri riskini yükselttiği gözlemlenmiştir (21).

Obezite:

Vücut kitle indeksi (VKİ) ile meme kanseri riski arasındaki bağlantı, bireyin menopoz durumuna göre değişiklik göstermektedir. Binlerce epidemiyolojik çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, yüksek VKİ'ye sahip kadınlarda menopoz sonrasında meme kanseri görülme olasılığının arttığı belirlenmiştir (22).

Menopoz sonrası dönemdeki bu risk artışının, adipöz dokuda östrojen dönüşümünün yükselmesiyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (23). Buna karşılık, menopoz öncesi dönemde, özellikle yetişkinliğin erken dönemlerinde, yüksek VKİ genellikle daha

düşük meme kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir (24-25).

Ayrıca, yapılan araştırmalar, beden kitle indeksi normal aralıkta olsa bile, vücut yağ oranı yüksek olan postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişme ihtimalinin arttığını ortaya koymuştur.

Oral Kontraseptifler ve Hormon Replasman Tedavisi:

Meme kanseri riski, hem vücutta doğal olarak üretilen (endojen) hem de dışarıdan alınan (eksojen) östrojene maruz kalmakla ilişkilendirilmiştir. Bu doğrultuda, premenopozal dönemdeki kadınlarda endojen östrojen üretiminin süresini kısaltan ooferektomi işlemi, meme kanseri riskini azaltıcı bir etkiye sahip olabilmektedir.

Gözlemsel çalışmalar, doğum kontrol haplarının meme kanseri riski üzerindeki etkisinin oldukça sınırlı ve geçici olduğunu göstermektedir. Bu etkinin, ilacın kullanım süresiyle bağlantılı olduğu ve genellikle son beş ila yedi yıl içinde kullanılmış olması durumunda ortaya çıktığı belirtilmektedir (26-27). Menopozun semptom ve belirtilerini daha aza indirmek ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla uygulanan hormon replasman tedavisi (HRT), uzun süreli kullanıldığında meme kanseri riskini artırabilmektedir. Tedavi sonlandırıldığında bu risk zamanla azalmakla birlikte, birkaç yıl boyunca yüksek seyretmeye devam edebilir (28). Özellikle HRT'nin kesilmesini takiben ikinci yıldan itibaren riskin düşüşe geçtiği bildirilmektedir (29). Bu nedenle, hormon replasman tedavisinin en düşük doz ve en kısa süreli uygulanması önerilmektedir (30).

Amerika'da 2013 yılında yapılan bir araştırmaya göre, eksojen östrojen kullanımının sınırlandırılması, meme kanseri gelişme oranını yaklaşık %7 oranında azaltabilmektedir (31).

Meme Dansitesi:

Yoğun parankime sahip bir meme dokusu, meme kanseriyle ilişkili unsurlardan biri olarak tek başına anlamlı kabul edilmektedir (32). Meme parankiminin yoğunluğu, glandüler (salgılayıcı) yapıların ve fibröz (bağ) dokusunun, yağ dokusuna kıyasla daha baskın olmasıyla şekillenir. Bu durum, meme parankiminin kompozisyonunu belirleyen temel faktörlerden biridir (33). Mamografi sonuçlarına göre, yoğun meme dokusuna sahip kadınların, aynı yaş grubundaki düşük yoğunluklu meme dokusuna

sahip kadınlara kıyasla daha yüksek meme kanseri riski taşıdığı belirlenmiştir (33-34). Ancak, meme dansitesinin artışı belirli bir kanser alt tipiyle doğrudan ilişkilendirilmemekte ve ölüm oranlarını yükseltmemektedir (35-36).

Radyasyon:

Genç yaşta göğüs bölgesinin radyasyon maruziyeti, meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Özellikle ergenlik öncesi dönem en hassas evrelerden biri olarak görülse de, risk 45 yaşına kadar yükselmeye devam etmektedir. Bununla birlikte, 10-14 yaş aralığında maruziyetin oluşturduğu riskin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. 45 yaş sonrasında ise bu risk azalma eğilimi göstermektedir (37).

Bening Meme Lezyonları

Benign meme lezyonları, her zaman meme kanseri ile doğrudan ilişkilendirilmez. Ancak, bazı proliferatif ve atipik lezyonların kanser riskini artırabileceği bilinmektedir. Proliferatif olmayan iyi huylu meme lezyonları, basit kistler ve fibroadenomlar, toplum genelindekilere kıyasla meme kanseri gelişme ihtimalinin bir miktar artışıyla ilişkilendirilmektedir (38). Meme biyopsilerinde atipik hiperplazi saptanması, tek başına veya diğer lezyonlarla birlikte bulunduğunda, meme kanseri gelişme olasılığını daha da artırmaktadır (39). Bu sebeple, yüksek risk grubundaki bireyler için düzenli klinik takip ve görüntüleme ile izlenmesi önerilmektedir.

2.4 Klinik

Tarama programlarının yaygın olduğu ülkelerde, meme kanseri şüphesiyle sağlık merkezlerine başvuran hastaların çoğu, mamografi sonuçlarındaki anormal bulgular nedeniyle yönlendirilir. Ancak bazı hastalar, memelerinde fark ettikleri bir kitle veya çeşitli şikayetler sebebiyle de doktora gitmektedir. DKİS tanısı almış hastalar için belirgin ve özgün bir klinik belirti bulunmamaktadır. DKİS'i düşündüren mamografi bulguları olan bireylerde fizik muayene genellikle normaldir ve herhangi bir elle hissedilen kitle ya da belirtiye rastlanmaz (40).

Gelişmiş tarama programları sayesinde, meme ucundan akıntı, meme boyutunda değişiklikler, Paget hastalığı gibi bulgularla başvuru sıklığı azalmıştır. Ancak, kadınlarda meme kanserinin yaklaşık %15'i mamografi ile saptanamayabilir ve %30'u ise taramalar arasındaki dönemde teşhis almaktadır (41). Tarama programlarının

olmadığı ülkelerde ya da 40 yaş altındaki genç kadınlarda hastalık, aksiller lenf nodlarının büyümesi veya cilt değişiklikleri gibi belirtilerle fark edilebilir. Genellikle elle hissedilen kitleler sert, hareketsiz ve düzensiz kenarlıdır. Ancak bu bulgular, bening ve maling tümörler arasında net bir ayırım yapabilmek için yeterli değildir.

Daha ileri evrede olan bölgesel hastalık durumlarında, koltuk altındaki lenf bezlerinin büyümesi (aksiller adenopati), ciltte kızarıklık, kalınlaşma veya çukurlaşma (peau d'orange) gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Bu tür cilt değişiklikleri inflamatuvar meme kanserini düşündürmektedir.

Metastatik meme kanseri ise, yayılım yaptığı organ işlevine göre farklı semptomlarda kendini gösterir. En sık metastaz yapan bölgeler kemikler, karaciğer ve akciğerlerdir.

2.5 Tanı ve Görüntüleme

Meme kanserinin kesin tanısı histolojik değerlendirme ile konulur. Klinik ve radyoloji açısından şüpheli bulgular tespit edilen hastalara (Breast Imaging Reporting and Data Systems [BIRADS 4/5]) uygun bir histolojik örnekleme mutlaka yapılmalıdır (Tablo 1).

Mamografi, meme kanserinin tarama ve teşhis aşamasında en sık ve yaygın kullanılan yöntemdir. Yapılan araştırmalara göre, tarama amaçlı mamografi sırasında alınan düşük doz radyasyonun meme kanseri gelişme ihtimalini artırdığına dair bir kanıt bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, mamografi sadece tanı aşamasında değil, eş zamanlı lezyonun radyolojik olarak lokalize edilmesini sağlar ve iğne biyopsisi gibi girişimsel uygulamalara öncülük eder.

Tanısal mamografi, memede kitle hissedilmesi, meme başı akıntısı gibi anormal belirtilerin varlığında veya klinik şüphe durumlarında tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Mamografi görüntülerinde yıldız şeklinde (stellat) yayılım gösteren solid kitleler, asimetrik doku kalınlaşmaları veya mikrokalsifikasyon kümeleri meme kanseri açısından şüpheli bulgular olarak değerlendirilir. Bu tip lezyonlar, fizik muayenede palpe edilemeyen solid kitlelerin ortalama %50'sini oluşturur (42).

Genel tarama protokolüne göre, 40 yaş ve üzerindeki kadınlara mamografi önerilmektedir. Ancak 30-40 yaş aralığında, hastanın bireysel farklılıkları göz önünde tutularak en etkili görüntüleme yöntemi tercih edilmelidir. 30 yaş altındaki kadınlarda

ise meme kanseri teşhis oranının düşük olması, tespit edilen kitlelerin büyük çoğunluğunun iyi huylu olması ve radyasyondan kaçınılması nedeniyle, ilk tercih ultrasonografi (USG) olmalıdır. USG, meme kanseri tespitinde mamografiye kıyasla daha hassas (sensitif) bir yöntem olmakla birlikte, özgüllük (spesifiklik) açısından benzer sonuçlar vermektedir.

Diğer görüntüleme tekniklerinin yetersiz ve başarısız kaldığı hastalarda ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG) devreye girer. Özellikle güçlü bir aile öyküsü bulunan veya bilinen gen mutasyonu tespit edilmiş bireyler, yüksek risk grubuna dahil edilir ve bu kişilerde taramaya daha erken yaşlarda MRG ile başlanması önerilir. Genç yaşlarda meme dokusunun yoğunluğu daha fazla olduğu için, mamografinin duyarlılığı azalabilir. Bu nedenle MRG, erken yaşlardaki taramalarda daha duyarlı bir görüntüleme seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 1. BIRADS Kategorilerine Göre Değerlendirme, Yönetim ve Malignite Olasılığı

Kategori	Değerlendirme	Önerilen Yönetim	Malignite Olasılığı	Açıklamalar
0	Ek görüntüleme yöntemine ihtiyaç var	Ek görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, MRG vb.) uygulanmalı	Bilinmiyor	İlk değerlendirme yeterli değildir. Ek görüntüleme veya önceki mamografi karşılaştırması gerekebilir.
1	Negatif	Rutin mamografik tarama önerilir	%0	Memede herhangi bir anormal bulgu yoktur. Tarama programına devam edilir.
2	Benign (iyi huylu) bulgular	Rutin mamografik tarama önerilir	%0	Basit kist, fibroadenom, lipom gibi tamamen iyi huylu lezyonlar içerir.
3	Olası benign (iyi huylu) bulgular	6 ay aralıklarla kısa süreli takip önerilir	<%2	Büyük ihtimalle iyi huyludur. Ancak düşük bir malignite riski nedeniyle belirli aralıklarla kontrol edilmelidir.
4	Şüpheli bulgular	Biyopsi önerilir	-	Malignite riski mevcuttur, ancak kesinlik kazanması için biyopsi gereklidir. Şüphe derecesine göre alt gruplara ayrılır.
4A	Düşük olasılıkla şüpheli	Biyopsi önerilir	%2 - %10	Malignite ihtimali düşük olmakla birlikte, kesin tanı için biyopsi gereklidir.
4B	Orta olasılıkla şüpheli	Biyopsi önerilir	%10 - %50	Malignite riski orta düzeydedir. Patolojik inceleme ile kesin teşhis konulmalıdır.
4C	Yüksek olasılıkla şüpheli	Biyopsi önerilir	%50 - %95	Malignite olasılığı yüksektir. Tedavi planlaması için histopatolojik doğrulama gereklidir.
5	Büyük olasılıkla malign (kötü huylu) bulgular	Biyopsi önerilir, onkolojik değerlendirme yapılmalıdır	>%95	Yüksek kanser şüphesi taşır. Hızlı tanı ve tedavi planlaması gereklidir.
6	Biyopsi ile malign olduğu kanıtlanmış	Eksizyona uygun olduğunda cerrahi önerilir	%100 (kesin malign)	Kanser teşhisi patolojik olarak konmuştur. Tedavi süreci hastanın genel durumuna göre planlanır.

2.6 Meme Kanseri Evreleme

Meme Kanseri TNM Evreleme Sistemi

TNM evreleme sistemi, **T (Primer Tümör)**, **N (Lenf Nodu Tutulumu)** ve **M (Uzak Metastaz)** olmak üzere üç temel bileşenden oluşur (Tablo 2, Tablo 3). Bu sistem, tümörün boyutunu ve yayılımını belirleyerek en uygun tedavi planını oluşturmaya yardımcı olur. Duktal karsinoma in situ (DKİS), TNM evreleme sisteminde **T0(Tis)N0M0** olarak sınıflandırılır ve tümörün derecesi (grade) ne olursa olsun **evre 0** olarak kabul edilir.

Tablo 2. Primer Tümör (T) – Tümörün Büyüklüğü ve Yayılımı

Kategori	Tanım	Açıklama
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.	Görüntüleme veya biyopsi ile tespit edilemeyen durumlar.
T0	Primer tümör kanıtı yok.	Hastada belirgin bir tümör saptanmamış.
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ.	Kanallarla sınırlı, invazyon yapmamış erken evre tümör.
Tis (Paget)	Paget hastalığı (invaziv tümör olmadan).	Meme başı tutulumu olan özel bir kanser türü.
T1	Tümör ≤ 20 mm	Küçük, erken evre tümörler.
T1mi	≤ 1 mm	Çok küçük mikrotümörler.
T1a	1-5 mm	Minimal yayılım gösteren küçük tümörler.
T1b	5-10 mm	Hafif daha büyük ancak erken evre.
T1c	10-20 mm	Biraz daha büyük ancak hala erken evre.
T2	20-50 mm	Orta büyüklükte tümörler.
T3	> 50 mm	Büyük tümörler ancak yayılım göstermemiş olabilir.
T4	Herhangi bir boyutta, göğüs duvarı veya cilde yayılmış tümör.	Gelişmiş hastalık göstergesi.
T4a	Göğüs duvarına invazyon.	Kas dokusuna yayılmış tümör.
T4b	Ciltte ülserasyon, ödem, peau d'orange (portakal kabuğu görünümü) veya uydu nodülleri.	İleri cilt tutulumu olan agresif tümörler.
T4c	T4a + T4b bulguları birlikte.	Göğüs duvarı ve cilt tutulumu birlikte.
T4d	İnflamatuvar meme kanseri.	Hızlı yayılan, agresif bir tümör tipi.

Lenf Nodu Tutulumu (N) – Kanserin Lenf Bezlerine Yayılımı

Klinik Lenf Nodu (cN) – Fizik muayene veya görüntüleme ile değerlendirilen lenf nodu durumu

Kategori	Tanım	Açıklama
cNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.	Değerlendirme için yeterli bilgi yok.
cN0	Görüntüleme veya muayenede lenf nodu tutulumu yok.	Kanserin lenf bezlerine yayılmadığı düşünülüyor.
cN1	Aksiller seviye I ve II’de hareketli lenf nodları.	Lenf düğümleri etkilenmiş ama hala hareketli.
cN1mi	Mikrometastazlar (0,2-2 mm).	Küçük metastatik yayılımlar.
cN2	Hareketsiz aksiller lenf nodları veya iç meme lenf nodlarına yayılım.	Daha ileri yayılım göstergesi.
cN2a	Yapışık aksiller lenf nodları.	4-9 lenf nodunda metastaz.
cN2b	İnternal mammarian lenf nodu metastazı (aksiller tutulum olmadan).	Lenf bezlerinde yayılım var ama aksiller nodlar temiz.
cN3	İnfraklaviküler veya supraklaviküler lenf nodu metastazı.	Daha uzak lenf nodlarına yayılım.
cN3a	İnfraklaviküler lenf nodu metastazı.	Omuz altı bölgesine yayılım.
cN3b	İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı.	Hem aksiller hem iç meme lenf düğümleri tutulmuş.
cN3c	Supraklaviküler lenf nodu metastazı.	Boyundaki lenf düğümlerine yayılmış kanser.

Patolojik Lenf Nodu (pN) – Biyopsi veya cerrahi sonrası değerlendirme

Kategori	Tanım	Açıklama
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.	Cerrahi örnekleme yapılmamış.
pN0	Lenf nodlarında metastaz yok.	Kanser lenf nodlarına yayılmamış.
pN0(i+)	0,2 mm’yi aşmayan tümör hücreleri var.	Mikroskopik tümör hücreleri saptanmış ama metastaz olarak kabul edilmez.
pN1	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz.	Erken yayılım göstergesi.
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz.	Orta düzeyde lenf nodu tutulumu.
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya supraklaviküler tutulum.	Yaygın lenf nodu metastazı.

Uzak Metastaz (M) – Kanserın Vücutta Yayılımı

Kategori	Tanım	Açıklama
M0	Uzak metastaz kanıtı yok.	Kanser vücudun başka bölgelerine yayılmamış.
cM0(i+)	Kan, kemik iliği veya uzak lenf nodlarında izole tümör hücreleri var ama metastaz belirtileri yok.	Henüz organ metastazı saptanmamış ancak mikroskopik hücreler bulunmuş.
M1	Uzak organ metastazı var.	Akciğer, kemik, karaciğer gibi uzak organlara yayılım saptanmış.

Tablo 3. Meme Kanseri TNM Anatomik Evreleme Tablosu

TNM Kategorisi	Evre	Açıklama
TisN0M0	0	Kanser, duktal karsinoma in situ (DKİS) veya lobüler karsinoma in situ (LKİS) aşamasında olup invazyon göstermemiştir.
T1N0M0	IA	Küçük bir tümör (≤ 2 cm), lenf nodu veya uzak metastaz yayılımı yok.
T0N1miM0 veya T1N1miM0	IB	Mikrometastaz içeren küçük bir tümör veya tümör saptanamayan ancak lenf nodlarında küçük metastazlar bulunan durum.
T0-1N1M0 veya T2N0M0	IIA	Tümör 5 cm'den küçük olup sınırlı lenf nodu tutulumu olabilir veya lenf nodları temiz ancak tümör 2-5 cm arasındadır.
T2N1M0 veya T3N0M0	IIB	Tümör ya 5 cm'den büyük ama lenf nodlarına yayılmamış ya da 2-5 cm arasında olup lenf nodu metastazı mevcut.
T0-2N2M0 veya T3N1-2M0	IIIA	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya 5 cm'den büyük tümörle birlikte az sayıda lenf nodu tutulumu mevcut.
T4N0-2M0	IIB	Kanser, göğüs duvarına veya cilde yayılmış ancak uzak metastaz yapmamış (örneğin inflamatuvar meme kanseri).
T1-4 N3M0	IIIC	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya supraklaviküler lenf nodu metastazı bulunur ancak uzak metastaz yoktur.
T1-4 N1-3 M1	IV	Kanser, lenf nodu yayılımından bağımsız olarak uzak organ metastazı yapmıştır.

Bu TNM evreleme sistemi, meme kanserinin yayılımını belirlemek için kullanılır ve tedavi planının oluşturulmasında kritik bir rol oynar. Erken evrede yakalanan kanserler (T1, N0, M0) genellikle daha iyi bir prognoza sahipken, T4, N3 veya M1 olan vakalar daha ileri evrede kabul edilir. Meme kanserinin moleküler alt tipleri Tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4. Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri

Alt Tip	ER / PR Durumu	HER-2 Durumu	Ki-67 Seviyesi	Özellikler	Prognoz
Luminal A	ER veya PR (+)	HER-2 (-)	Düşük	En sık izlenen ve en iyi prognozla seyreden alt tiptir. İleri yaşta daha yaygındır.	En iyi
Luminal B	ER veya PR (+)	HER-2 (+) veya HER-2 (-) ama Ki-67 yüksek	Yüksek	Luminal A'ya göre daha agresif olup, daha hızlı büyüme eğilimindedir.	Orta
HER-2 Pozitif	ER (-) / PR (-)	HER-2 (+)	Değişken	Trastuzumab gibi hedefe yönelik tedavilere yanıt verir, ancak luminal alt tiplerden daha kötü prognozludur.	Kötü
Triple Negatif	ER (-) / PR (-)	HER-2 (-)	Genellikle yüksek	Neoadjuvan tedaviye en iyi yanıt veren tiptir ancak en agresif ve en kötü prognoza sahiptir.	En kötü

Not: Ki-67 seviyesinin değerlendirilmesi konusunda **St. Gallen Uluslararası Meme Konferansı 2017**'de farklı görüşler sunulmuş olup (%14-19, %20-29, %30 gibi). Bu nedenle, her merkezin kendi belirlediği değerlere göre yorum yapması önerilmektedir.

2.7 Memenin İn Situ Karsinomları

Meme kanserlerinin büyük çoğunluğu epitel dokudan köken aldığı için karsinom olarak adlandırılır. Kanser hücrelerinin bazal membranı aşıp aşmamasına bağlı olarak in situ (yerinde) veya invaziv (yayılım izlenme) olmak üzere iki ana grupta incelenir.

Meme karsinomları, sadece anatomik yapıları açısından değil, aynı zamanda büyüme paternleri ve sitolojik özellikleri bakımından da farklılık gösterir. Patolojik alt tipler arasında en sık görülenler şunlardır:

- İnfiltratif duktal karsinom (En yaygın invaziv meme kanseri türü)
- İnvaziv lobüler karsinom
- Duktal veya lobüler in situ karsinom

Noninvaziv (yayılım göstermeyen) meme neoplazmaları, bazal membranı aşmamış olup iki grupta incelenir:

- Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)
- Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

2.7.1 Duktal Karsinoma İn Situ

Tarama mamografilerinin yaygınlaşmasıyla birlikte DKİS teihisi konmuş hasta sayısında belirgin bir artış gözlemlenmiştir (43). Günümüzde DKİS vakalarının yaklaşık %90'ı mamografi taramaları sayesinde tespit edilmektedir. Her ne kadar büyük ölçüde kadınlarda görülse de, erkek meme kanserlerinin yaklaşık %5'ini DKİS oluşturmaktadır.

DKİS, histolojik yapı ve biyolojik potansiyel açısından farklılıklar gösteren, duktus ve lobülleriyle sınırlı kalan ve stromaya invazyon göstermeden çoğalan malign epitelyal hücrelerin varlığıyla karakterize edilen bir hastalıktır (44). Morfolojik olarak oldukça heterojen bir yapıya sahiptir ve patologlar tarafından papiller, kribriform, solid ve komedo olmak üzere dört ana kategoriye ayrılarak değerlendirilir (45).

Genellikle bazal hücre tabakasını oluşturan normal miyoepitelyal hücrelerin varlığıyla birlikte, malign hücrelerin birikerek oluşturduğu boşluklar şeklinde gözlenir. Ancak bu dört morfolojik alt tip nadiren tek başına izlenir; çoğu zaman bir arada bulunur. Papiller ve kribriform tipler daha düşük dereceli olup invaziv kansere dönüşme süreci

daha yavaş ilerlerken, solid ve komedo tipler genellikle daha yüksek dereceli lezyonlar olarak bilinmektedir (46).

Saf DKİS tanısı konulan hastalarda metastaz gelişimi ve kansere bağlı ölüm oldukça nadirdir. DKİS'li kadınların yaklaşık %90'ında mamografi sırasında şüpheli mikrokalsifikasyonlar tespit edilir ve bu hastalık, kalsifikasyon ile başvuran bütün meme kanseri vakalarının %80'inden sorumludur (47-48).

DKİS'in zamanla aynı memede ve aynı kadranda invaziv kansere dönüşme eğiliminde olduğu bilinmektedir. Bu durum, DKİS için yalnızca bir risk faktörü olmamakla birlikte invaziv duktal karsinomun doğrudan anatomik bir öncüsü olduğunu da göstermektedir.

2.7.2 DKİS Tipleri ve Sınıflandırılması

1-Komodo Tip :

Komodo tipi duktal karsinoma in situ (DKİS), en agresif alt tiplerden biri olarak kabul edilir. Mikroskop altında, süt kanalları içinde yoğun hücre kalıntıları ve peynir kıvamında nekrotik birikintiler dikkat çeker. En belirgin özelliği, hızla çoğalan tümör hücrelerinin kanalın merkezinde nekroz (hücre ölümü) oluşturmalarıdır. Bu hücreler büyük, düzensiz çekirdek yapısına (nükleer pleomorfizm) sahiptir ve hızla bölünme eğilimindedir, bu da yüksek mitotik aktivite ile kendini gösterir. Komodo tipi DCIS, genellikle yüksek dereceli tümörlerle ilişkilidir ve mamografide belirgin, kaba kalsifikasyonlarla fark edilebilir. Ayrıca, invazyon geliştirme potansiyeli daha yüksektir ve tedavi sonrası aynı tarafta (ipsilateral) nüks riski daha fazladır (49-50).

2-Solid Tip:

Solid tip duktal karsinoma in situ (DKİS), duktusları tamamen dolduran, sıkı bir şekilde paketlenmiş tümör hücreleri ile karakterizedir. Duktus ve lobüllerin lümeni, birbirine güçlü şekilde tutunan (kohezif) hücre tabakaları ile kaplanmıştır. Bu alt tipte, belirgin bir nekroz, hücrel boşluklar (fenestrasyon) veya parmak benzeri çıkıntılar (papillasyon) görülmez. Solid DKİS, düşükten yükseğe değişen farklı derecelerde ortaya çıkabilse de genellikle orta dereceli bir seyir izler.

3-Kribriform Tip:

Kribriform tip duktal karsinoma in situ (DKİS), mikroskop altında "delikli peynir" görünümü ile ayırt edilir. Kanallar içinde, hücrelerin oluşturduğu çok sayıda küçük,

yuvarlak açıklıklar (lümenler) görülür ve bu yapılar pencerelemiş (fenestrasyonlu) bir görünüm sergiler. Daha düzenli bir büyüme paterni gösterir ve genellikle düşük veya orta derecelidir. Komedon tipine kıyasla daha yavaş ilerleme eğilimindedir. Nekroz genellikle sınırlıdır ve yalnızca küçük hücre kümeleri içinde izlenir.

4-Mikropapiller Tip:

Mikropapiller tip duktal karsinoma in situ (DKİS), papiller tipe benzer fakat daha küçük ve ince çıkıntılar (papillalar) oluşturan tümör hücreleri ile karakterizedir. Bu yapıların uç kısımları geniş, tabanları ise daha dardır. Hücreler, süt kanalları içinde belirgin bir şekilde hizalanmış dizilim gösterir. Genellikle düşük dereceli olmasına rağmen, lenf damarlarına yayılma potansiyeli nedeniyle biyolojik davranışı açısından klinik olarak önem taşır. Mitoz oranı düşüktür.

5-Papiller Tip:

Papiller tip duktal karsinoma in situ (DKİS), duktuslar içinde ince, parmak benzeri uzantılar (papiller yapılar) oluşturan tümör hücreleri ile karakterizedir. Bu yapılar, miyoepitelyal katmandan yoksun olan fibrovasküler çekirdekler içerir. Genellikle düşük derecelidir ve yavaş ilerleme eğilimindedir. Ancak, invaziv papiller karsinom ile karıştırılmaması gerekir, çünkü bu iki tip farklı klinik seyir gösterir.

Duktal karsinoma in situ (DKİS) lezyonları, genellikle birden fazla morfolojik varyant, büyüme paterni ve hücresel özellik içerebilir. Bu lezyonlar, nükleer derecelendirme ve nekrozun varlığına göre düşük, orta ve yüksek olarak üç ayrı grupta incelenir.

1. Düşük Dereceli DKİS (Low-grade DCIS)

- Nükleer Özellikler: Hücre çekirdekleri küçük ve düzenlidir, normal meme epitel hücrelerine benzer. Çekirdeklerde belirgin bir anormallik (pleomorfizm) yoktur.
- Nekroz: Genellikle nekroz görülmez veya çok minimal düzeydedir.
- Büyüme Paterni: Daha düzenli, iyi organize olmuş yapılar oluşturur (örneğin kribriform veya mikropapiller tip).
- Biyolojik Davranış: Daha yavaş büyür ve invaziv kansere dönüşme riski daha düşüktür. Tedavi sonrası nüks ihtimali daha azdır.

2. Orta Dereceli DKİS (Intermediate-grade DCIS)

- Nükleer Özellikler: Hücre çekirdekleri düşük dereceli DKİS'ten daha büyük ve hafif düzensizdir, ancak yüksek dereceli DKİS kadar belirgin bir anormallik göstermez.
- Nekroz: Nekroz odakları bulunabilir ancak genellikle sınırlıdır.
- Büyüme Paterni: Düşük dereceli DKİS'e kıyasla daha düzensiz bir büyüme paterni gösterebilir, ancak agresif değildir.
- Biyolojik Davranış: Klinik seyri değişkendir; bazı vakalar invaziv kansere dönüşebilirken, bazıları yavaş ilerleyebilir. Nüks riski düşük dereceliye göre daha yüksektir.

3. Yüksek Dereceli DKİS (High-grade DCIS)

- Nükleer Özellikler: Hücre çekirdekleri büyük, düzensiz ve belirgin bir şekilde pleomorfiktir (farklı boyut ve şekillerde olabilir). Çekirdek kromatini kaba yapılıdır ve nükleoller belirgindir.
- Nekroz: Sıklıkla merkezi nekroz mevcuttur, özellikle komedo tipi DKİS'te nekrotik hücre kalıntıları belirgindir.
- Büyüme Paterni: Düzensiz ve agresif bir büyüme paterni gösterir, genellikle solid veya komedo tipi olarak görülür.
- Biyolojik Davranış: En agresif formdur, invaziv kansere dönüşme ve tedavi sonrası aynı tarafta (ipsilateral) nüks etme riski en yüksektir. Tedavi sürecinde daha dikkatli bir yaklaşım gerektirir.

Bu sınıflandırma, DKİS'in klinik yönetiminde ve tedavi kararlarında önemli bir rol oynar. Genel olarak, nükleer grade ve nekroz varlığı arttıkça DKİS'in biyolojik davranışı daha agresif hale gelir ve invaziv kansere dönüşme riski artar.

2.7.3. DKİS İçin Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler, DKİS'in ilerleme riskini, nüks ihtimalini ve invazif kansere dönüşme potansiyelini belirleyen özelliklerdir. DKİS'in biyolojik davranışını anlamak için bu faktörler dikkatle değerlendirilir.

Nükleer Grade (Hücre Çekirdeğinin Morfolojisi ve Atipisi):

DKİS'in nükleer derecesi, kanser hücrelerinin çekirdek boyutu, şekli ve düzeni ile ilgilidir. Çekirdekte ne kadar düzensizlik ve büyüme varsa, tümör o kadar agresif kabul edilir.

- Düşük Dereceli DKİS:
 - Daha yavaş ilerler ve invazif kansere dönüşme riski düşüktür.
 - Genellikle hormon reseptörü pozitifdir (ER/PR +) ve tedaviye iyi cevap verir.
 - Kribriform veya mikropapiller büyüme paterni gösterme eğilimindedir.
- Orta Dereceli DKİS:
 - İnvaziv kansere dönüşme riski değişkendir.
 - Büyüme paterni düzensiz olabilir, solid veya papiller yapılar içerebilir.
- Yüksek Dereceli DKİS:
 - Yüksek proliferasyon (hızlı çoğalma) gösterir.
 - HER2 pozitif olma oranı yüksektir, bu durum büyük oranda agresif ve biyolojik bir davranış anlamına gelir.
 - Komodo tipi DKİS ile sık ilişkilidir ve invazif kansere dönüşme riski en yüksektir.
 - Tedavi sonrası nüks riski yüksektir.

Nekroz Varlığı:

Nekroz, tümör hücrelerinin beslenme yetersizliği nedeniyle ölmesi sonucu ortaya çıkar. Özellikle merkezi nekroz, hastalığın daha agresif olduğunu gösterir.

- Nekroz içermeyen DKİS: Daha yavaş seyirlidir ve invazyon riski düşüktür.
- Odaksal (küçük bölgelerde) nekroz içeren DKİS: Orta risk grubundadır.
- Geniş merkezi nekroz içeren DKİS (Komodo Tipi):
- Yüksek nüks riski ve invazif kansere dönüşme olasılığı vardır.

- Tümör hücreleri hızla çoğaldığı için, hücre ölümü sonucu nekrotik alanlar ortaya çıkar.
- Mamografide kaba kalsifikasyonlar olarak görülebilir.

Tümör Boyutu ve Yayılımı :

- Mikroskobik (küçük) DKİS: Daha iyi prognoza sahiptir.
- Geniş DKİS (>5 cm veya çok odaklı lezyonlar):
- Yüksek riskli kabul edilir.
- Cerrahi sınırları temizlemek zor olabilir, bu da tedavi sonrası nüks riskini artırır.
- Radyoterapi gereksinimi artar.

Cerrahi Sınır Durumu :

- Negatif cerrahi sınır (temiz sınır, >2 mm sağlıklı doku payı):
- Nüks riski düşüktür.
- Lumpektomi sonrası radyoterapi gerekmez.
- Pozitif cerrahi sınır (kanser hücreleri sınırda görülüyor veya 2 mm'den az sağlıklı doku payı var):
- Tedavi sonrası nüks riski artar.
- Ek cerrahi müdahale veya radyoterapi gerekebilir.

Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler:

- Tümör dokusuna nüfuz eden lenfositlerin, hastalığın daha kötü bir seyir izlemesiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (51-52).

Van Nuys Prognostik İndeksi:

Van Nuys Prognostik İndeksi (VNPI), *DKİS* tanısı almış hastalarda tedavi stratejisini belirlemek ve lokal nüks riskini öngörmek amacıyla geliştirilmiş çok parametrelili bir skorlama sistemidir (Tablo 5). İlk olarak University of Southern California Van Nuys Breast Center tarafından tanımlanmıştır. VNPI, cerrahi sınırlar ve biyolojik tümör özelliklerini temel alarak, hastaya uygun tedavi seçeneklerini (ör. lokal eksizyon, radyoterapi, mastektomi) yönlendirmeye yardımcı olur.

VNPI, DCIS hastalarında tedavi kararlarını bireyselleştirmek, gereksiz agresif

tedavilerden kaçınmak ve nüks riskini azaltmak amacıyla kullanılan prognostik bir rehberdir. Ancak, zamanla moleküler alt tiplerin önemi arttığı için VNPI günümüzde diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilerek klinik kararlar verilmektedir.

Tablo 5. Van Nuys Prognostik İndeksi ve Tedaviye Yönelik Öneriler

Feature	Score 1	Score 2	Score 3
Size (mm)	≤15	16–40	>40
Margins (mm)	≥10	1–9	<1
Grade and necrosis	Low or intermediate without necrosis	Low or intermediate with necrosis	High grade with/without necrosis
Age (years)	>60	40–60	<40
	Low score (4–6)	Intermediate (7–9)	High (10–12)
% patients	32.6%	56.7%	10.8%
Treatment recommendation	Wide-local excision (WLE)	WLE + radiotherapy (RT)	Mastectomy
10 year recurrence-free survival ^a	97%	73%	34%
10 year breast cancer-specific survival	100%	98%	98%

^aAfter WLE ± RT, mastectomy excluded (40).

2.7.4. DKİS İçin Prediktif Faktörler

Prediktif faktörler, hastalığın belirli tedavilere nasıl cevap vereceğini tahmin eden biyolojik ve moleküler belirteçlerdir.

Hormon Reseptör Durumu (ER/PR Pozitifliği) :

- ER/PR Pozitif DKİS:
 - Hormonal tedaviye (tamoksifen, aromataz inhibitörleri) iyi yanıt verir.
 - Genellikle düşük veya orta dereceli DCIS’lerde görülür.
 - Daha iyi prognoz gösterir.
- ER/PR Negatif DKİS:
 - Hormonal tedaviye yanıt vermez.
 - Daha agresif seyirli olabilir.
 - HER2 pozitif olma ihtimali yüksektir.

HER2 Durumu :

- HER2 Pozitif DKİS:

- Daha agresif seyir gösterir.
- Yüksek nükleer grade ve komedo tipi ile ilişkilidir.
- Trastuzumab (Herceptin) gibi hedeflenmiş tedavi ajanları yarar sağlayabilir.
- HER2 Negatif DKİS:
 - Daha iyi prognoza sahiptir.
 - Genellikle ER/PR pozitif olur ve hormonal tedaviye yanıt verir.

Ki-67 Proliferasyon İndeksi :

- Düşük Ki-67 ekspresyonu (<10%): Daha yavaş büyüyen tümörleri gösterir, iyi prognozladur.
- Yüksek Ki-67 ekspresyonu (>20%): Hızlı çoğalan, agresif tümörleri gösterir, invaziv kansere dönüşme riski daha fazladır.

Radyoterapiye Duyarlılık :

- Yüksek riskli DKİS (yüksek grade, pozitif cerrahi sınır, geniş nekroz varlığı) radyoterapiye daha iyi yanıt verir.
- Düşük riskli DKİS bazı vakalarda sadece cerrahi ile takip edilebilir.

DKİS'in klinik yönetimi, hem prognostik hem de prediktif faktörlerin dikkatle değerlendirilmesine dayanır.

- Düşük riskli DKİS için daha az agresif tedavi yeterli olabilir.
- Yüksek riskli DKİS daha agresif tedavi (radyoterapi, hormon tedavisi) gerektirebilir.
- Moleküler belirteçler (ER, PR, HER2, Ki-67) tedaviye yön vermede kritik rol oynar.

2.7.5. Tedavi

Cerrahi:

Cerrahi eksizyon gerektirmeyen belirli Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS) vakalarını belirlemek için araştırmalar sürerken, cerrahi olmayan yaklaşımların güvenliği konusunda kesinleşmiş bilimsel kanıtlar bulunmamaktadır. Güncel tedavi kılavuzları, tüm DKİS vakalarında cerrahi eksizyonun uygulanmasını önermektedir (53).

Uygun tedavi yöntemi; tümörün boyutu, lokal nüks riski ve hastanın tedavinin faydaları ile olası risklerine yönelik bireysel tercihlerine bağlı olarak belirlenir. DKİS

tedavisinde temel lokal yaklaşımlar mastektomi veya meme koruyucu cerrahi içerir. Meme koruyucu cerrahi, lumpektomi (geniş eksizyon ya da parsiyel/segmental mastektomi olarak da isimlendirilir) ile birlikte çoğu zaman adjuvan radyoterapiyi kapsar. Düşük risk grubundaki bazı hastalarda radyoterapi gereklilik arz etmeyebilir.

Mastektomi, oldukça düşük lokal nüks oranlarıyla başarılı uzun vadeli sağkalım sağlar ve tümörün boyutu, histolojik görünümü veya derecesinden bağımsız olarak yaklaşık %98 oranında küratif bir tedavi sunar. (54-55). Ancak, mastektomi sonrası nüksler, yetersiz cerrahi sınır, memenin tam olarak çıkarılamaması veya invaziv karsinomun gözden kaçırılması gibi nedenlerle ortaya çıkabilir.

Meme koruyucu cerrahi (MKC), hastaların memelerini koruma isteği, ameliyatta geçen sürenin kısa olması ve toparlanmanın mastektomiye kıyasla daha kısa sürede olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Ayrıca, MKC'nin mastektomiye göre daha az morbiditeye yol açtığı bilinmektedir. Ancak, bu yöntemin lokal nüks riskinin mastektomiye kıyasla daha yüksek oranlarda olduğu göz önünde tutulmalıdır.

MKC, bazı özel durumlarda uygun bir seçenek olmayabilir. Özellikle, birden fazla kadranda tümör odaklarının bulunması, tümör boyutunun memeye kıyasla büyük olması, kas ya da fasyaya yakın olup negatif cerrahi sınır elde etmenin güç olduğu vakalar, göğüs bölgesine daha önce radyoterapi geçmişi olan hastalar ve gebelik gibi faktörler, MKC'nin önerilmediği durumlar arasında yer almaktadır.

Tam eksizyonda cerrahi sınırın negatif olduğu, radyolojik değerlendirmeyle doğrulanmalıdır. Eksizyonun yeterliliği konusunda şüphe oluştuğunda, eksizyon sonrası mamografi uygulanabilir. Biyopsi sırasında yerleştirilen klipsler, cerrahi sınır değerlendirmesinde yardımcı olabilir ve gizli (okkült) DKİS tespit edilmesi durumunda ek cerrahi girişimin planlanmasını sağlayabilir. Her ne kadar standart klinik uygulamalarda 2 mm'den büyük cerrahi sınır bırakılmasının avantajlarına dair kesin bir kanıt olmasa da, cerrahi sınırın 2 mm'den yakın izlendiği vakalarda, minimal veya fokal DKİS tutulumu olan vakalarda reeksizyon ihtiyacı, hastanın nüks ihtimali göz önünde tutularak hasta bazında değerlendirilmelidir.

Aksilla diseksiyonu, lokorejyonel kontrolü sağlamada etkili olsa da, ciddi morbiditeye yol açabileceğinden, nodal değerlendirmeyi minimize etmeye yönelik çalışmalar başarılı sonuçlar vermektedir (56-57). Sentinel lenf nodu biyopsisi

(SLNB), minimum bir sentinel lenf nodunun belirlenip çıkarılmasını içerir ve kol lenfödemi, omuz hareket kısıtlılığı, uyuşma veya aksiller ağrı sendromu gibi komplikasyon risklerini büyük ölçüde azaltır (58). SLNB'nin uzun vadede bölgesel nüks oranlarının düşük olmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (59).

Endokrin Tedavi:

Duktal karsinoma in situ (DKİS) vakalarının yaklaşık %80'inde östrojen reseptörleri (ER) pozitifdir ve özellikle komedo tipi olmayan DKİS lezyonlarında daha sık izlenmektedir. Bu nedenle, hastaların hormon reseptör durumuna göre değerlendirilmesi ve kanser gelişme ihtimalini düşürmek amacıyla uygun endokrin tedavinin planlanması önemlidir.

Güncel NCCN (National Comprehensive Cancer Network) tedavi kılavuzlarına göre, lumpektomi uygulanmış ve östrojen reseptörü pozitif saptanmış hastalarda, kanserin tekrarlama riskini azaltmak amacıyla premenopozal kadınlara 5 yıl boyunca tamoksifen önerilmektedir. Postmenopozal hastalar için ise tamoksifen veya anastrozol tercih edilebilir. Bu tedavi, aynı memede kanserin nüks etme olasılığını düşürmektedir.

Öte yandan, östrojen reseptörü negatif DKİS vakalarında hormon tedavisinin etkinliği henüz netlik kazanmamıştır. Standart 20 mg tamoksifen dozunu tolere edemeyen hastalar için, düşük doz tamoksifen (günde 5 mg, 3 yıl boyunca) alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Bilateral mastektomi uygulanmış hastalarda ise genelde endokrin tedaviye ihtiyaç duyulmamaktadır. DKİS hastalarının takip süreci, ilk beş yıl içerisinde her 6 ila 12 ayda bir öykü alınması ve fizik muayene yapılmasını içerecek şekilde planlanmalıdır. Daha sonrasında yıllık muayene ve mamografi ile izlem devam etmelidir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası radyoterapi uygulanmış hastalarda, ilk kontrol mamografisi tedavinin tamamlanmasının ardından 6 ila 12 ay sonrasında planlanmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Ocak 2009 - Aralık 2024 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde duktal karsinoma in situ (DKİS) tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Yapılan tarama sonucunda 174 hasta tespit edilmiş, ancak kliniğimizde cerrahi tedavi uygulanmış 125 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. DKİS ile birlikte invaziv duktal karsinom saptanan, daha önce invaziv karsinom tanısı ve tedavisi almış, dış merkezde opere edilmiş ve patoloji raporları ile hasta dosyalarında eksik veriler bulunan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların verileri, retrospektif olarak anamnez kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları, hastane bilgi yönetim sistemi MİA-MED ve E-nabız bilgi sistemi üzerinden elde edilmiştir. Kayıt altına alınan veriler şunları içermektedir:

- Tanı konulan yaş ve tarih
- Uygulanan cerrahi yöntem (mastektomi veya meme koruyucu cerrahi)
- Tümör boyutu ve cerrahi sınır durumu
- Nükleer derece ve komedo nekroz varlığı
- İnvaziv odağın çapı
- Ameliyat sonrası adjuvan tedavi öyküsü
- Östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) durumu
- Ki-67 proliferasyon indeksi
- HER-2 ekspresyonu
- Cerrahi sonrası ipsilateral ve kontralateral nüks gelişimi, uzak metastaz varlığı ve nüks gelişimine kadar geçen süre
- Sentinel lenf nodu örneklemesi yapıp yapılmadığı ve metastaz durumu
- Ameliyat spesmeni patoloji sonucunda invaziv odak izlenip izlenmediği

Tümör derecesi, Modifiye Bloom Richardson sınıflandırmasına göre belirlenmiş olup, tübül ve gland oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısına göre düşük, orta ve yüksek derece olarak gruplandırılmıştır. Primer cerrahiden sonra ipsilateral ve

kontralateral nüks ile uzak metastaz gelişene kadar geçen süre, ay cinsinden hesaplanmıştır.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede, ER ve PR pozitifliği için %1 ve üzeri değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. HER-2 ekspresyonu açısından 0, +1 negatif, +2 ve +3 ise pozitif olarak değerlendirilmiştir. Ki-67 proliferasyon indeksi %20'nin altında olanlar düşük, %20 ve üzeri olanlar yüksek olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12/05/2025 tarihli, B.30.2.ODM.0.20.08/88 karar numaralı onayı ile yürütülmüştür.

Çalışmada veri analizi için IBM SPSS 26.0 paket programı kullanılmıştır. Katılımcıların sosyodemografik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekans (N ve %) tabloları şeklinde verilmiştir. Sürekli değişkenler ise Medyan Değer (minimum-maksimum değer) şeklinde verilmiştir.

Çalışmanın verileri normallik varsayımları açısından incelendiğinde, Kolmogorov-Smirnov değerleri $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya kapsamındaki hastalar ile hastaların kategorik verileri arasında anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek üzere nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis-H testi uygulanmıştır. Çoklu gruplar arasında anlamlı fark çıkması durumunda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Kategorik değişkenler arası ilişkilerin anlamlı olup olmadığını belirlemek için Pearson Chi-Square Testi kullanılmıştır. Tablolarda beklenen hücre değerlerinin %20'sinden fazlasının 5'ten küçük olması halinde Fisher'in düzeltme testi uygulanmıştır.

İnvazyon gelişimine etki eden bağımsız değişkenlerin katsayılarını ve anlamlılıklarını değerlendirmek için lojistik regresyon analizi yapılmış ve elde edilen odds ratio (OR) değerleri ve %95 güven aralıkları, invazyon gelişimi üzerindeki etkileri göstermek için yorumlanmıştır.

Nüks görülen hastaların 10 yıllık sağ kalım oran tahminleri için Van Nuys Prognostik İndeksi ile skorlama yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2009- Aralık 2024 tarihleri arasında tanı alıp, tarafımızca opere edilen ve çalışma kriterleri sağlayan hasta grubu dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması $54,0 \pm 11,8$ bulunmuştur. Medyan yaş değeri 52,0, minimum yaş değeri 31,0 ve maksimum yaş değeri 94,0 olarak bulunmuştur.

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 6’te yer almaktadır.

Hastaların %8,8’i(n=11) 40 yaş altında, %32,0’ı(n=40) 40-49 yaş arasında ve %59,2’si(n=74) 50 yaş ve üzerindedir.

Tablo 6. Hastaların Yaş Gruplarının Dağılımının Gösterilmesi

	Alt Gruplar	n veya Xort	% veya Min-Max
Yaş		52,0	31,0-94,0
	40 Yaş Altı	11	8,8
	40-49 Yaş	40	32,0
	50 Yaş ve Üzeri	74	59,2

Xort: Medyan Değer, n: kişi sayısı

Tümörle ilişkili faktörlerin dağılımı Tablo 7’de detaylı şekilde yer almaktadır.

Lezyon için duktal karsinoma in situ (DKİS) boyutu hastaların %26,4’ünde(n=33) 20 mm altında ve %73,6’sında(n=92) 20 mm ve üzerindedir.

Hastaların %24,8’inde(n=31) komedo-nekroz saptanmamış, %75,2’sinde(n=94) saptanmıştır.

Tümörlerin %3,2’sinde(n=4) nükleer derecesi 1, %44,8’inde(n=56) nükleer derecesi 2 ve %52,0’ında(n=65) nükleer derecesi 3 saptanmıştır.

Östrojen reseptörü (ER) %27,2’sinde(n=34) negatif, %72,8’inde(n=91) pozitif bulunmuştur.

Progesteron reseptörü (PR) %39,2’sinde(n=49) negatif, %60,8’inde(n=76) pozitif bulunmuştur.

Hastaların %20,0’ında(n=25) HER2 negatif, %34,4’ünde(n=43) pozitif bulunmuştur. HER2 hastaların %45,6’sında(n=57) bakılmamıştır.

Hastaların %16,0'ında(n=20) Ki-67 indeksi negatif, %16,8'inde(n=21) pozitif bulunmuştur. Ki-67 indeksi hastaların %67,2'sinde(n=84) bakılmamıştır.

Hastaların %10,4'ünde(n=13) Paget saptanmış ve %89,6'sında(n=112) Paget saptanmamıştır.

Tablo 7. Tümörle İlişkili Faktörlerin Dağılımının Gösterilmesi

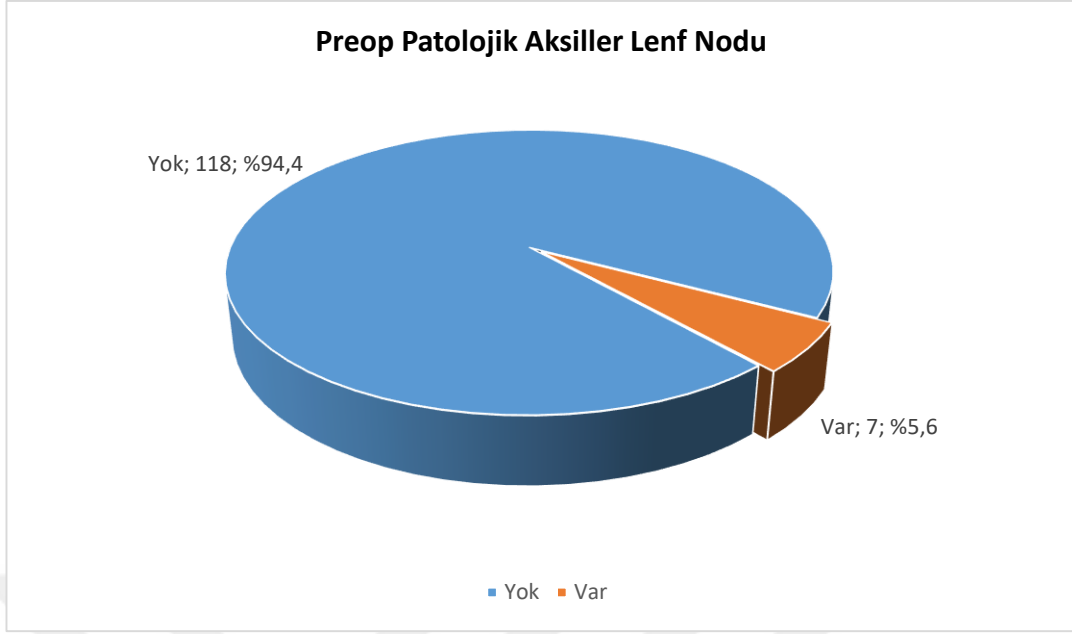
	Alt Gruplar	n	%
Lezyon İçi DCIS Boyutu	20 mm Altı	33	26,4
	20 mm ve Üzeri	92	73,6
Komedo-Nekroz Varlığı	Yok	31	24,8
	Var	94	75,2
Nükleer Derecesi	Derece 1	4	3,2
	Derece 2	56	44,8
	Derece 3	65	52,0
Hormon Reseptör Durumu	ER -	34	27,2
	ER +	91	72,8
	PR -	49	39,2
	PR +	76	60,8
HER2 Durumu	Bakılmayan	57	45,6
	Negatif	25	20,0
	Pozitif	43	34,4
Ki-67 İndeksi	Bakılmayan	84	67,2
	Negatif	20	16,0
	Pozitif	21	16,8
Paget Varlığı	Yok	112	89,6
	Var	13	10,4

n: kişi sayısı

ER: Östrojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

Hastaların %5,6'sında(n=7) preop patolojik aksiller lenf nodu saptanmış olup, %94,4'ünde(n=118) saptanmamıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Preop Aksiller Patolojik Lenf Nodu Tutulumu Dağılımının Gösterilmesi

Tümör cerrahisine ilişkin değişkenlerin dağılımı Tablo 8’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Hastaların %48,8’inde(n=61) cerrahi sınır 2 mm altında, %51,2’sinde(n=64) cerrahi sınır 2 mm ve üzerindedir.

Hastaların %4,0’ında(n=5) sentinel lenf nodu frozen çalışmasında metastaz saptanmış, %64,0’ında(n=80) metastaz saptanmamıştır. Hastaların %32,0’ında(n=40) frozen çalışılmamıştır.

Hastaların %53,6’sına(n=67) segmental mastektomi, %46,4’üne(n=58) mastektomi yapılmıştır.

Tablo 8. Tümör Cerrahisi İle İlişkili Faktörlerin Dağılımının Gösterilmesi

	Alt Gruplar	n	%
Cerrahi Sınır Durumu	2 mm Altı	61	48,8
	2 mm ve Üstü	64	51,2
Sentinel Lenf Nodu Frozen Metastaz Varlığı	Frozen Çalışılmamış	40	32,0
	Yok	80	64,0
	Var	5	4,0
Mastektomi Durumu	Mastektomi	58	46,4
	Segmental Mastektomi	67	53,6

n: kişi sayısı

İnvaziv odak ve cerrahi sınır durumunun dağılımı Tablo 9’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Hastaların %29,6'sında(n=37) invaziv odak saptanmış ve %70,4'ünde(n=88) invaziv odak saptanmamıştır.

Hastaların %48,8'inde(n=61) cerrahi sınır 2 mm altında ve %51,2'sinde(n=64) cerrahi sınır 2 mm ve üstünde izlenmektedir.

Tablo 9. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda Cerrahi Sınır Durumu

	Alt Gruplar	n	%
İnvaziv odak Varlığı	Yok	88	70,4
	Var	37	29,6
Cerrahi Sınır Durumu	2 mm Altı	61	48,8
	2 mm ve Üstü	64	51,2

n: kişi sayısı

İnvaziv odak varlığının cerrahi sınır durumuna göre dağılımı Tablo 10'da ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Cerrahi sınırı 2 mm ve üzerinde olan hastaların %31,3'ünde(n=20) invaziv odak saptanırken, cerrahi sınırı 2 mm altında olanların %29,9'unda(n=17) invaziv odak saptanmıştır.

İnvaziv odak varlığının cerrahi sınır durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,679).

Tablo 10. Pure DKİS ve İnvaziv Odak Varlığında Cerrahi Sınır Dağılımları

	İnvaziv Odak Varlığı		
	Yok (Pure DKİS)	Var	
	n(%)	n(%)	p
Cerrahi Sınır			
2 mm Altı	44(72,1)	17(27,9)	0,679
2 mm ve Üzeri	44(68,8)	20(31,3)	

Pearson Ki-Kare Testi, p<0,05

Hastaların %4,8'inde(n=6) uzak metastaz saptanmış ve %95,2'sinde(n=119) uzak metastaz saptanmamıştır (Tablo 11).

Hastaların verileri kullanılarak TNM sınıflandırılması yapılmış ve evreleri hesaplanmıştır (Tablo 11).

Hastaların %69,6'sı(n=87) Evre 0, %20,8'i(n=26) Evre 1, %1,6'sı(n=2) Evre 2A, %3,2'sinde(n=4) Evre 2B ve %4,8'i(n=6) Evre 4 olarak hesaplanmıştır.

Bu bilgiler doğrultusunda hastaların %92,0'ında(n=115) erken evre meme kanseri,

%3,2'sinde(n=4) lokal-ileri evre meme kanseri ve %4,8'inde(n=6) metastatik evre meme kanseri olduğu belirlenmiştir.

Tablo 11. Uzak Metastaz Durumu ve Evreleme

	n	%
Uzak Metastaz	Yok	119
	Var	6
Evre 0	87	69,6
Evre 1	26	20,8
Evre 2A	2	1,6
Evre 2B	4	3,2
Evre 4	6	4,8
Erken Evre	115	92,0
Lokal -İleri Evre	4	3,2
Metastatik Evre	6	4,8

n: kişi sayısı

Hastalara uygulanan adjuvan tedavilerin dağılımı Tablo 12'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Hastaların %20,0'ına(n=25) kemoterapi (KT) uygulanmış, %52,8'ine(n=66) KT uygulanmamıştır. Hastaların %27,2'sinin(n=34) KT ile ilgili verilerine ulaşılammıştır.

Hastaların %44,8'ine(n=56) radyoterapi (RT) uygulanmış, %27,2'sine(n=34) RT uygulanmamıştır. Hastaların %28,0'ının(n=35) RT ile ilgili verilerine ulaşılammıştır.

Hastaların %53,6'sına(n=67) hormonoterapi (HRT) uygulanmış, %20,0'ına(n=25) HRT uygulanmamıştır. Hastaların %26,4'ünün(n=33) HRT ile ilgili verilerine ulaşılammıştır.

Tablo 12. Uygulanan Adjuvan Tedavilerin Dağılımı

	Alt Gruplar	n	%
Kemoterapi (KT)	Verilere Ulaşılamadı	34	27,2
	Hayır	66	52,8
	Evet	25	20,0
Radyoterapi (RT)	Verilere Ulaşılamadı	35	28,0
	Hayır	34	27,2
	Evet	56	44,8
Hormonoterapi (HRT)	Verilere Ulaşılamadı	33	26,4
	Hayır	25	20,0
	Evet	67	53,6

n: kişi sayısı

Hastalara nüks durumunun ve süresinin dağılımı Tablo 13'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Hastaların %88,0'ında(n=110) nüks saptanmamıştır. Hastaların %9,6'sında(n=12) ipsilateral ve %2,4'ünde(n=3) kontralateral nüks saptanmıştır.

Nükse kadar geçen süre ortalaması $37,9 \pm 20,5$ ay olarak bulunmuştur. Medyan nüks süresi 27,0 ay, minimum nüks süresi 17,0 ay ve maksimum nüks süresi 89,0 ay olarak bulunmuştur.

Hastaların %26,7'sinde(n=4) nüks 24 aydan kısa sürede, %73,3'ünde(n=11) 24 ay ve üzeri sürede gerçekleşmiştir.

Tablo 13. Nüks Durumunun Varlığı ve Dağılımı

	Alt Gruplar	n veya Xort	% veya Min-Max
Nüks Varlığı	Nüks Yok	110	88,0
	İpsilateral Nüks	12	9,6
	Kontralateral Nüks	3	2,4
Nükse Kadar Geçen Süre		27,0	17,0-89,0
	24 Ay Altı	4	26,7
	24 Ay ve Üzeri	11	73,3

Xort: Medyan Değer, n: kişi sayısı

Nükse kadar geçen sürenin nüks tarafı ve invazyon varlığına göre dağılımı Tablo 14'de detaylı şekilde yer almaktadır.

İpsilateral nüks gelişen hastalarda ortalama nüks süresi $38,6 \pm 22,3$ ay, medyan nüks süresi 26,5 ay bulunmuştur. Kontralateral nüks gelişen hastalarda ortalama nüks süresi $35,3 \pm 14,3$ ay, medyan nüks süresi 32,0 ay bulunmuştur. Nükse kadar geçen süreler arasında nüks gelişen taraf açısından analiz sonuçlarına göre anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır ($p=0,945$).

İnvazyon saptanan hastalarda ortalama nüks süresi $29,6 \pm 9,3$ ay, medyan nüks süresi 27,0 ay bulunmuştur. İnvazyon saptanmayan hastalarda ortalama nüks süresi $42,1 \pm 23,6$ ay, medyan nüks süresi 35,0 ay bulunmuştur. Nükse kadar geçen süreler arasında invazyon varlığı açısından analiz sonuçlarına göre anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır ($p=0,679$).

Tablo 14. Nükse Kadar Geçen Süre, Nüks Tarafı ve İnvazyona göre Dağılım

	Alt Gruplar	Ort $\pm$ SS	Xort(Min-Max)	p
Nükse Kadar Geçen Süre (ay)	İpsilateral Nüks	$38,6 \pm 22,3$	26,5(17,0-89,0)	0,945
	Kontralateral Nüks	$35,3 \pm 14,3$	32,0(23,0-51,0)	
	İnvazyon Yok (Pure DCIS)	$42,1 \pm 23,6$	35,0(17,0-89,0)	0,679
	İnvazyon Var	$29,6 \pm 9,3$	27,0(18,0-44,0)	

Mann-Whitney U Test, $p<0,05$

SS:Standart Sapma, Xort: Medyan Değer

İnvaziv odak varlığının, nüks gelişme durumuna göre dağılımı Tablo 15'te gösterilmiştir.

İpsilateral nüks gelişen hastaların %33,3'ünde(n=4), kontralateral nüks gelişen hastaların %33,3'ünde(n=1) ve nüks gelişmeyen hastaların %29,1'inde(n=32) mikroskopik invazyon saptanmıştır.

İnvaziv odak varlığının, nüks gelişme durumuna göre dağılımında analiz sonuçlarına göre anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır. (p=0,945).

Tablo 15. Pure DKİS ve İnvaziv Odak Varlığında Nüks Dağılımları

	İnvaziv Odak Varlığı		
	Yok (Pure DKİS)	Var	p
	n(%)	n(%)	
Nüks Varlığı			
Yok	78(70,9)	32(29,1)	0,945*
İpsilateral	8(66,7)	4(33,3)	
Kontralateral	2(66,7)	1(33,3)	

Pearson Ki-Kare Testi, p<0,05

Çoklu grupların anlamlılık testleri için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

* Hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'en küçük olduğu için Fisher's Exact Test uygulanmıştır

Cerrahi sınır durumunun, nüks gelişme durumuna göre dağılımı Tablo 16'te gösterilmiştir.

İpsilateral nüks gelişen hastaların %33,3'ünde (n=4), kontralateral nüks gelişen hastaların %66,7'sinde (n=2) ve nüks gelişmeyen hastaların %52,7'sinde (n=58) cerrahi sınırın 2 mm ve üzerinde olduğu saptanmıştır.

Cerrahi sınır durumunun, nüks gelişme durumuna göre dağılımında analiz sonuçlarına göre anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır (p=0,382).

Tablo 16. Cerrahi Sınırın Nüks Durumuna Göre Dağılımları

	Cerrahi Sınır		
	2 mm Altı	2 mm ve Üzeri	p
	n(%)	n(%)	
Nüks Varlığı			
Yok	52(47,3)	58(52,7)	0,382*
İpsilateral	8(66,7)	4(33,3)	
Kontralateral	1(33,3)	2(66,7)	

Pearson Ki-Kare Testi, p<0,05

Çoklu grupların anlamlılık testleri için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

* Hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'en küçük olduğu için Fisher's Exact Test uygulanmıştır

İnvaziv odak varlığının nüks süresi ve yönüne göre dağılımı Tablo 17’da gösterilmiştir.

İnvaziv odak bulunmayan ve ipsilateral nüks gelişen hastaların %12,5’inde (n=1) 17 ay sonra, %12,5’inde (n=1) 23 ay sonra, %12,5’inde (n=1) 24 ay sonra, %12,5’inde (n=1) 44 ay sonra, %25,0’ında (n=2) 62 ay sonra ve %12,5’inde (n=1) 89 ay sonra nüks meydana gelmiştir. İnvaziv odak bulunan ve ipsilateral nüks gelişen hastaların %25,0’ında(n=1) 19 ay sonra, %25,0’ında (n=1) 26 ay sonra, %25,0’ında (n=1) 27 ay sonra, %25,0’ında(n=1) 44 ay sonra nüks meydana gelmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı izlenmemiştir (p=0,484).

İnvaziv odak bulunmayan ve kontralateral nüks gelişen hastaların %50,0’ında (n=1) 23 ay sonra, %50,0’ında (n=1) 51 ay sonra nüks meydana gelmiştir. İnvaziv odak bulunan ve kontralateral nüks gelişen hastaların %100,0’ında (n=1) 32 ay sonra nüks meydana gelmiştir. Gruplar arasında analiz sonuçlarına göre anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır. (p=0,223).

Tablo 17. Pure DKİS ve İnvaziv Odak Varlığında Nüks Süresi ve Yön Dağılımları

		İnvaziv Odak Varlığı		
		Yok (Pure DKİS)	Var	
		n(%)	n(%)	p
Nüks Tarafı	Nüks Süresi			
İpsilateral Nüks	17 Ay	1(12,5)	0(0,0)	0,484*
	19 Ay	0(0,0)	1(25,0)	
	23 Ay	1(12,5)	0(0,0)	
	24 Ay	1(12,5)	0(0,0)	
	26 Ay	1(12,5)	1(25,0)	
	27 Ay	0(0,0)	1(25,0)	
	44 Ay	1(12,5)	1(25,0)	
	62 Ay	2(25,0)	0(0,0)	
	89 Ay	1(12,5)	0(0,0)	
Kontralateral Nüks	23 Ay	1(50,0)	0(0,0)	0,223*
	32 Ay	0(0,0)	1(100,0)	
	51 Ay	1(50,0)	0(0,0)	

Pearson Ki-Kare Testi, p<0,05

Çoklu grupların anlamlılık testleri için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

* Hücrelerin %20’sinden fazlasında beklenen değer 5’den küçük olduğu için Fisher’s Exact Test uygulanmıştır

Çalışma Kapsamındaki Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı Tablo 18’de detaylı olarak gösterilmiştir.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların yaş gruplarına göre dağılımında istatistiksel istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (KW=2,4, p=0,306).

Tablo 18. Yaş Gruplarına Göre Dağılım

	Yaş Grubu	n	Sıralama Ortalaması	KW	P
Çalışma Kapsamındaki Hastalar	40 Yaş Altı	11	51,1	2,4	0,306
	40-49 Yaş	40	65,4		
	50 Yaş ve Üzeri	74	63,5		

KW= Kruskal Wallis H test, p<0.05

Çoklu grupların anlamlılık testleri için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların komedo-nekroz varlığına göre dağılımı Tablo 19’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların komedo-nekroz varlığına göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir. (z=-1,3, p=0,188).

Tablo 19. Komedo-Nekroz Varlığına Göre Dağılım

	Komedo-Nekroz	n	Sıralama Ortalaması	z	P
Çalışma Kapsamındaki Hastalar	Yok	31	57,3	-1,3	0,188
	Var	94	64,9		

Mann-Whitney U Test, p<0.05

Çalışma Kapsamındaki Hastaların ER durumuna göre dağılımı Tablo 20’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların ER durumuna göre dağılımı istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (z=-0,5, p=0,642).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların PR durumuna göre dağılımı Tablo 20’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların PR durumuna göre dağılımı istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (z=-1,2, p=0,224).

Tablo 20. Östrojen ve Progesteron Reseptörü Durumuna Göre Dağılım

		n	Sıralama Ortalaması	z	P
Çalışma Kapsamındaki Hastalar	ER Negatif	34	61,1	-0,5	0,642
	ER Pozitif	91	63,7		
	PR Negatif	49	66,7	-1,2	0,224
	PR Pozitif	76	60,6		

Mann-Whitney U Test, $p < 0.05$

Çalışma Kapsamındaki Hastaların HER2 durumuna göre dağılımı Tablo 21’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların HER2 durumuna göre dağılımı istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($z = -1,1$, $p = 0,260$).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların Ki-67 indeksi durumuna göre dağılımı Tablo 21’de detaylı şekilde yer almaktadır.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların Ki-67 indeksi durumuna göre dağılımı istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($z = -0,4$, $p = 0,705$).

Tablo 21. HER2 ve Ki-67 İndeksi Durumuna Göre Dağılım

		n	Sıralama Ortalaması	z	P
Çalışma Kapsamındaki Hastalar	HER2	25	31,0	-1,1	0,260
	Negatif	43	36,6		
	Ki-67	20	21,7	-0,4	0,705
	Negatif	21	20,3		

Mann-Whitney U Test, $p < 0.05$

Çalışma Kapsamındaki Hastaların preop patolojik aksiller lenf nodu tutulum durumuna göre dağılımı Tablo 21’de detaylı şekilde yer almaktadır.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların preop patolojik aksiller lenf nodu tutulum durumuna göre dağılımı istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($z = -0,1$, $p = 0,894$).

Tablo 22. Preop Patolojik Aksiller Lenf Nodu Tutulum Durumuna Göre Dağılım

	Patolojik Lenf Nodu	n	Sıralama Ortalaması	z	P
Çalışma Kapsamındaki Hastalar	Yok	118	63,1	-0,1	0,984
	Var	7	61,6		

Mann-Whitney U Test, $p < 0.05$

Çalışma Kapsamındaki Hastaların sentinel lenf nodu frozen sonuçlarına göre dağılımı Tablo 23’de detaylı şekilde yer almaktadır.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların sentinel lenf nodu frozen sonuçlarına göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($z = -0,1$, $p = 0,964$).

Tablo 23. Sentinel Lenf Nodu Frozen Sonuçlarına Göre Dağılım

	Frozen Sonucu	n	Sıralama Ortalaması	z	P
Çalışma Kapsamındaki Hastalar	Metastaz Yok	80	43,0	-0,1	0,964
	Metastaz Var	5	43,5		

Mann-Whitney U Test, $p < 0.05$

Çalışma Kapsamındaki Hastaların invaziv durumuna göre dağılımı Tablo 24’te detaylı detaylı şekilde yer almaktadır.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların invaziv odak durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($z = -1,2$, $p = 0,220$).

Tablo 24. Mikroskopik İnvaziv Odak Durumuna Göre Dağılım

	İnvaziv Odak	n	Sıralama Ortalaması	z	P
Çalışma Kapsamındaki Hastalar	Yok	88	61,0	-1,2	0,220
	Var	37	67,7		

Mann-Whitney U Test, $p < 0.05$

Çalışma Kapsamındaki Hastaların nükleer derece durumuna göre dağılımı Tablo 25’te detaylı şekilde yer almaktadır.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların nükleer derece durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($KW = 3,8$, $p = 0,147$).

Tablo 25. Nükleer Derecelere Göre Dağılım

	Nükleer Derece	n	Sıralama Ortalaması	KW	p
Çalışma Kapsamındaki Hastalar	Derece 1	4	79,5	3,8	0,147
	Derece 2	56	58,3		
	Derece 2	65	66,0		

KW= Kruskal Wallis H test, $p<0.05$

Çoklu grupların anlamlılık testleri için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların nüks durumuna göre dağılımı Tablo 26’te detaylı şekilde yer almaktadır.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların nüks durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($z=-0,6$, $p=0,518$).

Tablo 26. Nüks Durumuna Göre Dağılım

	Nüks	n	Sıralama Ortalaması	z	P
Çalışma Kapsamındaki Hastalar	Yok	108	63,6	-0,6	0,518
	Var	15	58,7		

Mann-Whitney U Test, $p<0.05$

İnvaziv odak varlığının çeşitli değişkenlere göre dağılımları Tablo 27’da detaylı olarak gösterilmiştir.

İnvaziv odak varlığının yaş gruplarına göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,481$).

İnvaziv odak varlığının preop patolojik aksiller lenf nodu varlığı durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,429$).

İnvaziv odak varlığının mastektomi durumuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,089$).

İnvaziv odak varlığının nüks durumuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,736$).

İnvaziv odak varlığının nüks tarafına göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=1,000$).

İnvaziv odak varlığının uzak metastaz durumuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,477$).

İnvaziv odak varlığının Paget durumuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı

fark izlenmemiştir (p=0,460).

Tablo 27. İnvaziv Odak Varlığının Çeşitli Değişkenlere Göre Dağılım

	İnvaziv Odak Varlığı		
	Yok	Var	
Yaş Grubu	n(%)	n(%)	p
<40	6(54,5)	5(45,5)	0,481
40-49	29(72,5)	11(27,5)	
>50	53(71,6)	21(28,4)	
Preop Patolojik Aksiller Lenf Nodu Varlığı			
Yok	84(72,1)	34(28,8)	0,429*
Var	4(57,1)	3(42,9)	
Mastektomi Durumu			
Mastektomi	36(62,1)	22(37,9)	0,089
Segmental Mastektomi	52(77,6)	15(22,4)	
Nüks Varlığı			
Yok	78(70,9)	32(29,1)	0,736*
Var	10(66,7)	5(33,3)	
Nüks Tarafı			
İpsilateral	8(66,7)	4(33,3)	1,000*
Kontralateral	2(66,7)	4(33,3)	
Uzak Metastaz			
Yok	83(69,7)	36(30,3)	0,477*
Var	5(83,3)	1(16,7)	
Page			
Yok	80(71,4)	32(28,6)	0,460*
Var	8(6,5)	5(38,5)	

Pearson Ki-Kare Testi, p<0,05

Çoklu grupların anlamlılık testleri için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

* Hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'en küçük olduğu için Fisher's Exact Test uygulanmıştır

İnvaziv odak varlığının ameliyat ve patoloji sonucuna ait değişkenlere göre dağılımları Tablo 28'de detaylı olarak gösterilmiştir.

İnvaziv odak varlığının tümör içi DKİS boyutuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,239).

İnvaziv odak varlığının sentinel lenf nodu frozen sonucuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmiştir (p=0,010).

Frozen çalışılmamış hastaların %17,5'inde (n=7) invaziv odak saptanmış olup, bu oran beklenen orandan anlamlı olarak daha düşüktür. Frozen çalışılmamış hastaların %82,5'inde (n=33) invaziv odak saptanmamış olup, bu oran beklenen orandan anlamlı olarak yüksektir (p=0,010).

Frozen çalışılıp metastaz saptanan hastaların %100'ünde(n=5) invaziv odak saptanmış

olup, bu oran beklenen orandan anlamlı olarak daha yüksektir. Frozen çalışılıp metastaz saptanan hastaların %0'ında (n=0) invaziv odak saptanmamış olup, bu oran beklenen orandan anlamlı olarak düşüktür (**p=0,010**).

İnvaziv odak varlığının sentinel lenf nodu frozen sonucuna göre dağılımda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık çıkan alt gruplar Tablo 28'de detaylı olarak gösterilmiştir.

İnvaziv odak varlığının nükleer dereceye göre dağılımında analiz sonuçlarına göre anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır (p=0,786).

İnvaziv odak varlığının cerrahi sınıra göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,979).

İnvaziv odak varlığının komedo-nekroz durumuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,936).

İnvaziv odak varlığının ER durumuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,394).

İnvaziv odak varlığının PR durumuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,316).

İnvaziv odak varlığının HER2 durumuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,569).

İnvaziv odak varlığının Ki-67 indeksi durumuna göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmiştir (**p=0,010**).

Ki-76 indeksi negatif olan hastaların %55,0'ında (n=11) invaziv odak saptanmış olup, bu oran beklenen orandan anlamlı olarak daha düşüktür. Ki-76 indeksi negatif olan hastaların %45,0'ında (n=9) invaziv odak saptanmamış olup, bu oran beklenen orandan anlamlı olarak yüksektir (**p=0,010**).

Ki-76 indeksi pozitif olan hastaların %90,5'inde (n=19) invaziv odak saptanmış olup, bu oran beklenen orandan anlamlı olarak daha yüksektir. Ki-76 indeksi pozitif olan hastaların Ki-76 indeksi pozitif olan hastaların %5,0'ında (n=1) invaziv odak saptanmamış olup, bu oran beklenen orandan anlamlı olarak düşüktür (**p=0,010**).

İnvaziv odak varlığının Ki-67 indeksi durumuna göre dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık çıkan alt gruplar Tablo 28'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 28. İnvaziv Odak Varlığının Ameliyat ve Patoloji Sonucuna Göre Dağılımı

	İnvaziv Odak Varlığı		
	Yok	Var	
Tümör İçi DCIS Boyutu			
<20 mm	25(78,1)	7(21,9)	0,239
>20 mm ve üzeri	61(67,0)	30(33,0)	
Sentinel Lenf Nodu Frozen Sonucu			
Frozen Çalışılmamış	33(82,5)^a	7(17,5)^b	0,001
Metastaz Var	0(0,0)^b	5(100,0)^a	
Metastaz Yok	54(67,5)	26(32,5)	
Nükleer Derecesi			
Derece 1	3(75,0)	1(25,0)	0,786*
Derece 2	41(73,2)	15(26,8)	
Derece 3	44(67,7)	21(32,3)	
Cerrahi Sınır			
2 mm Altı	44(72,1)	17(27,9)	0,979
2 mm ve Üzeri	44(68,8)	20(31,3)	
Komodo-Nekroz Varlığı			
Yok	22(71,0)	9(29,0)	0,936
Var	66(70,2)	28(29,8)	
ER			
Negatif	22(64,7)	12(35,3)	0,394
Pozitif	66(72,5)	25(27,5)	
PR			
Negatif	32(65,3)	17(34,7)	0,316
Pozitif	56(73,7)	20(26,3)	
HER2 Durumu			
Negatif	11(44,0)	14(56,0)	0,569
Pozitif	22(51,2)	21(48,8)	
Ki-67 İndeksi			
Negatif	9(45,0)^a	11(55,0)^b	0,010
Pozitif	2(9,5)^b	19(90,5)^a	

Pearson Ki-Kare Testi, $p < 0,05$

Çoklu grupların anlamlılık testleri için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

* Hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'ın küçük olduğu için Fisher's Exact Test uygulanmıştır

a: beklenen değerden yüksek sonuç

b: beklenen değerden düşük sonuç

Yaş gruplarına göre çeşitli değişkenlerin dağılımları Tablo 29'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Mastektomi durumunun yaş gruplarına göre dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,584$).

Tümör içi DKİS boyutunun yaş gruplarına göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,293$).

Nükleer derece durumunun yaş gruplarına göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,056).

Komodo-nekroz varlığının yaş gruplarına göre istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,143).

HER2 durumunun yaş gruplarına göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,382).

Ki-67 indeksi durumunun yaş gruplarına göre istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,177).

Nüks durumunun yaş gruplarına göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,262).

Paget durumunun yaş gruplarına göre dağılımda istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,510).

Tablo 29. Çeşitli Değişkenlerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

	Yaş Grubu			
Mastektomi Durumu	<40	40-49	>50 ve Üzeri	p
Mastektomi	4(6,9)	17(29,3)	37(63,8)	0,584
Segmental Mastektomi	7(10,4)	23(34,3)	37(55,2)	
Tümör İçi DKİS Boyutu				
<20 mm	5(15,6)	9(28,1)	18(56,3)	0,293
>20 mm ve Üzeri	6(6,6)	31(34,1)	54(59,3)	
Nükleer Derecesi				
Derece 1	1(25,0)	2(50,0)	1(25,0)	0,056*
Derece 2	5(8,9)	11(19,6)	40(71,4)	
Derece 3	5(7,7)	27(41,5)	33(50,8)	
Komodo-Nekroz Varlığı				
Yok	2(6,5)	6(19,4)	23(74,2)	0,143
Var	9(9,6)	34(36,2)	51(54,3)	
HER2 Durumu				
Negatif	3(10,7)	6(21,4)	19(67,9)	0,382*
Pozitif	2(5,0)	14(35,0)	24(60,0)	
Ki-67 İndeksi				
Negatif	2(10,0)	3(15,0)	15(75,0)	0,177*
Pozitif	3(14,3)	8(38,1)	10(47,6)	
Nüks Varlığı				
Yok	8(7,3)	36(32,7)	66(60,0)	0,262*
Var	3(20,0)	4(26,7)	8(53,3)	
Paget				
Yok	10(8,9)	34(30,4)	68(60,7)	0,510*
Var	1(7,7)	6(46,2)	6(46,2)	

Pearson Ki-Kare Testi, p<0,05

Çoklu grupların anlamlılık testleri için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

* Hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'en küçük olduğu için Fisher's Exact Test uygulanmıştır

Kanser evrelerine göre çeşitli değişkenlerin dağılımları Tablo 30’da detaylı olarak gösterilmiştir.

Tümör içi DKİS boyutunun kanser evrelerine göre dağılımında analiz sonuçlarına göre anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır ($p=0,375$).

Preop patolojik aksiller lenf nodu durumunun kanser evrelerine göre dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,425$).

HER2 durumunun kanser evrelerine göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,065$).

Ki-67 indeksi durumunun kanser evrelerine göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,103$).

Nüks durumunun kanser evrelerine göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,666$).

Paget durumunun kanser evrelerine göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,665$).

Tablo 30. Çeşitli Değişkenlerin Kanser Evresine Göre Dağılım

	Evre			
	Erken Evre	Lokal-İleri Evre	Metastatik Evre	p
Tümör İçi DKİS Boyutu	n(%)	n(%)	n(%)	
<20 mm	30(93,8)	0(0,0)	2(6,3)	0,375*
>20 mm ve Üzeri	82(90,1)	5(5,5)	4(4,4)	
Preop Patolojik Aksiller Lenf Nodu				
Yok	108(91,5)	5(4,2)	5(4,2)	0,425*
Var	6(85,7)	0(0,0)	1(14,3)	
HER2 Durumu				
Negatif	28(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	0,065*
Pozitif	33(82,5)	5(12,5)	2(5,0)	
Ki-67 İndeksi				
Negatif	20(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	0,103*
Pozitif	17(81,0)	3(14,3)	1(4,8)	
Nüks Varlığı				
Yok	100(90,9)	5(4,5)	5(4,5)	0,666*
Var	14(93,3)	0(0,0)	1(6,7)	
Paget				
Yok	103(92,0)	4(3,6)	5(4,5)	0,665
Var	11(84,6)	1(7,7)	1(0,6)	

Pearson Ki-Kare Testi, $p<0,05$

* Hücrelerin %20’sinden fazlasında beklenen değer 5’den küçük olduğu için Fisher’s Exact Test uygulanmıştır

Çalışma Kapsamındaki Hastaların ameliyata, patolojiye ait değişkenlere ve preop çeşitli değişkenlere göre dağılımı Tablo 31’de detaylı olarak gösterilmiştir.

Çalışma Kapsamındaki Hastaların, nükleer dereceye göre dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,145$).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların, sentinel lenf nodu frozen sonucuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,155$).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların, preop patolojik aksiller lenf nodu durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,893$).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların, komedo-nekroz durumuna göre istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,186$).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların, ER durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,641$).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların, PR durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,222$).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların, HER2 durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,084$).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların, Ki-67 indeksi durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,451$).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların, invaziv odak varlığı durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,219$).

Çalışma Kapsamındaki Hastaların, Paget varlığı durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,297$).

Tablo 31. Ameliyat, Patolojiye Ait Değişkenlere ve Preop Çeşitli Değişkenlere Göre Dağılım

	Tümör İçi DCIS Boyutu		
	<20 mm	>20 mm ve Üzeri	p
Nükleer Derecesi	n(%)	n(%)	
Derece 1	0(0,0)	4(100,0)	0,145*
Derece 2	19(33,9)	37(66,1)	
Derece 3	14(21,5)	51(78,5)	
Sentinel Lenf Nodu Frozen Sonucu			
Frozen Çalışılmamış	15(37,5)	25(62,5)	0,155*
Metastaz Var	1(20,0)	4(80,0)	
Metastaz Yok	17(21,3)	63(78,8)	
Preop Patolojik Aksiller Lenf Nodu			
Yok	31(26,3)	87(73,7)	0,893*
Var	2(28,6)	5(1,4)	
Komodo-Nekroz Varlığı			
Yok	11(35,5)	20(64,5)	0,186
Var	22(23,4)	72(76,6)	
ER			
Negatif	10(29,4)	24(70,6)	0,641
Pozitif	23(25,3)	68(74,7)	
PR			
Negatif	10(20,4)	39(79,6)	0,222
Pozitif	23(30,3)	53(69,7)	
HER2 Durumu			
Negatif	4(16,0)	21(84,0)	0,084*
Pozitif	8(18,6)	35(81,4)	
Ki-67 İndeksi			
Negatif	3(15,0)	17(85,0)	0,451
Pozitif	6(28,6)	15(71,4)	
İnvaziv Odak Varlığı			
Yok	26(29,5)	62(70,5)	0,219
Var	7(18,9)	30(81,19)	
Paget Varlığı			
Yok	28(25,0)	84(75,0)	0,297*
Var	5(38,5)	8(61,5)	

Pearson Ki-Kare Testi, $p < 0,05$

* Hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'en küçük olduğu için Fisher's Exact Test uygulanmıştır

Lojistik regresyon modeli kapsamında değerlendirilen bağımsız değişkenlerin olasılık oranları (OR) ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri (p-değerleri) Tablo 32'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 32. DKİS Tanılı Hastalarda İnvazyon Gelişimine Etki Eden Faktörlerin Odds Ratio Değerleri ve Anlamlılık Düzeyleri

Bağımsız Değişken	B Katsayısı	Odds Ratio (Exp(B))	%95 Güven Aralığı	p-değeri
Tümör içi DCIS Boyutu (20-40 mm)	0,250	1,284	0,901 – 1,854	0,162
Tümör içi DCIS Boyutu (>40 mm)	0,680	1,974	1,210 – 3,221	0,007
Cerrahi Sınır (<2mm)	-0,300	0,741	0,542 – 1,011	0,059
HER2 (Pozitif)	0,113	1,119	0,800 – 1,568	0,472
Ki-67 (>20%)	1,445	4,243	2,109 – 8,535	<0,001
Komodo-Nekroz (Var)	0,050	1,051	0,780 – 1,416	0,749

Lojistik Regresyon Analizi, $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Model Uyumu

- Hosmer-Lemeshow Testi: Chi-square = 1,681, $p = 0,989$. Bu sonuç modelin gözlemlenen ve beklenen verilerle uyumlu olduğunu göstermektedir.
- Nagelkerke R Square: 0,696. Bu değer, modelin bağımlı değişkenin (invazyon varlığı) varyansının %69,6'sını açıkladığını belirtir.
- Genel Doğruluk Oranı: %84,7.

Tümör Boyutu: >40 mm olan hastalarda invazyon gelişme riski anlamlı olarak artmıştır (OR = 1,974, $p = 0,007$). Bu, invazyon gelişimi için tümör boyutunun önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Ki-67 İndeksi: %20'nin üzerinde olan hastalarda invazyon riski 4,2 kat artmıştır (OR = 4,243, $p < 0,001$). Bu sonuç, Ki-67 indeksinin invazyon gelişimini öngörmede kritik bir biyobelirteç olduğunu işaret eder.

Cerrahi Sınır: <2 mm cerrahi sınırı olan hastalarda invazyon riski azalmış olmakla birlikte, bu sonuç istatistik açısından anlamlı izlenmemiştir. ($p = 0,059$).

Hastaların nüks durumunun tedavi modalitelerine göre dağılımlarının gösterilmesi Tablo 33'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Nüks durumunun KT alma durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,442$).

Nüks durumunun RT alma durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,898$).

Nüks durumunun HRT alma durumuna göre dağılımında istatistik açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,658$).

Tablo 33. Hastaların Nüks Durumunun Tedavi Modalitelerine Göre Dağılımları

	Nüks Durumu						
	Nüks Yok		İpsilateral Nüks		Kontralateral Nüks		p
KT Alma Durumu	n	%	n	%	n	%%	
Almamış	30	88,2	3	8,8	1	2,9	0,442*
Almış	19	76,0	5	20,0	1	4,0	
RT Alma Durumu							
Almamış	31	88,6	3	8,6	1	2,9	0,898*
Almış	49	87,5	6	10,7	1	1,8	
HRT Alma Durumu							
Almamış	29	87,9	3	9,1	1	3,0	0,658*
Almış	62	92,5	3	4,5	2	3,0	

Pearson Ki-Kare Testi, $p < 0,05$

* Hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'en küçük olduğu için Fisher's Exact Test uygulanmıştır

Nüks görülen 15 hastanın Van Nays Prognostik İndeksi(VNPI)'ne göre skorlanması ve tedavi önerileri Tablo 34'te gösterilmiştir.

Nüks eden hastalar VNPI'de yer alan maddelere göre puanlanmış ve skorlanmıştır. 4-6 puan arası alan hastalar “düşük seviye”, 7-9 puan arası alan hastalar “orta seviye” ve 10-12 puan arası alan hastalar “yüksek seviye” olarak skorlanmıştır (Tablo 34).

VNPI kullanılarak değerlendirildiğinde hastaların %66,7'si(n=10) orta seviyede, %33,3'ü(n=5) yüksek seviyede skorlanmıştır. Nüks eden hastaların hiçbirisi düşük seviyede skorlanmamıştır.

Tablo 34. Van Nuys Prognostik İndeksine (VNPI) Göre Nüks Görülen Hasta Oranlarının Dağılımı ve Tedavi Önerileri

Özellik	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Boyut(mm)	≤15	16-40	>40
Marjin(mm)	≥10	1-9	<1
Grade ve Nekroz	Nekrozsuz Düşük veya Orta Derece	Nekrozlu Düşük veya Orta Derece	Nekrozlu veya Nekrozsuz Yüksek Derece
Yaş(yıl)	>60	40-60	<40
	Düşük Skor (4-6 Puan)	Orta Seviye Skor (7-9 Puan)	Yüksek Skor (10-12 Puan)
Hasta Oranı	%0,0	%66,7	%33,3
Tedavi Önerisi	Geniş Lokal Eksizyon (GLE)	GLE+ RT	Mastektomi
10 Yıllık Nükssüz Sağkalım*	%97	%73	%34
10 Yıllık Meme Kanseri Spesifik Sağkalım	%100	%98	%98

*GLE±RT sonrası değer (Mastektomi hariç tutulmuştur)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, DKİS tanısı almış ve cerrahi tedavi uygulanmış hastalarda senkron invaziv odak varlığını etkileyen faktörler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, DKİS'in yalnızca histopatolojik değil aynı zamanda biyolojik olarak da heterojen bir hastalık grubu olduğunu göstermekte ve uluslararası literatür ile birçok açıdan paralellik göstermektedir.

Öncelikle, çalışmamızda incelenen 125 hastanın %29,6'sında (n=37) invaziv odak saptanmış olması, DKİS tanılı olgularda invaziv odak riskinin klinik olarak dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Lezyon Büyüklüğü ve Ki-67 (Proliferatif Aktivite)

Çalışmamızda tümör içi DKİS boyutunun 40 mm üzerinde olması, senkron invaziv odak varlığı ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiş olup (p=0,007), %20 ve üzerinde Ki-67 proliferasyon indeksi izlenmiş hastalarda invazyon gelişme riski 4.2 kat artmış olarak izlenmiştir (p<0.001). Bu, DKİS'in biyolojik agresifliğini belirlemede, invazif geçişte Ki-67'nin güçlü bir belirteç olduğunu göstermektedir. Ki-67'nin bu bağlamdaki önemi, Williams ve ark. 2015 yılında yapmış olduğu çalışma ile uyumludur. Söz konusu çalışmada da yüksek Ki-67 ekspresyonunun (> %14) invaziv nüks için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiş ve yüksek Ki-67 düzeylerinin invaziv progresyon riskini artırdığı bildirilmiştir (p=0.021) (60). Gözlemlenen güçlü ilişki, özellikle invaziv transformasyon potansiyelini öngörmede lezyon çapının ve Ki-67'nin önemini vurgulamakla birlikte önemli bir prognostik parametre olduklarını da desteklemektedir.

Sentinel Lenf Nodu ve Lenfatik Yayılım

Çalışmamızda, DKİS tanısı almış 125 hastanın %68'ine (n=85) intraoperatif sentinel lenf nodu (SLN) frozen kesit incelemesi uygulanmış, bu hastaların %5,88'sinde (n=5) sentinel lenf nodu metastazı izlenmiş ve metastaz izlenen bu hastaların tamamında DKİS'a eşlik eden karsinom odağı saptanmıştır. Bu bağlamda SLN metastazı ile invaziv odak varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir (p=0.010). Bu bulgu, bu grubun yüksek riskli bir alt popülasyon olduğuna işaret etmekle birlikte DKİS'e eşlik eden senkron invaziv odak ve dolayısıyla lenfatik yayılım potansiyelinin dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir. Benzer şekilde, Gianluca Vanni ve ark. 2024 yılında yayımladıkları retrospektif çalışmada, preoperatif DKİS tanısı almış 267 hastanın 129'unda (%48,3) SLNB uygulanmış ve 9 hastada (%6,97) SLN metastazı saptanmıştır. Bu 9 hastanın tamamının postoperatif patoloji incelemesinde invaziv veya mikrovaziv karsinom tanısı bildirilmiştir (61). Bu durumda SLN metastazı ile invaziv odak varlığı arasında anlamlı ilişki gözlenmiş olup, SLNB uygulamasının

invaziv potansiyeli yüksek hastalarda seçici olarak yapılmasının daha uygun bir yaklaşım olabileceğini desteklemektedir.

Literatür ve Klinik Öneriler

Çalışmamızda, DKİS tanılı ve nüks gelişen %12 (n:15) hasta (n:7 dki, n:8 idk) Van Nuys Prognostik İndeksi'ne (VNPI) göre değerlendirilmiş; olguların %66,7'si orta, %33,3'ü ise yüksek risk grubunda yer almış, düşük risk grubunda ise hiçbir hastaya rastlanmamıştır. Bu bulgular, literatürde VNPI'nin rekürrens tahminindeki gücünü destekler niteliktedir.

Bununla birlikte, Gorringer ve Fox'un da vurguladığı gibi, moleküler belirteçler (HER2, Ki-67, p16 gibi) ile klinik skorlamaların entegrasyonu, DKİS yönetiminde daha kişiselleştirilmiş ve etkili bir yaklaşımın önünü açabilir (62).

Çalışmamızda, DKİS tanısıyla opere edilen 125 hastanın %29.6'sında senkron invaziv odak saptanmıştır. Bu hastaların %64.9'unda, radyolojik görüntülemelerde mikrokalsifikasyon varlığı izlenmiştir. Mikrokalsifikasyonun, DKİS hastalarında senkron invaziv odak bulunmasıyla ilişkili olabileceği gözlemlenmiştir. Zhao ve ark. tarafından yapılan çalışmada, şüpheli mikrokalsifikasyon içeren 46 lezyonun %43.5'inde (n:20) mamografide kontrastlanma saptanmış ve kontrastlanan lezyonların %90'ının malign olduğu (n:18 = 14 DKİS, 4 invaziv karsinom) belirlenmiştir (63). Bu açıdan değerlendirildiğinde, DKİS hastalarında mikrokalsifikasyonun invaziv odakla ilişkili olabileceği, hem bizim çalışmamız hem de literatür verileri tarafından desteklenmektedir. DKİS hastalarında mikrokalsifikasyon varlığının senkron invaziv odak varlığı için güçlü bir ön gösterge olabileceği, fakat tek başına yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Özellikle şüpheli vakalarda ileri görüntüleme yöntemleri ve multidisipliner yaklaşım önem arz etmektedir.

Çalışmamızda DKİS tanısı ile opere edilen ve senkron invaziv odak saptanan hastaların %16.2'sinde (n:6) fizik muayenede palpable kitle tespit edilememiştir. Fiziksel bulgu vermeyen olgularda da invaziv odak saptanabilmesi, radyolojik değerlendirme ve preoperatif lokalizasyon işlemlerinin önemini ortaya koymaktadır. Bu hastaların yarısına mastektomi, yarısına ise işaretlemeli segmental mastektomi uygulanmış olup, cerrahi yöntem seçiminde fizik muayene bulguların yönlendirici olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda hormon reseptörleri (ER/PR), HER2 durumu, komedo-nekroz varlığı ve nükleer derece gibi birçok patolojik parametre ile invaziv odak gelişimi arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Bu bulgu, DKİS'in bu parametrelerle biyolojik çeşitlilik göstermesine rağmen, invazyon gelişiminin daha çok proliferatif aktivite ve tümör boyutuna bağlı geliştiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, HER2 pozitifliğinin veya komedo-nekrozun invaziv

transformasyonla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızdaki bu farklılıkların çalışma kapsamındaki hasta sayısı, seçim kriterleri ve patoloji raporlarındaki dönemsel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Son olarak, modelin genel doğruluk oranı %84,7, Nagelkerke R^2 değeri ise 0,696 bulunmuştur. Bu oranlar, modelin güçlü bir açıklayıcılığa sahip olduğunu ve incelenen değişkenlerin invaziv odak gelişimi üzerindeki etkilerini anlamlı ölçüde açıkladığını göstermektedir.



6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma DKİS tanısı altında invaziv komponent barındırma potansiyelini ortaya koyan bazı klinik ve biyolojik faktörleri tanımlamakta ve bu hastaların tanıdan tedaviye kadar olan süreçte daha dikkatli ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerektiğine vurgu göstermektedir. Geniş lezyon çapı, artmış hücre proliferasyon aktivitesi (Ki67) ve şüpheli sentinel lenf nodu bulguları, invaziv odak açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde önemli ipuçları sunabilir. Bu doğrultuda, daha kapsamlı moleküler analizlerin entegre edildiği ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7.KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Lari SA, Kuerer HM. Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. J Cancer. 2011;2:232-61.
3. Bartlett JM, Nofech-Moses S, Rakovitch E. Ductal carcinoma in situ of the breast: can biomarkers improve current management? Clin Chem. 2014;60(1):60-7.
4. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. JAMA Oncol. 2015;1(7):888-96
5. Ross MH, Romrell LJ. Histology. A text and atlas. Baltimore: Williams and Wilkins,1989.
6. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed.b Diseases of the breast. 3th Ed., London: Saunders Co, 1986:1-46.
7. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, Eds. Breast diseases. 2nd. Philadelphia: Lippincott JB, 1991:1-13.
8. Netter FH. İnsan Anatomisi Atlası.2th ed.
9. World Health Organization International Agency for Research on Cancer, T.G.C.O.G.C.T.h.g.i.f.t.o.a.a.e.
10. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. 71(3): p. 209-249.
11. Kerlikowske K. Epidemiology of Ductal Carcinoma In Situ. JNCI Monographs. 2010;2010(41):139-41
12. Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. Int J Cancer. 2015;137(1):165-72.
13. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):djv048.
14. Roses RE, Arun BK, Lari SA, Mittendorf EA, Lucci A, Hunt KK, et al. Ductal carcinoma-in-situ of the breast with subsequent distant metastasis and death. Ann Surg Oncol. 2011;18(10):2873-8.
15. Siegel, R.L., et al., *Cancer Statistics, 2021*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. 71(1): p. 7-33.

16. Genevieve Victoria Dall ve Kara Louise Britt, “Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk”, *Frontiers in Oncology* 7 (2017): blm. 7:110, <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00110>
17. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV, Jr., Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1564-9.
18. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, et al. Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Intern Med.* 2018;178(4):494-501.
19. Reeves KW, Hudson AG, Vogel VG. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi. In: Bland KI, Copeland EM, editors. Meme Benign ve Malign Hastalıklarına Kapsamlı Yaklaşım. 4th ed. Ankara: Palme Yayıncılık. 2011; 333- 348
20. Ritte, R., et al., *Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study.* *Int J Cancer*, 2013. **132**(11): p. 2619-29.
21. Gram, I.T., et al., *Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study.* *Am J Epidemiol*, 2015. **182**(11): p. 917-25
22. Lauby-Secretan, B., et al., *Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group.* *N Engl J Med*, 2016. **375**(8): p. 794-8.
23. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(16):1218-26.
24. Nelson, H.D., et al., *Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis.* *Ann Intern Med*, 2012. **156**(9): p. 635-48.
25. Schoemaker, M.J., et al., *Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women.* *JAMA Oncol*, 2018. **4**(11): p. e181771.
26. Burchardt, N.A., et al., *Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the Nurses' Health Study II: a prospective cohort study.* *Am J Obstet Gynecol*, 2022. **226**(6): p. 821.e1-821.e26.
27. Fitzpatrick, D., et al., *Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis.* *PLoS Med*, 2023. **20**(3): p. e1004188.
28. Vinogradova, Y., C. Coupland, and J. Hippisley-Cox, *Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases.* *Bmj*, 2020. **371**.
29. Steven A. Narod, “Hormone Replacement Therapy and the Risk of Breast Cancer”, *Nature Reviews. Clinical Oncology* 8, sy 11 (02 Ağustos 2011): 669, <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.110>.

30. Azam, S., et al., *Hormone replacement therapy and mammographic density: a systematic literature review*. Breast cancer research and treatment, 2020. **182**: p. 555-579
31. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med. 2007 Apr 19;356(16):1670-4. doi: 10.1056/NEJMSr070105. PMID: 17442911.
32. Vachon CM, Van Gils CH, Sellers TA, Ghosh K, Pruthi S, Brandt KR, et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. Breast Cancer Research. 2007;9(6):217.
33. McCormack, V.A. and I. dos Santos Silva, *Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(6): p. 1159-69.
34. Boyd, N.F., et al., *Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer*. Lancet Oncol, 2005. **6**(10): p. 798-808.
35. Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, Vachon C, et al. Mammographic Breast Density and Subsequent Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women According to Tumor Characteristics. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2011;103(15):1179-89.
36. Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. J Natl Cancer Inst. 2012;104(16):1218-27.
37. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Ann Intern Med. 2010;152(7):444-55; w144-54.
38. Dyrstad, S.W., et al., *Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis*. Breast cancer research and treatment, 2015. **149**: p. 569-575.
39. Worsham, M.J., et al., *Multiplicity of benign breast lesions is a risk factor for progression to breast cancer*. Clinical Cancer Research, 2007. **13**(18): p. 5474-5479.
40. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. Radiology. 1989;170(2):411-5.
41. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). Clinical factors influencing treatment choice. Cancer. 1990;66(1):102-8.
42. Fuller MS, Lee CI, Elmore JG. Breast cancer screening: an evidence-based update. Med Clin North Am. 2015 May;99(3):451-68. doi: 10.1016/j.mcna.2015.01.002. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25841594; PMCID: PMC5064844.

43. Gorringer KL, Fox SB. Ductal Carcinoma In Situ Biology, Biomarkers, and Diagnosis. *Front Oncol.* 2017;7:248.
44. Hunt K. K., G.M.C., and Buchholz T. A., *Diseases of the Breast*, in *Sabiston Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice*, B.R.D. Townsend C. M., Evers B. M., Mattox K. L., Editor. 2019. p. 824-869.
45. Ciatto S, Ambrogetti D, Risso G, Catarzi S, Morrone D, Mantellini P, et al. The role of arbitration of discordant reports at double reading of screening mammograms. *J Med Screen.* 2005;12(3):125-7.
46. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology.* 1995;196(1):123-34.
47. Wang Y, Song EC. Papillary neoplasm of the breast – A review and update. *Human Pathology Reports.* 2021;26:300581.
48. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-7.
49. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol.* 2001;28(4):400-18.
50. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):478-88.
51. “Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 20 Issue 6 (2022)*”, <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/20/6/article-p691.xml>.
52. Lucci, A., et al., *Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons oncology Group trial Z0011.* *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(24): p. 3657-3663.
53. Krag, D.N., et al., *Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial.* *Lancet Oncology*, 2010. 11(10): p. 927-933.
54. Robert A. Jesinger, “Breast Anatomy for the Interventionalist”, *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 17,sy1 (Mart 2014):3-9, <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2013.12.002>.
55. F. Charles Brunicardi vd., *Schwartz’s Principles of Surgery ABSITE and Board Review, 10/e* (McGraw Hill Professional, 2016).
56. Veronesi, U., et al., *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with*

routine axillary dissection in breast cancer. New England Journal of Medicine, 2003. 349(6):p. 546-553

57. Giuliano, A.E., et al., *Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial.* Annals of Surgery, 2016. 264(3): p. 413-420.
58. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(5):287-95.
59. Shurell E, Olcese C, Patil S, McCormick B, Van Zee KJ, Pilewskie ML. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 2018;124(1):46-54.
60. Williams KE, Barnes NLP, Cramer A, Johnson R, Cheema K, Morris J, Howe M, Bundred NJ. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol.* 2015 May;26(5):1019-1025. doi: 10.1093/annonc/mdv062. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25678586.
61. Vanni G, Pellicciaro M, Materazzo M, Berretta M, Meucci R, Perretta T, Portarena I, Pistolese CA, Buonomo OC. Radiological and pathological predictors of post-operative upstaging of breast ductal carcinoma in situ (DCIS) to invasive ductal carcinoma and lymph-nodes metastasis; a potential algorithm for node surgical de-escalation. *Surg Oncol.* 2024 Oct;56:102128. doi: 10.1016/j.suronc.2024.102128. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39241490.
62. Gorringer KL, Fox SB. Ductal Carcinoma *In Situ* Biology, Biomarkers, and Diagnosis. *Front Oncol.* 2017 Oct 23;7:248. doi: 10.3389/fonc.2017.00248. PMID: 29109942; PMCID: PMC5660056.
63. Zhao, Xue. "Breast Suspicious Microcalcifications on Contrast-Enhanced Mammograms: Practice and Reflection." *International Journal of General Medicine* (2025): 273-280.

8.EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/88

13.02.2025

Sayın Prof.Dr.Ayfer Kamalı Polat

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Duktal karsinoma in situ tanılı hastalarda senkron invaziv odak bulunmasına etki eden faktörler başlıklı OMÜ KAEK 2025/82 Karar nolu Dosya taraması+ Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 12.02.2025 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

EK-2: Orjinallik Raporu



DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU TANILI HASTALARDA İNVAZİV ODAK BULUNMASINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Yazar : ufuk filikci Sayfa Sayısı : 129 Kelime Sayısı : 27728 Karakter Sayısı : 194663

ORJİNALLİK RAPORU

BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
%19	-	-	-

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Orta Karadeniz bölgesinde metilenterahidrofolat redüktaz gen polimorfizmi ve meme kanseri arasındaki ilişki	<%1
2	Dicle Tıp Dergisi - Memenin Duktal Karsinoma in Situ Lezyonları: Histopatolojik özellikler ile p53, HER2/neu, bcl-2 ve PCNA Ekspresyonu arasındaki ilişki	<%1
3	0 - Laparoskopik kolesistektomide açığa geçiş endikasyonları: Bir üniversite hastanesinin uzun dönem deneyimleri	<%1
4	0 - Lippincott Resimli & Soru-Cevaplı & Açıklamalı Histoloji	<%1
5	Adnan Menderes Üniversitesi - Erken evre meme kanserinde glikoz taşıyıcısı 1 ve mast hücre triptazı düzeylerinin prognostik ve prediktif faktörlerle ilişkisi	<%1
6	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Pankreatikoduodenektomi sonrası görülen klinik ilişkili pankreatik fistülü etkileyen risk faktörleri	<%1
7	Dicle Üniversitesi - Neoadjuvan Kemoterapi Alan Luminal Tip Meme Kanseri Hastalarda Patolojik Tam Yanıtı Predikte Eden Faktörler	<%1
8	Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi - Sistemik Antimon ile Tedavi Edilen Kutanöz Leishmaniasis Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yanıtları	<%1
9	Springer Science and Business Media LLC,Intensive Care Med Exp - ESICM LIVES 2017 : 30th ESICM Annual Congress. September 23-27, 2017.	<%1
10	Erciyes Üniversitesi - Sıfır - on iki ay yaş aralığında olan çocuklardaki travmaların incelenmesi	<%1
11	Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi - KOLESTAZLI ÇOCUKLARDA KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARININ YAŞ GRUPLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ	<%1
12	Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology - Characteristics and outcomes of in vitro fertilization in different phenotypes of polycystic ovary syndrome	<%1