



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**PLEOMORFİK LOBÜLER MEME KANSERİNİN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM
SONUÇLARI: POPÜLASYON TEMELLİ SEER
(SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS)
ÇALIŞMASI**

AHMET NECATİ ŞANLI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENEL SENOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Halil Kara

İSTANBUL-2024



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**PLEOMORFİK LOBÜLER MEME KANSERİNİN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM
SONUÇLARI: POPÜLASYON TEMELLİ SEER
(SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS)
ÇALIŞMASI**

AHMET NECATİ ŞANLI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENEL SENOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Halil Kara

İSTANBUL-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

27.09.2024

Ahmet Necati Şanlı

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, insani, ahlaki ve etik değerleri ile de örnek edindiğim ayrıca sabır ve hoşgörü ile cerrahi eğitimimdeki ufkumu geliştirmeme yardımcı olan ve yeni ufuklara yelken açmamda yol gösterici olan değerli hocalarım; başta Prof. Dr. Cihan Uras, Doç. Dr. A. Enes Arıkan, Doç. Dr. Onur Dülgeroğlu ve adını yazamadığım diğer bütün Acıbadem Üniversitesi Senoloji Araştırma Enstitüsü öğretim üyesi hocalarıma saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam sırasında her konuda benden anlayış ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Halil Kara'ya ayrıca sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Eğitim hayatım boyunca her zaman yardım ve desteğini esirgemeyen yüksek lisans arkadaşım Faika Nur Erkol'a teşekkürlerimi sunarım. Doğduğum andan itibaren tek dertleri ne olursa olsun vatana ve millete hayırlı bir evlat yetiştirmek kaygısında olan, maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen varlıklarıyla gurur duyduğum annem, babam ve kardeşlerime, bu zor süreçte hiçbir zaman güler yüz ve desteklerini esirgemeyen en değerli varlıklarım eşim, canım kızlarım ve canım oğluma sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ	3
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 Risk Faktörleri.....	4
2.2 Koruyucu Faktörler	5
2.3 Tanı	5
2.4 Hasta Değerlendirmesi	6
2.5 Görüntüleme Bulguları	6
2.6 Prognostik ve Prediktif Faktörler	7
2.7 Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması.....	8
2.7.1 Duktal karsinoma in situ	8
2.7.2 Lobüler karsinoma in situ	9
2.7.3 İnvaziv duktal karsinom	9
2.7.4 İnvaziv lobüler karsinom	10
2.8 Moleküler Sınıflandırma.....	11
2.8.1 Luminal A	11
2.8.2 Luminal B.....	11
2.8.3 HER2 zengin tip.....	12
2.8.4 Bazal benzeri.....	12
2.9 Tedavi	13
2.9.1 Erken evre meme kanserinin tedavisi.....	13
2.9.2 Lokal ileri veya inflamatuvar meme kanseri tedavisi.....	15
2.9.3 Lokorejyonel rekürren meme kanserinin tedavisi	16
2.10 The Surveillance, Epidemiology, and End Results Veritabanı	17
3 GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 İstatistiksel Analiz.....	21
4 BULGULAR	22

4.1	Demografik ve Klinik Özellikler	22
4.2	Sağkalım Sonuçları.....	30
4.3	Risk Faktörü Analizi Sonuçları.....	31
5	TARTIŞMA.....	49
5.1	Demografik ve Genetik Özellikler.....	51
5.2	Histolojik Özellikler	51
5.3	Klinik Prezantasyon	52
5.4	Moleküler Tiplendirme	53
5.5	Klinik Yönetim ve Tedavi	54
5.6	Prognoz	56
6	SONUÇ	59
7	KAYNAKLAR.....	60
8	EKLER	67
	EK 1. Etik Kurul Kararı	67
9	ÖZGEÇMİŞ	68

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADK	Alt Dış Kadran
AIK	Alt İç Kadran
ALDN	Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
DKİS	Duktal Karsinoma İn Situ
DSS	Hastalığa Spesifik Sağkalım
HER2	Human Epidermal Reseptör Durumu
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	İnvaziv Lobüler Karsinom
LKİS	Lobüler Karsinoma İn Situ
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
NST	Özel Tıp Yok
OS	Genel Sağkalım
ÖR	Östrojen Reseptörü
PLK	Pleomorfik Lobüler Karsinom
PR	Progesteron Reseptörü
SEER	The Surveillance, Epidemiology, and End Results
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
TDLÜ	Terminal Duktus Lobüler Ünite
TNBC	Triple Negative Meme Kanseri
ÜDK	Üst Dış Kadran
ÜİK	Üst İç Kadran
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Pleomorfik lobüler karsinom, invaziv lobüler karsinom ve invaziv ductal karsinom tanısı konulan hastaların yıllara göre dağılımı 24

Şekil 2. Pleomorfik lobüler karsinom, invaziv lobüler karsinom ve invaziv duktal karsinom genel sağkalım grafiği (PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv duktal karsinom) 30

Şekil 3. Pleomorfik lobüler karsinom, invaziv lobüler karsinom ve invaziv duktal karsinom hastalığa spesifik sağkalım grafiği (PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv duktal karsinom) 30



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Demografik bulgular	22
Tablo 2. Gruplara göre meme kanserinin klinik özellikleri	26
Tablo 3. Gruplara göre tedavi bulguları ve ölüm oranları	29
Tablo 4. Sağkalım sonuçları.....	31
Tablo 5. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv lobüler karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri	31
Tablo 6. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv lobüler karsinom hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri.....	33
Tablo 7. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv duktal karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri	34
Tablo 8. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv duktal karsinom hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri.....	36
Tablo 9. Pleomorfik lobüler karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri	37
Tablo 10. Pleomorfik lobüler karsinom hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri.....	39
Tablo 11. İnvaziv lobüler karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri	41
Tablo 12. İnvaziv lobüler karsinom hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri.....	43
Tablo 13. İnvaziv duktal karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri.....	45
Tablo 14. İnvaziv duktal karsinom hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri.....	47

ÖZET

Pleomorfik Lobüler Meme Kanserinin Klinikopatolojik Özellikleri ve Sağkalım Sonuçları Popülasyon Temelli SEER (Surveillance, Epidemiology, And End Results) Çalışması

Pleomorfik lobüler karsinom (PLK), nadir görülen bir meme kanseri alt tipidir ve klinik davranışı invaziv duktal karsinom (İDK) ve invaziv lobüler karsinom (İLK) gibi daha yaygın meme kanseri alt tiplerinden farklılık gösterebilir. Bu çalışmanın amacı, PLK'nın klinikopatolojik özelliklerini ve sağkalım sonuçlarını İDK ve İLK ile karşılaştırarak, bu nadir alt tipin klinik önemini değerlendirmektir. Bu retrospektif çalışma, SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanına kaydedilen, 2010-2019 yılları arasında meme kanseri tanısı almış hastaların verilerini içermektedir. Histopatolojik sınıflamada PLK, İDK ve İLK tanıları alan hastalar dahil edilmiştir. Demografik, klinik ve patolojik değişkenler kaydedildi. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizleri kullanılmıştır. Çalışmaya toplam 319.828 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %0,1'i PLK, %10,3'ü İLK ve %89,6'sı İDK tanısı almıştır. PLK grubu, daha yüksek tümör boyutu, daha yüksek T evresi, ve daha yüksek metastaz oranlarına sahip olup, İLK ve İDK'ya göre genel sağkalım ve hastalığa spesifik sağkalım oranları daha düşüktür. PLK grubunda östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği İLK ve İDK grubuna göre düşük bulunmuştur. Grad 3 kanser PLK'da daha sık görülürken grad 1 ve grad 2 kanser İLK ve İDK grubunda yüksekti. Bütün gruplarda en sık görülen moleküler alt tip Luminal A olmakla birlikte, PLK grubunda üçlü negatif meme kanseri oranı diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti. PLK, daha agresif klinik özellikler gösteren nadir bir meme kanseri alt tipidir. Bu çalışmanın sonuçları, PLK'nın İDK ve İLK'dan farklı klinik ve patolojik özelliklere sahip olduğunu ve sağkalım sonuçlarının daha kötü olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, PLK'nın daha özel ve hedefe yönelik tedavi stratejilerine ihtiyaç duyabileceğini vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Pleomorfik lobüler karsinom, Sağkalım, SEER

ABSTRACT

Clinicopathological Features and Survival Outcomes of Pleomorphic Lobular Breast Carcinoma: A Population-Based SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Study

Pleomorphic lobular carcinoma (PLC) is a rare subtype of breast cancer, with clinical behavior that may differ from more common subtypes like invasive ductal carcinoma (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC). This study aims to evaluate the clinical significance of this rare subtype by comparing the clinicopathological features and survival outcomes of PLC with those of IDC and ILC. This retrospective study includes data from the SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) database, comprising patients diagnosed with breast cancer between 2010 and 2019. Patients diagnosed with PLC, IDC, and ILC based on histopathological classification were included. Demographic, clinical, and pathological variables were recorded. Survival analyses were performed using Kaplan-Meier and Cox regression analyses. A total of 319,828 patients were included in the study. Among them, 0.1% were diagnosed with PLC, 10.3% with ILC, and 89.6% with IDC. The PLC group had higher tumor size, higher T stage, and higher metastasis rates, and had lower overall survival and cancer-specific survival rates than the ILC and IDC groups. rates of metastasis, with lower survival rates compared to the other groups. Estrogen and progesterone receptor positivity was lower in the PLC group than in the ILC and IDC groups. Grad 3 cancer was more common in the PLC group, while grad 1 and grad 2 cancer were higher in the ILC and IDC groups. Although the most common molecular subtype in all groups was Luminal A, the rate of triple negative breast cancer was significantly higher in the PLC group than in the other groups. PLC is a rare subtype of breast cancer that presents more aggressive clinical features. The results of this study indicate that PLC has distinct clinical and pathological characteristics compared to IDC and ILC, with worse survival outcomes. These findings highlight the need for more specialized personalized targeted therapeutic strategies for PLC.

Keywords: Breast cancer, Pleomorphic lobular carcinoma, Survival, SEER

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünya çapında en sık teşhis edilen malignitedir ve her yıl iki milyondan fazla vakaya karşılık gelmektedir (1). Aynı zamanda dünya çapında kadınlarda kanserden ölümlerin de önde gelen nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri en sık görülen kadın kanseridir ve kadınlarda kanserden ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir (2). Görülme sıklığı her geçen yıl artmakta ve erken teşhis ve tedavi hayati önem taşımaktadır (3).

Meme kanseri, meme dokusunda bulunan hücrelerin anormal şekilde büyüyüp çoğalması sonucu oluşur (4). Klinik olarak genellikle memede kitle, meme derisinde değişiklikler, meme ucundan kanlı yada seröz akıntı veya meme boyutunda/şeklinde değişiklik gibi belirtilerle kendini gösterir (5). Tanı için fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve biyopsi gibi yöntemler kullanılır (6).

Meme kanserinin birçok patolojik alt tipi vardır. En sık görülen alt tipler invaziv duktal karsinom (İDK) ve invaziv lobüler karsinomdur (İLK). İDK, meme kanallarında başlayan ve meme dokusuna yayılan bir kanser türüdür. İLK ise meme lobüllerinde başlayan ve meme dokusuna yayılan bir kanser türüdür (4). Pleomorfik lobüler karsinom (PLK) ise meme kanserinin nadir görülen bir alt tipidir. İDK ve İLK'ye kıyasla daha agresif bir seyir gösterebilir ve daha düşük sağkalım oranlarına sahip olabilir (7). Bu çalışmada, PLK'nin klinik özelliklerini ve sağkalım sonuçlarını İDK ile karşılaştırarak nadir görülen bu alt tipin klinik önemini vurgulamayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

Meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen malignite olup, global ölçekte önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, her yıl yaklaşık 2.3 milyon kadın meme kanseri tanısı almakta ve meme kanseri, kadın kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (8). Meme kanserinin insidansı, bölgesel ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Özellikle Batı ülkelerinde yüksek insidans oranları izlenirken, gelişmekte olan ülkelerde de son yıllarda artış eğilimi gözlenmektedir. Prevalans, tarama programlarının yaygınlaştırılması ve erken teşhis yöntemlerindeki ilerlemeler ile artış göstermektedir (9).

2.1 Risk Faktörleri

Artan yaş, çoğu kanser için en önemli risk faktörüdür. Meme kanseri için diğer risk faktörleri aşağıdakileri içerir:

- Aile sağlık geçmişi
- Genetik yatkınlık (BRCA1 ve BRCA2 genetik mutasyonu)
- Alkol tüketimi
- Meme dokusu yoğunluğu (mamografik)
- Östrojen maruziyeti (endojen)
- Menstruasyon geçmişi (erken menarş/geç menopoz)
- Nulliparite.
- İlk doğumda ileri yaş.
- Hormon tedavisi geçmişi (Kombine östrojen ve progesterin hormon replasman tedavisi)
- Obezite (postmenopozal).
- Kişisel meme kanseri öyküsü
- Kişisel benign meme hastalığı (BMH) öyküsü (BMH'nin proliferatif formları)
- Memeye/toraksa radyasyon maruziyeti (10–17).

2.2 Koruyucu Faktörler

Kadın meme kanseri riskini azaltmak için koruyucu faktörler ve müdahaleler aşağıdakileri içerir:

- Egzersiz
- Erken gebelik, emzirme
- Selektif östrojen reseptör modülatörleri
- Aromataz inhibitörleri veya inaktivatörleri
- Risk azaltıcı mastektomi
- Risk azaltıcı ooferektomi veya over ablasyonu (18–23).

2.3 Tanı

Hasta bir kitle fark etmediyse, meme kanserinin olası varlığını gösteren belirti ve semptomlar aşağıdakileri içerebilir: meme boyutunda veya şeklinde değişiklik, ciltte çukurlaşma veya cilt değişiklikleri (kalınlaşma, şişme veya kızarıklık), yakın zamanda meme ucunun içe dönmesi veya deri değişikliği veya diğer meme ucu anormallikleri (ülserasyon, geri çekilme veya spontan kanlı akıntı), özellikle kan lekeli ise meme ucu akıntısı ve aksiller kitledir (24).

Meme konturundaki ve cilt gerginliğindeki ince değişiklikleri tespit etmek için muayene, hasta dik durumda ve kolları kaldırılmış haldeyken memelerin değerlendirilmesini içermelidir. Aşağıdaki bulgular malignite açısından değerlendirilmelidir: kitle veya kontur değişikliği, cilt çekilme, meme ucunun retraksiyonu, genişlemiş damarlar, ülserasyon, meme ucu veya çevresini kapsayan kızarıklık veya egzamaya benzer döküntü, ödem veya peau d'orange'dir (25).

Belirgin kitlelerin doğasını klinik olarak belirlemek genellikle zordur, ancak aşağıdaki özellikler malignite açısından anlamlıdır: sertlik, yüzeyde düzensizlik, diğer memeye göre asimetri, cilt veya kas fiksasyonu. Klinik değerlendirme, meme

kanserine yönelik spesifik risk faktörlerinin kapsamlı bir değerlendirmesini içermelidir (25).

2.4 Hasta Değerlendirmesi

Meme kanserinden şüphelenildiğinde hasta yönetimi genellikle aşağıdakileri içerir:

- Teşhisin doğrulanması
- Hastalığın evresinin değerlendirilmesi.
- Tedavi seçimi (26)

Meme kanserini teşhis etmek için aşağıdaki testler ve prosedürler kullanılır:

- Mamografi.
- Ultrasonografi.
- Klinik olarak endike ise meme manyetik rezonans görüntüleme (MRI), kontrastlı mamografi, duktografi.
- Biyopsi.

2.5 Görüntüleme Bulguları

Meme kanserinin klasik mamografik bulguları arasında yumuşak doku kitlesi veya yoğunluğu ile şüpheli mikrokalsifikasyonların varlığı yer alır. En spesifik özellik, spiküle, yüksek yoğunluklu bir kitledir ve bu bulguların yaklaşık %90'ı invaziv karsinomları işaret eder (27). Meme ultrasonografisi, benign ve malign lezyonları ayırt etmek için sıklıkla kullanılır. Maligniteyi düşündüren sonografik bulgular arasında hipoekoik yapı, internal kalsifikasyonlar, akustik gölgelenme, spiküle kontur ve düzensiz sınırlara sahip olması bulunur (28). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda tarama amacıyla kullanılır. Neredeyse tüm invaziv meme karsinomları, gadolinyum kontrastlı MRG'de kontrast tutulumu gösterebilir, MRG'nin spesifitesi biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıracak

düzyeyde değildir. Meme kanserinin MRG bulguları arasında düzensiz veya spiküle kitle kenarları, heterojen internal kontrastlanma ve halkasal kontrastlanma bulunur. Kontrastlı MRG'de kitlesel olmayan kontrastlanma, özellikle bir kitle ile ilişkili veya segmental dağılım gösteriyorsa, invaziv lezyon şüphesini artırabilir (29).

2.6 Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanseri genellikle cerrahi, radyasyon tedavisi, kemoterapi ve hormon tedavisinin çeşitli kombinasyonları ile tedavi edilir. Prognoz ve tedavi seçimi aşağıdaki klinik ve patolojik özelliklerden etkilenebilir (35):

- Hastanın yaşı/menopoz durumu.
- Hastanın eşlik eden komorbiditeleri.
- Hastalığın evresi.
- Tümörün gradı.
- Tümörün östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR) durumu.
- Human epidermal reseptör durumu (HER2).
- Histolojik tip (30).

Meme kanserinde moleküler profillemenin kullanımı aşağıdakileri içerir:

- ÖR ve PR durum testi.
- HER2/neu reseptör durumu testi.
- Mikroarray analizi veya ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu ile gen profili testi (MammaPrint, Oncotype DX) (31).

ÖR, PR ve HER2/neu sonuçlarına dayanarak meme kanseri aşağıdaki türlerden biri olarak sınıflandırılır:

- Hormon reseptörü pozitif (Luminal A, Luminal B)
- HER2/neu zengin.
- Üçlü negatif (ÖR, PR ve HER2/neu negatif).

2.7 Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

Meme karsinomu genellikle kanal epitelinden veya lobüllerden kaynaklanan histolojik görünümüne göre sınıflandırılır. Meme karsinomunun morfolojik incelemesi için iki ana soru yanıtlanmalıdır: tümör memenin epitelyal bileşeniyle mi sınırlıdır (in situ karsinom) yoksa invaziv karsinom haline gelmek için stromayı invaze etmiş midir ve tümör duktustan mı (duktal karsinom) yoksa lobülden mi (lobüler karsinom) kaynaklanmaktadır? Her iki tümör tipi de terminal duktus lobüler üniteden (TDLÜ) kaynaklanır. Tanıda tümörün memedeki lokalizasyonundan çok duktal veya lobüler kaynaklı olduğunu önemlidir (32).

2.7.1 Duktal karsinoma in situ

Duktus veya lobülle sınırlı, hücrel ve nükleer atipi ile karakterize olan epitel hücrelerinin neoplastik proliferasyonu, invaziv meme kanserine dönüşme potansiyeli taşır. Dış duktal tabakanın miyoepitelyal hücreleri genellikle korunur, ancak zayıflamış veya azalmış olabilir. Duktal karsinoma in situ (DKİS) duktuslar boyunca lobüler asinilere yayılması ve geniş lezyonlar oluşturması lobüler kanserleşme olarak adlandırılır. DKİS, invaziv karsinom gelişimi için öncü bir lezyon olarak kabul edilir. 1983 yılından bu yana, tarama mamografisinin yaygın kullanımı ve meme kanseri farkındalığının artması ile bu lezyonların tespitinde önemli bir artış sağlanmıştır. DKİS'e bağlı ölüm nadirdir ve genellikle tespit edilmemiş invaziv komponent veya tedavi sonrası nükseden invaziv lezyonlar nedeniyle meydana gelir (4).

DKİS, komedo, solid, kribriform, papiller ve mikropapiller olmak üzere beş alt tipe ayrılır. Sınıflandırma ve derecelendirme konusunda evrensel bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, düşük, orta ve yüksek dereceli olmak üzere üç ana tipe ayrılır. Tedavi edilmeyen DKİS lezyonları, derecesine bağlı olarak invaziv karsinoma ilerleyebilir (4). Farabegoli ve arkadaşlarının bulgularına göre, DKİS invazif meme kanserinin olası ancak zorunlu olmayan bir öncüsüdür ve dönüşüm, doğrusal bir model yerine birden fazla yol izleyebilir (33).

2.7.2 Lobüler karsinoma in situ

Lobüler karsinoma in situ (LKİS), TDLU'dan kaynaklanan ve invaziv karsinom gelişimi için bir risk faktörü olan küçük, uniform ve gevşek koheziv hücrelerin intralobüler proliferasyonudur. Genellikle makroskopik olarak ayırt edici bir özelliği olmamakla birlikte, rastlantısal olarak biyopsi ile tespit edilir ve %70 multisentrik, %30-40 bilateraldir. LKİS, normokromatik çekirdeklere sahip nispeten tekdüze hücrelerin kohezif olmayan bir düzende lobülleri doldurduğu ve mimariyi sağlam bıraktığı mikroskopik özellikler gösterir. E-cadherin ve β -catenin ekspresyonlarının olmaması ve HMW keratin pozitifliği gibi immünohistokimyasal belirteçlerle ayırt edilir. DKİS'in aksine, LKİS'de E-cadherin kaybı gen mutasyonlarına bağlıdır (4?). LKİS, invaziv karsinom gelişimi için zorunlu olmayan bir öncü olup, 20 yıl içinde hastaların %25-35'inde invaziv karsinom gelişir. LKİS'li kadınlarda invaziv karsinom gelişme riski 6,9 ila 12 kat daha fazladır. LKİS'nin tedavisi eksizyon biyopsisi ve tamoksifen tedavisi veya yaşam boyu yakın takip olarak önerilmektedir (4).

2.7.3 İnvaziv duktal karsinom

İnvaziv duktal karsinomlar, DKİS varlığında veya yokluğunda stromal invazyon ile birlikte malign duktal proliferasyona sahip meme kanserleridir. İnvaziv bileşenin görünümü, DKİS tipleri veya derecesinden ziyade İDK'nin alt tiplerinden belirlenmelidir. İDK, hücre tipi (apokrin karsinom), sekresyon miktarı, tipi ve yeri (müsinöz karsinom), mimari özellikler (papiller, tübüler ve mikropapiller karsinom) ve immünohistokimyasal profil (nöroendokrin karsinom) dahil olmak üzere birçok histolojik alt tipe ayrılır (4). İDK'ler, geniş morfolojik varyasyon kapsamına sahip olduğundan, sito-mimari özelliklerine göre sınıflandırılan heterojen bir tümör grubudur. Bazı İDK'lar özel alt tipler olarak sınıflandırılmak için yeterli ayırt edici özelliklere ve özel davranışa sahipken, İDK'ların yaklaşık %75'ini oluşturan çoğunluk, spesifik histolojik tipler olarak sınıflandırılmak için yeterli morfolojik özellikler göstermez ve genellikle İDK başka türlü belirtilmemiş (NOS) olarak adlandırılır. Bazıları da spesifik tip tümörlerden ayrımı vurgulamak için "özel tip yok" (NST) ifadesini kullanmayı tercih etmektedir ve bu ifade uluslararası düzeyde kabul görmektedir (4).

2.7.4 İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), İDK'den sonra biyolojik olarak ikinci en sık invaziv meme karsinomudur. İnvaziv meme karsinomunun %5-15'ini oluşturur ve genellikle konvansiyonel İDK'den etkilenen ileri yaş grubu kadınları etkiler (34). İLK tümör hücreleri tipik olarak yuvarlak, küçük, nispeten uniform ve nonkohezivdir ve stromanın tek sıra infiltrasyonu ile karakteristik büyüme paternine sahiptir. İn situ bileşen olmasa bile bu sito-mimari özelliklerin varlığında İLK tanısı konulabilir. Aksine, invaziv bir tümör LKİS ile ilişkili olduğu için İLK olarak adlandırılmaz; bunun yerine, invaziv bileşenin tipik mikroskopik özelliklerine sahip olmalıdır (32). İLK insidansı, özellikle postmenopozal kadınlarda artıyor gibi görünmektedir ve bu bulgu, en azından kısmen, hormon replasman tedavisi ile ilişkili olabilir (35). E-cadherin'in mutasyon, heterozigotluk kaybı veya metilasyon yoluyla inaktivasyonları, İLK'de, özellikle pleomorfik alt tipte karakteristik moleküler değişikliklerdir (36). İLK'nin beş farklı histolojik varyantı vardır. Bunlar klasik tip, pleomorfik lobüler karsinom, histiositoid karsinom, taşı yüzük hücreli karsinom ve tübülolobüler karsinomdur (37).

2.7.4.1 Klasik tip invaziv lobüler karsinom

Klasik tip İLK, İLK'nin tipik hücre mimarisi özelliklerini ifade eder; tipik olarak, stromada tek tek dağılmış, Tek sıra deseni oluşturan ve lobüller tarafından konsantrik (targetoid) bir düzende çevrelenmiş küçük üniform tümör hücrelerinin varlığı. Duktuslar ve damarlar etrafında stromal elastoz odakları ve farklı lenfositik infiltrat yaygın olarak görülür. Glandüler farklılaşma bu varyantın bir özelliği değildir (32).

2.7.4.2 Pleomorfik lobüler karsinom

Pleomorfik lobüler karsinom tamamen veya kısmen klasik İLK'deki hücrelerden daha büyük, nispeten bol eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Nükleus hiperkromatiktir ve belirgin nükleolus ile eksantriktir; bu arada, bu varyant klasik İLK ile aynı büyüme paternine sahiptir ancak yaygın olarak fokal işaret halkası hücreleri

ve apokrin farklılaşma gösterir (32,38). Bu varyant genellikle negatif hormonal reseptör ekspresyonu ile daha yüksek p53 ve HER2/neu ekspresyonuna sahiptir (39).

2.8 Moleküler Sınıflandırma

Son on yılda, meme karsinomunun morfolojik sınıflandırmasını moleküler parametrelerle desteklemek ve böylece meme kanserinin heterojenitesini ve tümör davranışını daha iyi anlamak amacıyla birçok çaba sarf edilmiştir. Perou ve arkadaşları, mikroarray teknolojisini kullanarak gen ekspresyon profillerindeki benzerliklere dayalı olarak meme kanserlerini farklı alt gruplara ayırmışlardır (40). Bu yeni yaklaşım, daha sonra moleküler sınıflandırma olarak güncellenen bu yeni sınıflandırmanın meme kanserlerinin biyolojisi hakkında yeni bilgiler sağlayacağı ve meme kanserlerinin tedavi yaklaşımını etkileyeceği umuduyla tıp ve bilim camiası tarafından kabul görmüştür. Bazı araştırmacılar, mikroarray tekniğinin hüküm süreceğini, geleneksel patolojik değerlendirmenin ise artık işe yaramayacağını öngörmüştür (32). Morfolojik özellikleri ve immünohistokimyasal profili desteklemek için moleküler yaklaşımların klinik günlük uygulamaya aktarılması kritik öneme sahiptir (41). Meme kanserlerinin tanımlanan moleküler alt tipleri aşağıdaki gibidir.

2.8.1 Luminal A

Luminal A invaziv meme kanserleri, tüm meme kanserlerinin %50'sini oluşturur. Tübüler karsinom, kribriform karsinom, düşük dereceli invaziv duktal karsinom (NST) ve klasik lobüler karsinom gibi çeşitli düşük dereceli varyantları içerir. Bu varyantlar genellikle hormon reseptörlerinin ve ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu ile karakterize edilir ve luminal duktal hücreleri vurgulayan düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinleri eksprese eder. Luminal A tipinin prognozu genellikle iyidir ve bu tip kanserler tipik olarak düşük gradlı ve ÖR/PR pozitifdir (4).

2.8.2 Luminal B

Luminal B kategorisi, invaziv meme kanserlerinin %20'sini oluşturur. ÖR/PR pozitifdir ve HER2/neu ekspresyonu değişkendir (pozitif veya negatif). Ki-67 ile ifade

edilen proliferasyon indeksi ve histolojik gradı luminal A'dan daha yüksektir. Bu kategori, grad 2 invaziv duktal karsinom (NST) ve mikropapiller karsinomun çoğunu içerir. Luminal epitel hücrelerinin düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinlerinin ekspresyonu bu kategori için tipiktir ve hormon reseptörlerinin ve ilişkili genlerin orta ila zayıf ekspresyonu vardır. Endokrin tedavi ve kemoterapiye yanıt değişkendir ve prognozu luminal A'dan daha kötüdür (4).

2.8.3 HER2 zengin tip

Bu grup, tüm invaziv meme kanserlerinin %15'ini oluşturur. ÖR/PR genellikle negatiftir ve HER2/neu tanım gereği güçlü pozitifdir. Ki-67 ekspresyonu yüksektir ve TP53 mutasyonu yaygındır. Bu tümörler genellikle yüksek derecelidir ve lenf nodu metastazı yapma olasılıkları daha yüksektir. Genetik özellikleri, HER2'nin yüksek ekspresyonunu ve ÖR ile ilişkili genlerin düşük ekspresyonunu göstermektedir. Bu meme kanseri grubu, kötü prognoz anlamına gelir ve trastuzumab tedavisine en yüksek duyarlılığı gösterir (4,32).

2.8.4 Bazal benzeri

Bazal sınıf, bazal epitelyal hücelere ve meme dokusunun normal mioepitelyal hücrelerine benzer ekspresyon paternleri nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. Tipik olarak CK5/6 ve/veya EGFR pozitifdir, ÖR/PR negatif ve HER2 negatiftir (üçlü negatif, TNBC), yüksek Ki-67 indeksi ekspresyonu ve yaygın TP53 mutasyonu vardır (42). Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Gen ekspresyon paternleri arasında bazal epitelyal genlerin yüksek ekspresyonu, bazal sitokeratinler için pozitif; ÖR ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu; ve HER2/neu'nun düşük ekspresyonu yer alır (4). Yüksek dereceli invaziv kanserlerin çoğu ve medüller, adenoid kistik ve sekretuar karsinom gibi düşük Ki-67 proliferasyon indeksi oranı ifade eden iyi prognozlu invaziv duktal karsinomun diğer farklı düşük gradlı özel alt tipleri de bu gruba dahildir. Endokrin tedaviye veya trastuzumaba yanıt vermez ancak platin bazlı kemoterapiye ve poli (adenozin difosfat-riboz) polimeraz inhibitörlerine duyarlıdır. Genel olarak kötü prognoza sahiptir (4,43)

Şu anda, meme tümörlerini çeşitli moleküler alt tiplere ayırmak için bir antikor paneli kullanmanın birçok yolu vardır. Bu antikorlar ÖR, PR, HER2/neu, sitokeratin 5/6, EGFR ve Ki-67'yi içerir (4).

2.9 Tedavi

2.9.1 Erken evre meme kanserinin tedavisi

2.9.1.1 Memedeki hastalığın yönetimi

Meme kanseri tedavisinde genellikle multidisipliner yaklaşım gerektirir. Malignite varlığı biyopsi ile doğrulandıktan sonra, bir cerrahi prosedür seçilmeden önce aşağıdaki cerrahi tedavi seçenekleri hasta ile tartışılabilir:

- Meme koruyucu cerrahi + sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) (\pm Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND))
- Mastektomi ve/veya SLNB, ve/veya ALND

2.9.1.2 Aksiller lenf nodu yönetimi

SLNB, erken evre invaziv meme kanseri olan kadınlar için aksillada standart ilk cerrahi evreleme prosedürüdür ve uygun hastalarda tek başına SLNB, aksiller lenfadenektomiye göre daha az morbidite ile ilişkilidir (44). ALND gerektiren hastalar için standart değerlendirme genellikle yalnızca seviye I ve II diseksiyonunu içerir. Bu yaklaşım en az 10 çıkarılmasını sağlar ve prosedürden kaynaklanan morbiditeyi azaltır (45)

2.9.1.3 Radyoterapi

Aksiller nod-negatif meme kanseri (mastektomi sonrası):

- Radyoterapi opsiyonu mevcuttur.

Aksiller nod-pozitif meme kanseri (mastektomi sonrası):

- Bir ve üç arası pozitif nod varlığında, infraklaviküler/supraklaviküler lenf nodlarına, internal meme lenf nodlarına, aksiller lenf nodlarına ve göğüs duvarına yönelik bölgesel radyoterapinin rolü belirsizdir.
- Dört veya daha fazla pozitif nod veya ektranodal tutulum varlığında, bölgesel radyoterapi önerilmektedir.

Aksiller nod-negatif veya pozitif meme kanseri (meme koruyucu tedavi sonrası):

- Tüm meme dokusuna radyoterapi uygulanması önerilir (43).

2.9.1.4 Ameliyat sonrası sistemik tedavi

Sistemik tedavi seçenekleri kanser evresi, tümör gradı, tümörün moleküler özellikleri gibi birçok faktöre göre değerlendirilir. Adjuvan tedavi seçenekleri aşağıdakileri içerebilir:

- Selektif östrojen reseptör modülatörü (Tamoksifen/Raloksifen).
- Aromataz inhibitörü (AI) tedavisi.
- Over supresyonu
- Kemoterapi (46).

2.9.1.5 Ameliyat öncesi sistemik tedavi:

- Kemoterapi.
- HER2 hedefli tedavi.
- Endokrin tedavisi (46).

2.9.2 Lokal ileri veya inflamatuvar meme kanseri tedavisi

Mevcut kanıtlar doğrultusunda, lokal olarak ilerlemiş veya inflamatuvar meme kanseri olan hastalar için küratif amaçla uygulanan multimodalite tedavisi standart bakım olarak kabul edilmektedir.

Lokal ileri meme kanseri için tedavi seçenekleri şunları içerebilir:

- Meme koruyucu cerrahi veya aksiller lenf nodu diseksiyonu ile birlikte total mastektomi.
- Kemoterapi.
- Radyasyon tedavisi.
- Hormon tedavisi (47).

İnflamatuvar meme kanseri lokal ileri meme kanserine göre daha agresif seyir göstermekte olup neoadjuvan kemoterapi sonrası modifiye radikal mastektomi ve radyoterapi gibi tüm radikal onkolojik girişimlerin beraber uygulanması durumunda en iyi sürvi sonuçları elde edilmektedir (48).

İlk cerrahi genellikle histoloji, ÖR ve PR seviyeleri ile insan HER2/neu aşırı ekspresyonunun belirlenmesine izin vermek için biyopsi ile sınırlıdır.

Başlangıç tedavisi için standart kemoterapi rejimi, adjuvan ortamda kullanılanlarla aynıdır. Ancak, yalnızca lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalar, doz yoğun kemoterapinin istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj sağladığını göstermemiştir (48).

Preoperatif kemoterapiye yanıt veren hastalar için lokal tedavi, aksiller lenf nodu diseksiyonu ile birlikte total mastektomi ve ardından göğüs duvarı ile bölgesel lenfatiklere postoperatif radyasyon tedavisinden oluşabilir. Ameliyat öncesi kemoterapiye iyi kısmi veya tam yanıt veren hastalar için meme koruyucu tedavi

düşünülebilir. Sonraki sistemik tedavi daha fazla kemoterapiyi içerebilir. ÖR-pozitif veya ÖR-bilinmeyen tümörü olan hastalara hormon tedavisi uygulanır (49).

2.9.3 Lokorejyonel rekürren meme kanserinin tedavisi

Tekrarlayan meme kanseri genellikle tedaviye yanıt verir, ancak bu aşamada tedavi nadiren küratiftir. Lokorejyonel meme kanseri nüksü olan hastalar, uygun tedavi ile uzun süreli hayatta kalabilirler.

Lokorejyonel nüks oranları zaman içinde azalmıştır. Bir meta-analiz, meme koruyucu cerrahi ve radyasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalarda nüks oranının %3'ten az olduğunu göstermektedir (50). Mastektomi ile tedavi edilen hastalarda ise oranlar biraz daha yüksektir (%10'a kadar) (51). Lokorejyonel nüksü olan hastaların %9 ila %25'i nüks sırasında uzak metastazlara veya lokal olarak yaygın hastalığa sahip olacaktır (52). Tekrarlayan meme kanseri için tedavi öncesinde, hastalığın boyutunu değerlendirmek için yeniden evreleme yapılması endikedir. Mümkünse, tekrarlayan hastalığın sitolojik veya histolojik dokümantasyonu sağlanır. Tedavi seçimi sırasında, östrojen reseptörü (ÖR) durumu, progesteron reseptörü (PR) durumu ve nüks sırasındaki insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2/neu) durumu ile önceki tedavi bilgileri dikkate alınır. ÖR durumu nüks sırasında değişebilir. Kanser ve Lösemi Grubu B (MDA-MBDT-8081) tarafından yapılan küçük bir çalışmada, hormon reseptörü pozitif tümörlerin %36'sının nüks sırasında izole edilen biyopsi örneklerinde reseptör negatif olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki hastalara aralıklı tedavi uygulanmamıştır. ÖR ve PR durumları bilinmiyorsa, nüks bölgesi, hastalısız aralık, önceki tedaviye yanıt ve menopoz durumu kemoterapi veya hormon tedavisi seçiminde yararlıdır (53).

Lokorejyonel tekrarlayan meme kanseri için tedavi seçenekleri şunları içerir:

- Kemoterapi.
- Hormon tedavisi.
- Radyasyon tedavisi

- Cerrahi tedavi.
- Hedefe yönelik tedavi

Lokorejyonel nüksü olan hastalar, daha ileri lokal tedavi için değerlendirilmelidir. Bir seride, ilk meme koruyucu cerrahi ve radyasyon tedavisinden sonra invaziv nüks için tedavi edilen hastalarda 5 yıllık nüks oranı %52'ydi (54)

2.10 The Surveillance, Epidemiology, and End Results Veritabanı

The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) kanser istatistikleri için yetkili bir kaynaktır. Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) Programı, ABD nüfusu arasındaki kanser yükünü azaltma çabasıyla kanser istatistikleri hakkında bilgi sağlar (55).

1971 tarihli Ulusal Kanser Yasası (NCA), Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) ve müdürünün yetkilerini, Ulusal Kanser Programı'nı kurma yetkisi de dahil olmak üzere genişletmiştir. NCA'nın doğrudan bir sonucu olarak, Ulusal Kanser Programı, önleme, teşhis ve tedavi üzerine araştırmaları desteklemek için kanser verilerinin toplanması, depolanması, analizi ve yayılması için bir veri bankası oluşturulmasını gerektirmiştir. Bu durum, NCI'nin kanser teşhisi ve sonuçlarındaki eğilimleri izlemeyi sağlayan kanser gözetim faaliyetlerini desteklemek için kullandığı ana program olan SEER Programı'nın oluşturulmasını sağlamıştır. SEER Programı için vaka tespiti ve veri toplama, 1 Ocak 1973'te Amerika Birleşik Devletleri'nde ve çeşitli coğrafi bölgelerindeki topraklarında teşhislerle başlamıştır. SEER veri tabanı son 50 yılda genişleyerek bugün ABD nüfusunun yaklaşık %50'sini temsil etmektedir (55).

SEER Programının hedefleri şunlardır:

- SEER kanser kayıtlarının kapsadığı coğrafi alanlardaki sakinler arasında teşhis edilen tüm kanserler hakkında eksiksiz ve doğru veriler toplamak.
- Yüksek kaliteli verilerin toplanmasını sağlamak için sürekli bir kalite kontrol ve kalite iyileştirme programı yürütmek.

- Kanser yükü ile kanser insidansı ve ölüm oranı ve genel olarak ve nüfusun belirli kesimlerinde hasta sağkalımı hakkında periyodik olarak rapor vermek.
- Coğrafi, demografik ve sosyal özelliklere göre tanımlanan nüfus alt gruplarında belirli kanser türlerinin görülme şekillerindeki olağandışı değişiklikleri ve farklılıkları belirlemek.
- Kanser önleme ve kontrol müdahalelerinin etkisiyle ilgili olabilecek kanser insidansı, ölüm oranı, tanı anındaki hastalık kapsamı (evre), tedavi ve hasta sağkalımındaki zamansal değişiklikleri tanımlamak.
- Olası iatrojenik kanserlerin, yani kanser tedavisinin neden olduğu kanserlerin oluşumunu izlemek.
- ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezlerinin (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) Ulusal Kanser Kayıtları Programı ve Kuzey Amerika Merkezi Kanser Kayıtları Derneği (NAACCR) Harici Web Sitesi Politikası dahil olmak üzere kanser gözetim faaliyetlerinde diğer kuruluşlarla iş birliği yapmak.
- Ulusal Kanser Enstitüsü'ne kanser önleme ve kontrolü ile Program ve kayıt işlemleriyle ilgili konuları ele alan çalışmaların yürütülmesini sağlayarak bir araştırma kaynağı olarak hizmet etmek.
- Her yıl bir araştırma veri dosyası ve veritabanının analizini kolaylaştıran yazılım dahil olmak üzere genel araştırma topluluğuna araştırma kaynakları sağlamak.
- Kanser kayıt topluluğuna eğitim materyalleri ve web tabanlı eğitim kaynakları sağlamak (56).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun %28'i hakkında bilgi içeren Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)17 Registries Research Plus veritabanı kullanıldı (57). Veriler SEER*Stat programı kullanılarak elde edildi. 2010-2019 yılları arasında meme kanseri teşhisi konan hasta verileri dahil edildi. SEER veri tabanına 2010 yılında itibaren HER2 reseptör durumu ve moleküler sınıflandırma eklendiğinden dolayı çalışmanın başlangıç yılı 2010 olarak seçildi (58).

Histopatolojik sınıflamada kullanılan ICD-O-3 kodlama sistemine göre tanı kodu ICD-O-3 8022/3 Pleomorfik lobüler karsinom (PLK), ICD-O-3 8500/3 (invazif duktal karsinom, NOS (İLK) ve ICD-O8520/3 İnvaziv lobüler karsinom (İLK) olan hastalar dahil edildi. Demografik bilgiler olarak yaş, ırk ve medeni hal verileri kaydedildi. Yaşı 100+ kayıtlı 52 hastanın yaşı 100 olarak kaydedildi. Irk beyaz ırk, siyah ırk ve diğer ırk olarak sınıflandırıldı. Diğer ırk grubunda Amerikan Kızılderili / Alaska yerlisi, Asyalı veya Pasifik Adalı olanlar yer almaktaydı. Medeni hal evli ve diğer şekilde sınıflandırıldı. Diğer olarak kaydedilenler bekar, hiç evlenmemiş, dul, boşanmış, evli olmayan ya da ev arkadaşı olan ve ayrılmış olan hastalardı.

Klinik ve patolojik veriler olarak tanı yılı, lokalizasyon, taraf, grad, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, HER2 reseptör durumu, moleküler alt tip, tümör boyutu (milimetre), TNM evresi, American Joint Committee on Cancer (AJCC) evresi kaydedildi. Lokalizasyon sınıflandırmasında, üst dış kadran (ÜDK), üst iç kadran (ÜİK), alt dış kadran (ADK), alt iç kadran (AİK), santral, örtüşen, belirtilmemiş ve bilinmiyor yer almaktaydı. Lateralite sağ, sol, bilateral, taraf bilinmiyor olarak gruplandırıldı. Grad 1-2-3, östrojen reseptör durumu pozitif- negatif, progesteron reseptör durumu pozitif- negatif, HER2 reseptör durumu pozitif- negatif olarak ayrıldı. Moleküler tipler hormon pozitif/HER2 negatif, hormon pozitif/HER2 pozitif, hormon negatif/HER2 pozitif, hormon negatif/HER2 negatif şeklinde 4 gruba ayrıldı. Hormon pozitif/HER2 negatif Luminal A, hormon pozitif/HER2 pozitif Luminal B, hormon negatif/HER2 pozitif HER2 zengin, hormon negatif/HER2 negatif triple negatif meme kanseri olarak kabul edildi. Risk faktörü analizinde pleomorfik

lobüler karsinom grubunda hormon pozitif/HER2 pozitif ve hormon negatif/HER2 pozitif hasta sayısı 10'un altında olduğundan moleküler evrelemede hormon pozitif/HER2 negatif ve hormon pozitif/HER2 pozitif Luminal, hormon negatif/HER2 pozitif ve hormon negatif/HER2 negatif Non-luminal olarak değerlendirildi. T evresinde T1-2-3-4 şeklinde sınıflandırılmış olup T1a, T1b, T1c, T1mic ve T1NOS T1 olarak, T4a, T4b, T4c, T4d ve T4 NOS T4 olarak kabul edildi. N evresinde N0-1-2-3 şeklinde sınıflandırılmış olup N0i-, N0i+, N0m- ve N0m+ N0 olarak, N1a, N1b, N1c ve N1mi N1 olarak, N2a ve N2b N2 olarak, N3a, N3b ve N3c N3 olarak kabul edildi. M evrelemede M0-1 şeklinde sınıflandırılmış olup M0(i+) M0 olarak kabul edildi. Evrelemede ise evre 1-2-3-4 şeklinde sınıflandırılmış olup evre 1A ve 1B evre 1, evre 2A ve 2B evre 2, evre 3A, 3B ve 3C ise evre 3 olarak kabul edildi.

Onkolojik veriler olarak ise cerrahi tedavi durumu, radyoterapi durumu, kemoterapi durumu, sistemik terapi, kemik metastazı varlığı, beyin metastazı varlığı, karaciğer metastazı varlığı, akciğer metastazı varlığı, sağkalım süresi (ay), hayatta olup olmama durumu ve ölüm sebebi kaydedildi. Cerrahi durumu mastektomi, meme koruyucu cerrahi (MKC) ve cerrahi yapılmadı şeklinde, radyoterapi evet-hayır şeklinde, kemoterapi durumu evet-hayır şeklinde, sistemik tedavi durumu evet-hayır şeklinde sınıflandırıldı. Sistemik terapi kemoterapi, hormonoterapi ve immünoterapiyi içermekle birlikte hangi tedavinin verildiği SEER veritabanında mevcut değildi. Sistemik terapi kemoterapiyi de içermekle birlikte SEER veritabanında sistemik terapi ve kemoterapi ayrı seçenekler olarak mevcuttu. Kemik metastazı evet-hayır, beyin evet-hayır, karaciğer evet-hayır ve akciğer evet-hayır olarak belirtildi. Hayatta olma durumu sağ, ölü olarak ayrılmış olup, ölüm sebebi meme kanseri ve diğer olarak ayrıldı. Diğer grubunda meme kanseri haricindeki bütün ölüm sebepleri yer almaktaydı.

Çalışmadan birden fazla organ ya da sistem malignitesi olan hastalar ve erkek cinsiyettekiler çıkarıldı. Ayrıca diğer histopatolojik alt tipler, medeni hal durumu, ırkı, tümör gradı, moleküler alt tipi, cerrahi durumu, kemoterapi, radyoterapi ve sistemik terapi durumu bilinmeyenler çalışma dışında tutuldu. T evresinde T0 ve Tis olanlar, N evresi ve M evresi bilinmeyenler, Evre 0 ve evresi bilinmeyenler dışlandı.

3.1 İstatistiksel Analiz

SPSS for Mac (versiyon 29.0.2.0 (20), SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile istatistiksel analiz yapıldı. Çalışma verileri Kolmogorov-Smirnov testi, kutu grafikleri ve tanımlayıcı istatistiksel teknikler (ortalama ve standart sapma) kullanılarak değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu açısından değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren veri gruplarını karşılaştırmak için “Bağımsız örneklem t testi” uygulandı. Kategorik veriler için Pearson ki-kare testi, Fisher Exact testi ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanıldı. Genel sağkalım (OS), araştırmanın veya son takibin sonunda kimin hala hayatta olduğuna göre hesaplandı. Çalışma döneminin sonunda hala hayatta olan, başka bir nedenden ölen veya son takiplerinde hala hayattayken meme kanserinden ölenler için hastalığa spesifik sağkalım (DSS) hesaplandı. Sağkalım analizlerinin sonuçlarını değerlendirmek için Log-rank testi ve Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli çalışmalar için Cox regresyon analizi uygulandı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1 Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 319.828 hasta dahil edilmiş olup hastaların %0,1'i PLK (n=107), %10,3'ü (n=33,070) İLK ve %89,6'sı (n=286,651) İDK'tu. PLK grubunun yaş ortalaması 63,41±14,40 olup İLK grubu ile yaş ortalaması açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,997). PLK grubunun ve İLK grubunun yaş ortalaması İDK grubundan yüksekti (sırasıyla, p=0,003, p<0,001). Üç grupta da hastaların büyük çoğunluğu 50 yaş üzerindedir. PLK ve İLK grubunda 50 yaş üstü ve altı hasta oranları açısından fark yoktu (p=0,854). PLK (%82,2 vs %73,2, p=0,035) ve İLK grubunun (%82,9 vs %73,2%, p<0,001) 50 yaş üstü hasta oranı İDK grubundan fazlaydı. Bütün gruplarda en sık görülen ırk beyaz ırktı. PLK ile İLK grupları arasında bütün ırklar dağılımı istatistiksel açıdan fark yoktu (p=0,138). PLK grubunda beyaz ırk (%90,7 vs %77,7) oranı İDK grubuna göre fazla iken siyah ırk (%6,5 vs %11) açısından fark yoktu. Diğer ırk oranı ise İDK grubunda PLK grubuna göre fazlaydı (%2,8 vs %11,3). İLK grubunda beyaz ırk oranı (%84,2 vs %77,7) İDK grubuna göre daha fazla iken siyah (%8,6 vs %11) ve diğer ırk oranı (%7,2 vs %11,3) İDK grubunda fazlaydı (p<0,001). Bütün gruplarda evli oranı daha fazla olmakla birlikte gruplar arasında medeni hal açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik bulgular

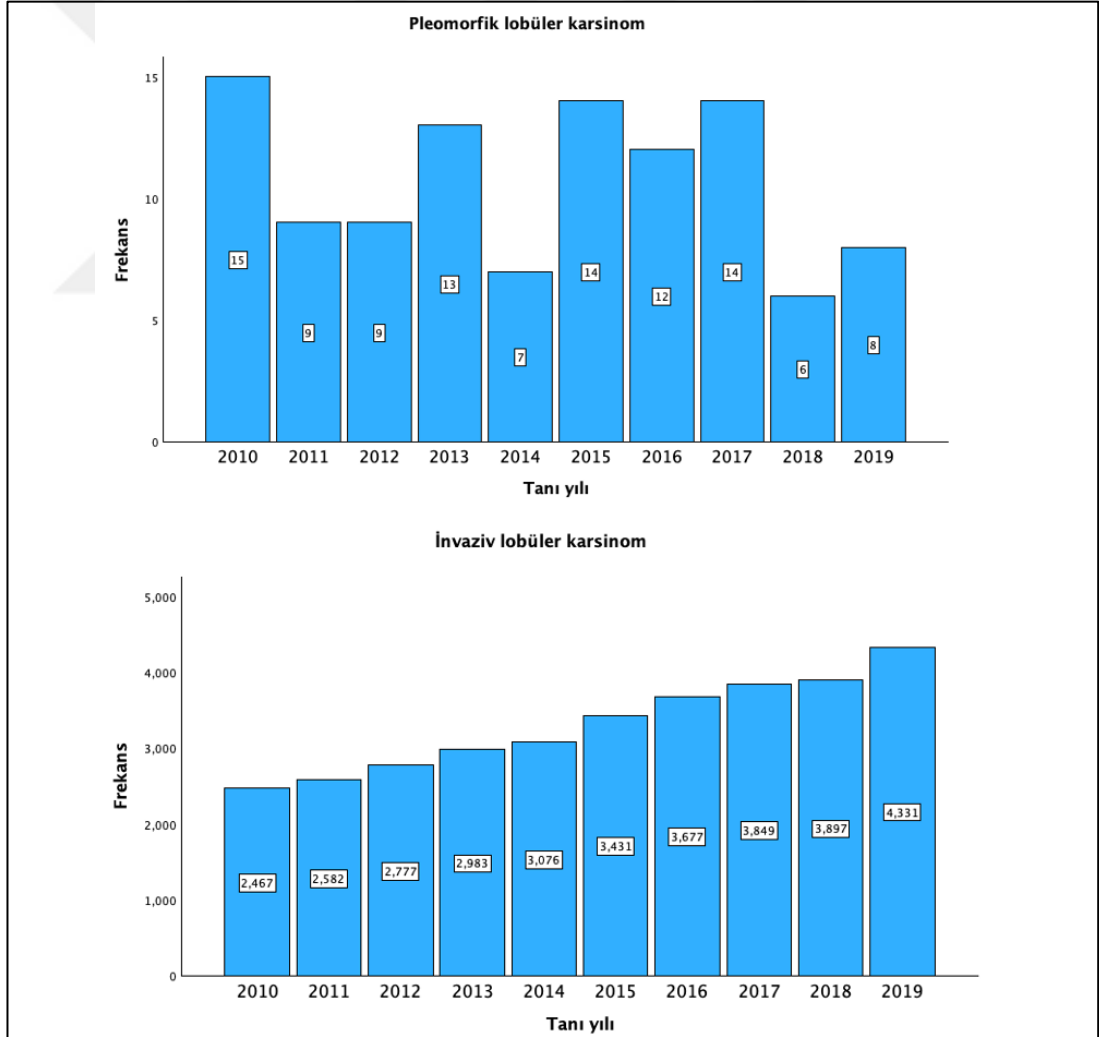
	PLK ¹	İLK ²	İDK ³	P	
	n (%)	n (%)	n (%)		
Yaş	Ortalama±SS	63,41±14,40	63,41±12,25	59,60±13,39	1-2, p=0,997 ^a 1-3, p=0,003 ^a 2-3, p<0,001 ^a
	≤50	19 (17,8)	5.650 (17,1)	76.699 (26,8)	1-2, p=0,854 ^b 1-3, p=0,035 ^b 2-3, p<0,001 ^b
	>50	88 (82,2)	27.420 (82,9)	209.952 (73,2)	
İrk	Beyaz	97 (90,7)	27.831 (84,2)	222.742 (77,7)	1-2, p=0,138 ^b 1-3, p=0,004 ^b 2-3, p<0,001 ^b
	Siyah	7 (6,5)	2.847 (8,6)	31.535 (11)	
	Diğer	3 (2,8)	2.392 (7,2)	32.374 (11,3)	

Tablo 1. Demografik bulgular (devam)

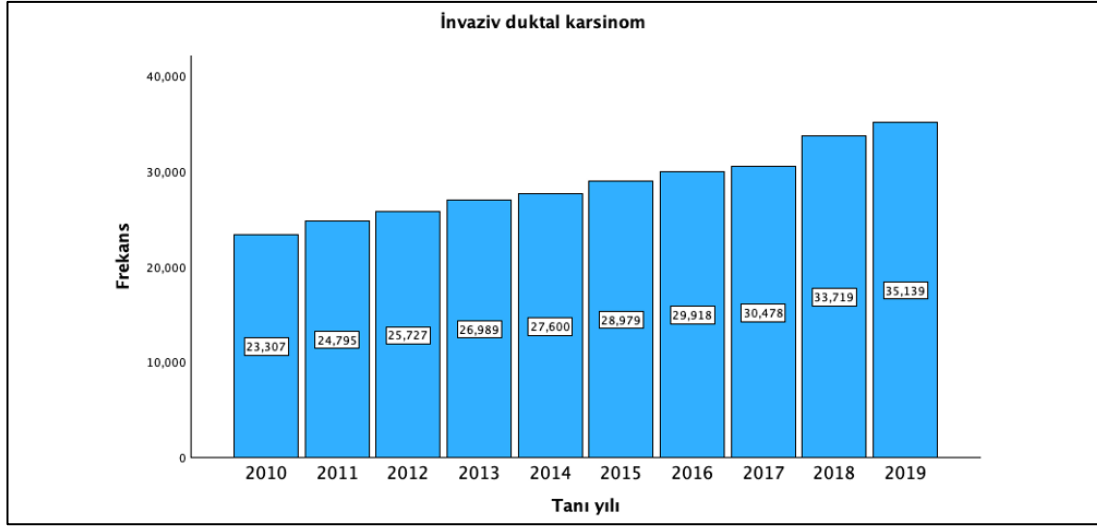
	PLK ¹	İLK ²	İDK ³	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Evli	62 (57,9)	19.667 (59,5)	169.101 (59)	1-2, $p=0,738^b$
Medeni hal				1-3, $p=0,826^b$
Diğer	45 (42,1)	13.403 (40,5)	117.550 (41)	2-3, $p=0,094^b$

a; Independent Samples T-Test, b; Pearson Chi-Square Test, PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv lobüler karsinom. SS: Standart sapma

İLK ve İDK tanısı alan hasta sayısı yıllara göre artarken PLK tanısı alan hasta sayısının düzensiz olduğu, en çok PLK tanısı alan hasta sayısı 2010 yılında iken en az 2018 yılındaydı (Şekil 1).



Şekil 1. Pleomorfik lobüler karsinom, invaziv lobüler karsinom ve invaziv ductal karsinom tanısı konulan hastaların yıllara göre dağılımı



Şekil 1. Pleomorfik lobüler karsinom, invaziv lobüler karsinom ve invaziv ductal karsinom tanısı konulan hastaların yıllara göre dağılımı (devam)

Bütün gruplarda en sık tümör lokalizasyonu üst dış kadrandı. PLK ile İLK grubu arasında lokalizasyon açısından fark yoktu ($p=0,258$). PLK grubu ile İDK grubu arasında sadece lokalizasyon belirtilmemiş hasta sayısı açısından fark vardı (%18,7 vs %9,6, $p=0,037$). İLK grubunda İDK grubuna göre santral ve belirtilmemiş lokalizasyon daha fazla iken alt iç kadrant, alt dış kadrant, üst iç kadrant ve üst dış kadrant İDK grubunda daha fazlaydı. Gruplar arasında sağ sol tümör yerleşimi açısından fark yoktu (sırasıyla, $p=0,985$; $p=0,964$; $p=0,069$) (Tablo 2).

PLK grubunda en fazla grad 3 (%57) tümör görülürken İLK grubunda ve İDK grubunda grad 2 tümör daha fazlaydı (sırasıyla, %64,5, %42,1). PLK grubunda grad 3 tümör oranı İLK grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken (%57 vs %8), grad 1 ve grad 2 tümör oranı düşüktü (sırasıyla, %3,7 vs %27,4, %39,3 vs %64,5). PLK grubunda grad 3 tümör oranı İDK grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken (%57 vs %37,1), grad 1 tümör oranı düşüktü (%3,7 vs %20,8). Grad 2 tümör oranı açısından PLK ve İDK grubu arasında fark yoktu (%39,3 vs %42,1). İLK grubunda grad 1 (%27,4 vs %20,8) ve grad 2 tümör oranı (%64,5 vs %42,1) İDK grubuna göre daha fazla iken grad 3 tümör oranı daha azdı (%8 vs %37,1) (Tablo 2).

Bütün gruplarda östrojen reseptör pozitifliği yüksek olmakla birlikte PLK'nın İLK (%70,1 vs %98,1) ve İDK'ya (%70,1 vs %81,1) göre daha düşüktü. İLK'nın İDK'ya

göre pozitifliği anlamlı olarak yüksekti (%98,1 vs %81,1). Östrojen reseptöründe olduğu gibi progesteron reseptör pozitifliğide bütün gruplarda yüksekti. PLK'nın progesteron reseptör pozitifliği İLK (%59,8 vs %84,5) ve İDK'ya (%59,8 vs %71,2) göre daha düşüktü. İLK'nın İDK'ya göre pozitifliği anlamlı olarak yüksekti (%84,5 vs %71,2). HER2 pozitifliği üç grupta da düşüktü. HER2 reseptör pozitifliği PLK grubunda İLK'ya göre anlamlı olarak yüksek iken (%13,1 vs %5) İDK ile fark yoktu (%13,1 vs %17,5). İLK'nın HER2 reseptör pozitifliği İDK'dan düşüktü (%5 vs %17,5). Bütün gruplarda en sık görülen moleküler alt tip Luminal A iken (sırasıyla, %64,5, %93,7, %70,1) PLK ve İDK grubunda ikinci sırada TNBC vardı (%22,4, %12,5). İLK grubunda ise Luminal B ikinci sıradaydı (%4,6). LuminalA oranı PLK grubunda İLK grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (%64,5 vs %93,7). HER2 zengin (%5,6 vs %0,4) ve TNBC oranı (%22,4 vs %1,3) yüksekti. Luminal B oranı açısından PLK ile İLK arasında fark yoktu. PLK grubunda TNBC oranı İDK grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (%22,4 vs %12,5). Diğer alt tiplerin dağılımı açısından PLK ve İDK arasında fark yoktu. İLK grubunda Luminal A oranı (%93,7 vs %70,1) İDK grubuna göre yüksek iken Luminal B (%4,6 vs %12,3), HER2 zengin (%0,4 vs %5,2) ve TNBC oranı düşüktü (%1,3 vs %12,5) (Tablo 2).

Ortalama tümör boyut oranı PLK grubunda İLK grubuna ve İDK grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). İLK grubunda tümör boyut ortalaması İDK grubundan fazlaydı ($p<0,001$). PLK grubunda en fazla T2 evresinde (%39,3) tümör görülürken İLK ve İDK grubunda T1 evresinde en sık tümör vardı (%48,5, %59,5). T1 tümör oranı PLK grubunda İLK grubuna (%29 vs %48,5) ve İDK grubuna (%29 vs %59,5) göre daha düşüktü. İDK'nın T1 oranı İLK'ya göre yüksekti (%48,5 vs %59,5). T2 tümör oranı açısından PLK ile İLK (%39,3 vs %35) ve PLK ile İDK (%39,3 vs %31) arasında fark yoktu. İLK'nın T2 oranı İDK'dan yüksekti (%35 vs %31). T3 tümör oranı PLK grubunda İLK'dan (%21,5 vs %14) ve İDK'dan (%21,5 vs %5,4) fazlaydı. İLK grubunda T3 tümör oranı İDK'dan fazlaydı (%14 vs %5,4). T4 tümör oranı PLK grubunda İLK'dan (%10,3 vs %2,5) ve İDK'dan (%10,3 vs %2,8) fazlaydı. İLK grubunda T4 tümör oranı İDK'dan azdı (%2,5 vs %3,8) (Tablo 2).

N0 diğer N evrelerine göre üç grupta da en sık saptanmıştır (sırasıyla; %56,1, %67,1, %67,1). PLK grubunda N0 oranı İLK ve İDK grubuna göre anlamlı oranda düşüktü. İLK ve İDK arasında N0 açısından fark yoktu. N1 oranı açısından PLK ve İLK (%23,4 vs %22,3) ile PLK ve İDK (%23,4 vs %24,5) arasında fark yoktu. N1 oranı İDK grubunda İLK'dan fazlaydı (%22,3 vs %24,5). N2 oranı PLK'da İLK'dan (%13,1 vs %5,7) ve İDK'dan (%13,1 vs %4,8) fazlaydı. Ayrıca İLK'nın N2 oranı İDK'dan fazlaydı (%5,7 vs %4,8). N3 oranı açısından PLK ile İLK arasında fark yok iken (%7,5 vs %4,9) PLK'da N3 oranı İDK'dan fazlaydı (%7,5 vs %3). İLK'da da N3 oranı İDK'dan fazlaydı (%4,9 vs %3) (Tablo 2).

M0 oranı üç grupta da M1'e göre yüksekti. PLK grubunda M0 oranı İLK (%88,8 vs %96) ve İDK (%88,8 vs %95,9) grubuna göre düşük iken İLK ve İDK arasında M0 açısından fark yoktu (p=0,344) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara göre meme kanserinin klinik özellikleri

		PLK ¹ n (%)	İLK ² n (%)	İDK ³ n (%)	P
Lokalizasyon	Santral	8 (7,5)	1.856 (5,6)	13.219 (4,6)	
	ÜDK	30 (28)	12.165 (36,8)	102.759 (35,8)	
	ÜİK	12 (11,2)	3.577(10,8)	38.057 (13,3)	<i>1-2, p=0,258^b</i>
	ADK	7 (6,5)	2.445 (7,4)	22.139 (7,7)	<i>1-3, p=0,037^b</i>
	AİK	6 (5,6)	1.289 (3,9)	16.275 (5,7)	<i>2-3, p<0,001^b</i>
	Örtüşen	24 (22,4)	7.752 (23,4)	66.616 (23,2)	
	Belirtilmemiş	20 (18,7)	3.986 (12,1)	27.586 (9,6)	
Taraf	Sağ	49 (45,8)	16.046 (48,5)	141.358 (49,3)	
	Sol	58 (54,2)	17.016 (51,5)	145.219 (50,7)	<i>1-2, p=0,985^c</i>
	Bilateral	3 (<0,01)	3 (<0,01)	39 (<0,01)	<i>1-3, p=0,964^c</i>
	Örtüşen bölge	0 (0)	3 (<0,01)	15 (<0,01)	<i>2-3, p=0,069^c</i>
	Belirtilmemiş	0 (0)	2 (<0,01)	20 (<0,01)	
Grad	1	4 (3,7)	9.070 (27,4)	59.561 (20,8)	<i>1-2, p<0,001^b</i>
	2	42 (39,3)	21.346 (64,5)	120.651 (42,1)	<i>1-3, p<0,001^b</i>
	3	61 (57)	2.654 (8)	106.439 (37,1)	<i>2-3, p<0,001^b</i>
ÖR	Pozitif	75 (70,1)	32.436 (98,1)	232.527 (81,1)	<i>1-2, p<0,001^b</i>
	Negatif	32 (29,9)	634 (1,9)	5.412 (18,9)	<i>1-3, p=0,004^b</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
PR	Pozitif	64 (59,8)	27.942 (84,5)	203.967 (71,2)	<i>1-2, p<0,001^b</i>
	Negatif	43 (40,2)	512 (15,5)	82.684 (28,8)	<i>1-3, p=0,010^b</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>

Tablo 2. Gruplara göre meme kanserinin klinik özellikleri (devam)

		PLK ¹	İLK ²	İDK ³	P
		n (%)	n (%)	n (%)	
HER2	Negatif	93 (86,9)	31.407 (95)	236.512 (82,5)	<i>1-2, p<0,001^b</i> <i>1-3, p=0,230^b</i>
	Pozitif	14 (13,1)	1.663 (5)	50.139 (17,5)	<i>2-3, p<0,001^b</i>
Moleküler alt tip	Luminal A	69 (64,5)	30.973 (93,7)	200.804 (70,1)	<i>1-2, p<0,001^c</i> <i>1-3, p=0,012^b</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
	Luminal B	8 (7,5)	1.517 (4,6)	35.139 (12,3)	
	HER2 zengin	6 (5,6)	146 (0,4)	15.000 (5,2)	
	TNBC	24 (22,4)	434 (1,3)	35.708 (12,5)	
Tümör boyutu (mm)	Median (IQR)	32 (20-55)	30,89 (13-37)	17 (10-28)	<i>1-2, p<0,001^d</i> <i>1-3, p<0,001^d</i> <i>2-3, p<0,001^d</i>
T evresi	T1	31 (29)	16.048 (48,5)	170.573 (59,5)	<i>1-2, p<0,001^b</i> <i>1-3, p<0,001^b</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
	T2	42 (39,3)	11.564 (35)	89.784 (31,3)	
	T3	23 (21,5)	4.624 (14)	15.456 (5,4)	
	T4	11 (10,3)	834 (2,5)	10.838 (3,8)	
N evresi	N0	60 (56,1)	22.184 (67,1)	194.003 (67,7)	<i>1-2, p=0,003^b</i> <i>1-3, p<0,001^b</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
	N1	25 (23,4)	7.391 (22,3)	70.306 (24,5)	
	N2	14 (13,1)	1.886 (5,7)	13.749 (4,8)	
	N3	8 (7,5)	1.609 (4,9)	8.593 (3)	
M evresi	M0	95 (88,8)	31.747 (96)	274.871 (95,9)	<i>1-2, p<0,001^b</i> <i>1-3, p<0,001^b</i> <i>2-3, p=0,344^b</i>
	M1	12 (11,2)	1.323 (4)	11.780 (4,1)	
Kemik metastazı	Evet	8 (7,5)	1.061 (3,2)	7.442 (2,6)	<i>1-2, p=0,022^e</i> <i>1-3, p=0,007^e</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
	Hayır	99 (92,5)	32.009 (96,8)	279.209 (97,4)	
Beyin metastazı	Evet	2 (1,9)	49 (0,1)	788 (0,3)	<i>1-2, p=0,012^e</i> <i>1-3, p=0,036^e</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
	Hayır	105 (98,1)	33.021 (99,9)	285.863 (99,7)	
Karaciğer metastazı	Evet	2 (1,9)	209 (0,6)	3.194 (1,1)	<i>1-2, p=0,149^e</i> <i>1-3, p=0,335^e</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
	Hayır	105 (98,1)	32.861 (99,4)	283.457 (98,9)	
Akciğer metastazı	Evet	4 (3,7)	132 (0,4)	3.868 (1,3)	<i>1-2, p=0,001^e</i> <i>1-3, p=0,058^e</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
	Hayır	103 (96,3)	32.938 (99,6)	282.783 (98,7)	
Evre	1	24 (22,4)	16.832 (50,9)	160.133 (55,9)	<i>1-2, p<0,001^b</i> <i>1-3, p<0,001^b</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
	2	42 (39,3)	10.412 (31,5)	86.383 (30,1)	
	3	29 (27,1)	4.503 (13,6)	28.355 (9,9)	
	4	12 (11,2)	1.323 (4)	11.780 (4,1)	

b; Pearson Chi-Square Test, c; Fisher Freeman Halton Test, d; Mann Whitney U Test, e; Fisher's Exact Test, PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv lobüler karsinom, ÜDK: Üst dış kadran, ÜİK: Üst iç kadran, ADK: Alt dış kadran, AİK: Alt iç kadran, ÖR: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, HER2: Humen epidermal growth factor receptor 2, TNBC: Üçlü negatif meme kanseri, IQR: Inter quartile range.

Kemik metastaz oranı PLK'da İLK ve İDK'ya göre yüksek orandaydı (sırasıyla; %7,5 vs %3,2, %7,5 vs %2,6). İLK'da da kemik metastaz oranı İDK'dan fazlaydı ($p<0,001$). Beyin metastaz oranı PLK'da İLK ve İDK'ya göre yüksek orandaydı (sırasıyla; %1,9 vs %0,1, %1,9 vs %0,3). İLK'da da beyin metastaz oranı İDK'dan düşüktü ($p<0,001$). Karaciğer metastaz oranı açısından PLK ile İLK ve PLK ile İDK arasında fark yoktu (sırasıyla; %1,9 vs %0,6, %1,9 vs %1,1). İLK'da karaciğer metastaz oranı İDK'dan düşüktü ($p<0,001$). PLK'da akciğer metastazı İLK'ya göre yüksek oranda iken (%3,7 vs %0,4) İDK ile arasında fark yoktu ($p=0,058$). İLK'da akciğer metastaz oranı İDK'dan düşüktü (%0,4 vs %1,3) (Tablo 2).

PLK'da en sık evre 2 tümör (%39,3) görülürken, İLK ve İDK'da en sık evre 1 tümör mevcuttu (sırasıyla; %50,9, %55,9). Evre 1 tümör oranı PLK'da İLK (%22,4 vs %50,9) ve İDK'dan (%22,4 vs %55,9) anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca İLK'da da evre 1 tümör İDK'dan düşüktü ($p<0,001$). Evre 2 tümör açısından PLK ile İLK (%39,3 vs %31,5) ve PLK ile İDK (%39,3 vs %30,1) arasında fark yok iken, İLK'da evre 2 tümör oranı İDK'dan fazlaydı (%31,5 vs %30,1). Evre 3 tümör oranı PLK'da İLK'dan (%27,1 vs %13,6) ve İDK'dan (%27,1 vs %9,9) fazla iken, İLK'da da İDK'dan fazlaydı (%13,6 vs %9,9). Evre 4 tümör oranı PLK'da İLK'dan (%11,2 vs %4) ve İDK'dan (%11,2 vs %4,1) fazla olmakla birlikte İLK ve İDK arasında anlamlı fark yoktu (%4 vs %4,1) (Tablo 2).

PLK'da en fazla yapılan operasyon mastektomi (%48,6) iken İLK ve İDK'da MKC yapılmıştı (sırasıyla; %49,8, %58). PLK'da MKC yapılma oranı İLK'dan (%37,4 vs %49,8) ve İDK'dan (%37,4 vs 558) düşüktü. Mastektomi yapılma oranı açısından PLK ve İLK arasında fark yok iken (%48,6 vs %44), PLK ve İLK'da mastektomi oranı İDK'dan fazlaydı (sırasıyla; %48,6 vs %35,5, %44 vs %35,5). Cerrahi yapılmama oranı PLK'da İLK'dan (%14 vs %6,2) ve İDK'dan (%14 vs %6,4) fazlaydı. İLK ve İDK arasında cerrahi yapılmama açısından fark yoktu (Tablo 3).

Radyoterapi alma oranı PLK'da düşük iken, İLK ve İDK'da yüksekti (sırasıyla; %46,7, %55,1, %55,7). Ancak radyoterapi alma açısından PLK ile İLK ($p=0,081$) ve

PLK ile İDK (p=0,061) arasından anlamlı fark yoktu. Radyoterapi alma oranı İDK'da İLK'dan anlamlı olarak yüksekti (p=0,044) (Tablo 3).

Kemoterapi alma oranı PLK grubunda İLK (%60,7 vs %29,7) ve İDK'dan (%60,7 vs %44,5) fazlaydı. İLK'nın kemoterapi alma oranı ise İDK'dan düşüktü (p<0,001) (Tablo 3). Sistemik terapi alma oranı açısından PLK ile İLK ve PLK ile İDK arasında fark yoktu (sırasıyla; p=0,219, p=0,341). İLK grubunda sistemik terapi oranı İDK'dan fazlaydı (p<0,001) (Tablo 3).

PLK grubunda hayatta olanların oranı İLK'dan (%76,6 vs %88,7) ve İDK'dan (%76,6 vs %88,3) düşüktü. Ancak PLK grubunda meme kanserine bağlı ölen hasta oranı İLK'dan (%15,9 vs %5,9) ve İDK'dan (%15,9 vs %6,9) fazlaydı. İLK ve İDK hastalarının hayatta olan hasta oranları açısından fark yoktu. İLK grubunda meme kanserine bağlı ölen hasta oranı İDK'dan düşük iken (%5,9 vs %6,9) diğer sebeplere bağlı oran İDK'dan yüksekti (%5,4 vs %4,8) (Tablo 3).

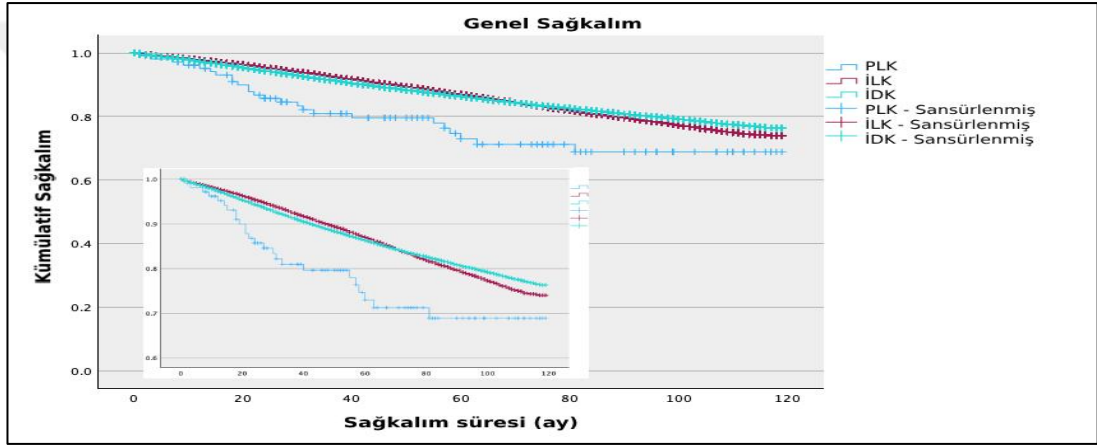
Tablo 3. Gruplara göre tedavi bulguları ve ölüm oranları

		PLK ¹	İLK ²	İDK ³	P
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cerrahi	MKC	40 (37,4)	16.457 (49,8)	166.376 (58)	<i>1-2, p<0,001^b</i>
	Mastektomi	52 (48,6)	14.567 (44)	101.902 (35,5)	<i>1-3, p<0,001^b</i>
	Yapılmayan	15 (14)	2.046 (6,2)	18.373 (6,4)	<i>2-3, p<0,001^b</i>
Radyoterapi	Evet	50 (46,7)	18.231 (55,1)	286.651 (55,7)	<i>1-2, p=0,081^b</i>
	Hayır	57 (53,3)	14.839 (44,9)	126.957 (44,3)	<i>1-3, p=0,061^b</i> <i>2-3, p=0,044^b</i>
Kemoterapi	Evet	65 (60,7)	9.825 (29,7)	127.459 (44,5)	<i>1-2, p<0,001^b</i>
	Hayır	42 (39,3)	23.245 (70,3)	159.192 (55,5)	<i>1-3, p<0,001^b</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
Sistemik terapi	Evet	79 (73,8)	26.028 (78,7)	222.626 (77,7)	<i>1-2, p=0,219^b</i>
	Hayır	28 (26,2)	7.042 (21,3)	64.025 (22,3)	<i>1-3, p=0,341^b</i> <i>2-3, p<0,001^b</i>
Ölüm sebebi	Hayatta	82 (76,6)	29.339 (88,7)	253.164 (88,3)	<i>1-2, p<0,001^b</i>
	Meme kanseri	17 (15,9)	1.959 (5,9)	19.668 (6,9)	<i>1-3, p<0,001^b</i>
	Diğer sebepler	8 (7,5)	1.772 (5,4)	13.819 (4,8)	<i>2-3, p<0,001^b</i>

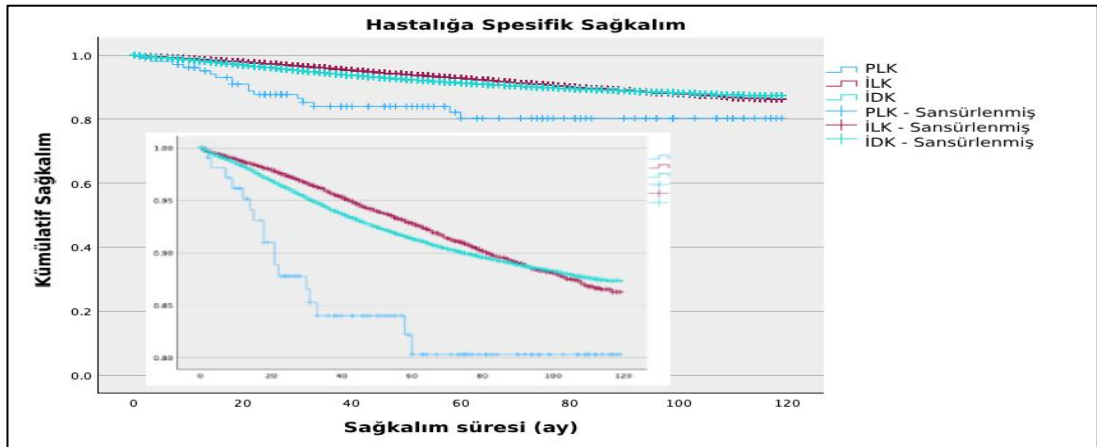
PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv lobüler karsinom, MKC: Meme koruyucu cerrahi.

4.2 Sağkalım Sonuçları

PLK grubunun total ve 5-yıllık genel sağkalım oranı sırasıyla %68,8 ve %73 olup İLK ve İDK'dan düşüktü (sırasıyla, $p=0,003$, $p=0,002$) (Şekil 2). İLK ve İDK arasında genel sağkalım oranları açısından fark yoktu (%74 vs %76,3 $p=0,481$) (Şekil 4). PLK'nın hastalığa spesifik total ve 5-yıllık sağkalım oranı aynı olup %80,3'tü. PLK'nın hastalığa spesifik sağkalım oranı İLK ve İDK'dan düşüktü (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,001$) (Şekil 3). İLK'nın hastalığa spesifik sağkalım oranı İDK'dan yüksekti (%92.8 vs %91.3, $p=0,001$) (Şekil 3) (Tablo 4).



Şekil 2. Pleomorfik lobüler karsinom, invaziv lobüler karsinom ve invaziv duktal karsinom genel sağkalım grafiği (PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv duktal karsinom)



Şekil 3. Pleomorfik lobüler karsinom, invaziv lobüler karsinom ve invaziv duktal karsinom hastalığa spesifik sağkalım grafiği (PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv duktal karsinom)

Tablo 4. Sağkalım sonuçları

		PLK ¹	İLK ²	İDK ³	P
Genel Sağkalım oranı (%)	5 yıllık	73±5	87,2±0,2	86,2±0,1	
	Total	68,8±5,5	74±0,6	76,3±0,2	<i>1-2, p=0,003</i> <i>1-3, p=0,002</i>
Genel Sağkalım Süresi (ay)	Ortalama	92,86	103,51	103,67	<i>2-3, p=0,481</i>
	(%95 GA)	(84,11-101,61)	(103,06-103,96)	(103,52-103,82)	
Hastalığa spesifik sağkalım oranı (%)	5 yıllık	80,3±4,5	92,8±0,2	91,3±0,1	
	Total	80,3±4,5	86,3±0,5	87,3±0,1	<i>1-2, p<0,001</i> <i>1-3, p=0,001</i>
Hastalığa Spesifik Sağkalım Süresi (ay)	Ortalama	100,59	110,59	109,81	<i>2-3, p<0,001</i>
	(%95 GA)	(92,66-108,53)	(110,23-110,95)	(109,69-109,93)	

PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv lobüler karsinom, GA: Güven aralığı

4.3 Risk Faktörü Analizi Sonuçları

PLK ve İLK grubu birlikte değerlendirildiğinde tek değişkenli analizde PLK'nın genel ölüm riski İLK'dan 1,8 kat yüksekti (HR:1,80 [%95 GA 1,21-2,67]). Medeni hal, ırk, yaş, grad, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, moleküler alt tip, evre, cerrahi tipi, radyoterapi ve sistemik terapi eklenerek yapılan çok değişkenli analizde ise ölüm riski açısından fark yoktu (p=0,235) (Tablo 5).

Tablo 5. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv lobüler karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Grup	İLK	Referans		Referans	
	PLK	1,80 (1,21-2,67)	0,003	1,27 (0,85-1,90)	0,235
Medeni hal	Evli	Referans		Referans	
	Diğer	2,14 (2,01-2,28)	<0,001	1,72 (1,61-1,83)	<0,001
İrk	Beyaz	Referans	<0,001	Referans	0,107
	Siyah	1,27 (1,14-1,41)	<0,001	1,04 (0,93-1,15)	0,531
	Diğer	0,72 (0,62-0,83)	<0,001	0,86 (0,74-0,99)	0,049
Yaş	≤50	Referans		Referans	
	>50	2,53 (2,25-2,84)	<0,001	2,20 (1,95-2,47)	<0,001

Tablo 5. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv lobüler karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri (devam)

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Grad	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	1,17 (1,08-1,26)	<0,001	1,11 (1,03-1,20)	0,006
	3	2,07 (1,86-2,31)	<0,001	1,41 (1,26-1,57)	<0,001
Östrojen reseptörü	Pozitif	Referans			
	Negatif	3,53 (3,07-4,06)	<0,001	1,62 (1,39-1,90)	<0,001
Progesteron reseptörü	Pozitif	Referans			
	Negatif	1,97 (1,83-2,12)	<0,001	1,44 (1,33-1,56)	<0,001
HER2 reseptörü	Negatif	Referans			
	Pozitif	1,21 (1,06-1,39)	0,006	1,33 (1,16-1,54)	<0,001
Moleküler tip	alt Luminal A	Referans	<0,001		
	Luminal B	1,13 (0,97-1,31)	0,116		
	HER2	2,72 (1,97-3,76)	<0,001		
	TNBC	3,88 (3,30-4,55)	<0,001		
Evre	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	1,93 (1,76-2,11)	<0,001	1,78 (1,62-1,96)	<0,001
	3	4,30 (3,91-4,72)	<0,001	4,46 (4,02-4,96)	<0,001
	4	21,75 (19,63-24,09)	<0,001	7,97 (6,98-9,11)	<0,001
Cerrahi	MKC	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	Mastektomi	1,73 (1,60-1,87)	<0,001	1,04 (0,95-1,14)	0,362
	Yapılmadı	14,07 (12,87-15,37)	<0,001	2,57 (2,25-2,94)	<0,001
Radyoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,31 (2,16-2,47)	<0,001	1,45 (1,34-1,58)	<0,001
Kemoterapi	Evet	Referans			
	Hayır	0,99 (0,93-1,06)	0,765	-	-
Sistemik terapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,79 (2,61-2,98)	<0,001	1,64 (1,51-1,78)	<0,001

PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv lobüler karsinom, GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, HER2: Human epiderma reseptör, TNBC: Triple negatif meme kanseri, MKC: Meme koruyucu cerrahi

Hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörlerini incelemek için yapılan tek değişkenli analizde PLK ve İLK grubu birlikte değerlendirildiğinde PLK'nın genel ölüm riski İLK'dan 2,4 kat yüksekti (HR:2,36 [%95 GA 1,46-3,80]). Medeni hal, ırk,

yaş, grad, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, moleküler alt tip, evre, cerrahi tipi, radyoterapi ve sistemik terapi eklenerek yapılan çok değişkenli analizde ise ölüm riski açısından fark yoktu (p=0,154) (Tablo 6).

Tablo 6. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv lobüler karsinom hastalığına spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Grup	İLK	Referans		Referans	
	PLK	2,36 (1,46-3,80)	0,003	1,43 (0,88-2,33)	0,154
Medeni hal	Evli	Referans		Referans	
	Diğer	1,70 (1,56-1,86)	<0,001	1,34 (1,22-1,46)	<0,001
İrk	Beyaz	Referans	<0,001	Referans	0,057
	Siyah	1,43 (1,24-1,64)	<0,001	1,16 (1,01-1,34)	0,035
	Diğer	0,76 (0,62-0,92)	0,006	0,91 (0,74-1,11)	0,341
Yaş	≤50	Referans		Referans	
	>50	1,50 (1,32-1,71)	<0,001	1,33 (1,16-1,52)	<0,001
Grad	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	1,48 (1,32-1,65)	<0,001	1,33 (1,19-1,49)	<0,001
	3	3,226 (2,790-3,730)	<0,001	1,79 (1,54-2,08)	<0,001
Östrojen reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	5,21 (4,43-6,13)	<0,001	2,04 (1,68-2,47)	<0,001
Progesteron reseptörü	Negatif	Referans		Referans	
	Negatif	2,31 (2,10-2,55)	<0,001	1,60 (1,43-1,78)	<0,001
HER2 reseptörü	Negatif	Referans		Referans	
	Pozitif	1,44 (1,21-1,71)	<0,001	1,34 (1,12-1,61)	0,002
Moleküler alt tip	Luminal A	Referans	<0,001	Referans	
	Luminal B	1,34 (1,10-1,62)	0,003		
	HER2	3,70 (2,51-5,45)	<0,001		
	TNBC	5,91 (4,93-7,10)	<0,001		
Evre	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	4,26 (3,50-5,20)	<0,001	3,92 (3,20-4,80)	<0,001
	3	17,73 (14,67-21,43)	<0,001	17,29 (14,03-21,30)	<0,001
	4	110,41 (91,10-133,80)	<0,001	47,81 (38,05-60,08)	<0,001
Cerrahi	MKC	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	Mastektomi	3,01 (2,66-3,42)	<0,001	1,28 (1,12-1,47)	<0,001
	Yapılmadı	28,85 (25,26-32,97)	<0,001	3,16 (2,59-3,84)	<0,001

Tablo 6. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv lobüler karsinom hastalığına spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri (devam)

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Radyoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,13 (1,95-2,34)	<0,001	1,15 (1,02-1,28)	0,021
Kemoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	0,51 (0,46-0,55)	<0,001	1,31 (1,18-1,46)	<0,001
Sistemik terapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,42 (2,21-2,65)	<0,001	1,22 (1,07-1,38)	0,003

PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv lobüler karsinom, GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, HER2: Human epiderma reseptör, TNBC: Triple negatif meme kanseri, MKC: Meme koruyucu cerrahi

PLK ve İDK grubu birlikte değerlendirildiğinde tek değişkenli analizde PLK'nın genel ölüm riski İDK'dan 1,82 kat yüksekti (HR:1,82 [%95 GA 1,23-2,69]). Medeni hal, ırk, yaş, grad, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, moleküler alt tip, evre, cerrahi tipi, radyoterapi, kemoterapi ve sistemik terapi eklenerek yapılan çok değişkenli analizde ise ölüm riski açısından fark yoktu (p=0,618) (Tablo 7).

Tablo 7. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv duktal karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Grup	İDK	Referans		Referans	
	PLK	1,82 (1,23-2,69)	0,003	1,10 (0,74-1,62)	0,618
Medeni hal	Evli	Referans		Referans	
	Diğer	2,12 (2,07-2,16)	<0,001	1,60 (1,56-1,63)	<0,001
İrk	Beyaz	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	Siyah	1,65 (1,60-1,70)	<0,001	1,13 (1,10-1,17)	<0,001
	Diğer	0,71 (0,69-0,74)	<0,001	0,73 (0,70-0,76)	<0,001
Yaş	≤50	Referans		Referans	
	>50	1,68 (1,63-1,72)	<0,001	1,75 (1,70-1,80)	<0,001
Grad	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	1,75 (1,69-1,82)	<0,001	1,28 (1,24-1,34)	<0,001
	3	3,15 (3,01-3,27)	<0,001	1,81 (1,73-1,88)	<0,001

Tablo 7. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv duktal karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri (devam)

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Östrojen reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	2,09 (2,04-2,14)	<0,001	1,38 (1,33-1,43)	<0,001
Progesteron reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	2,05 (2,00-2,09)	<0,001	1,40 (1,36-1,45)	<0,001
HER2 reseptörü	Negatif	Referans		Referans	
	Pozitif	1,05 (1,02-1,08)	<0,001	1,47 (1,43-1,52)	<0,001
Moleküler alt tip	Luminal A	Referans	<0,001		
	Luminal B	1,11 (1,07-1,14)	0,116	-	-
	HER2	1,58 (1,52-1,66)	<0,001		
	TNBC	2,33 (2,28-2,39)	<0,001	-	-
Evre	1	Referans	<0,001		
	2	2,24 (2,18-2,30)	<0,001	2,15 (2,09-2,22)	<0,001
	3	5,32 (5,16-5,49)	<0,001	5,50 (5,30-5,70)	<0,001
	4	19,46 (18,84-20,10)	<0,001	10,97 (10,51-11,45)	<0,001
Cerrahi	MKC	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	Mastektomi	1,82 (1,78-1,87)	<0,001	1,13 (1,09-1,16)	<0,001
	Yapılmadı	10,61 (10,61-11,23)	<0,001	2,21 (2,12-2,31)	<0,001
Radyoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,44 (2,39-2,50)	<0,001	1,41 (1,37-1,45)	<0,001
Kemoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	0,93 (0,91-0,95)	<0,001	1,72 (1,67-1,77)	<0,001
Sistemik terapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,68 (2,62-2,74)	<0,001	1,35 (1,31-1,40)	<0,001

PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İDK: İnvaziv duktal karsinom, İDK: İnvaziv lobüler karsinom, GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, HER2: Human epiderma reseptör, TNBC: Triple negatif meme kanseri, MKC: Meme koruyucu cerrahi

Hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörlerini incelemek için yapılan tek değişkenli analizde PLK ve İDK grubu birlikte değerlendirildiğinde PLK'nın genel ölüm riski İDK'dan 2,13 kat yüksekti (HR:2,13 [%95 GA 1,33-3,43]). Medeni hal, ırk, grad, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, moleküler alt tip, evre, cerrahi tipi, radyoterapi ve sistemik terapi eklenerek yapılan çok değişkenli analizde ise ölüm riski açısından fark yoktu (p=0,555) (Tablo 8).

Tablo 8. Pleomorfik lobüler karsinom - İnvaziv duktal karsinom hastalığına spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Grup	İLK	Referans		Referans	
	PLK	2,13 (1,33-3,43)	0,002	1,15 (0,72-1,86)	0,555
Medeni hal	Evli	Referans		Referans	
	Diğer	1,79 (1,74-1,84)	<0,001	1,35 (1,31-1,39)	<0,001
İrk	Beyaz	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	Siyah	1,94 (1,87-2,02)	<0,001	1,17 (1,13-1,22)	<0,001
	Diğer	0,81 (0,77-0,85)	<0,001	0,78 (0,74-0,82)	<0,001
Yaş	≤50	Referans		Referans	
	>50	1,02 (0,99-1,06)	0,147	-	-
Grad	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	4,17 (3,86-4,50)	<0,001	2,21 (2,04-2,39)	<0,001
	3	10,85 (10,06-11,70)	<0,001	3,59 (3,32-3,89)	<0,001
Östrojen reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	3,00 (2,92-3,09)	<0,001	1,45 (1,39-1,51)	<0,001
Progesteron reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	2,97 (2,89-3,06)	<0,001	1,63 (1,57-1,70)	<0,001
HER2 reseptörü	Negatif	Referans		Referans	
	Pozitif	1,25 (1,21-1,30)	<0,001	1,70 (1,61-1,73)	<0,001
Moleküler alt tip	Luminal A	Referans	<0,001		
	Luminal B	1,34 (1,10-1,62)	0,003		
	HER2	3,70 (2,51-5,45)	<0,001		
	TNBC	5,91 (4,93-7,10)	<0,001		
Evre	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	1,45 (1,39-1,52)	<0,001	3,76 (3,57-3,97)	<0,001
	3	2,28 (2,16-2,40)	<0,001	11,60 (10,96-12,27)	<0,001
	4	3,50 (3,38-3,61)	<0,001	30,43 (28,61-32,37)	<0,001
Cerrahi	MKC	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	Mastektomi	2,79 (2,70-2,89)	<0,001	1,31 (1,26-1,36)	<0,001
	Yapılmadı	18,89 (18,19-19,61)	<0,001	2,67 (2,52-2,82)	<0,001
Radyoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,33 (2,27-2,40)	<0,001	1,15 (1,11-1,20)	<0,001
Kemoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	0,48 (0,47-0,50)	<0,001	1,45 (1,40-1,51)	<0,001
Sistemik terapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,33 (2,26-2,39)	<0,001	1,29 (1,24-1,34)	<0,001

PLK: Pleomorfik lobüler karsinom, İDK: İnvaziv duktal karsinom, İDK: İnvaziv lobüler karsinom, GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, HER2: Human epiderma reseptör, TNBC: Triple negatif meme kanseri, MKC: Meme koruyucu cerrahi

PLK hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde genel ölüm riski açısından yapılan tek değişkenli analizde medeni hal, ırk, yaş, grad, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 reseptörü ve moleküler alt tip risk faktörü olarak saptanmadı (sırasıyla, $p=0,109$, $p=0,287$, $p=0,194$, $p=0,915$, $p=0,766$, $p=0,754$, $p=0,211$, $p=0,447$). Evre 2'deki hastaların ve Evre 3'tekilerin Evre 1'e göre genel ölüm riski açısından fark yoktu (sırasıyla, $p=0,649$, $p=0,051$). Evre 4 kanseri olanların ise Evre 1'e göre ölüm riski 7,07 kat (HR:7,07 [%95 GA 1,73-28,86]) yüksekti. Cerrahi yöntem değerlendirildiğinde MKC ile mastektomi yöntemi uygulanan hastaların genel ölüm riski açısından farkı yoktu ($p=0,163$). Ancak cerrahi yapılmayanların MKC yapılanlara göre ölüm riski 16,74 kat yüksekti (HR: 16,74 [%95 GA 5,16-54,32]). Radyoterapi yapılmayanların yapılanlara göre ölüm riski 3,13 kat yüksekti (HR: 3,13 [%95 GA 1,25-7,84]). Kemoterapi yapılmayanların yapılanlara göre ölüm riski 2,42 kat yüksekti (HR: 2,42 [%95 GA 1,09-5,40]). Sistemik terapi almayanların ise alanlara göre ölüm riski 5,1 kat yüksekti (HR: 5,10 [%95 GA 2,29-11,37]) (Tablo 9).

PLK grubu için yapılan genel ölüm riski açısından yapılan çok değişkenli analizde evre 2 ve evre 4 evre 1'e göre riski artırmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Evre 3'ün evre 1'e göre ölüm riskini 13,86 kat artırdığı görüldü (HR: 13,86 [%95 GA 2,82-68,01]). MKC ile mastektomi yöntemi uygulanan hastaların genel ölüm riski açısından farkı yoktu ($p=0,892$). Cerrahi yapılmayanların MKC yapılanlara göre ölüm riski 24,04 kat yüksekti (HR: 16,74 [%95 GA 4,40-131,52]). Çok değişkenli analizde radyoterapi ve sistemik terapi risk faktörü olarak saptanmazken kemoterapi almayanların alanlara göre genel ölüm riskini 3,91 kat artırdığı görüldü (HR: 3,91 [%95 GA 1,43-10,67]) (Tablo 9).

Tablo 9. Pleomorfik lobüler karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Medeni hal	Evli	Referans			
	Diğer	1,91 (0,87-4,21)	0,109	-	-
İrk	Beyaz	Referans			
	Siyah	2,38 (0,81-6,98)	0,114	-	-
	Diğer	<0,001	0,982	-	-

Tablo 9. Pleomorfik lobüler karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri (devam)

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş	≤50	Referans			
	>50	2,60 (0,61-11,05)	0,194	-	-
Grad	1	Referans			
	2	1,02 (0,13-8,01)	0,982	-	-
	3	1,21 (0,16-9,22)	0,853	-	-
Östrojen reseptörü	Pozitif	Referans			
	Negatif	1,15 (0,46-2,88)	0,766	-	-
Progesteron reseptörü	Pozitif	Referans			
	Negatif	1,13 (0,51-2,53)	0,754	-	-
HER2 reseptörü	Negatif	Referans			
	Pozitif	3,59 (0,49-26,53)	0,211	-	-
Moleküler alt tip	Luminal	Referans			
	Non-Luminal	1,058 (0,422-2,65)	0,447	-	-
Evre	1	Referans	0,007	Referans	0,003
	2	1,37 (0,35-5,31)	0,649	1,96 (0,49-7,93)	0,345
	3	3,70 (0,99-13,75)	0,051	13,86 (2,82-68,01)	0,001
	4	7,06 (1,73-28,86)	0,007	1,07 (0,21-5,48)	0,932
Cerrahi	MKC	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	Mastektomi	2,29 (0,72-7,30)	0,163	1,10 (0,28-4,26)	0,892
	Yapılmadı	16,74 (5,16-54,32)	<0,001	24,04 (4,40-131,52)	<0,001
Radyoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	3,13 (1,25-7,84)	0,015	2,61 (0,63-10,83)	0,185
Kemoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,42 (1,09-5,40)	0,030	3,91 (1,43-10,67)	0,008
Sistemik terapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	5,10 (2,29-11,37)	<0,001	0,84 (0,21-3,40)	0,809

GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, HER2: Human epidermal reseptör, TNBC: Triple negatif meme kanseri, MKC: Meme koruyucu cerrahi

PLK hastaları için hastalığa spesifik ölüm riski açısından yapılan tek değişkenli analizde medeni hal, ırk, yaş, grad, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 reseptörü, moleküler alt tip ve kemoterapi risk faktörü olarak saptanmadı (sırasıyla, p=0,280, p=0,306, p=0,499, p=0,435, p=0,403, p=0,193, p=0,402, p=0,324, p=0,499).

Evre 2'deki hastaların ve evre 4'tekilerin Evre 1'e göre genel ölüm riski açısından fark yoktu (sırasıyla, p=0,378, p=0,469). Evre 3 kanseri olanların ise evre 1'e göre ölüm riski 15,87 kat (HR: 15,87 [%95GA 1,61-156,79]) yüksekti. MKC ile Mastektomi yöntemi uygulanan hastaların hastalığa spesifik ölüm riski açısından farkı yoktu (p=0,580). Cerrahi yapılmayanların MKC yapılanlara göre ölüm riski 14,90 kat yüksekti (HR: 14,90 [%95GA 3,90-56,92). Radyoterapi yapılmayanların yapılanlara göre hastalığa spesifik ölüm riski 7,22 kat yüksekti (HR: 7,22 [%95GA 1,65-31,56). Sistemik terapi almayanların ise alanlara göre hastalığa spesifik ölüm riski 5,94 kat yüksekti (HR: 5,94 [%95 GA 2,19-16,07) (Tablo 10).

PLK grubu için yapılan genel ölüm riski açısından yapılan çok değişkenli analizde evre 3'ün evre 1'e göre hastalığa spesifik ölüm riskini 15,87 kat artırdığı görüldü (HR:15,87 [%95GA 1,61-156,79). MKC ile Mastektomi yöntemi uygulanan hastaların genel ölüm riski açısından farkı yoktu (p=0,892). Çok değişkenli analizde cerrahi durum ve sistemik terapi risk faktörü olarak saptanmazken radyoterapi almayanların alanlara göre hastalığa spesifik ölüm riskini 7,96 kat artırdığı görüldü (HR:7,96 [%95 GA 1,18-53,66) (Tablo 10).

Tablo 10. Pleomorfik lobüler karsinom hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Medeni hal	Evli	Referans		Referans	
	Diğer	1,69 (0,65-4,38)	0,280	-	-
İrk	Beyaz	Referans	0,306	Referans	-
	Siyah	2,67(0,76-9,13)	0,124	-	-
	Diğer	<0,001	0,985	-	-
Yaş	≤50	Referans		Referans	
	>50	1,66 (0,38-7,28)	0,499	-	-
Grad	1	Referans	0,435	Referans	-
	2	<0,001	0,936	-	-
	3	<0,001	0,931	-	-
Östrojen reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	1,53 (0,57-4,14)	0,403	-	-

Tablo 10. Pleomorfik lobüler karsinom hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri (devam)

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Progesteron reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	1,88 (0,73-4,89)	0,193	-	-
HER2 reseptörü	Negatif	Referans		Referans	
	Pozitif	2,37 (0,32-17,90)	0,402	-	-
Moleküler alt tip	Luminal	Referans		Referans	-
	Non-Luminal	1,65 (0,61-4,47)	0,324	-	-
Evre	1	Referans	0,006	Referans	0,040
	2	2,75 (0,32-23,60)	0,355	2,64 (0,31-22,90)	0,378
	3	5,59 (0,65-48,02)	0,117	15,87 (1,61-156,79)	0,018
	4	17,47 (2,07-147,57)	0,009	2,39 (0,22-25,39)	0,469
Cerrahi	MKC	Referans	<0,001	Referans	0,038
	Mastektomi	1,50 (0,36 -6,28)	0,580	0,50 (0,09-2,63)	0,411
	Yapılmadı	14,90 (3,90 -56,92)	<0,001	5,28 (0,73-38,50)	0,101
Radyoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	7,22 (1,65-31,56)	0,009	7,96 (1,18-53,66)	0,033
Kemoterapi	Evet	Referans			
	Hayır	1,40(0,54-3,61)	0,499	-	-
Sistemik terapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	5,94 (2,19-16,08)	<0,001	1,22 (0,27-5,47)	0,800

GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, HER2: Human epidermal reseptör, TNBC: Triple negatif meme kanseri, MKC: Meme koruyucu cerrahi

İLK grubu için genel ölüm riski açısından yapılan tek değişkenli analizde kemoterapi alma durumu risk faktörü olarak saptanmadı (p=0,708). Medeni hal durumu diğer olanların evli olanlara göre genel ölüm riski tek değişkenli analizde 2,14 kat yüksekti. Siyah ırkın beyaz ırka göre ölüm riski 1,26 kat, >50 yaşın ≤50 yaşa göre riski 2,53 kat yüksekti. Grad 2 kanserlerin grad 1'e göre ölüm riski 1,17 kat iken grad 3 kanserlerin 2,07 kattı. Östrojen reseptör negatifliği pozitifliğe göre 3,67 kat ve progesteron negatifliği 1,98 kat ölüm riskini artırırken HER2 pozitifliğinin 1,22 kat artırdığı görüldü. Luminal A tip kanser ile Luminal B tip kanser arasında ölüm riski açısından fark yok iken HER2 zengin alt tipin riski 2,85 kat, triple negative alt tipin 4,03 kat artırmaktaydı. Evre için yapılan incelemede evre 2 kanserin evre 1'e göre riski

1,93 kat evre 3'ün 4,29 kat, evre 4'ün 21,88 kat artırdığı ölçüldü. Mastektomi yapılanların MKC yapılanlara göre genel ölüm riski 1,73 kat iken cerrahi yapılmayanların riski 21,88 kattı. Radyoterapi almamak ölüm riskini 2,32 kat artırırken sistemik terapi almamak 2,78 kat artırmaktaydı (Tablo 11).

İLK grubu için genel ölüm riski açısından yapılan çok değişkenli analizde ırk risk faktörü olarak saptanmadı (p=0,132). Medeni hal durumu diğer olanların riski 1,71 kat, yaşı >50 olanların 2,20 kat ölüm riski yüksekti. Grad 2 kanser 1,11 kat artırırken grad 3 1,40 kat artırdı. Genel ölüm riskini ÖR negatifliği 1,68 kat, PR negatifliği ise 1,44 kat artırırken HER2 pozitifliği 1,34 kat artırdı. Evre için yapılan incelemede evre 2 kanserin evre 1'e göre riski 1,78 kat evre 3'ün 4,46 kat, evre 4'ün 8,11 kat artırdığı ölçüldü. MKC ile mastektomi arasında risk faktörü açısından fark yok iken yapılmayanların riski 2,58 kattı. Radyoterapi almamak ölüm riskini 1,45 kat artırırken sistemik terapi almamak 1,63 kat artırmaktaydı (Tablo 11).

Tablo 11. İnvaziv lobüler karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Medeni hal	Evli	Referans		Referans	
	Diğer	2,14 (2,01-2,29)	<0,001	1,71 (1,60-1,83)	<0,001
İrk	Beyaz	Referans	<0,001	Referans	0,132
	Siyah	1,26 (1,13-1,40)	<0,001	1,03 (0,92-1,14)	0,640
	Diğer	0,72 (0,62-0,83)	<0,001	0,87 (0,75-1,01)	0,550
Yaş	≤50	Referans		Referans	
	>50	2,53 (2,25-2,84)	<0,001	2,20 (1,95-2,47)	<0,001
Grad	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	1,17 (1,08-1,26)	<0,001	1,11 (1,03-1,20)	0,006
	3	2,07 (1,86-2,30)	<0,001	1,40 (1,25-1,55)	<0,001
Östrojen reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	3,67 (3,19-4,23)	<0,001	1,68 (1,44-1,97)	<0,001
Progesteron reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	1,98 (1,84-2,13)	<0,001	1,44 (1,33-1,56)	<0,001
HER2 reseptörü	Negatif	Referans		Referans	
	Pozitif	1,22 (1,06-1,40)	0,004	1,34 (1,16-1,54)	<0,001

Tablo 11. İnvaziv lobüler karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri (devam)

Değişkenler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Moleküler alt tip	Luminal A	Referans	<0,001	
	Luminal B	1,13 (0,98-1,32)	0,103	
	HER2	2,85 (2,06-3,94)	<0,001	
	TNBC	4,03 (3,42-4,74)	<0,001	
Evre	1	Referans	<0,001	Referans <0,001
	2	1,93 (1,76 -2,11)	<0,001	1,78 (1,62-1,96) <0,001
	3	4,29 (3,91-4,72)	<0,001	4,46 (4,01-4,95) <0,001
	4	21,88 (19,75-24,24)	<0,001	8,11 (7,10-9,27) <0,001
Cerrahi	MKC	Referans	<0,001	Referans <0,001
	Mastektomi	1,73 (1,60-1,86)	<0,001	1,04 (0,95-1,14) 0,391
	Yapılmadı	14,03 (12,83-15,34)	<0,001	2,56 (2,24-2,93) <0,001
Radyoterapi	Evet	Referans		Referans
	Hayır	2,31 (2,16-2,46)	<0,001	1,45 (1,34-1,58) <0,001
Kemoterapi	Evet	Referans		
	Hayır	0,99 (0,92-1,06)	0,708	- -
Sistemik terapi	Evet	Referans		Referans
	Hayır	2,78 (2,60-2,96)	<0,001	1,63 (1,51-1,77) <0,001

GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, HER2: Human epidermal reseptör, TNBC: Triple negatif meme kanseri, MKC: Meme koruyucu cerrahi

İLK grubu için hastalığa spesifik ölüm riski açısından yapılan tek değişkenli analizde değerlendirmeye alınan bütün faktörler risk faktörü olarak saptandı. Medeni hal durumu diğer olanların evli olanlara göre hastalığa spesifik ölüm riski tek değişkenli analizde 1,7 kat yüksekti. Siyah ırkın beyaz ırka göre ölüm riski 1,42 kat, >50 yaşın ≤50 yaşa göre riski 1,5 kat yüksekti. Grad 2 kanserlerin grad 1'e göre ölüm riski 1,47 kat iken grad 3 kanserlerin 3,19 kattı. Östrojen reseptör negatifliği pozitifliğe göre 5,36 kat ve progesteron negatifliği 2,30 kat ölüm riskini artırırken HER2 pozitifliğinin 1,45 kat artırdığı görüldü. Luminal A alt tipe göre Luminal B 1,34 kat, HER2 zengin tip 3,88 kat TNBC tip 6,07 kat artırmaktaydı. Evre için yapılan incelemede evre 2 kanserin evre 1'e göre riski 4,26 kat evre 3'ün 17,80 kat, evre 4'ün 111,52 kat artırdığı ölçüldü. Mastektomi yapılanların MKC yapılanlara göre genel ölüm riski 3,03 kat iken cerrahi yapılamayanların riski 28,89 kattı. Radyoterapi

almamak ölüm riskini 2,12 kat artırırken sistemik terapi almamak 2,40 kat artırmaktaydı. Kemoterapi almamak ise 0,50 kat azalmaktaydı (Tablo 12).

İLK grubu için hastalığa spesifik ölüm riski açısından yapılan çok değişkenli analizde ırk alma durumu risk faktörü olarak saptanmadı (p=0,085). Medeni hal durumu diğer olanların riski 1,33 kat, yaşı >50 olanların 1,33 kat hastalığa spesifik ölüm riski yüksekti. Grad 2 kanser 1,33 kat artırırken grad 3 1,75 kat artırdı. Hastalığa spesifik ölüm riskini ÖR negatifliği 2,12 kat, PR negatifliği ise 1,60 kat artırırken HER2 pozitifliği 1,35 kat artırdı. Evre için yapılan incelemede evre 2 kanserin evre 1'e göre riski 3,92 kat evre 3'ün 17,30 kat, evre 4'ün 48,89 kat artırdığı ölçüldü. Mastektomi yapılanların MKC yapılanlara göre genel ölüm riski 1,29 kat iken cerrahi yapılamayanların riski 3,15 kattı. Radyoterapi almamak ölüm riskini 1,13 kat, kemoterapi almamak 1,30 kat artırırken sistemik terapi almamak 1,22 kat artırmaktaydı (Tablo 12).

Tablo 12. İnvaziv lobüler karsinom hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Medeni hal	Evli	Referans		Referans	
	Diğer	1,70 (1,56-1,86)	<0,001	1,33 (1,21-1,45)	<0,001
Irk	Beyaz	Referans	<0,001	Referans	0,085
	Siyah	1,42 (1,23-1,63)	<0,001	1,15 (0,99-1,33)	0,051
	Diğer	0,76 (0,62-0,93)	0,007	0,91 (0,75-1,12)	0,373
Yaş	≤50	Referans		Referans	
	>50	1,50 (1,32-1,71)	<0,001	1,33 (1,16-1,53)	<0,001
Grad	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	1,47 (1,31-1,65)	<0,001	1,33 (1,18-1,50)	<0,001
	3	3,19 (2,75-3,69)	<0,001	1,75 (1,50-2,04)	<0,001
Östrojen reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	<0,001
	Negatif	5,36 (4,55-6,32)	<0,001	2,12 (1,75-2,57)	-
Progesteron reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	<0,001
	Negatif	2,30 (2,09-2,54)	<0,001	1,60 (1,43-1,79)	-

Tablo 12. İnvaziv lobüler karsinom hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri (devam)

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
HER2 reseptörü	Negatif	Referans		Referans	0,001
	Pozitif	1,45 (1,221-1,73)	<0,001	1,35 (1,12-1,63)	-
Moleküler alt tip	Luminal A	Referans	<0,001		
	Luminal B	1,34 (1,10-1,63)	0,003		
	HER2	3,88 (2,64-5,72)	<0,001		
	TNBC	6,07 (5,03-7,32)	<0,001		
Evre	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	4,26 (3,49-5,20)	<0,001	3,92 (3,20-4,81)	<0,001
	3	17,80 (14,71-21,53)	<0,001	17,30 (14,03-21,34)	<0,001
	4	111,52 (91,95-135,26)	<0,001	48,89 (38,88-61,49)	<0,001
Cerrahi	MKC	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	Mastektomi	3,03 (2,67-3,43)	<0,001	1,29 (1,12-1,48)	<0,001
	Yapılmadı	28,89 (25,27-33,03)	<0,001	3,15 (2,58-3,84)	<0,001
Radyoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,12 (1,93-2,47)	<0,001	1,13 (1,01-1,27)	0,033
Kemoterapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	0,50 (0,46-0,55)	<0,001	1,30 (1,17-1,45)	<0,001
Sistemik terapi	Evet	Referans		Referans	
	Hayır	2,40 (2,19-2,63)	<0,001	1,22 (1,08 -1,39)	0,002

GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, HER2: Human epidermal reseptör, TNBC: Triple negatif meme kanseri, MKC: Meme koruyucu cerrahi

İDK grubu için genel ölüm riski açısından yapılan tek değişkenli analizde değerlendirmeye alınan bütün faktörler risk faktörü olarak saptandı. Medeni hal durumu diğer olanların evli olanlara göre genel ölüm riski tek değişkenli analizde 2,12 kat yüksekti. Siyah ırkın beyaz ırka göre ölüm riski 1,65 kat, >50 yaşın ≤50 yaşa göre riski 1,68 kat yüksekti. Grad 2 kanserlerin grad 1'e göre ölüm riski 1,75 kat iken grad 3 kanserlerin 3,15 kattı. Östrojen reseptör negatifliği pozitifliğe göre 3,67 kat ve progesteron negatifliği 2,05 kat ölüm riskini artırırken HER2 pozitifliğinin 1,05 kat artırdığı görüldü. Luminal A tip kanser ile Luminal B tip kanser arasında ölüm riski açısından fark yok iken HER2 zengin alt tipin riski 1,59 kat, TNBC alt tipin 2,33 kat artırmaktaydı. Evre için yapılan incelemede evre 2 kanserin evre 1'e göre riski 2,24

kat evre 3'ün 5,32 kat, evre 4'ün 19,47 kat artırdığı ölçüldü. Mastektomi yapılanların MKC yapılanlara göre genel ölüm riski 1,82 kat iken cerrahi yapılmayanların riski 10,91 kattı. Radyoterapi almamak ölüm riskini 2,44 kat artırırken sistemik terapi almamak 2,68 kat artırmaktaydı. Kemoterapi almamak ise hastalığa spesifik ölüm riskini 0,93 kat azalmaktaydı (Tablo 13).

İDK grubu için genel ölüm riski açısından yapılan çok değişkenli medeni hal durumu diğer olanların riski 1,60 kat, siyah ırk 1,13 kat, yaşı >50 olanların 1,75 kat ölüm riski yüksekti. Grad 2 kanser 1,28 kat artırırken grad 3 1,81 kat artırdı. Genel ölüm riskini ÖR negatifliği 1,38 kat, PR negatifliği ise 1,40 kat artırırken HER2 pozitifliği 1,47 kat artırdı. Evre için yapılan incelemede evre 2 kanserin evre 1'e göre riski 2,15 kat evre 3'ün 5,49 kat, evre 4'ün 10,98 kat artırdığı ölçüldü. Mastektomi yapılanların MKC yapılanlara göre genel ölüm riski 1,13 kat iken cerrahi yapılmayanların riski 2,21 kattı. Radyoterapi almamak ölüm riskini 1,41 kat, kemoterapi almamak 1,72 kat artırırken sistemik terapi almamak 1,36 kat artırmaktaydı (Tablo 13).

Tablo 13. İnvaziv duktal karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri

Değişkenler		Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Medeni hal	Evli	Referans		Referans	
	Diğer	2,12 (2,07-2,16)	<0,001	1,60 (1,56-1,63)	<0,001
İrk	Beyaz	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	Siyah	1,65 (1,60-1,67)	<0,001	1,13 (1,10-1,17)	<0,001
	Diğer	0,71 (0,69-0,74)	<0,001	0,73 (0,70-0,76)	<0,001
Yaş	≤50	Referans		Referans	
	>50	1,68 (1,63-1,72)	<0,001	1,75 (1,70-1,80)	<0,001
Grad	1	Referans	<0,001	Referans	<0,001
	2	1,75 (1,69-1,82)	<0,001	1,28 (1,24-1,34)	<0,001
	3	3,15 (3,04-3,27)	<0,001	1,81 (1,73-1,88)	<0,001
Östrojen reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	3,67 (3,19-4,23)	<0,001	1,38 (1,33-1,43)	<0,001
Progesteron reseptörü	Pozitif	Referans		Referans	
	Negatif	2,05 (2,00-2,09)	<0,001	1,40 (1,36-1,45)	<0,001

Tablo 13. İnvaziv duktal karsinom genel sağkalımı etkileyen risk faktörleri (devam)

Değişkenler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
HER2 reseptörü	Negatif	Referans	Referans	
	Pozitif	1,05 (1,02-1,08)	<0,001	1,47 (1,43-1,52) <0,001
Moleküler alt tip	Luminal A	Referans	<0,001	
	Luminal B	1,11 (1,07-1,14)	0,103	
	HER2	1,59 (1,52-1,66)	<0,001	
	TNBC	2,33 (2,27-2,39)	<0,001	
Evre	1	Referans	<0,001	Referans <0,001
	2	2,24 (2,18-2,30)	<0,001	2,15 (2,08-2,22) <0,001
	3	5,32 (5,16-5,49)	<0,001	5,52 (5,32-5,72) <0,001
	4	19,47 (18,85-20,11)	<0,001	10,96 (10,50-11,4) <0,001
Cerrahi	MKC	Referans	<0,001	Referans <0,001
	Mastektomi	1,82 (1,77-1,87)	<0,001	1,13 (1,10-1,16) <0,001
	Yapılmadı	10,91 (10,60-11,22)	<0,001	2,21 (2,12-2,31) <0,001
Radyoterapi	Evet	Referans		Referans
	Hayır	2,44 (2,39-2,50)	<0,001	1,41 (1,37-1,45) <0,001
Kemoterapi	Evet	Referans		Referans
	Hayır	0,93 (0,91-0,95)	<0,001	1,70 (1,65-1,75) <0,001
Sistemik terapi	Evet	Referans		Referans
	Hayır	2,68 (2,62-2,74)	<0,001	1,36 (1,30-1,38) <0,001

GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, HER2: Human epidermal reseptör, TNBC: Triple negatif meme kanseri, MKC: Meme koruyucu cerrahi

İDK grubu için hastalığa spesifik ölüm riski açısından yapılan tek değişkenli analizde yalnızca yaş risk faktörü olarak saptanmadı (p=0,155). Medeni hal durumu diğer olanların evli olanlara göre hastalığa spesifik ölüm riski tek değişkenli analizde 1,79 kat yüksekti. Siyah ırkın beyaz ırka göre ölüm riski 1,42 kat, >50 yaşın ≤50 yaşa göre riski 1,94 kat yüksekti. Grad 2 kanserlerin grad 1'e göre ölüm riski 4,16 kat iken grad 3 kanserlerin 10,84 kattı. Östrojen reseptör negatifliği pozitifliğe göre 3 kat ve progesteron negatifliği 2,97 kat ölüm riskini artırırken HER2 pozitifliğinin 1,25 kat azalttığı görüldü. Luminal A ile Luminal B alt tip arasında hastalığa spesifik ölüm riski açısından fark yok iken HER2 zengin tip 2,28 kat TNBC tip 3,50 kat artırmaktaydı. Evre için yapılan incelemede evre 2 kanserin evre 1'e göre riski 5,09 kat evre 3'ün

16,57 kat, evre 4'ün 67,47 kat artırdığı ölçüldü. Mastektomi yapılanların MKC yapılanlara göre genel ölüm riski 2,79 kat iken cerrahi yapılamayanların riski 18,88 kattı. Radyoterapi almamak ölüm riskini 2,33 kat artırırken sistemik terapi almamak 2,32 kat artırmaktaydı. Kemoterapi almamak ise 0,48 kat azalmaktaydı (Tablo 14)

İDK grubu için kanser ölüm riski açısından yapılan çok değişkenli analizde medeni hal durumu diğer olanların riski 1,35 kat, siyah ırkın 1,17 kat hastalığa spesifik ölüm riski yüksekti. Grad 2 kanser 2,21 kat artırırken grad 3 3,459 kat artırdı. Hastalığa spesifik ölüm riskini ÖR negatifliği 1,45 kat, PR negatifliği ise 1,63 kat artırırken HER2 pozitifliği 1,67 kat artırdı. Evre için yapılan incelemede evre 2 kanserin evre 1'e göre riski 3,76 kat evre 3'ün 11,60 kat, evre 4'ün 30,48 kat artırdığı ölçüldü. Mastektomi yapılanların MKC yapılanlara göre genel ölüm riski 1,31 kat iken cerrahi yapılamayanların riski 2,67 kattı. Radyoterapi almamak ölüm riskini 1,15 kat, kemoterapi almamak 1,45 kat artırırken sistemik terapi almamak 1,30 kat artırmaktaydı (Tablo 14).

Tablo 14. İnvaziv duktal karsinom hastalığa spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri

Değişkenler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz		
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p	
Medeni hal	Evli	Referans	Referans		
	Diğer	1,79 (1,74-1,84)	<0,001	1,35 (1,31-1,39)	<0,001
İrk	Beyaz	Referans	Referans	<0,001	
	Siyah	1,94 (1,87-2,02)	<0,001	1,17 (1,13-1,22)	<0,001
	Diğer	0,81 (0,77-0,85)	<0,001	0,78 (0,74-0,82)	<0,001
Yaş	≤50	Referans			
	>50	1,02 (0,99-1,06)	0,155	-	-
Grad	1	Referans	Referans	<0,001	
	2	4,16 (3,85-4,50)	<0,001	2,21 (2,04-2,39)	<0,001
	3	10,84 (10,06 -11,69)	<0,001	3,59 (3,32-3,89)	<0,001
Östrojen reseptörü	Pozitif	Referans	Referans		
	Negatif	3,00 (2,92-3,09)	<0,001	1,45 (1,39-1,51)	<0,001
Progesteron reseptörü	Pozitif	Referans	Referans		
	Negatif	2,97 (2,89-3,06)	<0,001	1,63 (1,57-1,70)	<0,001

Tablo 14. İnvaziv duktal karsinom hastalığına spesifik sağkalımı etkileyen risk faktörleri (devam)

Değişkenler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
HER2 reseptörü	Negatif	Referans	Referans	
	Pozitif	1,25 (1,21-1,30)	<0,001	1,67 (1,61-1,73) <0,001
Moleküler alt tip	Luminal A	Referans	<0,001	
	Luminal B	1,45 (1,39-1,52)	0,103	
	HER2	2,28 (2,16-2,40)	<0,001	
	TNBC	3,50 (3,39-3,61)	<0,001	
Evre	1	Referans	<0,001	Referans <0,001
	2	5,09 (4,84-5,36)	<0,001	3,76 (3,57-3,97) <0,001
	3	16,57 (15,75-17,45)	<0,001	11,60 (10,96-12,27) <0,001
	4	67,47 (64,47-71,43)	<0,001	30,48 (28,66-32,42) <0,001
Cerrahi	MKC	Referans	<0,001	Referans <0,001
	Mastektomi	2,79 (2,70-2,89)	<0,001	1,31 (1,26-1,36) <0,001
	Yapılmadı	18,88 (18,18-19,61)	<0,001	2,67 (2,52-2,82) <0,001
Radyoterapi	Evet	Referans		Referans
	Hayır	2,33 (2,27-2,40)	<0,001	1,15 (1,11-1,19) <0,001
Kemoterapi	Evet	Referans		Referans
	Hayır	0,48 (0,47-0,50)	<0,001	1,45 (1,40-1,51) <0,001
Sistemik terapi	Evet	Referans		Referans
	Hayır	2,32 (2,26-2,39)	<0,001	1,29 (1,24-1,35) <0,001

GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, HER2: Human epidermal reseptör, TNBC: Triple negatif meme kanseri, MKC: Meme koruyucu cerrahi

5 TARTIŞMA

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olup insidansı giderek artmaktadır. En sık görülen histolojik tipi invaziv duktal karsinom iken invaziv lobüler karsinom vakaların yaklaşık %10'unu temsil eder. Lobüler karsinomlar diskohezif büyüme modeli ve hücre yapışma proteini E-kadherinin fonksiyonel kaybı ile karakterize, çeşitli histolojik alt tiplerden oluşan özel bir meme kanseri türüdür (59–61). Pleomorfik lobüler karsinom ise ilk olarak 1987'de Page ve Anderson tarafından klasik invaziv lobüler karsinomların bir varyantı olarak tanımlanmıştır (62). Klasik bir büyüme paterni ile karakterize olmakla birlikte belirgin nükleer atipiye sahiptir ve sıklıkla plazmasitoid, histiyositoid veya apokrin morfolojik görünüm gösterir. Tipik olarak güçlü östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği ile ve ERBB2 (HER2) negatifliği gösteren ve invaziv lobüler karsinomun en yaygın görülen tipi olan klasik varyantının aksine, pleomorfik varyant, östrojen ve progesteron reseptörünü daha düşük seviyelerde eksprese edebilir ve ERBB2 gibi onkogenlerin amplifikasyonunu gösterebilir (63,64). Önceki çalışmalar, az sayıda hastayla sınırlı olmasına rağmen, bu alt tipin, klasik invaziv lobüler karsinomla karşılaştırıldığında agresif bir klinik davranış gösterdiği sonucuna varmıştır (64,65). Bir çalışmada, pleomorfik lobüler karsinom için kasvetli bir sonuç olduğu ve 11 hastadan 9'unun öldüğü rapor edilmiştir (65). Bu yazarlar, bu az sayıdaki vakaya dayanarak, PLK prognozunun İDK veya klasik İLK'dan önemli ölçüde daha kötü olduğu sonucuna varmışlardır (65). Pleomorfik lobüler karsinomlar, lobüler karsinomların karakteristik moleküler genetik özelliklerine sahiptir (16q kaybı ve 1q fazlalığı), ancak klasik invaziv lobüler karsinomun çoğunluğunun aksine, daha agresif biyolojik davranışından sorumlu olabilecek yüksek gradlı duktal karsinoma daha benzer şekilde ERBB2 amplifikasyonu gibi ek genetik değişiklikler gösterirler (66,67).

Tüm bunlara rağmen pleomorfik lobüler karsinom oldukça nadir görülmesi nedeniyle yeterince tanımlanmamış bir antite olmaya devam etmektedir. Histolojik dereceden bağımsız olarak ayrı bir antite olup olmadığı konusunda fikir birliği yoktur. Dünya Sağlık Örgütü Meme Tümörleri Sınıflandırması da dahil olmak üzere çeşitli otoriteler, PLK'ü kendine özgü büyüme modelini koruyan, ancak klasik formdan daha

yüksek derecede hücresel atipi ve pleomorfizm sergileyen bir invaziv lobüler karsinom varyantı olarak tanımlamıştır (59,63,68). Bununla birlikte, bazı patologlar, nükleer özellikler, mitotik sayılar, büyüme paterni, apokrin veya histiyositoid özelliklerin varlığından bağımsız olarak pleomorfik lobüler karsinomu yüksek gradlı (grad 3) invaziv lobüler karsinomla eşanlamlı olarak görürler. Bu aşamada, Bloom ve Richardson'a göre yapılan evrelemede tümörlerin çoğunluğu tübül oluşumu eksikliği, orta derecede nükleer pleomorfizm ve sınırlı mitotik aktivite ile karakterize edilir ve bu nedenle genellikle orta gradlı (grad 2) tümörlerdir. Bununla birlikte bu tümörlerin derecelendirilmesi Nottingham derecelendirme sistemi kullanılarak yapıldığında hastalığın sonuçlarıyla daha uyumlu ilişkili ortaya çıkmaktadır (69–72). Derecelendirmenin üç bileşenini ayrı ayrı analiz etmek yerine yalnızca mitotik sayının diğer iki bileşenden daha fazla prognostik güce sahip olduğu gösterilmiştir (70,72).

Günümüze kadar PLK ile alakalı birçok çalışma olsa da bu çalışmaların kohortu genellikle düşüktür. Bu nedenle henüz bu antite ile alakalı klinik ve prognostik süreçler net olarak belirlenememektedir. Yapılan çalışmalarda PLK'un sıklıkla büyük tümör boyutu, aksiller lenf nodu metastazı, yüksek histolojik grad ve E-kadherin kaybı dahil olmak üzere kötü prognostik faktörlerle birlikte olduğu ve agresif bir klinik seyir gösterdiği rapor edilmiştir. Ancak bu klinik gidişatın kötü prognostik faktörlerden mi yoksa PLK'un kendi histolojisinden mi kaynaklandığı henüz belirlenememiştir. Birçok çalışmada gösterildiği üzere PLK'nın yüksek nüks riski, nüks periyodunun kısa olması ve sağkalım sürelerinin düşük olması nedeniyle agresif biyolojide olduğu sonucuna varılmıştır (64,68,73). Bazı çalışmalar PLK'un klinik faktörlerini ve prognozunu İDK veya klasik İLK ile karşılaştırmış ve PLK için daha kötü prognoz bildirmiştir. Ancak PLK'un nadir görülmesi nedeniyle bu çalışmalar küçük örneklem büyüklüğü ve kısa takip süresi nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle klinik davranışın tanımlanması ve PLK için uygun yönetimin belirlenmesi zordur.

Literatürde PLK ile alakalı çalışmalar incelendiğinde sıklıkla PLK ile İLK ya da PLK ile İDK'un klinik ve prognostik karşılaştırılmasının yapıldığı görülmüştür. Bununla birlikte her üç antiteyi de ele alan ve örneklem sayısının bu kadar fazla olduğu, hem klinikopatolojik özellikleri, hem tedavi protokolleri, hem de risk

faktörleri ve sağ kalım süreçleri açısından değerlendiren güncel verilerle alakalı başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bağlamda çalışmamız geniş kapsamlı, PLK’u hem klasik İLK, hem de İDK’a göre değerlendiren öncü bir çalışma özelliği taşımaktadır.

5.1 Demografik ve Genetik Özellikler

PLK ve İDK’ları karşılaştıran Jung ve ark. çalışmasında PLK grubu, İDK grubuna göre daha ileri yaş, daha büyük tümör boyutu, daha yüksek histolojik derece ve daha sık multifokal/multisentrik yerleşim ile ilişkiliydi (7). PLK tanısı alan hastaların ortalama yaşı, diğer çalışmalarla benzer şekilde İDK’lu hastalarinkinden daha büyüktü (64,74). Genel olarak yaşlanma, meme kanserinin gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve agresif bir prognostik faktördür (75,76). Ancak farklı çalışmalarda meme kanseri tanı yaşı değişkenlik göstermektedir. Buchanan ve ark. çalışmasında İDK’lu hastaların yaş ortalaması 56, İLK tanılı hastaların yaş ortalaması 59 olmakla birlikte; Kore popülasyonunda yapılan Jung ve ark. çalışmasında İDK ortalama yaşı 48, PLK ortalama yaşı 51 olarak belirtilmiştir (7,64). Son istatistikler, Türkiye ve Kore gibi bazı ülkelerde meme kanseri hastalarının en sık 40 ila 49 yaş arasında tanı aldığını, Avrupa ve Amerika ülkelerinde ise tanı yaşının daha ileri olduğunu göstermektedir (77). Amerikan toplumunu baz alan bizim çalışmamızda ise İDK için ortalama yaş 60, PLK ve İLK için ortalama yaş 63 olarak belirlenmiş olup diğer çalışmalara göre yüksektir. Sosyoekonomik, ırksal ve etnik durumlara göre kanser tanı anında ortalama yaşlar değişkenlik gösterebilmektedir. Bununla birlikte tüm bu sonuçlara göre PLK’un İDK’a göre daha ileri yaşta tanı aldığını ve postmenopozal süreçte daha sık görüldüğünü, ancak klasik İLK’larla benzer yaşlarda görüldüğünü söylemek mümkündür.

5.2 Histolojik Özellikler

İmmünohistokimyasal olarak tanımlanan patolojik özellikler açısından, lobüler karsinomun tüm alt tipleri, E-kadherinin yetersiz ekspresyonu ile karakterize edilir. E-cadherin, hücre-hücre yapışmasından sorumlu bir transmembran hücrelerarası yapışma glikoproteinidir. İDK’ların aksine İLK’ların neredeyse tamamında (%98) E-

kadherin ekspresyon kaybı mevcuttur (80). PLK'larda ise E-cadherin ekspresyon kaybı vakaların %80-%100'ünde görülmektedir (64). E-cadherin geninin (CDH1) heterozigotluk kaybı da dahil olmak üzere, azalan E-cadherin ekspresyonuyla ilişkili ayırt edici genetik değişiklikler, yine İDK'ların aksine, hem PLK'larda hem de İLK'larda gösterilmiştir (81). İLK'lar ile bu denli benzer histolojik ve genetik değişiklikler gösterdiğinden ötürü PLK'lar nükleer özellik açısından İDK'a benzer olmasına rağmen hala İLK grubunda değerlendirilmektedir.

5.3 Klinik Prezantasyon

Çoğu çalışma, tanı anında PLK'ların genellikle büyük boyutlarda olduğunu göstermiştir (64,65,74,82). Jung ve ark. çalışmasında ortalama PLK tümör boyutu $3,2\pm 1,8$ cm, ortalama İDK tümör boyutu ise $2,2\pm 1,5$ cm idi (7). Buchanan ve ark. çalışmasında ise PLK'un (20 mm) İLK'lara (15 mm) göre ortalama tümör boyutunun daha fazla olduğunu göstermiştir (64). Bu durum PLK'ların daha hızlı büyüme eğilimine sahip olması ve klinik-radyolojik olarak zor tanınabilir olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda da tanı anında PLK'ların boyutu (32 mm) hem İLK (31 mm) hem de İDK'lara (17 mm) göre daha büyüktü. Bu durum PLK'ların daha yüksek bir T evresi ile ilişkili olduğunu açıklamaktadır.

PLK'ların diğer İLK'lara benzer şekilde İDK'lara göre multifokal ve multisentrik olma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7,79). Her ne kadar bizim çalışmamızda her multifokalite ve multisentrisite değerlendirilmemiş olsa da PLK'lu hastalarda İDK'lu hastalara göre cerrahi tedavide total mastektomi oranlarının MKC'ye göre daha yüksek olması tümörün multifokal/multisentrik olma durumunun daha yüksek olma olasılığı ile açıklanabilir.

PLK'lar çok sayıda mitotik figürü yansıtan kötü bir histolojik derece, tümör boyutu, vasküler ve lenfovasküler invazyon, nüks ve uzak metastaz gibi kötü prognostik faktörlerle güçlü bir şekilde ilişkilidir (60,70,72). PLK'ların genellikle İDK'a göre daha yüksek aksiller lenf nodu tutulumu insidansı ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (64,65). Çalışmamızda da PLK'lu hastalarda N2 ve N3

evre olma durumunun hem İLK hem de İDK'lara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Büyük tümör boyutuyla birlikte N3 evresinin yüksek prevalansı, PLK'larda daha yüksek AJCC evrelemesi ile sonuçlanır. PLK'lu hastalarda AJCC'ye göre Evre 2-3-4 hastalık oranları hem İLK hem de İDK'a göre daha yüksektir. Çalışmamızda bu sonuçları destekler şekilde PLK'lu hastalar İLK ve İDK'ya göre daha ileri evredeydi. PLK'lar, İLK'lara benzer hücrel yayılma modeliyle kemik, periton, over metastazları siktir. Ancak klasik İLK'lara göre karşılaştırıldığında PLK'ların uzak metastaz olasılığı daha yüksektir (79). Bulgularımızda metastatik evredeki hasta sayısı PLK'da İLK ve İDK'ya göre yüksek orandaydı.

5.4 Moleküler Tiplendirme

Meme kanserleri çeşitli gen ekspresyon belirtileri gösterebilir ve bunların varlığı, prognostik sonuçların yanı sıra sistemik tedaviden elde edilen faydayı da etkiler. Lobüler kanserlerin %80-%95'inin ÖR pozitif olduğu ve İDK'lara kıyasla (%60-70) sıklıkla Luminal A alt tipte olduğu bilinmektedir (65). Bir çalışmada klasik İLK'ların %81,4 oranında Luminal A ve %14,7 oranında Luminal B olduğu gösterilirken, PLK'ların %25 oranında Luminal A ve %58,3 oranında Luminal B olduğu; Luminal A kanser olma durumunun PLK'larda hem İDK, hem de klasik İLK'lara göre belirgin derecede düşük olduğu gösterilmiştir (83). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PLK'da (%64.5) Luminal A alt tip İLK (%93.7) ve İDK'ya (%70.1) göre düşüktü. Literatürdeki çeşitli vaka serileri boyunca PLK'larda hormon reseptörü durumunda çok fazla değişkenlik vardır. Bu belki de pozitifliğin değişen tanımlarının ve testin değişkenliğinin sonucudur. Bazı çalışmalarda PLK'larda ER/PR pozitifliğinin %0-%20 arasında göstermektedir (63,65,84). Klasik İLK'lar ile karşılaştırıldığında çarpıcı bir farktır. Ancak daha sonraki yayınlar, klasik İLK'larda görülenlere (%57-96) yakın hormon reseptör durumlarını göstermektedir (7,66,78). PR ve ER ekspresyonunun her ikisi de PLK'da kaybolabilir; çalışmaların çoğunluğu hastaların yaklaşık üçte birinde PR kaybı olduğunu göstermektedir (7,66,78). Çalışmamızda ise ER (%70.1) ve PR pozitifliği (%59.8) yüksek oranda olmakla birlikte İLK ve İDK'dan düşüktü.

HER2 gen amplifikasyonu tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20-%30'unda görülür (74). Ancak PLK'da HER2 ekspresyonunun sıklığı çok değişkendir.

Middleton ve ark. PLK'ların %81'inin HER2 reseptörü için membranöz boyanma gösterdiğini (immünohistokimya ile 2+ ile 3+) rapor ederken, Jacobs ve ark. PLK'lu hastaların hiçbirinde immünohistokimya ile HER2 boyamasının eksprese edilmediğini bildirmiştir (78,85). Jung ve ark. çalışmasında ise HER2(+)'liği PLK'lu hastalarda %14, İDK'lu hastalarda %17.5 olarak belirtilmiştir (7). Çalışmamızın sonuçları HER2 pozitifliği açısından Jung ve ark. çalışmasıyla benzerdir. PLK'lu hastalarda HER2 pozitiflik oranı %14 olup diğer İLK'lu hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir, ancak bu oran İDK'lu hastalara göre daha düşüktür (%17.5). PLK'larda ve diğer tüm meme kanserlerde HER2 ekspresyon pozitifliğinin bu denli değişken olmasının sebebi in situ hibridizasyon yöntemine göre +2 ve +3 hastaların pozitif olarak kabul edilmesi olabilir. Ancak Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yönteminin yaygınlaşmasıyla HER2 ekspresyon pozitifliğinin azaldığını söylemek mümkündür.

İDK'ların yaklaşık %10-15 düzeyinde triple negatif moleküler tipte olduğu bilinmektedir. PLK için bu oran benzer ya da daha yüksek olabilmektedir (%12-23) (7,79). Çalışmamızda ise TNBC oranı (%24) literatüre göre yüksek olup İLK'da %1.3 ve İDK'da %12.5 oranındaydı. Bununla birlikte bazı PLK'lar histolojik olarak bazal benzeri (triple negatif) karsinomlara benzerlik gösterebilir ve patoloğlar açısından kafa karıştırıcı olabilirler. Bu durum genellikle PLK'ların CK5/6, CK14 ve CK17 gibi bazal sitokeratinlerin ekspresyonundan yoksun olmasından kaynaklanıyor olabilir (86). PLK'lar özellikle benzer sitolojik özellikleri, GCDFP-15 ve androjen reseptörlerinin ekspresyonu nedeniyle bazal benzeri karsinomların bir alt tipi olan apokrin karsinomdan ayırt edilmelidir (87). Bununla birlikte apokrin karsinomlar, duktal karsinomla aynı mimari büyüme modelini gösterir ve E- kaderin için pozitifdir (38).

5.5 Klinik Yönetim ve Tedavi

Mevcut çalışmalar, PLK'lar yalnızca klasik İLK'a göre değil, İDK'a kıyasla da daha agresif özellikler gösterdiğini bildirmiştir (88). Buchanan ve ark., PLK'ların İLK'lara göre daha büyük boyutlarda olduğunu ve daha sık lenfovasküler ve lenf nodu invazyonu gösterdiğini bildirmiştir (64). Ek olarak, PLK'un nüks oranı İLK'dan önemli ölçüde daha yüksektir. Jacobs ve ark. ayrıca PLK'un daha sıklıkla daha yüksek

dereceli olduğunu ve klasik İLK ile karşılaştırıldığında östrojen reseptör ekspresyonu kaybı ve yüksek Ki-67 ekspresyonu gibi olumsuz bir biyobelirteç profili sergilediğini de bildirmiştir (85). Benzer şekilde Yang ve ark. çalışmalarında PLK'ların artmış lenf nodu tutulumu, ileri yaş, daha yüksek AJCC evresi ve daha düşük ortalama hayatta kalma süresi ile İDK'lardan daha kötü prognoza sahip olduklarını kanıtlamışlardır (88).

PLK nispeten nadir görülen bir meme kanseri türü olduğundan, şu anda spesifik yönetimi için kılavuzlar geliştirmeye yönelik güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Tüm meme kanserlerinde olduğu gibi cerrahi rezeksiyon tedavinin temelini oluşturmaktadır. PLK ile ilgili yayınlanmış veriler, tanı sırasında daha büyük tümörlerin yanı sıra daha yüksek gradlı tümörler ve artmış lenf nodu tutulumu ile ortaya çıktığını göstermektedir. Bu nedenle daha agresif cerrahi tedavi beklenebilir. PLK hastalarının mastektomiye ihtiyaç duyma olasılığının daha yüksek olduğu doğrudur. Bir çalışmada mastektomi oranı PLK'da %63,5 iken, İDK'da %28,8 ve İLK'da %38,6 olduğu bildirilmiştir (64). Çalışmamızda ise mastektomi oranı PLK'da %48,6, İLK'da %44 ve İDK'da %35,5'ti. Ancak tüm kanserlerde olduğu gibi, daha lokalize hastalıklar meme koruyucu cerrahiyle daha az agresif bir şekilde tedavi edilmektedir.

Adjuvan kemoterapinin İLK'da İDK'a göre daha az faydası olduğu genel olarak kabul edilse de bunun PLK için geçerli olup olmadığına dair somut veriler bulunmamaktadır. Bazı onkologların, kısmen başvuru sırasındaki olumsuz patolojik ve biyolojik belirteç özelliklerine ve PLK'un daha kötü sonuçlara sahip olduğu fikrine bağlı olarak PLK'da adjuvan kemoterapi önerme eğilimi vardır. Adjuvan trastuzumab ve endokrin tedavisi, pleomorfik histolojinin aksine tümör belirteçleri temelinde kullanılır. Benzer şekilde, neoadjuvan kemoterapinin lokal ileri evrede olan PLK'larda kullanımına ilişkin çok az veri mevcuttur. Genel olarak klasik İLK'un neoadjuvan kemoterapili İDK'a göre daha düşük tam yanıt oranı sağladığı kabul edilmektedir. Ancak geniş çaplı çalışmalarda bile PLK ya tanımlanmamış ya da ayrılmamıştır. Bu nedenle PLK'a dair veriler oldukça kısıtlıdır (79).

PLK'ların metastatik olma eğiliminin fazla olduğu kabul edilmektedir. Metastatik hastalığın yönetimi yine diğer meme kanserlerinden elde edilen verilere dayanmaktadır.

5.6 Prognoz

PLK'un İLK'un agresif bir formu olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, PLK'un pleomorfik histolojisinin bağımsız olarak daha kötü bir sonucu öngörüp öngörmediği veya PLK'da yaygın olan diğer bilinen olumsuz prognostik faktörlerin daha kötü prognozdan sorumlu olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. Örneğin, PLK'un daha büyük boyutlu tümörlere, daha yüksek gradlı hastalığa, artan lenf nodu pozitifliğine, artan HER2 ekspresyonuna ve muhtemelen artan TNBC insidansına sahip olduğu bilinmektedir ve bunların hepsi meme kanserinde olumsuz prognostik faktörlerdir (79).

PLK'u tanımlayan orijinal vaka serilerinden birinde, Eusebi ve arkadaşları 1992'de 10 PLK hastasını tanımladılar; bu çalışmada hastalarının%60'ının 42 ay içinde öldüğü ve %90'ında 2 yıl içinde nüks geliştiği bildirilmiş (73). Bu durum, PLK'ların nadir görülen fakat son derece agresif tümörler olarak kabul edilmesine yol açtı. O zamandan beri diğer yayınlar sürekli olarak PLK'ların klasik İLK'dan daha kötü sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir. Yalnızca klasik İLK'lara göre değil, PLK'ların aynı zamanda İDK'lara da kıyasla daha yüksek metastaz ve nüks riski taşıdığı da bilinmektedir (79).

Son yayınlar PLK'daki sonuçları prognostik faktörlere göre ayarlamış ve daha kötü sonuçların pleomorfik histolojiyle daha az ilişkili olduğu ve daha çok olumsuz prognostik faktörlerle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (7,70, 89, 90)

Çalışmamıza benzer şekilde SEER databesi üzerinden yapılan ve 131 PLK hastasının ele alındığı Yang ve ark. çalışmasında PLK ve İDK'lar karşılaştırılmış olup; PLK'ların artan lenf nodu tutulumu, daha ileri yaş, daha yüksek AJCC evresi ve gradı, daha düşük ortalama hayatta kalma süresi (PLK $84 \pm 51,03$ vs. İDK $105,2 \pm 64,39$

p<0,01) İDK'lerden daha kötü prognozlu olduğu ortaya konmuştur (88). Aynı çalışmada İDK'la karşılaştırıldığında PLK'lu hastaların mastektomi ile tedavi edilme oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tek değişkenli analizde, PLK'un İDK'dan daha kötü hastalığa özgü sağkalım (DSS) gösterdiği (HR= 0,691, %95 güven aralığı 0,534-0,893, p<0,01); prognostik faktörlerin hesaba katıldığı çok değişkenli analizde ise histolojik türün bağımsız bir prognostik faktör olmadığını gösterilmiştir (p=0.120) (88). Çalışmamızda ise benzer şekilde PLK'da daha yüksek yaş ortalaması, daha yüksek oranda grad 3 tümör, daha fazla evre 2, 3 ve 4 oranı, daha düşük genel ve hastalığa spesifik sağkalım oranı mevcuttu. Ayrıca PLK'un İLK ve İDK'a göre tek değişkenli analizde hem genel ölüm riski hemde hastalığa spesifik ölüm riski yüksek iken çok değişkenli analizde anlamlı risk saptanmadı.

Choi ve ark. PLK'larla klasik İLK'ları karşılaştırdıkları çalışmalarında ise yine PLK'ların klasik İLK'lara göre daha yüksek patolojik evre, lenfovasküler invazyon prevalansı, nod pozitif hastalık oranı ve mastektomi oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (91). Aynı çalışmada PLK'la ile İLK'lar arasında tanı yaşı, tümör boyutu veya ortalama pozitif nod sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (91). Klasik İLK grubunda daha yüksek oranda eksik veri olduğundan, iki grup arasındaki ırk, alt tip, derece, kemoterapi, hormonal tedavi ve radyasyon terapisindeki farklılıkların değerlendirilmesi net yapılamamıştır. Hayatta kalma analizinde ortalama takip süresi 60 olup PLK grubunda 30 nüks (%21); İLK grubunda 40 nüks (%15) gelişmiştir. PLK grubunda tüm nedenlerden 27 ölüm (%18) ve klasik İLK grubunda tüm nedenlerden 56 ölüm (%21) saptanmış olup, PLK grubunun yüksek riskli klinikopatolojik özelliklere sahip olmasına rağmen, nüks veya ölüm oranlarında İLK'lara göre herhangi bir farklılık göstermediği belirtilmiştir (91). Bizim çalışmamızda ise nüks durumu değerlendirilememekle birlikte Choi ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi daha yüksek oranda ileri evre kanser, daha yüksek oranda N2 ve N3 oranı, daha büyük tümör boyutu ve daha fazla oranda T2, T3 ve T4 tümör oranı, daha yüksek mastektomi oranı ve daha düşük sağkalım oranı mevcuttu.

Retrospektif tasarımlı bu çalışma SEER veritabanında mevcut bilgiler ışığında gerçekleştirilmiş olup, BRCA1-2 gibi gen profil durumu, multifokalite / multisentrisite

/ bilateralite durumu verilerin databaseside olmaması nedeniyle değerlendirilemedi. Ayrıca adjuvan-neoadjuvan kemoterapi durumu, Ki-67 değerleri, endokrin terapi durumu gibi önemli prognostik faktörler incelenemedi. SEER veritabanına HER2 reseptör bilgisi 2010 yılından itibaren eklendiğinden dolayı daha önceki yıllara ait veriler kullanılmadı. Ayrıca, PLK tanılı hasta sayısının İLK ve İDK'ye göre belirgin az olması da kısıtlayıcı bir faktördü.



6 SONUÇ

PLK'ların tanı anında hem İLK'a hem de İDK'a göre daha büyük tümör boyutuna sahip olduğu, aksiller lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile daha çok ilişkili olduğu, daha ileri TNM evresine sahip olduğu, daha yüksek gradlı, daha düşük oranda hormon reseptörü pozitifliği, daha yüksek oranda HER2 pozitifliği, agresif moleküler alt tiplerle daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada PLK'nin hem İDK, hem de klasik İLK'lara göre daha düşük genel ve hastalığa spesifik sağkalımına ve dolayısıyla daha kötü prognoza sahip olduğu gösterildi. Bununla birlikte kişilleştirilmiş tedavi seçenekleri açısından PLK'u klinik ve biyolojik özelliklerini daha iyi anlamak gerekmekte, bu nedenle geniş kapsamlı klinikopatolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7 KAYNAKLAR

1. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast Off J Eur Soc Mastology*. 2022 Sep 2;66:15–23.
2. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2019;20(7):2015–20.
3. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed Res Int*. 2022;2022:9605439.
4. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance - Jaafar Makki, 2015. *Clinical Medicine Insights*. 2015;(8).
5. Zhang BN, Cao XC, Chen JY, Chen J, Fu L, Hu XC, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of breast cancer (2011 edition). *Gland Surg*. 2012 May;1(1):39–61.
6. He Z, Chen Z, Tan M, Elingarami S, Liu Y, Li T, et al. A review on methods for diagnosis of breast cancer cells and tissues. *Cell Prolif*. 2020 Jun 12;53(7):e12822.
7. Jung SP, Lee SK, Kim S, Choi MY, Bae SY, Kim J, et al. Invasive Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast: Clinicopathologic Characteristics and Prognosis Compared with Invasive Ductal Carcinoma. *J Breast Cancer*. 2012 Sep;15(3):313–9.
8. Breast cancer [Internet]. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
9. Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2023 Dec 30;35(6):565–83.
10. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jun;133(3):1097–104.
11. Malone KE, Daling JR, Doody DR, O'Brien C, Resler A, Ostrander EA, et al. Family history of breast cancer in relation to tumor characteristics and mortality in a population--based study of young women with invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2011 Dec;20(12):2560–71.
12. Razzaghi H, Troester MA, Gierach GL, Olshan AF, Yankaskas BC, Millikan RC. Mammographic density and breast cancer risk in White and African American Women. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Sep;135(2):571–80.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1141–51.
14. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *The Oncologist*. 2010;15(6):556–65.
15. Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res BCR*. 2010;12(6):R106.

16. Goldacre MJ, Abisgold JD, Yeates DGR, Vessey MP. Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. *J Public Health Oxf Engl*. 2010 Dec;32(4):565–71.
17. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):465–75.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jul 20;360(9328):187–95.
19. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet Lond Engl*. 2013 May 25;381(9880):1827–34.
20. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):77–84.
21. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1331–7.
22. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Sep 21;86(18):1403–8.
23. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women’s Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):476–86.
24. Symptoms of breast cancer [Internet]. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/symptoms>
25. Breast Cancer Clinical Presentation: History, Physical Examination [Internet]. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1947145-clinical>
26. Breast Cancer Treatment (PDQ®) - NCI [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>
27. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJT, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec;130(3):725–34.
28. 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 Jul;196(1):123–34.

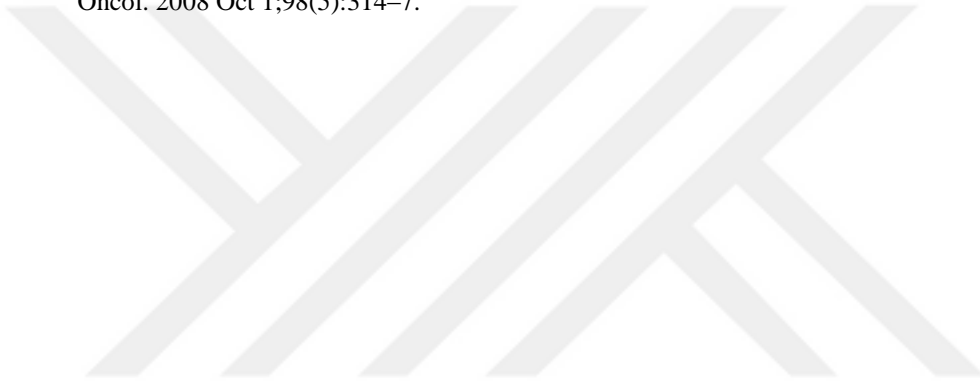
29. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2006;26(6):1719–34; quiz 1719.
30. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW, et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000 May;18(10):2059–69.
31. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10869–74.
32. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2011 [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=1CKX7aGBbUsC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Rosai+J.+Rosai+and+Ackerman%E2%80%99s+Surgical+Pathology.&ots=tekZ2SlgVU&sig=2poW64gtV-fSwEyJx9Gur7TD5IE>
33. Farabegoli F, Champeme MH, Bieche I, Santini D, Ceccarelli C, Derenzini M, et al. Genetic pathways in the evolution of breast ductal carcinoma in situ. *J Pathol.* 2002 Mar;196(3):280–6.
34. WHO Classification of Tumours of the Breast - UQ eSpace [Internet]. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:8984059>
35. Warren MP, Shu AR, Dominguez JE. Menopause and Hormone Replacement. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2024 Aug 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279050/>
36. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):41–8.
37. Christgen M, Cserni G, Floris G, Marchio C, Djerroudi L, Kreipe H, et al. Lobular Breast Cancer: Histomorphology and Different Concepts of a Special Spectrum of Tumors. *Cancers.* 2021 Jul 22;13(15):3695.
38. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1028 p.
39. Chen YY, Hwang ES, Roy R, DeVries S, Anderson J, Wa C, et al. Genetic and Phenotypic Characteristics of Pleomorphic Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. *Am J Surg Pathol.* 2009 Nov;33(11):1683–94.
40. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug;406(6797):747–52.
41. Bombonati A, Sgroi DC. The Molecular Pathology of Breast Cancer Progression. *J Pathol.* 2011 Jan;223(2):307–17.
42. Shawarby M, Al-Tamimi D, Ahmed A. Molecular classification of breast cancer: An overview with emphasis on ethnic variations and future perspectives. *Saudi J Med Med Sci.* 2013;1(1):14.

43. Schnitt SJ. Will molecular classification replace traditional breast pathology? *Int J Surg Pathol*. 2010 Jun;18(3 Suppl):162S-166S.
44. Chatterjee A, Serniak N, Czerniecki BJ. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Work in Progress. *Cancer J Sudbury Mass*. 2015;21(1):7–10.
45. Rosenberger LH, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Fayanju OM, Hwang ES, et al. Axillary lymph node dissection in node-positive breast cancer: are ten nodes adequate and when is enough, enough? *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Feb;179(3):661–70.
46. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Jan;27(1):95–120.
47. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018 Aug;29(8):1634–57.
48. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, et al. Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Anticancer Drugs*. 2016 Aug;27(7):702–8.
49. Berg CD, Swain SM. Results of Concomitantly Administered Chemoradiation for Locally Advanced Noninflammatory Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 1994 Oct;4(4):226–35.
50. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2011 Nov 12;378(9804):1707–16.
51. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg*. 2006 Oct;203(4):469–74.
52. Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jul;21(2):293–8.
53. Kuukasjärvi T, Kononen J, Helin H, Holli K, Isola J. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Sep;14(9):2584–9.
54. Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1993 Jan;11(1):44–8.
55. SEER [Internet]. [cited 2024 Aug 21]. About the SEER Program. Available from: <https://seer.cancer.gov/about/overview.html>
56. SEER [Internet]. [cited 2024 Aug 21]. Goals of the SEER Program - About SEER. Available from: <https://seer.cancer.gov/about/goals.html>
57. SEER [Internet]. [cited 2024 Aug 8]. SEER*Stat Databases: November 2021 Submission. Available from: <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2021/index.html>
58. SEER [Internet]. [cited 2024 Aug 8]. Breast Subtype (2010+) - SEER Documentation. Available from: <https://seer.cancer.gov/seerstat/databases/ssf/breast-subtype.html>

59. Ellis I. Invasive breast carcinoma. *Pathol Genet Tumours Breast Female Genit Organs* [Internet]. 2003 [cited 2024 Aug 9]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571698600466522368>
60. Rakha EA, Patel A, Powe DG, Benhasouna A, Green AR, Lambros MB, et al. Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2010 Oct;34(10):1472–9.
61. Weigelt B, Geyer FC, Natrajan R, Lopez-Garcia MA, Ahmad AS, Savage K, et al. The molecular underpinning of lobular histological growth pattern: a genome-wide transcriptomic analysis of invasive lobular carcinomas and grade- and molecular subtype-matched invasive ductal carcinomas of no special type. *J Pathol*. 2010 Jan;220(1):45–57.
62. Davies JD. *Diagnostic histopathology of the breast*. O. L. Page and T. J. Anderson, with several contributors. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987. No. of pages: 362. Price: £65.00. ISBN: 0 443 02240 2. *J Pathol*. 1988 Nov;156(3):271–2.
63. Radhi JM. Immunohistochemical analysis of pleomorphic lobular carcinoma: higher expression of p53 and chromogranin and lower expression of ER and PgR. *Histopathology*. 2000 Feb;36(2):156–60.
64. Buchanan CL, Flynn LW, Murray MP, Darvishian F, Cranor ML, Fey JV, et al. Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity? *J Surg Oncol*. 2008 Oct 1;98(5):314–7.
65. Bentz JS, Yassa N, Clayton F. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 12 cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 1998 Sep;11(9):814–22.
66. Simpson PT, Reis-Filho JS, Lambros MBK, Jones C, Steele D, Mackay A, et al. Molecular profiling pleomorphic lobular carcinomas of the breast: evidence for a common molecular genetic pathway with classic lobular carcinomas. *J Pathol*. 2008 Jul;215(3):231–44.
67. Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C, Steele D, Mackay A, Irvani M, et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol*. 2005 Sep;207(1):1–13.
68. Weidner N, Semple JP. Pleomorphic variant of invasive lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 1992 Oct;23(10):1167–71.
69. Wachtel MS, Halldorsson A, Dissanaik S. Nottingham grades of lobular carcinoma lack the prognostic implications they bear for ductal carcinoma. *J Surg Res*. 2011 Mar;166(1):19–27.
70. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AHS, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(1):121–7.
71. Talman MLM, Jensen MB, Rank F. Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy grading. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2007;46(6):803–9.
72. Bane AL, Tjan S, Parkes RK, Andrulis I, O'Malley FP. Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2005 May;18(5):621–8.
73. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol*. 1992 Jun;23(6):655–62.

74. Varga Z, Zhao J, Ohlschlegel C, Odermatt B, Heitz PU. Preferential HER-2/neu overexpression and/or amplification in aggressive histological subtypes of invasive breast cancer. *Histopathology*. 2004 Apr;44(4):332–8.
75. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrada S, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*. 2004 Sep 15;101(6):1302–10.
76. Holli K, Isola J. Effect of age on the survival of breast cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1997 Mar;33(3):425–8.
77. Jung KW, Park S, Kong HJ, Won YJ, Lee JY, Park EC, et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2008. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2011 Mar;43(1):1–11.
78. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol*. 2000 Dec;24(12):1650–6.
79. Al-Baimani K, Bazzarelli A, Clemons M, Robertson SJ, Addison C, Arnaout A. Invasive Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast: Pathologic, Clinical, and Therapeutic Considerations. *Clin Breast Cancer*. 2015 Dec;15(6):421–5.
80. Qureshi HS, Linden MD, Divine G, Raju UB. E-cadherin status in breast cancer correlates with histologic type but does not correlate with established prognostic parameters. *Am J Clin Pathol*. 2006 Mar;125(3):377–85.
81. Palacios J, Sarrió D, García-Macias MC, Bryant B, Sobel ME, Merino MJ. Frequent E-cadherin gene inactivation by loss of heterozygosity in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2003 Jul;16(7):674–8.
82. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1511–20.
83. Cha YJ, Kim YH, Cho NH, Koo JS. Expression of autophagy related proteins in invasive lobular carcinoma: comparison to invasive ductal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):3389–98.
84. Zhao J, Lang R, Guo X, Chen L, Gu F, Fan Y, et al. Clinicopathologic characteristics of pleomorphic carcinoma of the breast. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2010 Jan;456(1):31–7.
85. Jacobs M, Fan F, Tawfik O. Clinicopathologic and biomarker analysis of invasive pleomorphic lobular carcinoma as compared with invasive classic lobular carcinoma: an experience in our institution and review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 2012 Jun;16(3):185–9.
86. Khilko N, Wang J, Wei B, Hicks DG, Tang P. Invasive Lobular Carcinomas Do Not Express Basal Cytokeratin Markers CK5/6, CK14 and CK17. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2010 Oct 21;4:49–55.
87. Masood S, Rosa M. The challenge of apocrine proliferations of the breast: a morphologic approach. *Pathol Res Pract*. 2009;205(3):155–64.

88. Yang L, Sun H, Zhao Y, Chen M, Zhang N, Jin W. Clinicopathological characteristics and survival outcomes in pleomorphic lobular breast carcinoma of the breast: a SEER population- based study. *Cancer Med.* 2017 Nov 13;6(12):2867–75.
89. Sahin S, Karatas F, Erdem GU, Hacıoglu B, Altundag K. Invasive Pleomorphic Lobular Histology Is an Adverse Prognostic Factor on Survival in Patients with Breast Cancer. *Am Surg.* 2017 Apr 1;83(4):359-364. PMID: 28424130.
90. Liu YL, Choi C, Lee SM, Zhong X, Hibshoosh H, Kalinsky K, Connolly EP. Invasive Lobular Breast Carcinoma: Pleomorphic Versus Classical Subtype, Associations and Prognosis. *Clin Breast Cancer.* 2018 Apr;18(2):114-120. doi: 10.1016/j.clbc.2017.06.006. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28720418.
91. Choi CH, Liu Y, Kalinsky K, Connolly E, Buchanan CL, Flynn LW, Murray MP, Darvishian F, Cranor ML, Fey JV, et al. Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity? *J Surg Oncol.* 2008 Oct 1;98(5):314–7.



8 EKLER

EK 1. Etik Kurul Kararı

EK 1. Etik Kurul Kararı (devam)



9 ÖZGEÇMİŞ



Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları



