

T.C  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK OLMAYAN HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF  
HER-2 NEGATİF MEME KANSERİ HASTALARINDA  
PROGNOSTİK İNDEKSLERİN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
DR. MUSTAFA KOÇ

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. NURİYE ÖZDEMİR

ANKARA

2024

T.C  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK OLMAYAN HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF  
HER-2 NEGATİF MEME KANSERİ HASTALARINDA  
PROGNOSTİK İNDEKSLERİN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
DR. MUSTAFA KOÇ

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. NURİYE ÖZDEMİR

ANKARA

2024

## KABUL VE ONAY



### Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	MUSTAFA KOÇ
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	15/10/2024

**UZMANLIK TEZİNİN ADI: METASTATİK OLMAYAN HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF  
HER-2 NEGATİF MEME KANSERİ HASTALARINDA PROGNOTİK İNDEKSLERİN  
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

#### JÜRİ KARARI:

"Metastatik Olmayan Hormon Reseptörü Pozitif Her-2 Negatif Meme Kanseri Hastalarında Prognostik İndekslerin Etkinliğinin Karşılaştırılması" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

#### JÜRİ ÜYELERİ

--

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlık dönemimin her aşamasında bana yol göstererek desteğini eksik etmeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nuriye Özdemir'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini sabır ve hoşgörüyü bizlere aktaran başta Prof. Dr. Yasemin Erten olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarımıza,

Dört yıllık asistanlık hayatım boyunca her daim yanımda hissettiğim Doç. Dr. Özant Helvacı, Doç. Dr. Osman Sütçüoğlu, Uzm. Dr. Orhun Akdoğan ve Uzm. Dr. Taha Enes Çetin'e,

Tez süresince benden desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Duygu Ercan'a

Başta Dr. Mehmet Kiracı, Dr. Selman Çağlayan ve Dr. Tahsin Karaevren olmak üzere beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında desteklerini yanımda hissettiğim ve bu günlere gelmemde büyük emekleri olan canım aileme,

Son olarak sevgisini ve güvenini asla eksik etmeyen her koşulda arkamda duran en büyük desteğim canım eşim, yol arkadaşım Sena Kısa Koç'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Mustafa Koç

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET .....	vi
ABSTRACT .....	ix
KISALTMALAR .....	xii
TABLolar DİZİNİ .....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
RESİMLER DİZİNİ .....	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi .....	3
2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri.....	4
2.3. Meme Kanserinde Tarama ve Görüntüleme Yöntemleri.....	6
2.4. Meme Kanserinde Histopatoloji ve Moleküler Alt Gruplar .....	8
2.4.1. Meme Kanserinde Histopatoloji.....	8
2.4.2. Meme Kanserinde Moleküler Alt Gruplar .....	10
2.5. Meme Kanserinde Evreleme .....	11
2.6. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler .....	14
2.6.1. Meme Kanserinin Evresi .....	14
2.6.2. Tümör Boyutu .....	15
2.6.3. Lenf Nodu Metastazı .....	15

2.6.4. Histolojik Malignite Derecesi .....	15
2.7. Meme Kanserinde Tedavi Stratejileri .....	18
2.7.1. Evre 0, DCIS, İnvaziv Olmayan Meme Kanseri Tedavisi .....	19
2.7.2. Evre I–III, Erken İnvaziv veya Lokal İleri, Metastatik Olmayan Meme Kanseri Tedavisi.....	20
2.7.3. Evre IV, Metastatik Meme Kanseri Tedavisi.....	23
2.8 Meme Kanserinde Kullanılan Prognostik İndeks Skorlamaları.....	24
2.8.1. Nottingham Prognostik İndeksi.....	24
2.8.2. İmmunohistokimyasal-4 Skoru (IHC4).....	27
2.8.3. Klinik Tedavi Skoru-5 (CTS5 Prognostik Skorlaması) .....	28
2.8.4. Predict Prognostik İndeksi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	31
3.1. Hasta Seçimi .....	31
3.2. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR .....	34
4.1. Sağkalım Analizleri .....	38
4.2. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizler .....	40
4.3. Beş Yıllık Hastalısız Sağkalım ve 5 Yıllık Total Sağkalım Açısından Prognostik İndekslerin Risk Gruplarının Karşılaştırılması.....	41
4.3.1. Beş Yıllık Hastalısız Sağkalım (DFS) Açısından Prognostik İndekslerin Karşılaştırılması.....	42
4.3.2. Beş Yıllık Sağkalım Açısından Prognostik İndekslerin Risk Gruplarının Karşılaştırılması.....	45

4.4. Prognostik İndekslerin Karşılaştırılması.....	48
4.4.1. Beş Yıllık Hastaliksız Sağkalım Açısından Prognostik İndekslerin Karşılaştırılması.....	48
4.4.2. Beş Yıllık Sağkalım Açısından Prognostik İndekslerin Karşılaştırılması .....	51
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ .....	61
7. KAYNAKLAR.....	63
8. EKLER .....	69
8.1 Etik Komisyon Onayı .....	69
9. ÖZGEÇMİŞ.....	71

## ÖZET

### **METASTATİK OLMAYAN HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF HER-2 NEGATİF MEME KANSERİ HASTALARINDA PROGNOSTİK İNDEKSLERİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**AMAÇ:** Meme kanseri dünya genelinde, tanı ve tedavi seçeneklerindeki artışa rağmen, kadınlarda en fazla ölüme yol açan ikinci kanser olma özelliğini sürdürmektedir. Kanser evrelemesinde kullanılan parametreler; prognoz tayininde yetersiz kalabilmektedir. Hastaların prognozunu en doğru şekilde saptamak ve risk oranına göre en doğru tedavi rejiminin seçilmesi için dünya genelinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu doğrultuda hastalara ait çeşitli verilerle prognozu öngörmesi amacıyla çeşitli prognostik indeks yöntemleri oluşturulmuştur. Bu çalışmada Nottingham, CTS-5, IHC-4, Predict prognostik indekslerinin, kliniğimizde takip edilen hastalar üzerindeki prognostik tahmin güçlerini karşılaştırmayı ve en başarılı sonuç veren indeks yöntemini 5 yıllık genel ve hastalısız sağkalım verilerini kullanarak saptamayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak yürütülmüş olup, Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Kliniğinde Ocak 2013 ile Ocak 2020 tarihleri arasında hormon pozitif, HER-2 negatif erken evre meme kanseri nedeniyle tedavi gören 18 yaş ve üzeri toplam 356 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif olarak hasta dosyalarından, hastaların temel demografik özellikleri ve tümör özellikleri analiz edildi. Bu analizde temel olarak; hastanın tanı anı yaşı, tanı tarihi, tümörün morfolojik ve

immünohistokimyasal özellikleri, tanı anı evresi, tümör histolojik alt tipi, ER ve PR boyanma yüzdesi, operasyon tarihi ve cerrahi evresi, hastanın aldığı sistemik tedaviler ve lokal radyoterapi uygulanma durumu, takip süresi ve son kontrol tarihi değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmamızda 4 İndeks için Hesaplanan Risk Skorları arasındaki doğrusal ilişki spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen skorlar arasında en güçlü ilişki Nottingham ile CTS-5 arasında saptanmıştır ( $r=-0.800$ ). İndekslere ait sağkalım risk skorlarının, Hastaların Sağkalım durumlarını öngörme düzeyini değerlendirmek için ROC analizi yapılmıştır. ROC analizi ile, AUC (eğri altında kalan alan) ve % 95 Güven aralığı değerleri hesaplanmıştır. Çalışmamıza katılan hastaların 5 yıllık hastalısız sağkalımının öngörülmesinde, Nottingham skoru için AUC = 0.738, CTS 5 skoru için AUC = 0,733, İHC 4 skoru için AUC = 0.719 ve Predict skoru için AUC = 0.679 olarak hesaplanmıştır (sırasıyla,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p=0.001$ ). Çalışmamıza katılan hastaların 5 yıllık genel sağkalımlarının öngörülmesinde, Nottingham skoru için AUC = 0.686 , CTS-5 skoru için AUC = 0,835 , İHC-4 skoru için AUC = 0.808 ve Predict indeks skoru için AUC = 0.876 olarak hesaplanmıştır (sırasıyla,  $p= 0.001$ ,  $p< 0.001$ ,  $p= 0.001$  ve  $p< 0.001$ ).

**SONUÇ:** Çalışmamız sonucunda hastaları kategorilere ayıran Nottingham, CTS-5 ve IHC-4'ün, hastaları olası riskler açısından anlamlı olarak kategorilere ayırabildikleri saptanmıştır. AUC değerleri göz önüne alındığında 5 yıllık genel sağkalım açısından Predict indeksi, 5 yıllık hastalısız sağkalım açısından Nottingham indeksi ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte 5 yıllık genel ve

hastaliksız sağkalım sonuçlarına bakıldığında hem sensitivite hem de spesifite açısından ideal bir indeks yöntemi bulunmamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, Nottingham prognostik indeksi,CTS-5 prognostik indeksi,IHC-4 prognostik indeksi,Predict prognostik indeksi



## **ABSTRACT**

### **COMPARISON OF THE EFFICACY OF PROGNOSTIC INDEXES IN PATIENTS WITH NON-METASTATIC HORMONE RECEPTOR POSITIVE HER-2 NEGATIVE BREAST CANCER**

**OBJECTIVE:** Breast cancer remains the second leading cause of cancer-related deaths in women worldwide, despite advances in diagnosis and treatment options. The parameters used in cancer staging can be inadequate for determining prognosis. Numerous studies are being conducted worldwide to determine patients' prognoses as accurately as possible and to select the most appropriate treatment regimen based on the risk ratio. Accordingly, various prognostic index methods have been developed to predict prognosis using different patient data. In this study, we aimed to compare the prognostic prediction strengths of the Nottingham, CTS-5, IHC-4, and Predict prognostic indices on patients monitored in our clinic and to identify the most successful index method using five-year overall survival and disease-free survival data.

**MATERIALS AND METHODS:** Our study was conducted as a single-center retrospective study at Ankara Gazi University Faculty of Medicine, Medical Oncology Clinic, including a total of 356 patients aged 18 and older who received treatment for hormone-positive, HER-2 negative early-stage breast cancer between January 2013 and January 2020. Basic demographic and tumor characteristics of the patients were retrospectively analyzed from patient files. In

this analysis, primarily, the patient's age at diagnosis, date of diagnosis, morphological and immunohistochemical features of the tumor, stage at diagnosis, histological subtype of the tumor, ER and PR staining percentages, date of surgery and surgical stage, systemic treatments received by the patient, local radiotherapy application status, follow-up duration, and date of the last control were evaluated.

**RESULTS:** The linear relationship between the risk scores calculated for the four indices was assessed using the Spearman correlation test. The strongest relationship was found between the Nottingham and CTS-5 indices ( $r = -0.800$ ). To assess the predictive power of survival risk scores for patient survival, a ROC analysis was conducted, and the AUC (Area Under the Curve) values with 95% confidence intervals were calculated. In predicting five-year disease-free survival among the patients included in the study, the AUC was calculated as 0.738 for the Nottingham score, 0.733 for the CTS-5 score, 0.719 for the IHC-4 score, and 0.679 for the Predict score ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , and  $p = 0.001$ , respectively). In predicting five-year overall survival, the AUC was 0.686 for the Nottingham score, 0.835 for the CTS-5 score, 0.808 for the IHC-4 score, and 0.876 for the Predict index score ( $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ , and  $p < 0.001$ , respectively).

**CONCLUSION:** Our study concluded that the Nottingham, CTS-5, and IHC-4 indices, which categorize patients into risk groups, were able to significantly classify patients based on potential risks. Considering the AUC values, the Predict index stood out in terms of five-year overall survival, while the

Nottingham index was prominent in terms of five-year disease-free survival. However, considering both five-year overall and disease-free survival outcomes, no ideal index method was identified in terms of both sensitivity and specificity.

**Keywords:** Breast cancer, Nottingham prognostic index, CTS-5 prognostic index, IHC-4 prognostic index, Predict prognostic index



## KISALTMALAR

<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>ALND</b>	: Aksiller lenf nodu diseksiyonu
<b>ASCO</b>	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
<b>BC</b>	: Breast Cancer
<b>BMI</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>BRCA geni</b>	: Breast Cancer geni
<b>CTS-5</b>	: Klinik Tedavi Skoru 5
<b>DFS</b>	: Hastalısız Sağkalım
<b>DKİS</b>	: Duktal Karsinoma İn Situ
<b>DM</b>	: Dijital Muayene
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ER</b>	: Östrojen Reseptörü
<b>HER-2</b>	: Human Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2
<b>HRT</b>	: Hormon Replasman Tedavisi
<b>IHC-4</b>	: Immunohistokimyasal 4
<b>İDK</b>	: İnvaziv Duktal Karsinom
<b>İHK</b>	: İmmünohistokimyasal
<b>İLK</b>	: İnvaziv Lobuler Karsinom
<b>Ki-67</b>	: Ki-67 proliferasyon markerı
<b>LKİS</b>	: Lobular Karsinoma İn Situ

<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>NPI</b>	: Nottingham Prognostik İndeksi
<b>OS</b>	: Genel Sağkalım
<b>PR</b>	: Progesteron Reseptörü
<b>RR</b>	: Relatif Risk
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SLND</b>	: Santral Lenf Nodu Diseksiyonu
<b>TNM</b>	: Tümör boyutu-Nodal tutulum-Metastaz varlığı
<b>TÜİK</b>	: Türkiye İstatistik Kurumu
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Rölatif Risk Oranlarına Göre Dağılımları.....	5
Tablo 2. Ortalamadan Daha Yüksek Risk Altındaki Nüfus Alt Grupları İçin Güncellenen ACR Önerileri <sup>21</sup> .....	7
Tablo 3. WHO Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflandırması (2019,5 baskı).....	9
Tablo 4. Meme Kanserinde Sistemik Tedavi Amacıyla Kullanılan İlaçlar <sup>46</sup> .....	18
Tablo 5. Nottingham Prognostik İndeks Skoruna göre Ortalama Sağkalım Tahminleri <sup>68</sup> .....	26
Tablo 6.Çalışmaya Dahil Olanların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri ...	35
Tablo 7. Çalışmaya Dahil Olanların Patoloji Sonuçları .....	36
Tablo 8. Çalışmamızda Kullanılan Prognostik İndeks Sonuçları.....	37
Tablo 9. Çalışmamızda 4 İndeks için Hesaplanan Risk Skorlarının Korelasyon Analizi .....	38
Tablo 10. Hastaların Genel Sağ Kalım ve Hastalısız Sağ Kalıma Etki Eden Risk Faktörlerinin Multivairate COX Regresyon Analiziyle Değerlendirilmesi .....	41
Tablo 11. Nottingham Prognostik İndeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık DFS Açısından Karşılaştırılması .....	42
Tablo 12. CTS-5 Prognostik indeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık DFS Açısından Karşılaştırılması.....	42
Tablo 13. IHC-4 Prognostik indeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık DFS Açısından Karşılaştırılması .....	43

Tablo 14. Nottingham Prognostik İndeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık Sağkalım Açısından Karşılaştırılması .....	45
Tablo 15. CTS5 Prognostik indeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık Sağkalım Açısından Karşılaştırılması .....	45
Tablo 16. IHC4 Prognostik indeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık Sağkalım Açısından Karşılaştırılması .....	46
Tablo 17. İndeks Sağkalım Risk Skorları Kullanılarak Yapılan ROC Analizinden Hesaplanan, Hastaların 5 Yıllık Hastalısız Sağkalımlarının Öngörülme Düzeyleri .....	48
Tablo 18. İndeks Sağkalım Risk Skorları Kullanılarak Yapılan ROC Analizinden Hesaplanan, Hastaların Genel Sağkalımlarının Öngörülme Düzeyleri.....	51

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların Genel Sağkalım Eğrileri .....	39
Şekil 2. Hastaların Hastalısız Sağkalım Eğrileri .....	39
Şekil 3. Nottingham Sağkalım Risk Sınıflamasına Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Hastalısız Sağkalım Eğrileri .....	43
Şekil 4. CTS-5 Sağkalım Risk Sınıflamasına Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Hastalısız Sağkalım Eğrileri .....	44
Şekil 5. İHC-4 Sağkalım Risk Sınıflamasına Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Hastalısız Sağkalım Eğrileri .....	44
Şekil 6. Nottingham Prognostik İndeksine Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Sağkalım Eğrileri .....	46
Şekil 7. CTS-5 Prognostik İndeksine Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Sağkalım Eğrileri .....	47
Şekil 8. İHC-4 Sağkalım Risk Sınıflamasına Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Sağkalım Eğrileri .....	47
Şekil 9. Nottingham Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Hastalısız Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği .....	49
Şekil 10. CTS-5 Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Hastalısız Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği .....	49
Şekil 11. İHC-4 Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Hastalısız Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği .....	50
Şekil 12. Predict Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Hastalısız Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği .....	50

Şekil 13. Nottingham Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.....	52
Şekil 14. CTS-5 Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.....	52
Şekil 15. IHC-4 Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.....	53
Şekil 16. Predict Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.....	53

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Nottingham Prognostik İndeks Hesaplanması .....	25
Resim 2. IHC-4 Prognostik İndeks Hesaplanması .....	27
Resim 3. CTS 5 Prognostik İndeks Hesaplanması .....	28
Resim 4. CTS 5 Prognostik İndeks Hesaplanması .....	29
Resim 5. Predict Prognostik İndeks Hesaplanması .....	30
Resim 6. Predict Prognostik İndeks Hesaplanması .....	30

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünya genelinde, tanı ve tedavi seçeneklerindeki artışa rağmen, kadınlarda en fazla ölüme yol açan ikinci kanser olma özelliğini sürdürmektedir. Elimizdeki veriler göz önüne alındığında 2040 yılına kadar her yıl 3 milyondan fazla yeni meme kanseri vakasına tanı konulacağı, her yıl dünya genelinde 1 milyondan fazla meme kanserine bağlı ölümün olacağı öngörülmektedir<sup>1</sup>.

Kanser evrelemesinde kullanılan tümörün boyutu, histopatolojik evresi ve lenf nodu metastaz sıklığı gibi parametreler; tedaviye dirençli meme kanserinin tedavisi ve prognoz tayininde yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle moleküler tiplendirmeye ihtiyaç vardır<sup>2</sup>. Meme kanserinin moleküler tiplendirmesi başlıca östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) , insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER2) ve hücre proliferasyon indeksine (Ki-67) göre yapılmaktadır. Birçok meme kanseri hastası için tedavi planları, biyopsi incelemelerinde saptanan bu reseptörlerin pozitiflik oranlarına göre yapılır. Ayrıca bu belirteçler hastaların takip planlarını ve prognozunu belirleyebilir<sup>2</sup>.

Günümüzde cerrahi yaklaşım ve kemoterapi rejimleri ile meme kanserinde ölüm oranları ciddi oranda azalmıştır. Bununla birlikte uygulanan kemoterapötik ajanlar masum tedaviler değildir. Bu tedaviler sağlıklı hücrelere de zarar vererek ciddi yan etkilere neden olabilmektedirler<sup>3</sup>.

Bütün bunlar göz önüne alındığında hastaların prognozunu en doğru şekilde saptamak ve risk oranına göre en doğru tedavi rejiminin seçilmesi için dünya genelinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu doğrultuda hastalara ait çeşitli verilerle prognozu öngörmesi amacıyla çeşitli prognostik indeks yöntemleri oluşturulmuştur.

Nottingham Prognostik İndeksi (NPI), tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve histolojik evre dahil olmak üzere çeşitli parametreleri kullanarak basit bir hesaplamayla hastaları iyi, orta-iyi, orta, orta-kötü ve kötü olmak üzere prognostik kategorilere ayırmaktadır<sup>4</sup>. Yine başka bir skorlama olan immünohistokimyasal 4 (IHC4) skorlaması ise hastaları immünohistokimyasal olarak belirlenen ER, PR, HER-2 ve Ki-67 oranlarını göz önüne alarak ; yüksek, orta ve düşük riskli gruplara sınıflandırmaktadır<sup>5</sup>.

CTS5 skorlaması ise yaş, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve histolojik evre dahil olmak üzere 4 temel faktörü hesaba katarak hastalarla ilgili sayısal bir risk skoru hesaplamaktadır ve skor arttıkça prognoz kötüleşmektedir<sup>6</sup>.

Predict skoru, ameliyattan sonra meme kanseri tedavilerinin sağ kalım oranlarını nasıl artırabileceğini göstermeye yardımcı olan bir araçtır. Hastayla ilgili gerekli bilgiler girildikten sonra araç, farklı tedavi seçenekleriyle birlikte prognoz verilerinin ne oranda değiştiğini göstermektedir<sup>7</sup>.

Bu çalışmada öncelikli olarak amacımız, mevcut prognostik indekslerin kliniğimizdeki hastaların prognozunu tahmin etmedeki etkinliklerinin karşılaştırılması olacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ikinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebebidir. 2020 yılında dünya genelinde meme kanserine bağlı 685.000 ölüm bildirilmiştir. Bu ölümlerin yaklaşık üçte ikisi az gelişmiş ülkelerde kaydedilmekle birlikte, özellikle gelişmiş ülkelerde 5 senelik sağ kalım oranı %80'in üzerindedir. Ülkelerin gelişmişlik oranı azaldıkça bu sağ kalım oranı da azalmaktadır. Hindistan'da 5 senelik sağ kalım oranı %70'in altında olup daha az gelişmiş Güney Afrika'da bu oran %50'nin altında saptanmıştır<sup>8</sup>.

Dünya genelinde meme kanseri, kadınlarda her dört kanser vakasından birinden ve altı kanser ölümünden birinden sorumludur. Özellikle postmenapozal dönemde sık görülmesine rağmen, günümüzde premenapozal kadınlarda görülme sıklığı da giderek artmaktadır<sup>9</sup>.

Kadınlarda 2022 yılında dünya genelinde saptanan tahmini 2,3 milyon yeni vaka, tüm dünyadaki kanser vakalarının %11,6'sını oluşturmaktadır. En yüksek insidans oranları Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da görülmektedir<sup>10</sup>. Özellikle gelişmiş ülkelerde olan artış oranları, erken yaşta menarş, geç yaşta menapoz, ilk doğum yaşının yükselmesi, oral kontraseptif kullanımının artışı, beden kitle indeksinin artışı ve fiziksel hareketsizlik gibi çok sayıda yaşam tarzı faktöründeki değişikliklere bağlanmıştır<sup>11</sup>.

Meme kanseri insidansında artış görülen birçok ülkede erken tarama imkanlarının artışı ve tedavi seçeneklerindeki artışlarla birlikte ölüm oranları 1990'ların başından itibaren azalmıştır. Buna rağmen Güney Amerika, Afrika, Asya'daki gelişmekte olan ülkelerde ve yüksek gelirli Asya ülkelerinde (Japonya ve Kore Cumhuriyeti) meme kanseri insidansında ve mortalite oranlarında artış görülmektedir <sup>11</sup>.

Meme kanseri ülkemizde 2004 yılından beri ulusal tarama programı kapsamında yer almaktadır. Diğer Avrupa ülkelerine benzer şekilde 40-69 yaş arası tüm kadınlara her iki senede bir mamografik tarama ve fizik muayene önerilmektedir ancak ülkemizde diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak meme kanseri daha genç yaşlarda görülmektedir. Öyle ki her iki olgudan biri 50 yaş altında ve premenopozaldir. Gelişmiş ülkelerde premenopozal olgular, tüm olguların %25'ini oluşturmaktadır <sup>12</sup>.

Ülkemizde her yıl yaklaşık 24.000 kadına meme kanseri teşhisi konulmaktadır. Bu vakaların yaklaşık olarak %5'i **ölüm** ile sonuçlanmaktadır. Ülkemizde meme kanseri kadınlarda en sık ölüme neden olan kanserdir ve meme kanserinden ölüm hızı Amerika'ya göre daha yüksek görülmektedir <sup>13</sup>.

## **2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri**

Meme kanserlerinin %5 ile %10'unun genetik mutasyonlara ve aile geçmişine bağlanabileceği ve %20 ile %30'unun değiştirilebilir risk faktörlerine bağlı olabileceği değerlendirilmektedir <sup>14</sup>. Meme kanseri için birçok risk faktörü

belirlenmesine rağmen en çok etkisi olanlar yaş, genetik yatkınlık ve östrojene maruz kalma süresi olarak tanımlanmaktadır <sup>15</sup>.

**Tablo 1.** Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Rölatif Risk Oranlarına Göre Dağılımları

<b>DÜŞÜK RİSK (RR&lt;2)</b>	<b>ORTA RİSK (RR2-4)</b>	<b>Yüksek Risk (RR&gt;4)</b>
Ailede postmenopozal meme kanseri öyküsü	Yaş (50-70 yaş aralığı)	Kişinin üç veya daha fazla akrabasında meme kanseri varlığı veya premenopozal bilateral meme kanseri olan akraba varlığı
Geç menopoz (>55 yaş)	Ailede premenopozal meme kanseri öyküsü	Bilinen BRCA1/BRCA2 gen mutasyonu varlığı
Erken Menarş (<11 yaş)	Kişinin kendisinde geçirilmiş meme kanseri öyküsü	Kişide LCIS öyküsü
Nulliparite	Kişinin geçmişinde,memede atipi olmadan hiperplazi öyküsü	Kişinin geçmişinde memede atipiyle birlikte hiperplazi öyküsü
Obezite (BMI>31)	Mamografi ile ölçülen meme dansitesinin >%50 olması	Mamografi ile ölçülen meme dansitesinin >%75 olması
Alkol Kullanımı		
Uzun Dönem Hormon Replasman Tedavisi (5 yıl üzeri)		
Yüksek sosyo-ekonomik Durum		

Tablo, BC Kanseri Ajansı <sup>16</sup> ve British Columbia Meme Kanseri Kılavuzları <sup>17</sup> tarafından sağlanan bilgilerden geliştirilmiştir.

Tablo 1 Kısaltmalar: BMI: Vücut Kitle İndeksi, BRCA geni: Breast Cancer geni, LCIS: Lobular carsinoma Insitu, RR: Relatif Risk

### **2.3. Meme Kanserinde Tarama ve Görüntüleme Yöntemleri**

Mamografi, memenin röntgen görüntüsüdür. Standart bir mamografi, her iki memenin medial-lateral oblik görünümü ve kranio-kaudal görünümünden oluşur.

Toplum taramaları ve erken teşhis meme kanserine bağlı ölümlerin azaltılmasında hayati önem taşımaktadır. Mamografi taramasının 40 yaş ve üzeri kadınlarda meme kanseri ölümlerini azaltmada etkili olduğu, düzenli tarama ile ölüm oranının %40 oranında azaltılabildiği kanıtlanmıştır<sup>18</sup>.

40 yaşından itibaren yapılan yıllık mamografi taraması, daha erken evrelerde tanı konulmasını, daha iyi cerrahi seçeneklerin sunulmasını ve daha etkili kemoterapi rejimlerinin uygulanmasını sağlayarak meme kanserine bağlı ölümlerinde düşüş sağlar. Taramanın 45 veya 50 yaşına kadar ertelenmesi, artmış ölümlere neden olmaktadır. Yıllık tarama, daha uzun tarama aralıklarına kıyasla daha küçük boyutlu tümörlerin tanısının konulmasına imkan sağlamaktadır<sup>19</sup>.

Ortalamadan daha yüksek riske sahip kadınlar için genel olarak daha erken yaşta ve ek görüntüleme yöntemleriyle tarama önerilmektedir. Kontrastlı meme Manyetik Rezonans (MRI) görüntülememe ve meme ultrasonu bu amaçla kullanılacak yöntemlerdendir<sup>20</sup>.

**Tablo 2.** Ortalamadan Daha Yüksek Risk Altındaki Nüfus Alt Grupları İçin Güncellenen ACR Önerileri <sup>21</sup>

Risk Altındaki Nüfus	Güncel Tavsiye (2023) (Başlangıç Yaşı)
Genetik mutasyon varlığı	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yıllık DM (yıllık MRI varsa 40 yaş; yoksa 30 yaşta başlanmalıdır.)</li><li>• Yıllık MRI (25-30 yaş aralığında başlanmalıdır.)</li></ul>
Hesaplanan yaşam boyu risk $\geq$ %20	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yıllık DM (yıllık MRI varsa 40 yaş; yoksa 30 yaşta başlanmalıdır.)</li><li>• Yıllık MRI (30 Yaşında başlanmalıdır)</li></ul>
Genç yaşta göğüs/karın radyasyon tedavisi öyküsü	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yıllık DM</li><li>• Yıllık MRI (Tedaviden sonraki 25 yaş veya 8 yıl, hangisi daha geçse)</li></ul>
40 yaşından önce teşhis edilen atipi/LCIS öyküsü	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yıllık DM</li><li>• Diğer risk faktörleri varsa (Tanı anındaki yaştan itibaren) yıllık MRI önerilebilir.</li></ul>
Yoğun meme dokusu	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yıllık DM</li><li>• <b>Yıllık MRI</b> (Diğer risk faktörleri varsa 40 yaş veya daha erken dönemde başlanabilir)</li></ul>
Tüm kadınlar (Özellikle siyahiler ve Aşkenazi Yahudileri)	<b>25 yaşına kadar risk değerlendirmesi yapılmalıdır.</b>

Tablo 2 Kısaltmalar: DM: Digital Muayene, LCIS: Lobular Karsinoma Insitu

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

## **2.4. Meme Kanserinde Histopatoloji ve Moleküler Alt Gruplar**

### **2.4.1. Meme Kanserinde Histopatoloji**

Meme kanseri oldukça heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu kanser türünün farklı tipleri, birbirinden oldukça farklı histopatolojik ve biyolojik özellikler sergilemektedirler ve bu nedenle birbirlerinden farklı klinik sonuçlara neden olabilmektedirler. Dünya sağlık örgütü tarafından 20 ana tümör tipi ve 18 alt tip belirlenmiştir. Ancak bu sınıflandırmaya göre mevcut kanserlerin yaklaşık %70-80'i sonunda iki ana histopatolojik sınıftan birine yani invaziv duktal veya invaziv lobüler karsinoma ait olacaktır. Bu nedenle de bu sınıflandırmanın prognozu belirlemede yararları sınırlıdır<sup>22</sup>.

İn situ karsinom, tanımı gereği invaze olmayan ve bu nedenle metastatik potansiyeli olmayan erken karsinomu ifade eder. Bununla birlikte in situ olmayan bütün meme kanserlerinde invazyon ve dolayısıyla metastaz riski bulunmaktadır

<sup>23</sup>.

**Tablo 3.** WHO Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflandırması (2019,5 baskı)

<b>İnvaziv olmayan neoplazi</b>	
• Lobüler karsinoma in situ (LCIS)	• Duktal karsinoma in situ (DCIS)
-Klasik LCIS	- Orta nükleer dereceli DCIS
-Florid LCIS	- Yüksek nükleer dereceli DCIS
-Pleomorfik LCIS	
<b>İnvaziv meme karsinomu</b>	
- Özel bir tipi olmayan invaziv meme karsinomu (duktal,medüller patern, nöroendokrin farklılaşma gösteren invaziv karsinom vb.)	-Mikroinvaziv karsinom
	-İnvaziv lobüler karsinom
	-Tübüler karsinom
	-Kribriform karsinom
	-Müsinöz karsinom
	-Müsinöz kistadenokarsinom
	-İnvaziv mikropapiller karsinom
-Apokrin farklılaşma gösteren karsinom	
- Sekretuar karsinom	-Metaplastik karsinom
- Mukoepidermoid karsinom	-Asinik hücreli karsinom
- Polimorfik adenokarsinom <sup>24</sup>	-Adenoid kistik karsinom
- Ters polariteli uzun hücreli karsinom	
<b>Nöroendokrin neoplazmalar</b>	
- Nöroendokrin tümör (Grade 1-2)	- Nöroendokrin karsinom
<b>Papiller neoplazmalar</b>	
- Papiller duktal karsinoma in situ	- Kapsüllü papiller karsinom
- Solid papiller karsinom (in situ ve invaziv)	- İnvaziv papiller karsinom
<b>Epitelyal-miyoepitelyal neoplazmalar</b>	
- Malign adenomyoepithelioma	- Epitelyal-miyoepitelyal karsinom

Tablo 3 Kısaltmalar: DCIS: Duktal karsinoma in situ, LCIS: Lobüler karsinoma in situ WHO: Dünya Sağlık Örgütü

## 2.4.2. Meme Kanserinde Moleküler Alt Gruplar

Meme kanseri klinik olarak ve tümörün moleküler özellikleri dolayısıyla oldukça heterojen bir hastalık grubudur ve hasta özelinde tedavi planı geliştirmek amacıyla belli moleküler alt gruplar kullanılmaktadır <sup>24</sup>.

Biyopsi alınan dokudan yapılan incelemede, hormon reseptörleri olan ER ve PR değerlendirilir. Ayrıca HER-2 ifade düzeyine dayanılarak meme kanseri gruplandırılır. Luminal A (ER + ve/veya PR +, HER2 -), luminal B (ER + ve/veya PR +, HER2 +), HER 2 aşırı ekspresyonu (ER -, PR -, ve HER2 +), üçlü negatif ve bazal benzeri (ER -, PR -, ve HER2-) olarak sınıflandırılabilir; luminal A tüm alt tiplerin en yaygın olanıdır <sup>25</sup>.

Hormon reseptörlerinden ER ve PR'nin pozitiflik oranı 2019 ASCO kılavuzu ile güncellenerek, ER pozitifliği %1-10 arasında olan vakalar 'ER düşük pozitif' olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu yeni grubun ER pozitif olarak değerlendirilen gruba göre tedavi ve prognoz açısından farklı olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği tartışmalıdır.

Luminal tip meme kanseri, meme kanserinin yaklaşık %60'ını oluşturur ve ER ekspresyonu ile diğer gruplardan ayrımları yapılır. Genellikle erken evrelerde tanı alma eğiliminde olan kanserlerdir. Hastaya uygun klinik yaklaşım için bu alt grup için birden fazla analiz geliştirilmiştir ve şimdiye kadar moleküler araçların tümör biyolojik davranışlarını ve terapötik yanıtlarını göstermede en etkili olduğu moleküler alt gruptur <sup>26</sup>.

Bazal benzeri tümörler, memenin bazal miyoepitelyal hücrelerindeki genlerin ekspresyonu nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. Keratin 5,6 ve 17 içeren karakteristik özellikleri bulunmaktadır. Bazal benzeri alt tip tümörler genellikle üçlü negatif grup içerisinde yer almaktadır. Ancak üçlü negatif meme kanserlerinin yalnızca %75'i bazal benzeridirler ve geri kalanları farklı mesajcı Ribonükleik asit (mRNA) alt tiplerinden oluşmaktadır <sup>27</sup>.

Prognozda önemi olan HER2 testi immunohistokimya (IHC) ve in situ hibridizasyonun (ISH) bir kombinasyonuna dayanmaktadır. Özellikle IHC, hücre zarındaki HER2 proteininin ekspresyonunu üç kademeli olarak (puan 0'dan puan +3'e) tespit ederken; ISH, HER2 ve CEP17'yi kullanarak gen amplifikasyonunun varlığını tespit eder. HER2+ meme kanseri hastaları IHC skoru 3+ veya ISH ile skor 2+ olarak tanımlanmaktadır ve tedavi kararını etkilemektedir. Ancak özellikle son dönemde IHC +1 saptanan hastaların düşük HER2+ olarak tanımlanması ve HER2 negatif meme kanserinden ayrı olarak ele alınmasıyla ilgili tartışmalar sürmektedir <sup>28</sup>.

## **2.5. Meme Kanserinde Evreleme**

Tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) sistemi, klinik ve patolojik kriterlere dayanılarak kanser evresinin belirlenmesinin en yaygın yoludur. Meme kanserinin bu yöntemle göre dört evresi kategorize edilir; evre I, tümörün en erken ve tedaviye yanıtın en iyi olduğu halidir ve evre IV ileri evre metastatik tümördür. Özellikle meme koruyucu cerrahi için, uygun bir tedavi stratejisi

belirlenmesi amacıyla histopatolojiden daha nesnel tanımlayıcılar gerekmekte ve bu noktada evreleme büyük önem taşımaktadır <sup>29</sup>.

### **AJCC 2018'e göre Meme kanserinde TNM evrelemesi:**

#### **TÜMÖR EVRESİNE GÖRE (T)**

- Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.
- T0: Primer tümör bulgusu yok.
- Tis: DCIS ya da meme başının DCIS ile ilişkili Paget hastalığı mevcut.
- T1: Tümörün en büyük çapı  $\leq 20$  mm
  - T1a: Tümörün en büyük çapı  $>1$  mm,  $\leq 5$  mm
  - T1b: Tümörün en büyük çapı  $>5$  mm,  $\leq 10$  mm
  - T1c: Tümörün en büyük çapı  $>10$  mm,  $\leq 20$  mm
- T2: Tümör çapı  $>20$  mm,  $\leq 50$  mm
- T3: Tümör çapı  $>50$  mm
- T4: Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu
  - T4a: Göğüs duvarı tutulumu
  - T4b: Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut ('peau d'orange' dahil)
  - T4c: T4a+T4b
  - T4d: İnflamatuvar meme karsinomu

## LENF NODU EVRESİNE GÖRE (N)

- NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok)

- N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

- N1: Aksiller lenf nod(lar) metastazı var.

- N2: Klinik olarak fikse veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz var.

- N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara fikse, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var.

- N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var.

- N3 İnfraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod (lar)'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod (lar)'a metastaz var.

- N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nod (lar)'a metastaz var.

- N3b: İpsilateral internal mammarial ve aksiller lenf nod (lar)'a metastaz var.

- N3c: İpsilateral supraklavikular nod (lar)'a metastaz var.

## UZAK METASTAZ DURUMUNA GÖRE(M)

M0: Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok.

cM0: Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var.

M1 Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastaz mevcut.

## **2.6. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler**

Meme kanserinde tedaviye yanıt ve prognozun belirlenmesi için pek çok çalışma yapılmıştır. Yaş, TNM evresi, lenfovasküler invazyon, tümör morfolojisi, histolojik grade, hormon reseptör durumu, HER-2 reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon oranı prognozu tahmin etmede kullanılan başlıca faktörlerdir. Özellikle son dönemde moleküler biyoloji ve genetikte olan gelişmelerle birlikte poligenik çalışmalar üzerinden prognoz tayini amacıyla yöntemler geliştirilmiş olup, bu testlerden Oncotype DX TNM sınıflandırmasının VIII baskısına dahil edilmiştir<sup>30</sup>.

### **2.6.1. Meme Kanserinin Evresi**

Meme kanserinin evresi en önemli prognostik faktördür. SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) verilerine göre, lokalize hastalığı olan hastaların %98,9'u, lokal ileri olan hastaların %85,7'si ve uzak metastazı olan hastaların sadece %28,1'inde 5 yıllık sağkalım oranı tahmin edilmektedir<sup>31</sup>.

Ayrıca TNM sınıflaması ele alındığında her faktörün özellikleri prognostik öneme sahiptir.

### **2.6.2. Tümör Boyutu**

Primer tümör boyutu önemli bir prognostik faktördür. SEER verileri, hastalığı meme beziyle sınırlı ve tümörü 1 cm'den küçük olan kadınların %99'unun, tümörü 1-3 cm olan kadınların %89'unun ve tümörü 3-5 cm olan kadınların %86'sının 5 yıl hayatta kalacağını öngörmektedir <sup>31</sup>.

### **2.6.3. Lenf Nodu Metastazı**

Metastatik süreç sırasında kanser hücreleri kan dolaşımı veya lenfatik sistem aracılığıyla yayılabilirler. Özellikle aksiller lenf nodları meme kanseri yayılımının yaygın yerleridir. Lenf nodunda metastazı bulunmayan hastalarda beş yıllık sağ kalım oranı %82,8 iken, 1-3 pozitif nod için bu oran %73 ve 4-12 pozitif nod için %45,7'dir. Bu nedenle meme kanserinde lenf nodu metastazının varlığının erken tespiti ve derecelendirilmesi, hastalığın tedavisi ve prognozunun tayininde oldukça önemlidir <sup>32</sup>.

### **2.6.4. Histolojik Malignite Derecesi**

Histolojik tip ve histolojik malignite derecesinin prognozu tahmin gücü sınırlıdır. Tübüler, papiller ve medüller gibi daha az yaygın kanserler, uzun süreli takip ile %10 nüks riski ile daha iyi bir prognoza sahiptirler <sup>33</sup>.

Yüksek histolojik grade (Grade 3) kötü prognoz ile ilişkili olarak değerlendirilmekle birlikte orta düzeyde farklılaşmanın (Grade 2) prognoz üzerindeki etkisi net olarak belirlenememiştir. Bu gruptaki tümörler yüksek ve

düşük histolojik grade tiplerine benzer özellikte davranışlar gösterebilmektedirler

<sup>34</sup>.

### **2.6.5. Meme Kanserinde Prognostik Biyobelirteçler**

AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından, biyolojik belirteçler kullanılarak yapılan meme kanseri evrelemesinin son güncellemesi, hastalığın sadece anatomik özelliklerine dayanan önceki evrelemeye kıyasla daha iyi sonuçlar vermektedir. Bu da meme kanserinin evrelemesinde ve prognozunun öngörülmesinde kullanılan biyobelirteçlerin önemini artırmaktadır <sup>35</sup>.

#### **2.6.5.1 Östrojen Reseptörü (ER)**

İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %75' inde artmış ER ekspresyonu saptanması nedeniyle önemli bir belirleyicidir <sup>36</sup>. Östrojen reseptör ekspresyon oranının belirlenmesi, uygun tedavi seçimi açısından özellikle önemli olsa da, prognozun belirlenmesinde de fikir verici olabilir. Yüksek ER ekspresyonu olan hastalar genellikle önemli derecede daha iyi klinik sonuçlar gösterirler <sup>37</sup>.

#### **2.6.5.2 Progesteron Reseptörü (PR)**

Progesteron reseptör pozitifliği ER pozitif meme kanseri olan hastalarda yüksek oranda (>%50) saptanırken, ER negatif saptanan hastalarda oldukça nadir olarak görülür <sup>38</sup>. Ancak hem ER hem de PR memedeki kanserli hücrelerde yüksek oranda saptanır ve her ikisi de meme kanserinin (özellikle ER-pozitif olanların) tanısında ve prognozunun belirlenmesinde oldukça önemlidir <sup>36</sup>. Daha yüksek PR ekspresyonu , genellikle olumlu klinik durumlarla ilişkilendirilirken,

daha düşük PR seviyeleri genellikle hastalığın daha agresif seyri, nüks ve kötü prognosis ile ilişkilidir <sup>39</sup>.

### **2.6.5.3. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER-2)**

Meme kanseri hastalarının yaklaşık olarak %15-25'inde HER2 ekspresyonu pozitif olarak saptanır ve uygun tedavinin seçiminde önemlidir; HER2 aşırı ekspresyonu, meme karsinogenezi sırasında ortaya çıkan en erken durumlardan biridir <sup>40</sup>.

Bu reseptörün amplifikasyonu, pro-onkojenik sinyal yollarının daha fazla aktivasyonuna yol açarak kanser hücrelerinin kontrolsüz büyümesine neden olur ve bu da HER2 pozitif saptanan hastalarda daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir <sup>41</sup>. Reseptör aşırı ekspresyonu ayrıca erken dönemde görülen nüks oranı ve aksiller lenf nodu metastazının yaygınlığı ile de ilişkili olarak saptanmıştır <sup>42</sup>.

### **2.6.5.4. Antijen Ki-67**

Antijen Ki-67 proteini hücrel bir proliferasyon belirteçidir ve özellikle meme kanserinde hücrelerin proliferasyonu hakkında bilgi sağlayan mükemmel bir belirteçtir. Kanserin agresiflik derecesi, tedaviye verdiği yanıtı ve nüks oranı hakkında bilgi sağlar <sup>43</sup>. Yüksek ekspresyonu meme kanseri hastalarında daha düşük sağkalım oranlarını da yansıtmaktadır <sup>44</sup>.

Antijen Ki-67 oranı özellikle ER-pozitif/HER2-negatif kanserlerde prognosis tahmini için önemlidir. T1-2, N0-1 hasta gruplarında Ki-67 <%5 ve Ki-67>%30 olmasının adjuvan tedavi kararında ve prognosisda önemli olduğu

belirlenmiştir ancak bunun dışındaki ara değerlerin prognozla net ilişkisi saptanmamıştır<sup>45</sup>.

## 2.7. Meme Kanseri Tedavi Stratejileri

Meme kanseri hastalarında tedavi yöntemleri cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi, immunoterapi, sistemik kemoterapiler ve kemik modifiye edici ajanlar olarak kabaca sınıflandırılabilir. Tedavi planlanması temel olarak hasta özelinde yapılmaktadır.

**Tablo 4.** Meme Kanseri Sistemik Tedavi Amacıyla Kullanılan İlaçlar<sup>46</sup>

Kategori	İlaç	Etki Mekanizması	Yaygın Toksikite ve Yan Etkiler
Kemik modifiye edici ajanlar	Bifosfonatlar: <ul style="list-style-type: none"><li>Pamidronat</li><li>Zoledronik asit</li></ul>	Tümörler tarafından indüklenen osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltırlar.	Yorgunluk, Bulantı, kusma, Çene osteonekrozu
	<ul style="list-style-type: none"><li>Denosumab</li></ul>	Nükleer faktör kappa ligand için afinitesi olan monoklonal antikordur, osteoklast oluşumunu engelleyerek kemik rezorpsiyonunu azaltır.	Yorgunluk, Hipofosfatem, Bulantı, Kusma, İshal, Periferik ödem
Kemoterapi ajanları	Alkilleyici ajanlar: <ul style="list-style-type: none"><li>Karboplatin</li><li>Siklofosfamid</li></ul>	DNA'ya kovalent bağlanıp normal işlevini bozarak hücreleri öldürür.	Kemik iliği baskılanması, Elektrolit anormallikleri, Bulantı, kusma
	Antrasiklinler: <ul style="list-style-type: none"><li>Doksorubisin (Adriamycin)</li><li>Epirubisin</li></ul>	DNA replikasyonunu inhibe eder ve serbest radikaller oluşturarak kanser hücrelerine zarar verir.	Kardiyotoksikite, Alopesi, Kemik iliği baskılanması, Bulantı, kusma

	Taksanlar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosetaksel</li> <li>• Paklitaksel</li> </ul>	Mitotik süreç sırasında mikrotübüllerin parçalanmasını engelleyerek hücre bölünmesini önler.	Alopesi, Kemik iliği baskılanması, Bulantı, kusma, ishal, Periferik nöropati
Hedefe Yönelik Tedaviler	Aromataz inhibitörleri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anastrozol</li> <li>• Letrozol</li> <li>• Eksemestan</li> </ul>	Aromataz enzimini inhibe eder, böylece androstenedionun estron ve testosteronun estradiole dönüşümünü engeller.	Sıcak basmaları, Miyalji, Osteoporoz ilişkili kemik kırıkları
	Seçici östrojen reseptör modülatörleri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raloksifen</li> <li>• Tamoksifen</li> </ul>	Östrojen reseptörlerine rekabetçi olarak bağlanır	Sıcak basmaları, Tromboembolizm, Uterin kanser riski artışı
İmmünoterapi ajanları	ERBB2-hedefli monoklonal antikorlar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertuzumab</li> <li>• Trastuzumab</li> </ul>	ERBB2'nin ekstraselüler alanını hedef alan monoklonal antikorlar.	Alopesi, Yorgunluk, Sol kalp yetmezliği, Kemik iliği baskılanması, Bulantı, kusma, ishal
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neratinib</li> </ul>	ERBB2'nin geri dönüşümsüz tirozin kinaz inhibitörü	Karın ağrısı, İshal, Yorgunluk, Cilt döküntüsü

### 2.7.1. Evre 0, DCIS, İnvaziv Olmayan Meme Kanseri Tedavisi

Ductal karsinoma in situ, invaziv olmayan bir karsinom türüdür, sıklıkla asemptomatik hastalarda mamografide mikrokalsifikasyonlar saptanmasıyla tanınır<sup>47</sup>.

Ductal karsinoma in situ lumpektomi (En az 2mm cerrahi sınır hedeflenir) ve radyoterapi veya total mastektomi ile tedavi edilir<sup>48</sup>. Lumpektomi uygulanan hastalara radyoterapi uygulanabilir ve lumpektominin radyoterapi ile kombine edilmesi meme koruyucu tedavi olarak etkilidir. Mastektomi uygulanan hastalara

radyoterapi uygulanmaz. Östrojen reseptörü pozitif DCIS ve meme koruyucu cerrahi yapılan hastalar beş yıl hormonoterapi almalıdır. Bu tedavi, hasta premenopozal ise tamoksifen, postmenopozal ise tamoksifen veya aromataz inhibitörü olabilir<sup>49</sup>.

Lobuler karsinoma in situ daha önce bir malignite olarak kabul edilirken günümüzde meme kanseri riskini artıran proliferatif bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Son güncellemelerle birlikte meme kanseri evreleme kılavuzlarına dahil edilmemektedir<sup>50</sup>.

### **2.7.2. Evre I–III, Erken İnvaziv veya Lokal İleri, Metastatik Olmayan Meme Kanseri Tedavisi**

Metastatik olmayan meme kanseri, kemoterapi, endokrin tedaviler, tümör reseptörlerine yönelik monoklonal antikorlarla immünoterapi, cerrahi ve radyasyon gibi ameliyat öncesi ve sonrası sistemik tedavilerle tedavi edilir.

#### **2.7.2.1. Cerrahi Öncesi Sistemik Tedavi**

Ameliyat öncesi sistemik tedavinin amacı, çıkarılabilir meme tümörlerinin boyutunu küçülterek daha iyi kozmetik sonuçlar ve tedavi sonuçları elde etmektir. Ayrıca çıkarılması mümkün olmayan tümörleri de ameliyat edilebilir hale getirmek için kullanılır. Genellikle, tümörler lumpektomi ile rezeksiyona girecek kadar küçük olduğundan, erken invaziv meme kanserleri (I, IIa, IIb) için ameliyat öncesi sistemik tedavi önerilmez<sup>46</sup>.

Kemoteröpatikler, üçlü negatif meme kanseri olan hastalar için mevcut olan tek sistemik tedavi seçeneğidir. Kanser HER-2 pozitif olduğunda kemoterapi yanında, HER-2'ye karşı monoklonal antikolar olan trastuzumab ve/veya pertuzumab preoperatif sistemik tedavide kullanılır. Ameliyat öncesi sistemik tedavi ile tümörün yok edilmesi tam yanıt olarak değerlendirilir ve genel sağkalım ile hastaliksız sağ kalım açısından olumlu sonuçlarla ilişkilidir <sup>49</sup>.

### **2.7.2.2. Cerrahi Tedavi**

Kabul edilebilir kozmetik sonuçlarla birlikte negatif cerrahi sınır elde edilebiliyorsa radyasyon tedavisi eşliğinde lumpektomi seçeneği değerlendirilmelidir. Bazı tümörler lumpektomi ile iyi bir kozmetik görünüm elde edilemeyecek kadar büyük olabilir ve bunlarda mastektomi yapılabilir. Ailedeki meme kanseri geçmişi, gen mutasyonları, hastanın isteği veya radyasyon tedavisi sunan sağlık merkezlerine erişim eksikliği gibi birçok başka nedenden dolayı lumpektomi yerine mastektomi tercih edilebilir <sup>51</sup>.

Tümörü çıkarmanın yanı sıra, cerrahi müdahaleler meme kanserinin lenf sistemi yoluyla potansiyel yayılımını görmek için de kullanılabilir. Görüntüleme ile lenf nodu tutulumu izlenmeyen veya düşük düzeyde lenf nodu tutulumu olan hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonuna (ALND) nazaran sentinal lenf nodu diseksiyonu (SLND) tercih edilir.

Aksiller lenf nodu diseksiyonu ile aksiller bölgeden daha fazla lenf nodu ve yağ dokusunun çıkarılması, SLN biyopsisinde pozitif nodları olan ve mastektomi geçirecek olan hastalarla birlikte, inflamatuvar meme kanseri ve

ameliyat öncesi kemoterapiden sonra pozitif lenf nodları saptanan hastalar için değerlendirilmelidir <sup>52,53</sup>.

### **2.7.2.3. Ameliyat Sonrası Tedavi**

Radyasyon tedavisi, tümörlü dokunun cerrahi olarak çıkarılmasından sonra kalan herhangi bir subklinik hastalığı ortadan kaldırmak için kullanılır. Sıklıkla lumpektomi yapılan hastalar ve mastektomi ile tedavi edilen ve lenf nodu pozitifliği saptanan hastalar için önerilir <sup>54</sup>.

Meme kanserlerinin yaklaşık üçte ikisinde hormon reseptörleri pozitifdir (ER, PR veya dual pozitiflik). Tamoksifen ve aromataz inhibitörleri gibi endokrin tedavi yöntemleriyle tedaviye uygundur <sup>55</sup>.

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri tanısı alan premenopozal dönemdeki hastalar, over baskılanması için gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ile birlikte tamoksifen veya aromataz inhibitörü ile en az beş senelik tedavi almalıdır. Yüksek tekrarlama riski olan hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif meme kanseri olan hastalar, GnRH ile birlikte aromataz inhibitörü rejimlerinden daha fazla fayda görebilirler <sup>56</sup>.

Beş yıllık tamoksifen tedavisinden sonra, premenopozal dönemde olan ve başlangıçta tamoksifen alan hastalara ek olarak beş yıl tamoksifen önerilir ve başlangıçta tamoksifen alan ve beş senelik tedavi sonrasında postmenopozal dönemde olan hastalar ek beş yıl tamoksifen veya aromataz inhibitörü alabilirler. Başlangıçta aromataz inhibitörleri ile tedavi edilen premenopozal hastalar ek üç ila beş yıl aromataz inhibitörü tedavisi alabilirler <sup>49</sup>.

Meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'si HER-2'nin aşırı ekspresyonunu içerir. Bu kanserlerin prognozu kötüdür ancak bir yıl boyunca her üç haftada bir uygulanan trastuzumab ve kemoterapi ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Bir yıldan uzun süreli tedavi ile uzun vadeli hastalıksız sağ kalımda herhangi bir artış izlenmediğinden tedavinin genellikle bir yılla sınırlı tutulması önerilir. Kötü prognostik faktörlere sahip (büyük tümör boyutu, pozitif lenf nodu vb) yüksek riskli HER-2 pozitif meme kanseri olan hastalar için pertuzumab ve oral bir tirozin kinaz inhibitörü olan neratinib gibi ek ajanlardan faydalanabilir <sup>57-59</sup>.

Kemoterapi, cerrahi öncesi tümör boyutunu küçültmek ve hormon reseptör veya HER-2 pozitif saptanan meme kanserlerini tedavi etmek için cerrahi sonrasında uygulanır. Kemoterapi, üçlü negatif meme kanseri için temel bir tedavidir çünkü endokrinolojik ajanların ve hedefe yönelik tedavilerin faydası görülmemiştir <sup>50</sup>. Taksan bazlı, antrasiklin olmayan rejimler daha düşük riskli hastalarda kullanılır. Antrasiklinler daha çok lenf nodu tutulumu saptanan üçlü negatif kanserleri hedefleyen rejimlere dahil edilir <sup>60</sup>.

Metastatik olmayan, postoperatif aromataz inhibitörü tedavisi gören postmenopozal kadınlara; kemik metastazları ve kırıkların gelişme riskini azalttığı ve sağkalımı artırdığı görülen bifosfonat tedavisi önerilebilir. <sup>61</sup>.

### **2.7.3. Evre IV, Metastatik Meme Kanseri Tedavisi**

Metastatik meme kanseri nadiren tamamen tedavi edilebilir ancak tedavi seçeneklerindeki artışlarla birlikte sağ kalım süresi 24-40 ay düzeyinde izlenmektedir <sup>62</sup>.

Tedavi ile semptomları en aza indirmek, yaşam süresinin uzatmak ve yaşam kalitesini artırmak hedeflenir. Endokrin terapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler, ilgili meme kanseri alt tiplerinde kullanılabilir. Sistemik tedaviyi takiben cerrahi veya radyasyon tedavileri, tümör yükünü azaltarak yaşam kalitesini artırmak amacıyla seçilmiş hastalarda kullanılabilir <sup>63</sup>.

## **2.8 Meme Kanserinde Kullanılan Prognostik İndeks Skorlamaları**

### **2.8.1. Nottingham Prognostik İndeksi**

Nottingham Prognostik İndeksi (NPI), Haybittle ve diğer yazarlar tarafından 1982 yılında tanımlanmıştır ve başlangıçta primer opere edilebilir meme kanseri için tasarlanmıştır. Tümör boyutunu, nodal evreyi ve tümör histolojik derecesini dikkate alır. Bu indeks değerlerine dayanılarak, hastalar orjinal makaleye göre üç prognostik kategoriye ayrılabilir: Kategori I (iyi prognoz); Kategori II (orta prognoz) ve Kategori III (kötü prognoz). Daha sonra prognostik gruplar iyi, orta-iyi, orta, orta-kötü ve kötü prognostik gruplar olmak üzere alt bölümlere ayrılmıştır. Meme kanseri tedavisinde NPI'nin geçerli bir prognostik araç olduğu kanıtlanmıştır <sup>64</sup>.

Sistemik adjuvan tedavi alacak hastaları seçmek için NPI kullanılabilir. Vasküler invazyon gibi diğer faktörlerin dahil edilmesiyle NPI geliştirilebilir ancak bu tür değişiklikler için daha fazla çalışma gerekmektedir <sup>65</sup>.

Bu indeks, meme kanserinin biyolojik heterojenliğini yansıtmaz ve tüm kanserlerde eşit ağırlıkta prognostik faktörler olan histolojik derece, tümör lenf

nodu evresi ve tümör boyutunu kullanır. Bu nedenle, meme kanseri hastalarının daha doğru kişiselleştirilmiş yönetimini desteklemek için daha fazla geliştirilmesi gerekmektedir. Artık meme kanserinin biyolojik özelliklerinin klinik yönetim için önemli olduğu ve NPI'ye biyolojik belirteçlerin eklenmesinin meme kanseri hastalarının risk skorlamalarını önemli ölçüde iyileştirebileceği kabul edilmektedir <sup>66</sup>.

**Resim 1.** Nottingham Prognostik İndeks Hesaplanması <sup>67</sup>:

**Tumor size**  
Tumor size in centimeters

0.1 10 cm

**Lymph node stage**  
Stage A: Tumor absent from all nodes sampled.  
Stage B: Tumor in low axillary node only.  
Stage C: Tumor in apical/internal mammary nodes.

Stage A Stage B Stage C

**Histological grade**  
Histological grade according to Bloom & Richardson grading system.

Grade I Grade II Grade III

Estimated 5-years survival based on the Nottingham Prognostic Index:  
...%

**Tablo 5.** Nottingham Prognostik İndeks Skoruna göre Ortalama Sağkalım Tahminleri <sup>68</sup>

<b>Nottingham prognostik indeksi</b>	<b>Tahmin edilen 5 yıllık sağkalım</b>
İyi prognoz (NPI skoru $\leq 3$ puan).	- 1 yılda %98 sağ kalım - 2 yılda %97 sağ kalım - 3 yılda %93 sağ kalım - 4 yılda %92 sağ kalım - 5 yılda %91 sağ kalım
Orta-iyi prognoz (NPI skoru $\leq 4$ puan).	- 1 yılda %97 sağ kalım - 2 yılda %95 sağ kalım - 3 yılda %88 sağ kalım - 4 yılda %84 sağ kalım - 5 yılda %82 sağ kalım
Orta düzeyde prognoz (NPI skoru $\leq 5$ puan).	- 1 yılda %95 sağ kalım - 2 yılda %90 sağ kalım - 3 yılda %82 sağ kalım - 4 yılda %79 sağ kalım - 5 yılda %72 sağ kalım
Orta-kötü prognoz (NPI skoru $\leq 6$ puan).	- 1 yılda %92 sağ kalım - 2 yılda %78 sağ kalım - 3 yılda %59 sağ kalım - 4 yılda %47 sağ kalım - 5 yılda %37 sağ kalım
Kötü prognoz (NPI skoru $\leq 7$ puan).	- 1 yılda %83 sağ kalım - 2 yılda %60 sağ kalım - 3 yılda %38 sağ kalım - 4 yılda %26 sağ kalım - 5 yılda %17 sağ kalım

## 2.8.2. İmmünohistokimyasal-4 Skoru (IHC4)

İmmünohistokimyasal-4 skoru (IHC-4), immünohistokimyasal parametreler ER, PR, HER2 ve Ki-67'yi kullanarak meme kanserini 3 ayrı risk grubuna ayırır. Bu skorunun klinik olarak amaçlanan faydası, erken meme kanseri yönetiminde adjuvan kemoterapi kararlarına rehberlik etmek olarak tanımlanabilir<sup>69</sup>.

Barton ve ark. meme kanserinde klinik uygulamada karar alma aşamasında IHC4 skorunun katkısının değerlendirilmesi üzerine bir makale yayınladılar ve IHC4 kullanımının adjuvan kemoterapi kararı almayı önemli ölçüde iyileştirebileceği sonucuna vardılar.

Hastalar IHC skoruna göre 3 kategoriye ayrılmaktadır:

IHC skoru  $\leq -30$ : Düşük Risk;  $-30$  ila  $30$ : Orta Risk;  $>30$ : Yüksek Risk<sup>70</sup>

### Resim 2. IHC-4 Prognostik İndeks Hesaplanması<sup>71</sup>:

IHC4 score: (ER, PR, Her2, Ki-67 IHC score)

ER(%)	<input type="text"/>
PR(%)	<input type="text"/>
Her2 (Negative=0; Positive=1)	<input type="text"/>
Ki67(%)	<input type="text"/>
<input type="button" value="Calculate"/>	
IHC4 Score 评分	
<input type="text"/>	
<b>Breast Cancer Recurrence Risk</b>	
<input type="text" value="≤ -30: low risk"/> -30 ~ 30: intermediate risk ≥ 30: high risk"/>	

### 2.8.3. Klinik Tedavi Skoru-5 (CTS5 Prognostik Skorlaması)

Klinik Tedavi Skoru-5 (CTS-5), 5 senelik endokrin tedaviden sonra nüks saptanmayan ve ER pozitif, primer meme kanseri tanısı konulmuş kadınlarda geç nüksü tahmin etmek için geliştirilmiştir. Bu skoru geliştirmek için iki büyük çalışmadan (ATAC ve BIG1-98) elde edilen verilerden yararlanılmıştır. Kadınların 5-10 yıllık riskleri %5'ten azsa geç nüks riski düşük, %5-10 arasındaysa orta riskli ve 5-10 yıllık riskleri %10'dan fazlaysa yüksek riskli olarak kabul edilir <sup>68</sup>.

Bu model yaş, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve histolojik dereceyi içermektedir. Her hasta için şu formül kullanılarak hesaplanmaktadır:

$$[CTS5 = 0,438 \times \text{lenf nodu} + 0,988 \times (0,093 \times \text{boyut} + 0,375 \times \text{derece} + 0,017 \times \text{yaş})]$$
 bu, ATAC ve BIG 1-98 çalışmalarına dayanılarak oluşturulan son modeldir <sup>72</sup>.

**Resim 3.** CTS 5 Prognostik İndeks Hesaplanması <sup>73</sup>;

CTS<sup>®</sup> CALCULATOR

The CTS<sup>®</sup> is an online model for clinicians to predict late distant metastasis for women with ER-positive breast cancer who are recurrence-free 5 years after endocrine therapy. Patients should always seek advice from their doctors when interpreting the results from this tool.  
[Read more](#)

Tumour size (mm)

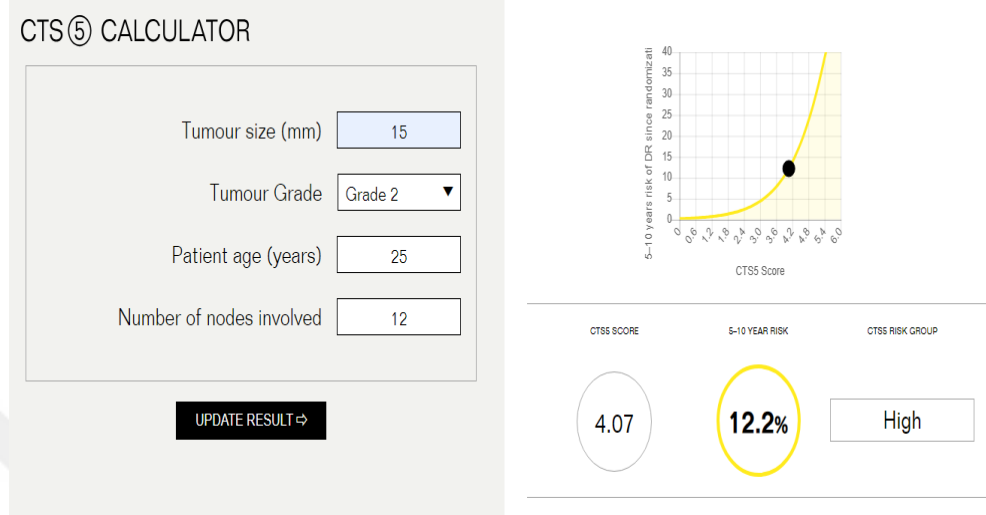
Tumour Grade

Patient age (years)

Number of nodes involved

**CALCULATE RESULT** ⇨

**Resim 4.** CTS 5 Prognostik İndeks Hesaplanması



#### 2.8.4. Predict Prognostik İndeksi

Cambridge Üniversitesi Onkoloji Bölümü ile İngiltere Doğu Kanser Bilgi ve Kayıt Merkezi arasındaki ortak bir proje olarak oluşturulmuş bir skorlama aracıdır. Predict, ameliyattan sonra meme kanseri tedavilerinin sağ kalım oranlarını nasıl değiştirebileceğini göstermeye yardımcı olan bir araçtır. Temel olarak postmenopozal hastalarda prognozu öngörmek için ortaya çıkarılmıştır. Hastayla ilgili gerekli ayrıntılar girildikten sonra araç, farklı tedavilerin tanıdan sonra 15 yıla kadar sağ kalım oranlarını nasıl etkileyeceğini gösterecektir. Kanser teşhis edildiği sırada metastazı olan veya DCIS, LCIS gibi non-invaziv tümörleri olan hastalar için kullanımı uygun değildir. Ameliyat türleri (mastektomi veya lumpektomi) arasında ayırım yapmaz ve yaşam tarzı faktörlerini skorlamada kullanmaz. Bu verilerin sağ kalımı ne kadar etkileyeceği tahmin edilmekle beraber ne kadar etkileyeceği belirsizdir<sup>68</sup>.

Predict Prognostik indeksi, tanı yaşı, tespit yöntemi, tümör derecesi, tümör boyutu, ER, lenf nodu tutulumu ve tedavi türü gibi prognostik faktörlere dayanarak tahminde bulunur <sup>74</sup>.

Predict, başlangıçta meme kanseri olan 5000'den fazla kadından alınan veriler kullanılarak geliştirilmiştir. Daha sonra, mümkün olduğunca iyi bir tahmin verdiğinden emin olmak için dünyanın dört bir yanından 23.000 kadından alınan veriler üzerinde yeniden test edilmiştir <sup>75</sup>.

**Resim 5. Predict Prognostik Indeks Hesaplanması** <sup>76</sup>

Reset Predict is not designed to be used in all cases. [Click here for more details.](#)  
If you are unsure of any inputs or outputs, click on the **i** buttons for more information.

DCIS or LCIS only? **i** Yes No

Age at diagnosis **i** - +  
Age must be between 25 and 85

Post Menopausal? **i** Yes No Unknown

ER status **i** Positive Negative

HER2/ERBB2 status **i** Positive Negative Unknown

Ki-67 status **i** Positive Negative Unknown  
Positive means more than 10%

Invasive tumour size (mm) **i** - +  
If there was more than one tumour, enter the size of the largest tumour. If neo-adjuvant therapy was undertaken, enter the size before neo-adjuvant therapy.

Tumour grade **i** 1 2 3

Detected by **i** Screening Symptoms Unknown

Positive nodes **i** - +

Micrometastases only **i** Yes No Unknown  
Enabled when positive nodes is 1.

**Resim 6. Predict Prognostik Indeks Hesaplanması**

Treatment Options

Hormone Therapy **i** No 5 Years 10 Years  
Hormone (endocrine) therapy  
Available when ER-status is positive

Chemotherapy **i** None 2nd gen 3rd gen

Trastuzumab **i** No Yes  
Available when HER2/ERBB2 status is positive

Bisphosphonates **i** No Yes  
Available for post-menopausal women

Results

All treatments have side effects. Weigh up the benefits shown with the side effects in this website.  
⚠ These results may be less accurate for women under 30 with ER-positive breast cancer

Table Curves Chart Texts Icons

Select number of years since surgery you wish to consider:  
5 10 15

This table shows the percentage of women who survive at least 10 years after surgery.

Treatment	Additional Benefit	Overall Survival %
Surgery only	-	46%

If death from breast cancer were excluded, 99% would survive at least 10 years, and 1% would die of other causes. **i**

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışma, Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkelere uygun olarak yürütülmüş ve Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli onay alınmıştır (onay numarası E-77082166-302.08.01-975108). Çalışmanın retrospektif doğası göz önünde bulundurularak, etik kurul tarafından hasta onayı alınmasının gerekli olmadığına karar verilmiştir. Çalışma popülasyonu, Ocak 2013 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'nde hormon pozitif, HER-2 negatif erken evre meme kanseri nedeniyle tedavi gören 18 yaş ve üzeri yetişkin hastalardan oluşmaktadır.

Onkoloji takip dosyalarında eksiklik olan, zaman içinde takipten çıkan veya takipleri düzensiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Patoloji materyalleri merkezimizde olmayan, patoloji materyallerinde reseptör durumu belirtilmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Meme kanseri alt tipi olarak çalışmamızda hormon pozitif kadın hastalar değerlendirilmiş olup erkek meme kanseri hastaları çalışma dışında bırakıldı. Hormon pozitifliği için klavuzlara uygun olarak , tümör dokusunda ER>%10 veya PR>%10 olan hastalar hormon pozitif kabul edildi <sup>77</sup>. Hastaların HER-2 negatif olması istendi bu nedenle ; Her-2 skoru 0-1 olan veya Her-2 skoru 2 olup FISH/SISH negatif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Her-2 durumu bilinmeyen

hastalar çalışma dışında bırakıldı. Benzer şekilde , prognostik skorlamada olması nedeniyle KI-67 düzeyi bilinmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tanı anı erken evre ve lokal ileri evre olan hastalar çalışma kapsamında değerlendirilmiş olup, tanı anı uzak metastazı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmamızda meme kanseri dışında ek bir malignitesi olan hastalar ve tanı anında ileri organ yetmezliği ( karaciğer,böbrek,kalp yetmezlikleri gibi ) olan ve bu nedenle ideal tedavi alamayacak hastalar da çalışma dışında bırakıldı. Medikal kontrendikasyonlar nedeniyle cerrahi yapılamayan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Retrospektif olarak onkoloji dosyalarından değerlendirilen ve alım kriterlerini karşılayan hastaların temel demografik özellikleri ve tümör özellikleri analiz edildi. Bu analizde temel olarak; hastanın tanı anı yaşı, tanı tarihi, tümörün morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri, tanı anı evresi, tümör histolojik alt tipi, ER ve PR boyanma yüzdesi, KI-67 yüzdesi, operasyon tarihi ve cerrahi evresi, hastanın aldığı sistemik tedaviler ve lokal radyoterapi uygulanma durumu, hastanın takip süresi ve son kontrol tarihi değerlendirildi ve bu bilgiler ışığında 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım süreleri değerlendirildi.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır.

Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (%25-75 yüzdeler) çeyrekler arası aralık değerleri kullanılmıştır.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde, Kolmogorov-Smirnov testi, skewness (ęarpıklık) ve kurtosis (basıklık) değerleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda 4 İndeks için Hesaplanan Risk Skorları arasındaki doğrusal ilişki spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

İndekslere ait Sağkalım Risk Skorlarının, Hastaların Sağkalım durumlarını öngörme düzeyini değerlendirmek için ROC analizi yapılmıştır. ROC analizi ile, AUC (eğri altında kalan alan) ve % 95 Güven aralığı değerleri hesaplanmıştır. Youden indeksinin en yüksek değerine göre, sensitivite, spesifite, kriter değer (kesim noktası=cut off) belirlenmiştir.

Sağkalım hızları Kaplan Meier yöntemiyle hesaplandı. Sağkalımın tek değişkenlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model bu aday değişkenlerden “olabilirlik oranı ve geri doğru yöntemi (Backward likelihood ratio = Back ward LR)” kullanılarak elde edilmiştir.

$p < 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

2195 hasta retrospektif olarak değerlendirildi ve bu hastalar içerisinde alım ve dışlama kriterlerimize uyan 356 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarımızın median yaşı 54 (min 28 –max 79) olarak değerlendirildi. Menopoz durumlarına bakıldığında hastalarımızın %66'sı postmenopozal ( 236 hasta ) ve %34'ü premenopozal (120 hasta) idi. Yaklaşık her 3 hastanın birine semptomatik olmadan rutin taramalar esnasında tanı konulduğu saptandı (122 hasta).

Hastalarımızın aldığı tedavilere bakıldığında; %70'inin adjuvan kemoterapi aldığı, %66'sının adjuvan Radyoterapi aldığı ve %100'ünün adjuvan hormonoterapi aldığı saptandı. Hastaların tanı anından itibaren median takip süresi 68 ay olarak bulundu ve bu takip süresinde hastaların %14.6'sında ( 52 hasta ) nüks hastalık geliştiği ve %7.3'ünün (26 hasta) ex olduğu saptandı. Hastalar ile ilgili detaylı demografik bilgiler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hastaların tümör histopatolojik subgrup özelliklerine bakıldığında; %81.7'sinin duktal , %10.4'ü lobüler , %7.9'u mikst tip olarak saptandı. Östrojen reseptör ortanca değeri 95 ( 10-100 ) , PR ortanca değeri 80 (0-100 ) , Ki67 oranı ortanca değeri 20 (1-85) olarak saptandı.

Hastaların tümör boyutuna bakıldığında median 2.1 cm ( min 0.3 cm – max 12 cm) olarak saptandı, lenf nodu tutulumu olan hasta oranı %67 olarak bulundu. Lenf nodu evrelemesinde %64'ü N0 , %17'si N1, %12'si N2, %7'si N3

hastalık olarak saptandı. Grade dağılımına bakıldığında hastaların %17'sinin grade 3, % 56'sının Grade 2 , %.27'sinin grade 1 olduğu görüldü.

Çalışmamızda 4 adet prognostik indeks kullanılmış olup bu indeks skorlarının sonuçları ve dağılım analizinde;

Nottingham Sağkalım risk skoru ortanca değeri 82 (min 17- max 91), CTS-5 risk skoru ortanca değeri 6,0 (0.8 - 50.2) , İHC-4 risk skoru ortanca değeri -21 (-107 ve +148), Predict risk skoru ortanca değeri 93 olarak hesaplanmıştır (26 - 99).

Hastaların %22,8'i Nottingham gruplamasında iyi prognostik grupta, %41,0'i CTS-5 gruplamasında düşük riskli hasta grubunda, %41,3'ü İHC-4 gruplamasında düşük riskli hasta grubunda saptanmıştır. (Tablo 8)

**Tablo 6.**Çalışmaya Dahil Olanların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri

Değişken	Değer (n=356)	
	n	%
<b>Yaş</b>		
≤50 yıl	146	41,0
>50 yıl	210	59,0
<b>Yaş (yıl) (ort±ss)</b>	54,2±11,7	
<b>Menapozal Durum</b>		
Premenapoz	120	33,7
Postmenapoz	236	66,3
<b>Tanı anı</b>		
Semptomatik	234	65,7
Tarama ile tanı	122	34,3
<b>Adjuvan Kemoterapi</b>		
Evet	104	29,2
Hayır	252	70,8
<b>Adjuvan RT</b>		
Evet	121	34,0
Hayır	235	66,0

<b>Adjuvan Hormon</b>		
Evet	356	100
Hayır	0	0
<b>Takip Süresi(yıl) (ort±ss)</b>	5,7±2,1	
<b>Nüks</b>		
Var	52	14,6
Yok	304	85,4
<b>Sağkalım Durumu</b>		
Exitus	26	7,3
Sağ	330	92,7

**Tablo 7.** Çalışmaya Dahil Olanların Patoloji Sonuçları

<b>Değişken</b>	<b>Değer (n=356)</b>	
<b>ER **</b>	95 (10-100)	
<b>PR **</b>	80 (0-100)	
<b>Kİ 67 **</b>	20 (1-85)	
<b>Tümör Çapı (cm)*</b>	2,0 (0.3-12,0)	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Histolojik Tip</b>		
Duktal	291	81,7
Lobuler	37	10,4
Miks	28	7,9
<b>Mitoz Düzeyi</b>		
1	141	39,6
2	162	45,5
3	53	14,9
<b>Grade Düzeyi</b>		
1	95	26,7
2	200	56,2
3	61	17,1
<b>Lenf Nodu İnvazyonu</b>		
Var	239	67,1
Yok	117	32,9
<b>Lenf Nodu Evre</b>		
N0	227	63,8
N1	59	16,6
N2	45	12,6
N3	25	7,0

\*Ortanca (en düşük-en yüksek) değer olarak belirtilmiştir.

\*\*Boyanma Yüzdesi

**Tablo 8.** Çalışmamızda Kullanılan Prognostik İndeks Sonuçları

<b>Değişken</b>	<b>Değer (n=356)</b>	
<b>Nottingham Skoru *</b>	82 (17 - 91)	
<b>CTS-5 Skoru *</b>	6,0 (0,8 – 50,2)	
<b>İHC-4 Skoru *</b>	-21 (-107 ile +148)	
<b>Predict Skoru *</b>	93 (26 – 99)	
<b>Nottingham Skoru</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
İyi prognoz	81	22,8
Orta-iyi prognoz	131	36,8
Orta prognoz	78	21,9
Orta-kötü prognoz	44	12,4
Kötü prognoz	22	6,2
<b>CTS-5 Skoru</b>		
Düşük risk	146	41,0
Orta derecede risk	108	30,3
Yüksek risk	102	28,7
<b>İHC-4 Skoru</b>		
Düşük risk	147	41,3
Orta derecede risk	152	42,7
Yüksek risk	57	16,0

\* ortanca (çeyrekler arası aralık)

Nottingham skoru ile CTS-5 skoru arasında güçlü ( $r=-0,800$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) bir ilişki bulunmuştur. Nottingham skoru ile İHC-4 skoru arasında orta düzeyde ( $r= -0,300$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) bir ilişki bulunmuştur. Nottingham skoru ile Predict skoru arasında orta düzeyde ( $r=-0,513$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) bir ilişki bulunmuştur.

CTS-5 skoru ile İHC-4 skoru arasında orta düzeyde ( $r=0,289$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) bir ilişki bulunmuştur. CTS 5 skoru ile Predict skoru arasında orta düzeyde ( $r=-0,569$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) bir ilişki bulunmuştur.

IHC-4 skoru ile Predict skoru arasında zayıf ( $r=-0,238$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) bir ilişki bulunmuştur.

Özet olarak çalışmamızda değerlendirilen skorlar arasında en güçlü ilişki Nottingham ile CTS-5 arasında saptanmıştır ( $r=-0.800$ ). (Tablo 9)

**Tablo 9.** Çalışmamızda 4 İndeks için Hesaplanan Risk Skorlarının Korelasyon Analizi

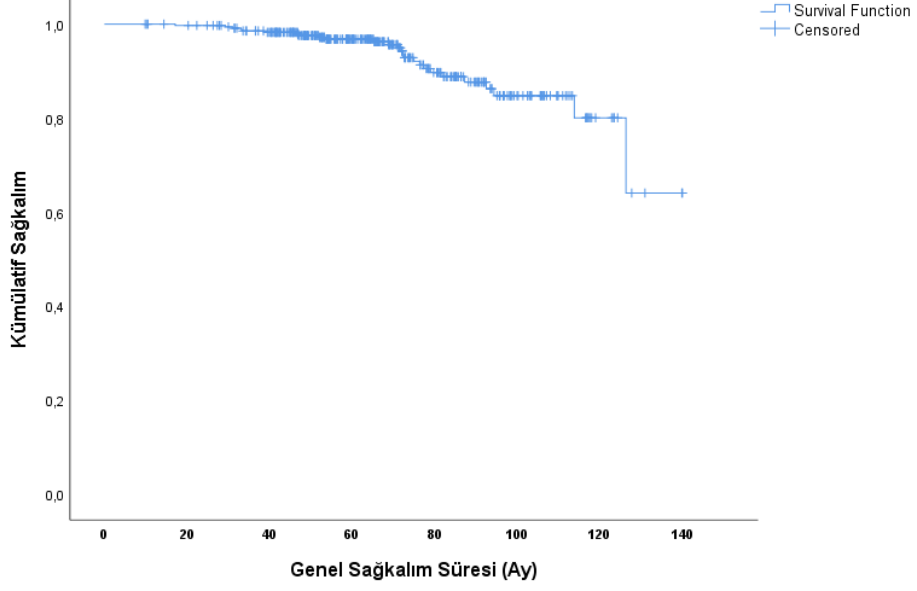
Sağkalım Risk Skorları İndeks		Nottingham	CTS5	İHC 4
CTS-5	r	-0,800		
	p	<0,001		
IHC-4	r	-0,300	0,289	
	p	<0,001	<0,001	
Predict	r	0,513	-0,569	-0,238
	p	<0,001	<0,001	<0,001

\* Spearman Korelasyon katsayısı

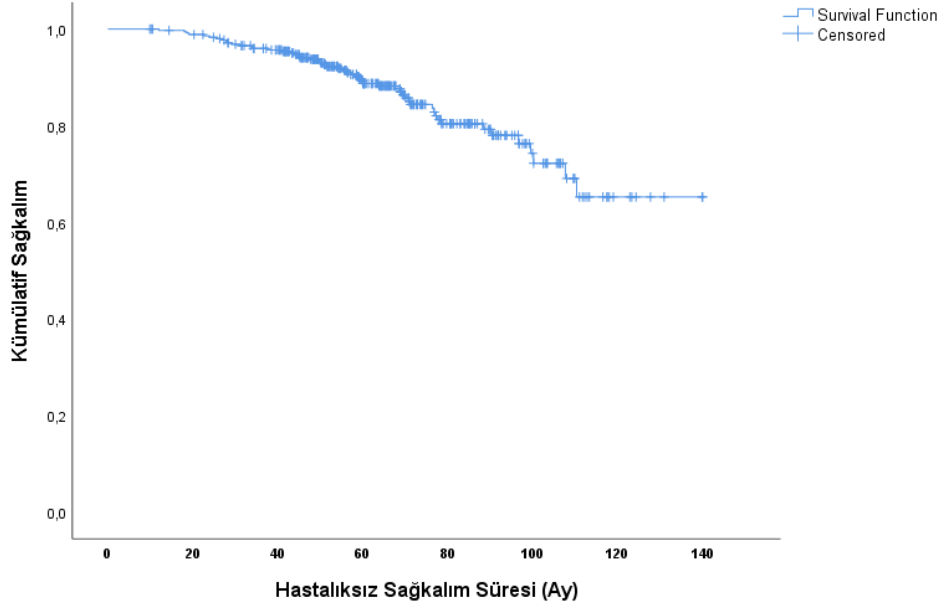
#### 4.1. Sağkalım Analizleri

Hastaların sağkalım oranı, ikinci yıl sonunda %99,7, beşinci yılda %96,8 ve onuncu yılda %80,1 olarak hesaplanmıştır (Şekil 7). Hastaların hastalısız sağkalım oranı, ikinci yıl sonunda %98,3, beşinci yılda %88,7 ve onuncu yılda %65,2 olarak hesaplanmıştır (Şekil 8).

**Şekil 1.** Hastaların Genel Sağkalım Eğrileri



**Şekil 2.** Hastaların Hastalıksız Sağkalım Eğrileri



## 4.2. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizler

Sağkalıma etki edebilecek; yaş, tanı anı semptomatik durumu, ER, PR, KI67 düzeyleri, tümör çapı, adjuvan kemoterapi alma, lenf nodu evresi ve grade düzeyi faktörleri tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Bunlar içerisinde PR yüzdesinin, ER yüzdesinin, grade, lenf nodu evresinin ve tümör çapının anlamlı değişkenler olduğu görüldü. Cox regresyonu Backward LR yöntemiyle oluşturulan Modele göre, Genel sağkalım (OS) oranına etki eden risk faktörleri incelendiğinde, PR'nin on birim artışının ölüm riskini 0,986 kat azalttığı bulunmuştur. Tümör çapındaki 1 cm artışın ölüm riskini 1,458 kat arttırdığı bulunmuştur. ER'nin on birim artışının ölüm riskini 0,981 kat azalttığı bulunmuştur. Grade 3 düzeyinin grade 1 düzeyine göre ölüm riskini 5,456 kat arttırdığı bulunmuştur. Lenf Nodu Evresi için Evre 1'de Evre 0'a göre anlamlı risk artışı bulunmazken; Evre 2'de Evre 0'a göre risk 3.15, Evre 3'te ise Evre 0'a göre risk 3.6 kat artmaktadır (Tablo 10).

Hastaliksız sağkalıma etki edebilecek risk faktörleri tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Bunlar içerisinde PR yüzdesinin, ER yüzdesinin, tümör çapının ve adjuvan kemoterapi almanın istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olduğu görüldü. Hastaliksız sağkalım (DFS) oranına etki eden risk faktörleri incelendiğinde, PR'nin bir birim artışının riski 0,986 kat azalttığı bulunmuştur. ER'nin bir birim artışının riski 0.989 kat azalttığı bulunmuştur. Tümör çapındaki 1 cm artışın riski 1,295 kat artırdığı bulunmuştur. Adjuvan kemoterapi alanlarda almayanlara göre hastaliksız sağ kalım riski 5,340 kat yüksek bulunmuştur. Lenf Nodu Evresi için Evre 1 ve Evre 0 arasında anlamlı fark bulunmazken, Evre 2'de

Evre 0'a göre 3 kat, Evre 3'te ise Evre 0'a göre risk 3.2 kat artmaktadır (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hastaların Genel Sağ Kalım ve Hastalısız Sağ Kalıma Etki Eden Risk Faktörlerinin Multivairate COX Regresyon Analiziyle Değerlendirilmesi

Değişken	Genel Sağ Kalım			Hastalısız Sağ Kalım		
	HR	%95 G.A	p	HR	%95 G.A	p
<b>PR</b>	0,986	0,974-0,998	<b>0,027</b>	0,986	0,979-0,993	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tümör Çapı (cm)</b>	1,458	1,160-1,832	<b>0,001</b>	1,295	1,132-1,481	<b>&lt;0,001</b>
<b>ER</b>	0,981	0,967-0,995	<b>0,008</b>	<b>0,989</b>	<b>0,979-0,999</b>	<b>0,049</b>
<b>Adjuvan KT Alma</b>	7,312	0,677-78,973	0,101	5,340	1,281-22,270	<b>0,021</b>
<b>Tümör Grade</b>	<b>2</b>	1,891	0,524-6,828	0,331	-	-
	<b>3</b>	5,456	1,390-21,419	<b>0,015</b>	-	-
<b>Lenf Nodu Evresi</b>	<b>1</b>	0,262	0,065-1,063	0,061	-	-
	<b>2</b>	1,398	0,522-3,744	0,505	-	-
	<b>3</b>	1,631	0,497-5,357	0,420	-	-

Modelin Oluşturulmasında Kullanılan Bağımsız Değişkenler: Yaş, Tanı anı semptomatik durumu, ER, PR, Kİ67, Tümör Çapı, Adjuvan Kemoterapi alma, Mitoz Düzeyi, Lenf Nodu Evresi ve Grade düzeyi.

#### 4.3. Beş Yıllık Hastalısız Sağkalım ve 5 Yıllık Total Sağkalım Açısından Prognostik İndekslerin Risk Gruplarının Karşılaştırılması

İndekslerin sağkalım risk sınıflamasına göre sağkalım hızları Kaplan-Meier ile hesaplanmıştır. Sağkalım hızlarının karşılaştırılması Log-rank analizi ile yapılmıştır. Predict İndeksi herhangi bir grupta değerlendirilmediğinden karşılaştırmaya alınmamıştır.

### 4.3.1. Beş Yıllık Hastalısız Sağkalım (DFS) Açısından Prognostik

#### İndekslerin Karşılaştırılması

**Tablo 11.** Nottingham Prognostik İndeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık DFS Açısından Karşılaştırılması

Nottingham Prognostik Grup	Total N	N of Events	N	Percent	Sağ kalım	ortalama	ortanca	
İyi	81	0	81	100,0%	100,0			
Orta-iyi	131	10	121	92,4%	89,7			
Orta	78	7	71	91,0%	88,6			
Orta Kötü	44	10	34	77,3%	74,6			
Kötü	22	6	16	72,7%	72,1			
<b>Toplam</b>	356	33	323	90,7%				
<b>p</b>	<b>&lt;0.001</b>							

İyi prognostik gruptan kötü prognostik gruba doğru 5 yıllık DFS için düşüş izlenmektedir. Özellikle orta-kötü ve kötü prognostik gruplarda diğer gruplara göre anlamlı düşüş izlenmektedir. Yüzdeler olarak en büyük fark orta ve orta-kötü prognostik gruplarının geçişinde görülmektedir.

**Tablo 12.** CTS-5 Prognostik indeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık DFS Açısından Karşılaştırılması

CTS5 Risk Grubu	Total N	N of Events	N	Percent	Sağ kalım	ortalama	ortanca	
Düşük	146	4	142	97,3%	96,0	120,596	-	
Orta	108	10	98	90,7%	88,5	128,869	-	
Yüksek	102	19	83	81,4%	78,4	118,103	-	
<b>Toplam</b>	356	33	323	90,7%		129,005	-	
<b>p</b>	<b>&lt;0.001</b>							

Düşük riskli gruptan yüksek riskli gruba doğru 5 yıllık DFS oranlarında düşüş görülmektedir.

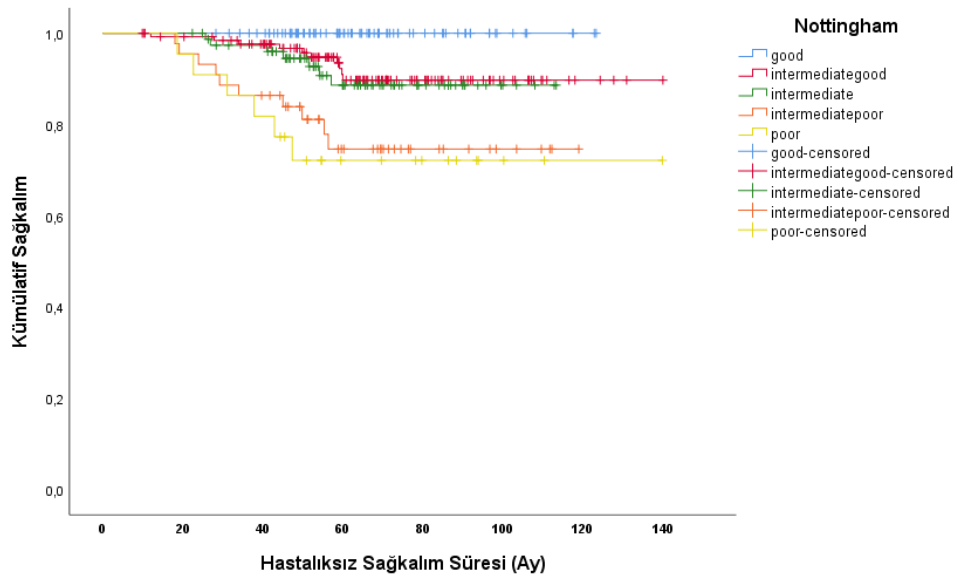
Yüzdeler olarak en büyük fark orta riskli gruptan yüksek riskli gruba geçişte görülmekle birlikte 5 yıllık DFS her üç grupta orantısız olarak azalmaktadır.

**Tablo 13.** IHC-4 Prognostik indeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık DFS Açısından Karşılaştırılması

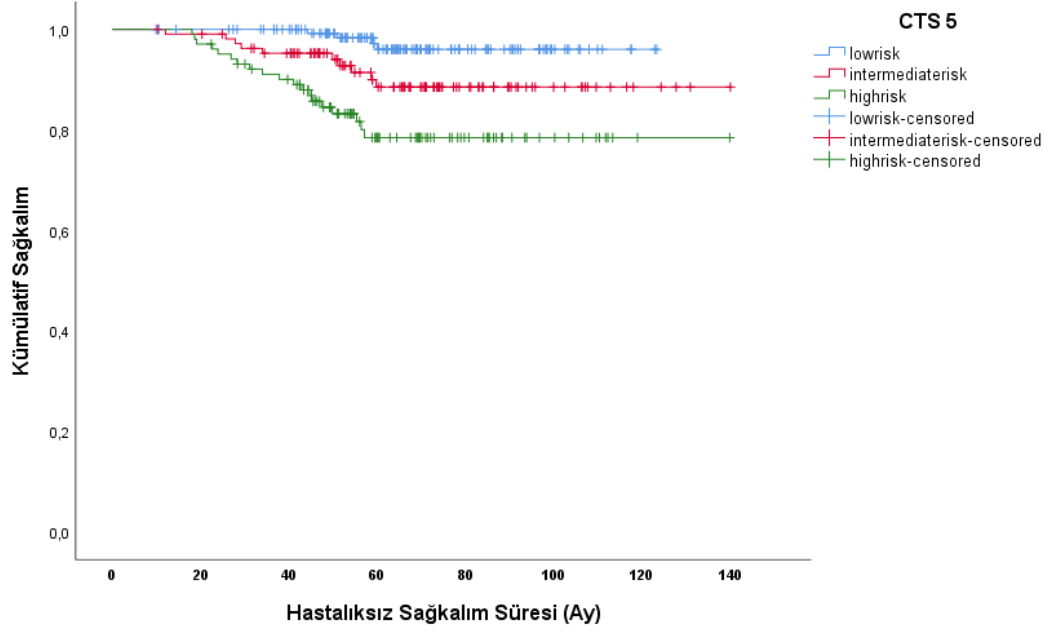
IHC4 Risk grubu	Total N	N of Events	N	Percent	Sağ kalım	ortalama	ortanca
Düşük	147	5	142	96,6%	95,7	124,044	-
Orta	152	15	137	90,1%	88,2	120,750	-
Yüksek	57	13	44	77,2%	73,5	113,052	-
Toplam	356	33	323	90,7%		129,005	-
<b>p</b>	<b>&lt;0.001</b>						

Düşük riskli gruptan yüksek riskli gruba doğru 5 yıllık DFS oranlarında azalma görülmektedir. En büyük yüzdeler düşüş orta riskli gruptan yüksek riskli gruba geçişte görülmektedir.

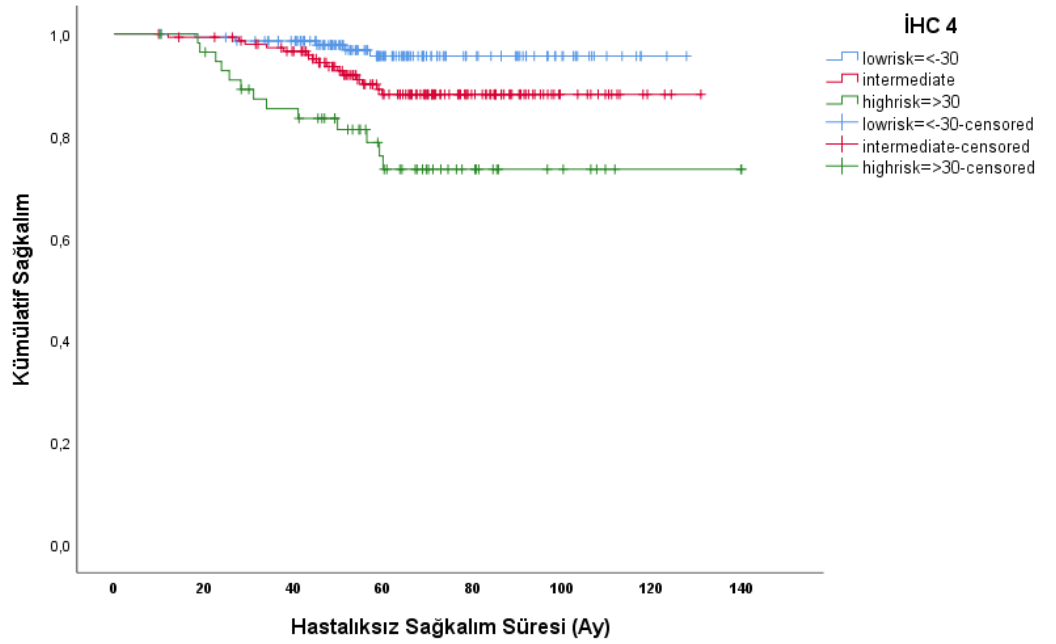
**Şekil 3.** Nottingham Sağkalım Risk Sınıflamasına Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Hastaliksız Sağkalım Eğrileri



**Şekil 4.** CTS-5 Sağkalım Risk Sınıflamasına Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Hastaliksız Sağkalım Eğrileri



**Şekil 5.** İHC-4 Sağkalım Risk Sınıflamasına Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Hastaliksız Sağkalım Eğrileri



### 4.3.2. Beş Yıllık Sağkalım Açısından Prognostik İndekslerin Risk Gruplarının Karşılaştırılması

**Tablo 14.** Nottingham Prognostik İndeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık Sağkalım Açısından Karşılaştırılması

<b>Nottingham</b>	Total N	N of Events	Censored N	Percent	Sağ kalım	Ortalama	Ortanca
İyi	81	0	81	100,0%	100,0	-	-
Orta-iyi	131	1	130	99,2%	99,0	139,1	-
Orta	78	4	74	94,9%	94,7	112,3	-
Orta-kötü	44	2	42	95,5%	95,5	122,0	-
Kötü	22	3	19	86,4%	84,0	125,4	-
Toplam	356	10	346	97,2%	96,8	135,9	-
p	0.005						

İyi prognostik gruptan kötü prognostik gruba doğru giderek azalan oranda 5 yıllık OS izlenmektedir. Kötü prognostik grupta diğer gruplara göre anlamlı düşüş izlenmektedir.

**Tablo 15.** CTS5 Prognostik indeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık Sağkalım Açısından Karşılaştırılması

<b>CTS-5 Risk Grubu</b>	Total N	N of Events	Censored N	Percent	Sağ kalım	Ortalama	Ortanca
Düşük	146	0	146	100,0%	100,0	-	-
Orta	108	2	106	98,1%	97,7	137,8	-
Yüksek	102	8	94	92,2%	91,3	131,0	-
Toplam	356	10	346	97,2%	96,8	134,5	-
p	0.001						

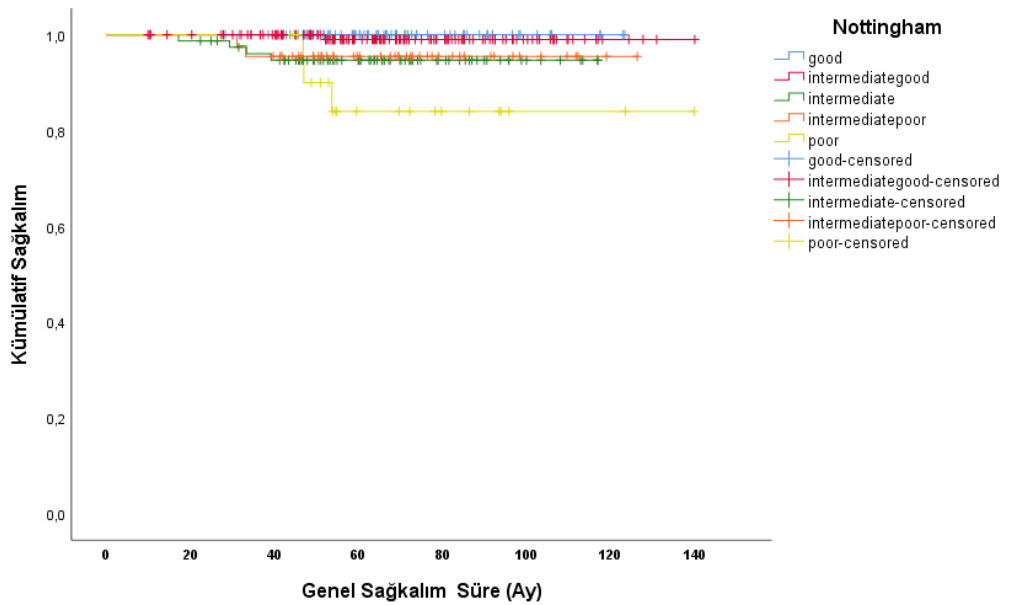
Düşük riskli gruptan yüksek riskli gruba doğru giderek azalan oranlarda 5 yıllık OS verileri görülmekle birlikte, özellikle yüksek riskli grupta anlamlı düşüş izlenmektedir.

**Tablo 16.** IHC4 Prognostik indeksine Göre Alt Grupların 5 Yıllık Sağkalım Açısından Karşılaştırılması

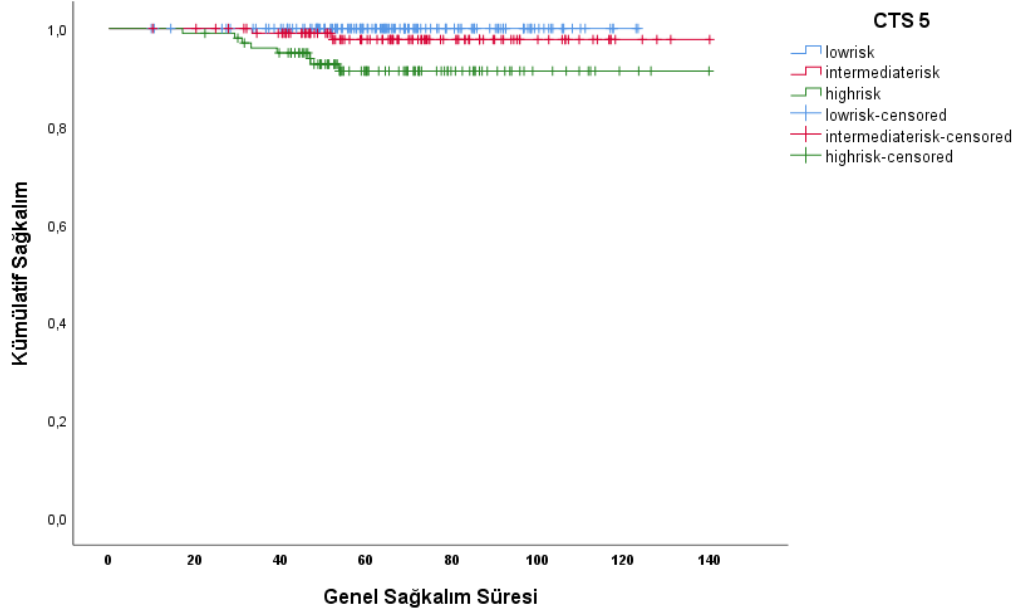
IHC-4 Risk Grubu	Total N	N of Events	Censored N	Percent	Sağ kalım	Ortalama	Ortanca
Düşük	147	1	146	99,3%	99,3	127,1	-
Orta	152	5	147	96,7%	96,0	127,5	-
Yüksek	57	4	53	93,0%	92,6	132,0	-
Toplam	356	10	346	97,2%	96,8	136,8	-
p	0.045						

Düşük riskli gruptan yüksek riskli gruba doğru 5 yıllık OS oranları azalmaktadır. Bu anlamda en düşük oran yüksek riskli grupta izlenmektedir.

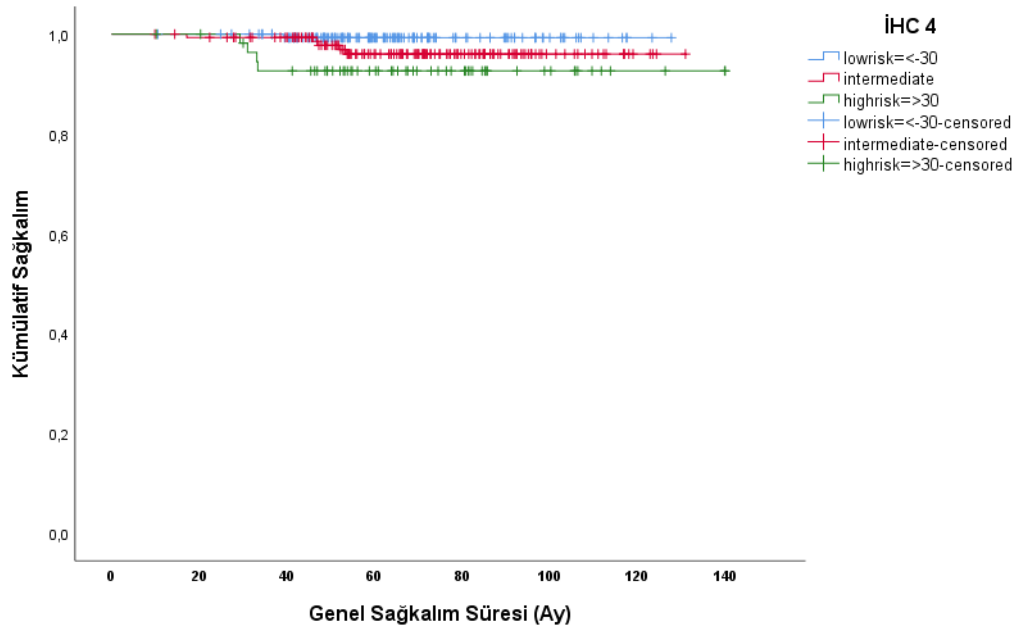
**Şekil 6.** Nottingham Prognostik İndeksine Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Sağkalım Eğrileri



**Şekil 7.** CTS-5 Prognostik İndeksine Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Sağkalım Eğrileri



**Şekil 8.** İHC-4 Sağkalım Risk Sınıflamasına Göre, Kaplan Meier 5 Yıllık Sağkalım Eğrileri



#### 4.4. Prognostik İndekslerin Karşılaştırılması

##### 4.4.1. Beş Yıllık Hastalısız Sağkalım Açısından Prognostik İndekslerin Karşılaştırılması

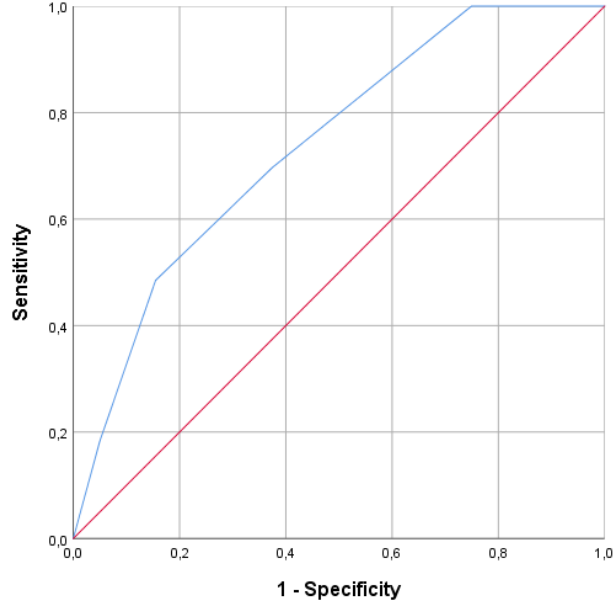
**Tablo 17.** İndeks Sağkalım Risk Skorları Kullanılarak Yapılan ROC Analizinden Hesaplanan, Hastaların 5 Yıllık Hastalısız Sağkalımlarının Öngörülme Düzeyleri

Sağkalım	İndeks	AUC Değeri	%95 G.A		Cut off Değeri	Sensitivite %	Spesifite %	p
5 Yıl (n=33)	Nottingham	0,738	0,656	0,820	54,5	48,5	84,5	<0,001
	CTS-5	0,733	0,653	0,813	7,1	72,7	61,6	<0,001
	IHC-4	0,719	0,635	0,803	-11,0	75,8	60,7	<0,001
	Predict	0,679	0,569	0,788	89,5	66,7	70,0	0,001

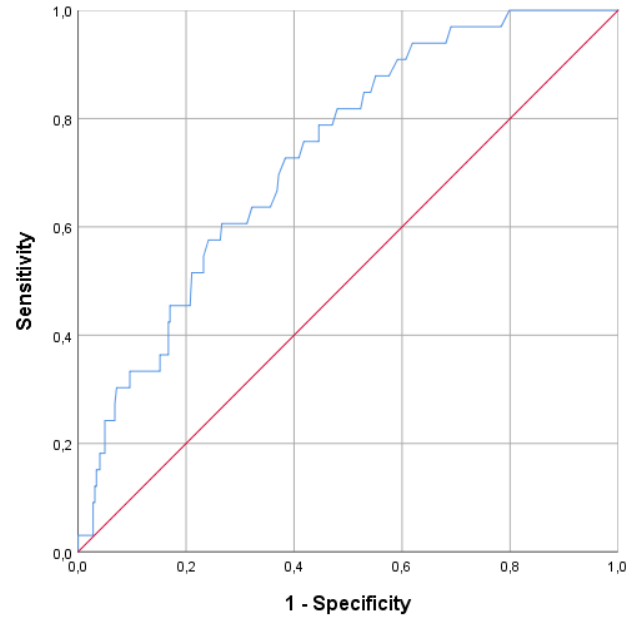
Çalışmamıza katılan hastaların 5 yıllık DFS'lerinin öngörülmesinde, Nottingham skoru için AUC = 0.738, CTS 5 skoru için AUC = 0,733, İHC 4 skoru için AUC = 0.719 ve Predict skoru için AUC = 0.679 olarak hesaplanmıştır (sırasıyla, p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p=0.001) (Tablo 17).

5 Yıllık DFS için Nottingham skoru en yüksek spesifite (%84.5) ve en düşük sensitivite değerine (%48.5) sahiptir. Bu grupta en yüksek sensitivite değeri (%75.8) IHC4 skorunda görülmektedir. En uygun indeks AUC değerlendirmesiyle Nottingham skoru olarak belirlenmiştir.

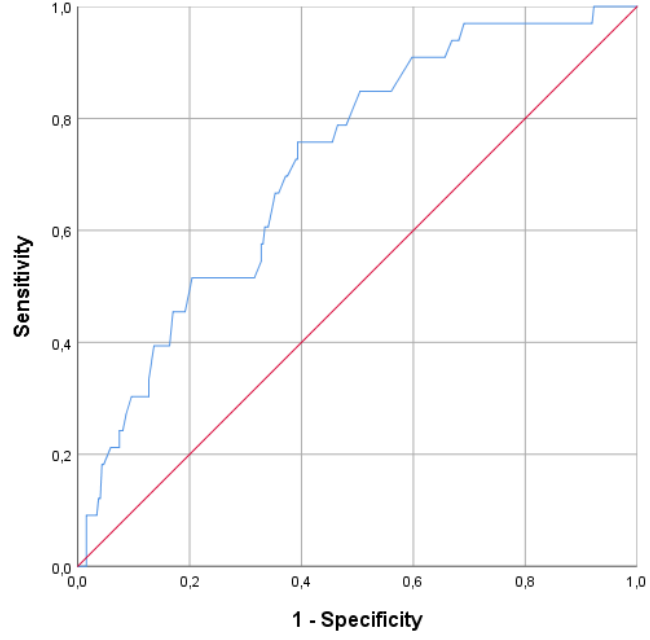
**Şekil 9.** Nottingham Sağlık Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Hastalısız Sağlık Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.



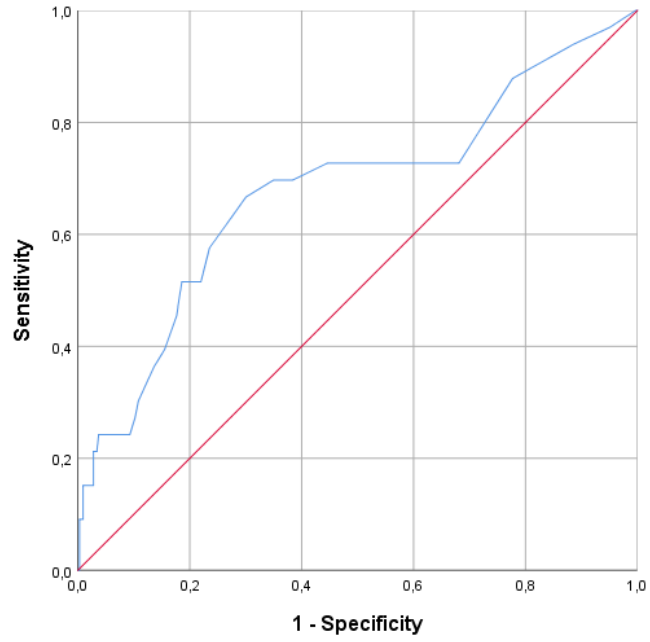
**Şekil 10.** CTS-5 Sağlık Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Hastalısız Sağlık Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.



**Şekil 11.** IHC-4 Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Hastalısız Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.



**Şekil 12.** Predict Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Hastalısız Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.



#### 4.4.2. Beş Yıllık Sağkalım Açısından Prognostik İndekslerin Karşılaştırılması

**Tablo 18.** İndeks Sağkalım Risk Skorları Kullanılarak Yapılan ROC Analizinden Hesaplanan, Hastaların Genel Sağkalımlarının Öngörülme Düzeyleri

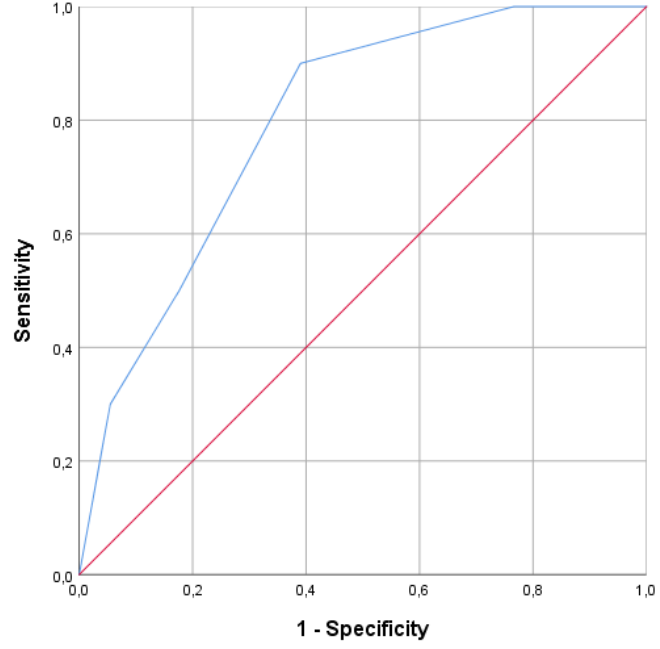
Sağkalım	İndeks	AUC Değeri	%95 G.A		Cut off Değeri	Sensitivite %	Spesifite %	p
OS (ex)								
Toplam (n=26)	Nottingham	0,798	0,686	0,909	77,0	90	61	0,001
	CTS-5	0,835	0,752	0,917	7,3	100	62	<0,001
	IHC-4	0,808	0,690	0,927	-0,5	90	64,2	0,001
	Predict	0,876	0,803	0,949	89,5	100	68,5	<0,001

Araştırmamızda kullanılan indekslerin sağkalım risk skorları ile hastaların 5 yıllık sağkalım durumlarının öngörülmesinde ROC analizi kullanılarak sensitivite ve spesifite değerleri hesaplanmıştır.

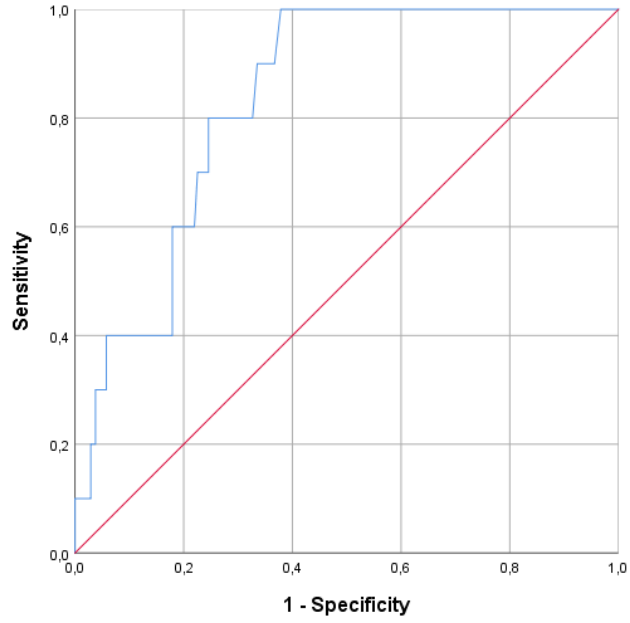
Çalışmamıza katılan hastaların 5 yıllık OS'nin öngörülmesinde, Nottingham skoru için AUC = 0.686 , CTS-5 skoru için AUC = 0,835 , İHC-4 skoru için AUC = 0.808 ve Predict indeks skoru için AUC = 0.876 olarak hesaplanmıştır (sırasıyla, p= 0.001, p< 0.001, p= 0.001 ve p< 0.001) (Tablo 18).

İndekslerin 5 yıllık OS'yi öngörmedeki değerleri göz önüne alındığında ; en yüksek sensitivite değerleri %100 ile CTS-5 ve Predict indekslerinde görülmekte olup; hem sensitivite hem spesifite değerleri en yüksek olan grup Predict olarak belirlenmiştir (%100 sensitivite, %68.5 spesifite).

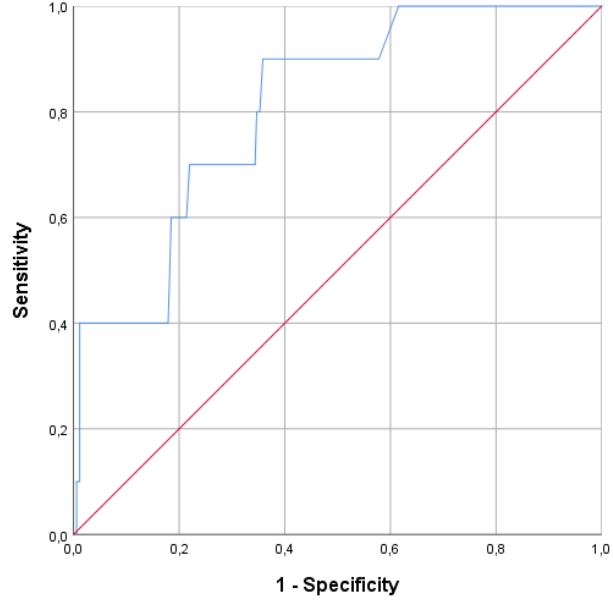
**Şekil 13.** Nottingham Sağlık Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Sağlık Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.



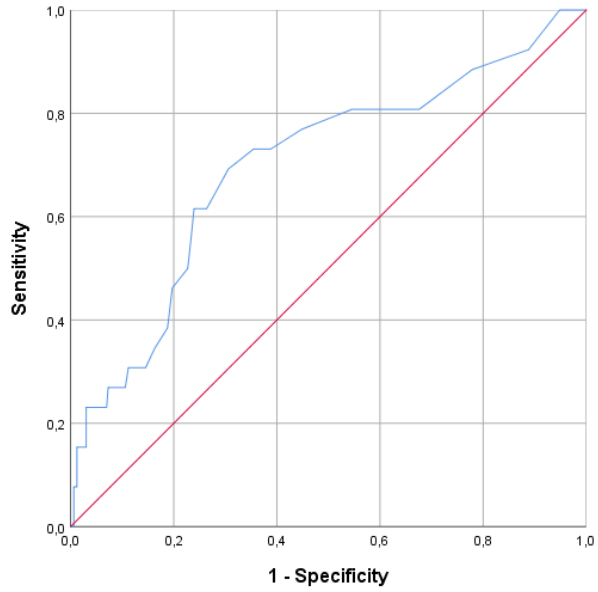
**Şekil 14.** CTS-5 Sağlık Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Sağlık Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.



**Şekil 15.** IHC-4 Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.



**Şekil 16.** Predict Sağkalım Risk Skorları ile Hastaların 5 Yıllık Sağkalım Durumlarının Öngörülmesinde ROC Grafiği.



## 5. TARTIŞMA

Hastalık prognozunu belirlemek, temel olarak belirli bir zaman dilimi içerisinde bir hastanın belirli bir sonucu geliştirme olasılığını değerlendirme becerisine dayanır ve ilk olarak Hipokrat tarafından tanımlanmıştır 78.

Meme kanseri yönetiminde prognozu öngörmek amacıyla kullanılan araçlar, hastalara klinik durumlarının muhtemel seyri hakkında bilgi vermek ve klinisyene prognoz tahmininde yol göstermek için kullanılmaktadırlar. Bu çalışmanın temel amacı yaygın olarak kullanılan prognostik indeks araçlarının, retrospektif olarak elde edilen gerçek yaşam verisi sonuçlarıyla korelasyon gösterip göstermediğini saptamaktır. Bununla birlikte mevcut yöntemlerin güvenilirlik açısından birbirleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Total sağkalım oranına etki eden risk faktörleri incelendiğinde PR, ER ve tümör çapının bağımsız birer değişken olarak sonuca etki ettiği saptanmıştır. Yine DFS açısından değerlendirildiğinde PR ve tümör boyutunun anlamlı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda NPI'nın kendi içerisinde gruplandırma amacıyla kullandığı 5 farklı grubun; 5 Yıllık OS ve DFS sonuçlarına göre anlamlı olarak gruplandırma yaptığı sonucuna ulaşılmıştır. Nottingham Prognostik İndeksi 5 yıllık OS açısından değerlendirildiğinde sensitivite ve spesifite oranları diğer indekslere oranla düşük izlenmiştir . 5 yıllık DFS açısından değerlendirildiğinde sensitivite oranları düşük olmakla birlikte en yüksek spesifite oranları bu grupta saptanmıştır.

İngiltere’de yapılan benzer bir çalışmada Benjamin Joseph Hearne ve ark. (2015) 40 yaş altında invaziv meme kanseri tanısı alan hastalarla benzer bir çalışma yapmış olup NPI’nin , total OS’yi tahmin etmede oldukça başarılı olduğu sonucuna ulaşmışlardır 79. Yine Lambertini ve ark. tarafından 1283 hasta ile yapılan uluslararası çok merkezli bir çalışmada NPI’nin hem genç hem de yaşlı kohortlarda 10 yıllık OS’yi önemli ölçüde olduğundan düşük olarak tahmin ettiği saptanmıştır 80. Vanya Van Belle ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada; NPI risk gruplarının ER, PR ve HER-2’ye göre gruplandırılmasının DFS açısından daha iyi sonuçlar verdiği saptanmıştır. Orta ve yüksek NPI risk grubunda, ER pozitif hastalarda DFS, ER negatif hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bunlar göz önüne alınarak NPI’ne ek olarak ER, PR ve HER-2’nin de değerlendirilmede kullanıldığı iNPI’nin kullanılması önerilmiştir 81. Çalışmamızda ER ve PR düzeylerinin bağımsız bir değişken olarak prognozu anlamlı olarak göstermesi bu öneriyi destekleyebilir.

Bütün bunlar bir kenara konulduğunda, çalışmamızda ortaya çıkan 5 yıllık DFS oranlarının NPI’nin ortaya koyduğu tahminlere göre çok daha iyimser olduğu söylenilebilir. NPI özellikle orta-kötü ve kötü prognostik gruplarda düşük oranlarda sağkalım öngörmektedir. Çalışmamızda bu gruplarda çok daha yüksek oranda 5 yıllık DFS olduğu saptanmıştır.

Önceden de bahsedildiği gibi CTS-5, temel olarak ER pozitif meme kanseri olan ve endokrin tedaviden 5 yıl sonra tekrarlama göstermeyen kadınlarda geç uzak metastazı tahmin etmek amacıyla oluşturulmuş bir modeldir. CTS-5’in

kendi içerisinde belirlediği gruplandırmanın; 5 yıllık OS ve 5 yıllık DFS sonuçlarına göre anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Noordhoek ve ark (2020) tarafından TEAM ve IDEAL çalışmalarında, geç nüks oranını tahmin etmek amacıyla CTS-5'in geçerlilik çalışması yayınlandı. Bu çalışmada CTS5'in özellikle yüksek riskli alt gruplarda, nüks oranını normalden yüksek saptadığı ve kullanım kolaylığına rağmen yüksek riskli hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği savunulmuştur 82. Jun-Hee LEE ve ark (2021) tarafından Güney Kore'de yayınlanan bir çalışmada özellikle postmenopozal popülasyonda CTS-5'in güvenilir olduğu saptanmışken, premenopozal hastalarda güvenilirliğin azaldığı ve kötümser bir tablo çizdiği saptanmıştır 32 . Ivana Sestak ve ark (2020) tarafından ER pozitif , HER-2 negatif saptanan 7353 hasta ile yapılan bir çalışmada da CTS-5'in postmenopozal hastalarda oldukça güvenilir olduğu sonucuna ulaşılırken, özellikle 50 yaş altındaki hastalarda prognostik değerinin azaldığı belirlenmiştir 83.

Çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal hastalar ayrı ayrı gruplarda incelenmemiş olmakla birlikte CTS-5 ile hem 5 yıllık OS hem de 5 yıllık DFS tahmini açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda 5 yıllık OS tahmini açısından %100 sensitiviteye sahiptir. Güvenilirlik açısından AUC göz önüne alındığında her iki grupta da ikinci sırada yer almaktadır. Temel olarak beş yıllık endokrin tedavi almış olan hastalarda prognozu tahmin etmek için geliştirilmiş olmakla birlikte; çalışmamızda takiplerinin ilk beş yılında olan hastalarda da anlamlı sonuçlar vermiştir.

IHC-4 skoru immunohistokimyasal skorları (ER, PR; HER-2 ve Ki-67) kullanarak skortlama yapmaktadır. Diğer indekslerde kullanılan tümör boyutu, yaş, lenf nodu metastazı gibi parametreler IHC-4 skortlamasında kullanılmaz. Kendi içerisinde hastaları üç prognostik gruba ayırmaktadır. Bu gruplar 5 yıllık OS ve DFS açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Diğer indekslerle karşılaştırıldığında ise 5 yıllık DFS için en yüksek sensitivite değerine sahiptir.

Bu indeksin immunohistokimyasal sayısal değerlere bağlı olarak sonuç vermesi ve bu sonuçların çalışılan laboratuvarlar arasında değişkenlik gösterebilmesi IHC-4 skorunun güvenilirliğinin sorgulanmasına yol açmıştır. Ancak Dodson ve ark. (2015) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada IHC4 skorunun farklı merkezler arasında boyama ve puanlamadaki değişikliklere toleranslı olduğunu göstermişlerdir 84. Erken meme kanseri yönetiminde adjuvan kemoterapi kararlarına rehberlik eden yöntemlerin teknik değerlendirmesinde (DG10), Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü, IHC-4'ün diğer prognostik tahmin yöntemlerine göre kullanımının daha ekonomik olduğunu ve gereksiz kemoterapi kullanımını azalttığını bildirmektedir 85. Yeo ve ark (2015) tarafından 124 hastayla yapılan bir prospektif çalışmada, IHC4 skorunun, çalışmaya alınan hastaların %26'sına kemoterapi verilmesinin önüne geçerek kemoterapinin potansiyel kısa ve uzun vadeli yan etkilerinden koruduğu belirtildi. Ancak aynı çalışmada IHC-4 skorunun yüksek risk olarak belirlediği ve kemoterapi açısından değerlendirilmesini önerdiği hastaların, aslında yüksek riskli olmadığı, yalnızca endokrinolojik tedaviyle takip edilebileceği saptanmıştır 86.

Çalışmamızda 5 yıllık DFS için sensitivite değerleri göz önüne alındığında, yüksek riskli hastaları belirlemede IHC4 anlamlı sonuçlar vermiştir. Ancak 5 yıllık OS açısından bakıldığında bu çalışmayla paralel olarak, özellikle yüksek riskli hastaları belirlemek için daha da geliştirilmesi gerektiği düşünülebilir.

Predict indeksi diğer prognostik indeks araçlarından farklı olarak hastanın tedavi süresince uygulanan tedavilere göre prognozunu ne oranda etkileceğini de öngörmeyi amaçlar. Hastanın tedavi seçeneği ve alacağı tedavi süresine göre indeks oranları değişmektedir. Wishart ve ark (2010) İngiltere’de 5468 hasta ile yaptığı bir çalışmada Predict, 8. yılda öngörülen ölüm oranlarının gözlemlenenenden az olduğu (250 öngörülen, 276 gerçek ölüm) 75 yaş ve üzerindeki hastalar haricinde veri setindeki tüm gruplarda iyi performans göstermiştir 7. Ancak Maishman ve ark (2015) tarafından İngiltere’de yapılan 40 yaş altındaki 3000 hastayı retrospektif olarak inceleyen bir çalışma, Predict’in 5 yıllık OS’yi doğru bir şekilde tahmin edemediğini, 10 yıllık OS’yi ise daha iyi tahmin ettiğini göstermektedir 74. Bununla birlikte De Glas ve ark (2016) Hollanda’da 65 yaş ve üzeri 1800 hasta ile yaptığı kontrol çalışmasında; yaşlı hastalar (>85 yaş) ve çok sayıda komorbiditesi olan hastalar için genel sağkalımı (hem 5 hem de 10 yılda) doğru bir şekilde tahmin edememiştir. Bu bulgular, postmenopozal hasta grubunda indeksin başarı oranlarının düşük olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaya göre komorbiditesi olmayan hastalarda sağkalım, gerçekte olduğundan daha düşük oranlarda saptanmıştır ancak üç veya daha fazla komorbiditesi olan hastalarda ise gerçekte olduğundan daha yüksek oranlarda görülmüştür. Bu farkın

ortaya çıkması, yaşlı meme kanseri popülasyonunun komorbiditeleri arasındaki farklılıklar nedeniyle oldukça heterojen bir grup olduğunu göstermektedir 87.

Predict indeksi kendi içerisinde hastaları gruplara ayırmamakta, hastalar için sayısal olarak risk skoru belirlemektedir. Çalışmamızda Predict indeksi, diğer indeks yöntemleriyle karşılaştırıldığında, 5 yıllık DFS için en düşük güvenilirlikte tahmin oranlarına sahiptir. Bunun yanında 5 yıllık OS açısından diğer indeks yöntemlerine göre daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda prognostik indeks araçlarını karşılaştırmak için kullandığımız her iki ölçüt ayrı ayrı değerlendirildiğinde; Predict skoru 5 yıllık OS açısından, diğer skorlama yöntemlerine göre daha anlamlı sonuçlara ulaşmıştır. Bunun yanında 5 yıllık DFS açısından en düşük tahmin başarısına sahiptir. Skorlama yöntemleri sensitivite ve spesifite için ayrı ayrı değerlendirildiklerinde; 5 yıllık OS açısından Predict ve CTS-5 skorları hem sensitivite hem de spesifite açısından diğer indekslere göre daha anlamlı sonuçlara ulaşmıştır. Beş yıllık DFS için bakıldığında IHC-4 yine en yüksek sensitivite değerlerine sahip olmakla birlikte, NPI en yüksek spesifite değerlerine sahiptir.

Bu çalışmanın en büyük sınırlayıcı özellikleri az sayıda hastayla ve retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Çalışmayla temel olarak prognostik indekslerin etkinliklerinin birbiriyle karşılaştırılması amaçlandığından, tek bir indeks üzerinden yapılan çalışmalarda olduğu gibi hastalar farklı gruplar altında incelenememiştir. Sonuç olarak özellikle hastaların premenopozal ve

postmenopozal olarak iki ayrı grupta değerlendirilmemiş olması bazı prognostik indekslerde sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmanın güçlü ve diğer çalışmalardan ayrılan özelliği ise ikiden fazla indeks kullanılarak aynı hasta grubu üzerinden karşılaştırma yapılmış olmasıdır.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda merkezimizde takip edilen hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif , tanı anında metastazı olmayan 356 meme kanseri hastası prognostik indeksler ile değerlendirildi.

İndekslerin kendi iç gruplamalarına göre 5 yıllık hastaliksız ve genel sağkalım analizi yapıldığında, 4 indeksin de prognozu öngörmeye anlamlı katkı sağladığı saptandı.

Prognostik indekslerin her birinin sensitivite ve spesifite açısından değerlendirilmesinde 5 yıllık hastaliksız ve genel sağkalım açısından; herhangi bir indeksin diğerlerine göre anlamlı üstünlüğü gösterilememiştir. Bununla birlikte Predict indeksi 5 yıllık OS için hem sensitivite hem spesifiteyi göstermede diğerlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda üstün saptanmıştır. Nottingham indeksi 5 yıllık DFS için diğerlerine oranla anlamlı oranda üstün saptanmıştır.

IHC-4 indeksi 5 yıllık DFS için sensitivite açısından en anlamlı indeks olmakla birlikte spesifite açısından diğer indekslerin gerisinde kaldığı görülmektedir. Nottingham ise spesifiteyi göstermede en başarılı indeks olmakla birlikte sensitiviteyi gösterme oranı en düşük indeks olmuştur. Özetle DFS açısından elimizde ideal bir indeks bulunmamaktadır.

IHC-4 indeksinin üç parametre kullanarak (ER, PR ve Ki-67) başarılı sonuçlar vermesi bize tümör hücrelerinin temel davranışlarının (metastaz, ikiye

katlanma süresi, nüks vb) tahminimizden çok daha fazla immunohistokimyasal belirteçlere bağlı olabileceğini ve bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşündürebilir.

Çalışmamızdan ortaya çıktığı üzere mevcut indeksler, klinisyene olası riskler hakkında fikir vermede oldukça yararlı olmakla birlikte; üstünlüğü gösterilmiş, net olarak güvenilir ve ideal olarak belirlenmiş bir indeks henüz yoktur.

Bu konudaki çalışmalar devam ettikçe oluşturulacak yeni hesaplama yöntemleriyle bütün bu olumsuz durumların önüne geçilebilecektir. Mevcut durumda kullanılan hesaplama yöntemleriyle elde edilen sonuçlar bu açıdan oldukça umut vericidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. *Cell*. 2023.
2. Hu X, Chen W, Li F, et al. Expression changes of ER, PR, HER2, and Ki-67 in primary and metastatic breast cancer and its clinical significance. *Frontiers in Oncology*. 2023;13:1053125.
3. Brianna, Lee SH. Chemotherapy: how to reduce its adverse effects while maintaining the potency? *Medical Oncology*. 2023;40(3):88.
4. Chen K, Yu C, Pan J, et al. Prediction of the Nottingham prognostic index and molecular subtypes of breast cancer through multimodal magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 2024.
5. Liu P-C, Wang M-Y, Kuo W-H, et al. Modified IHC4 score predicts prognosis but not chemotherapy survival benefit in young women with HR-positive, HER2-negative early breast cancer: A Hospital-Based Cohort study. 2023.
6. Ning L, Liu Y, He X, et al. Validation of CTS5 Model in Large-scale Breast Cancer Population and Combination of CTS5 and Ki-67 Status to Develop a Novel Nomogram for Prognosis Prediction. *American Journal of Clinical Oncology*. 2024;47(5):228-238.
7. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2010;12:1-10.
8. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. Feb 1 2022;95(1130):20211033.
9. Zhu JW, Charkhchi P, Adekunte S, Akbari MR. What is known about breast cancer in young women? *Cancers*. 2023;15(6):1917.
10. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024;74(3):229-263.
11. Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022;2022:9605439.
12. Kozan R, Tokgöz VY. Türkiye’de Meme Kanseri Farkındalığı ve Tarama Programı. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. December 2016(4):185-188.
13. Gürel Köksal N. MEME KANSERİNDE TARAMA VE ERKEN TANI. *Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi*. October 2022;1(2):50-56.
14. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. Jan 19 2024;103(3):e36905.
15. Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. [Retracted] Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed research international*. 2022;2022(1):9605439.

16. BC Cancer Agency. Cancer Management Guidelines: Breast Cancer [Internet]. BC Cancer. 2016. <http://www.bccancer.bc.ca/books/breast/demographics-and-risk-factors>.
17. Guidelines and Protocols Committee of the British Columbia Ministry of Health. Breast Disease and Cancer: Diagnosis. Government of British Columbia. . <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/breast-cancer-and-disease-diagnosis>.
18. Monticciolo DL, Malak SF, Friedewald SM, et al. Breast Cancer Screening Recommendations Inclusive of All Women at Average Risk: Update from the ACR and Society of Breast Imaging. *J Am Coll Radiol*. Sep 2021;18(9):1280-1288.
19. Monticciolo DL, Malak SF, Friedewald SM, et al. Breast cancer screening recommendations inclusive of all women at average risk: update from the ACR and Society of Breast Imaging. *Journal of the American College of Radiology*. 2021;18(9):1280-1288.
20. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol*. Mar 2018;15(3 Pt A):408-414.
21. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Lee CS, Destounis SV. Breast Cancer Screening for Women at Higher-Than-Average Risk: Updated Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol*. Sep 2023;20(9):902-914.
22. Viale G. The current state of breast cancer classification. *Ann Oncol*. Sep 2012;23 Suppl 10:x207-210.
23. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica*. Mar 2020;112(1):25-41.
24. Furtney I, Bradley R, Kabuka MR. Patient Graph Deep Learning to Predict Breast Cancer Molecular Subtype. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. Sep-Oct 2023;20(5):3117-3127.
25. Mao X, Omeogu C, Karanth S, et al. Association of reproductive risk factors and breast cancer molecular subtypes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. Jul 10 2023;23(1):644.
26. Zhang X. Molecular Classification of Breast Cancer: Relevance and Challenges. *Arch Pathol Lab Med*. Jan 1 2023;147(1):46-51.
27. Tsang JY, Gary MT. Molecular classification of breast cancer. *Advances in anatomic pathology*. 2020;27(1):27-35.
28. Sajjadi E, Guerini-Rocco E, De Camilli E, et al. Pathological identification of HER2-low breast cancer: Tips, tricks, and troubleshooting for the optimal test. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2023;10:1176309.
29. Zhang B, Zhang Z, Gao B, et al. Raman microspectroscopy based TNM staging and grading of breast cancer. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2023;285:121937.
30. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers*. 2022;14(10):2569.

31. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(6):438-451.
32. Lee Y-W, Huang C-S, Shih C-C, Chang R-F. Axillary lymph node metastasis status prediction of early-stage breast cancer using convolutional neural networks. *Computers in Biology and Medicine*. 2021;130:104206.
33. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(6):410-425.
34. Lamba M, Munjal G, Gigras Y, Kumar M. Breast cancer prediction and categorization in the molecular era of histologic grade. *Multimedia Tools and Applications*. 2023;82(19):29629-29648.
35. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, et al. Validation study of the American Joint Committee on Cancer eighth edition prognostic stage compared with the anatomic stage in breast cancer. *JAMA oncology*. 2018;4(2):203-209.
36. Wu J-R, Zhao Y, Zhou X-P, Qin X. Estrogen receptor 1 and progesterone receptor are distinct biomarkers and prognostic factors in estrogen receptor-positive breast cancer: Evidence from a bioinformatic analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;121:109647.
37. Nasrazadani A, Thomas RA, Oesterreich S, Lee AV. Precision medicine in hormone receptor-positive breast cancer. *Frontiers in oncology*. 2018;8:144.
38. Obr AE, Edwards DP. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;357(1-2):4-17.
39. Patani N, Martin LA, Dowsett M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: international perspective. *International journal of cancer*. 2013;133(1):1-13.
40. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(6):d1v048.
41. Ruiz-Manriquez LM, Villarreal-Garza C, Benavides-Aguilar JA, et al. Exploring the potential role of circulating microRNAs as biomarkers for predicting clinical response to neoadjuvant therapy in breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(12):9984.
42. Cavallaro PA, De Santo M, Belsito EL, et al. Peptides targeting HER2-positive breast cancer cells and applications in tumor imaging and delivery of chemotherapeutics. *Nanomaterials*. 2023;13(17):2476.
43. Deutsch TM, Fischer C, Riedel F, et al. Relationship of Ki-67 index in biopsies of metastatic breast cancer tissue and circulating tumor cells (CTCs) at the time of biopsy collection. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2024;309(1):235-248.
44. Pathmanathan N, Balleine RL, Jayasinghe UW, et al. The prognostic value of Ki67 in systemically untreated patients with node-negative breast cancer. *Journal of clinical pathology*. 2014;67(3):222-228.

45. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* Jul 1 2021;113(7):808-819.
46. Traves KP, Cokenakes SE. Breast cancer treatment. *American family physician.* 2021;104(2):171-178.
47. Virnig BA, Shamlivan T, Tuttle TM, Kane RL, Wilt TJ. Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Evidence report/technology assessment.* 2009(185):1-549.
48. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(33):4040-4046.
49. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN guidelines® insights: Breast cancer, version 4.2021: Featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2021;19(5):484-493.
50. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. of the AJCC cancer staging manual: breast cancer. *Annals of surgical oncology.* 2018;25:1783-1785.
51. Bellavance EC, Kesmodel SB. Decision-making in the surgical treatment of breast cancer: factors influencing women’s choices for mastectomy and breast conserving surgery. *Frontiers in oncology.* 2016;6:74.
52. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(5):561-564.
53. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews.* 2017(1).
54. O’Sullivan CC, Loprinzi CL, Haddad TC. Updates in the evaluation and management of breast cancer. Paper presented at: Mayo Clinic Proceedings 2018.
55. Peart O. Breast intervention and breast cancer treatment options. *Radiologic technology.* 2015;86(5):535M-558M.
56. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(2):122-137.
57. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years’ follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet.* 2017;389(10075):1195-1205.
58. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology.* 2017;18(12):1688-1700.

59. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *The lancet oncology*. 2021;22(9):1290-1300.
60. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *Jama*. 2019;321(3):288-300.
61. Waqas K, Ferreira JL, Tsourdi E, Body J-J, Hadji P, Zillikens MC. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre-and postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Journal of Bone Oncology*. 2021;28:100355.
62. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, et al. Change in survival in metastatic breast cancer with treatment advances: meta-analysis and systematic review. *JNCI cancer spectrum*. 2018;2(4):pky062.
63. Pons-Tostivint E, Alouani E, Kirova Y, Dalenc F, Vaysse C. Is there a role for locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer in the era of tailored therapies?: Evidences, unresolved questions and a practical algorithm. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2021;157:103146.
64. Sejben A, Nyári T, Zombori T, Cserni G. Comparison of nottingham prognostic index, predict and prognostils in triple negative breast cancer—a retrospective cohort study. *Pathology & Oncology Research*. 2020;26:2443-2450.
65. Lee AH, Ellis IO. The Nottingham prognostic index for invasive carcinoma of the breast. *Pathology & Oncology Research*. 2008;14:113-115.
66. Green AR, Soria D, Stephen J, et al. Nottingham Prognostic Index Plus: Validation of a clinical decision making tool in breast cancer in an independent series. *The journal of pathology: clinical research*. 2016;2(1):32-40.
67. Nottingham Prognostic Index. <https://www.evidencio.com/models/show/633>.
68. <https://www.evidencio.com/models/show/633>.
69. Barton S, Zabaglo L, A'hern R, et al. Assessment of the contribution of the IHC4+ C score to decision making in clinical practice in early breast cancer. *British journal of cancer*. 2012;106(11):1760-1765.
70. Vijayakumar M, Sreenivasan V, Sekar V. A combination of Nottingham prognostic index (NPI) and IHC4 score as a cost-effective tool in the risk stratification of breast cancer patients. 2022.
71. IHC4 Prognostic Index.
72. Tajiri W, Ijichi H, Takizawa K, et al. The clinical usefulness of the CTS5 in the prediction of late distant recurrence in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer*. 2021;28:67-74.
73. CTS 5 Prognostic Index. <https://cts5-calculator.com/>.
74. Maishman T, Copson E, Stanton L, et al. An evaluation of the prognostic model PREDICT using the POSH cohort of women aged  $\leq 40$  years at breast cancer diagnosis. *British Journal of Cancer*. 2015/03/01 2015;112(6):983-991.

75. Candido dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Research*. 2017/05/22 2017;19(1):58.
76. PREDICT Breast Cancer. <https://breast.predict.cam/about/technical/technical>.
77. Lapidus RG, Nass SJ, Davidson NE. The loss of estrogen and progesterone receptor gene expression in human breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 1998;3:85-94.
78. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *Bmj*. 2009;338.
79. Hearne BJ, Teare MD, Butt M, Donaldson L. Comparison of Nottingham Prognostic Index and Adjuvant Online prognostic tools in young women with breast cancer: review of a single-institution experience. *BMJ open*. 2015;5(1):e005576.
80. Lambertini M, Pinto AC, Ameye L, et al. The prognostic performance of Adjuvant! Online and Nottingham Prognostic Index in young breast cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2016;115(12):1471-1478.
81. Van Belle V, Van Calster B, Brouckaert O, et al. Qualitative assessment of the progesterone receptor and HER2 improves the Nottingham Prognostic Index up to 5 years after breast cancer diagnosis. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(27):4129-4134.
82. Noordhoek I, Blok EJ, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Overestimation of late distant recurrences in high-risk patients with ER-positive breast cancer: validity and accuracy of the CTS5 risk score in the TEAM and IDEAL trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(28):3273-3281.
83. Sestak I, Cragger M, Cuzick J, et al. Abstract GS4-03: Validation of the clinical treatment score post 5 years (CTS5) in women with hormone receptor positive, HER2-negative, node-negative disease from the TAILORx study. *Cancer Research*. 2020;80(4\_Supplement):GS4-03-GS04-03.
84. Dodson A, Zabaglo L, Yeo B, Miller K, Smith I, Dowsett M. Risk of recurrence estimates with IHC4+ C are tolerant of variations in staining and scoring: an analytical validity study. *Journal of clinical pathology*. 2016;69(2):128-135.
85. Excellence NIHC. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. *National Institute for Health and Care Excellence*. 2013.
86. Yeo B, Zabaglo L, Hills M, Dodson A, Smith I, Dowsett M. Clinical utility of the IHC4+ C score in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective decision impact study. *British journal of cancer*. 2015;113(3):390-395.
87. De Glas N, Bastiaannet E, Engels C, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *British journal of cancer*. 2016;114(4):395-400.

## 8. EKLER

### 8.1. Etik Komisyon Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 13.06.2024-E.975108



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-975108  
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

13.06.2024

Sayın Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez Danışmanı olduğunuz , daha önce 17.11.2022 tarih ve E.511455 sayılı yazımız ile onay alan 2022 - 1200 kod numaralı, Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı **Arş.Gör. Mustafa KOÇ**'un uzmanlık tez çalışması olan "**Lokal İleri Meme Kanseri Hastalarının Adjuvan Tedavi Kararında Prognostik İndekslerin Etkinliği**" başlıklı tez çalışması hakkında ilgililerden alınan 09.06.2024 tarihli dilekçe Komisyonumuzun **11.06.2024** tarih ve **11** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Dilekçede; lokal ileri meme kanseri tanısı alan hasta sayısının çalışma öncesinde öngörülen sayıya göre yetersiz olması nedeniyle, hasta kapsamının genişletilmesi planlandığı, bu nedenle lokal ileri meme kanseri hastalarının da içerisinde bulunduğu ve kapsamı daha geniş olacak şekilde hasta grubu; metastatik olmayan, hormon reseptörü pozitif, HER-2 reseptörü negatif hastaları içerecek şekilde genişletilmesi nedeniyle, çalışma başlığının "**Metastatik Olmayan Hormon Reseptörü Pozitif HER-2 Negatif Meme Kanseri Hastalarında Prognostik İndekslerin Etkinliğinin Karşılaştırılması**" olarak değiştirilmesi ile ilgili talebin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA  
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Değeri Koda: 355AR/İCLB2

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Baranana Cadde No: 361 06500 Yenimahalle/ANKARA  
Tel: (312) 202 28 57 - 9 (312) 2... Faks: (312) 202 28 76  
İnternet Adresi: <http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>  
Kayıt Adresi: [gaziuniversitesi@etik1.kap.tr](mailto:gaziuniversitesi@etik1.kap.tr)

Bilgi için: Nurali Güner  
Genel Evrak Sorumlusu  
Telefon No: 202 28 57



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 13.06.2024-E.975108 GAZİ ÜNİVERSİTESİ

ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 11.06.2024		TOPLANTI SAYISI : 11
ADI - SOYADI	İMZA	
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA BAŞKAN		
Prof. Dr. Zehra GÖÇMEN BAYKARA BAŞKAN YRD.		
Prof. Dr. C. Haluk BODUR		
Prof. Dr. Seçil ÖZKAN		
Prof. Dr. Cevriye TEMEL GENCER		
Prof. Dr. İlkay ULUTAŞ		
Prof. Dr. Kemalettin DENİZ		
Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ		
Prof. Dr. İlyas OKUR		
Prof. Dr. Nilhan KAYA		
Doç. Dr. Melek Gülşah ŞAHİN		
Doç. Dr. Gökhan DELİCEOĞLU		
Doç. Dr. Elvan İNCE AKA		

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### A.KİŞİSEL BİLGİLER

<b>A.1</b>	<b>Adı ve Soyadı:</b> Mustafa Koç
------------	--------------------------------------

--	--

<b>A.3</b>	<b>Görev yeri:</b> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
------------	---

<b>A.4</b>	<b>İletişim bilgileri:</b>
------------	----------------------------

### B.EĞİTİM BİLGİLERİ

<b>B.1</b>	<b>Mezun olduğu Üniversite/Fakülte:</b> Gazi Üniversitesi tıp Fakültesi
------------	--

<b>B.2</b>	<b>Akademik unvan (varsa):</b> Araştırma Görevlisi
------------	--

**C.YAYINLAR: Çalışma konusu ya da alanındaki başlıca eserleri (En fazla 5 esere yer verilmelidir):**

--