

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERLİ HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİNDE YENİ ALT “HER2-LOW GRADE” GRUBUNUN
HER2-NEGATİF VE HER2-POZİTİF GRUPLARINA KİYASLA SAĞKALIMA
ETKİSİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Mushfig JAFARLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR
EYLÜL 2024

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİNDE YENİ ALT “HER2-LOW GRADE” GRUBUNUN
HER2-NEGATİF VE HER2-POZİTİF GRUPLARINA KİYASLA SAĞKALIMA
ETKİSİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Mushfig JAFARLI

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Süleyman Özkan AKSOY

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca mesleki tecrübelerini ve bilgi birikimlerini benimle paylaşan, beni sürekli ileri taşımaya çalışan, ileride onlar kadar iyi cerrah olmayı isteyeceğim kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Seymen BORA, Prof. Dr. Selman SÖKMEN, Prof. Dr. M. Ali KOÇDOR, Prof. Dr. Tarkan ÜNEK, Prof. Dr. Ali İbrahim SEVİNÇ, Doç. Dr. Mücahit ÖZBİLGİN, Doç. Dr. Tufan EGELİ, Doç. Dr. Cihan AĞALAR, Doç. Dr. Tayfun BİŞGİN ve Öğr. Gör. Uz. Dr. Berke MANOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim sırasında burada bulunup tecrübelerinden faydalanmış olduğum ve sonradan kurumdan ayrılan değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. İbrahim ASTARCIOĞLU, Prof. Dr. M. Serdar SAYDAM ve Prof. Dr. A. Emre CANDA'ya,

Tez konumun belirlenip yazılmasında her aşamada benimle paylaştığı bilgi, deneyimleri ve önerileri ile bana destek olan çok değerli danışman hocam; Doç. Dr. Süleyman Özkan AKSOY'a

Tez sürecinde istatistik alanında sunduğu tüm destek ve katkılarından daha önemlisi manevi desteğinden dolayı Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a,

Tez sürecinde patoloji alanında sunduğu tüm destek ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Merih Güray DURAK'a,

Asistanlık süreci boyunca ailemden uzak yaşadığım bu şehirde bana aile olan, başarılarımda benimle sevinip düştüğümde kalkmamı sağlayan tezimin her aşamasında bana desteğini sunan ve yardımlarını esirgemeyen başta Dr. H. Mert KAZANCI, Dr. Gökçe KIRAN ve Dr. Caner BEKTAŞ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Uzakta olmalarına rağmen desteklerini her zaman üzerimde hissettirdikleri, üzerimde en çok emekleri olan annem, babam ve ağabeyime,

Hayatıma girdiği andan beri hep yanımda olan ve benden desteğini esirgemeyen, bütün stresimi alan ve bana katlanmayı başaran sevgilim Pelin ÜNVER'e,

Yürekten teşekkür ederim

Mushfig JAFARLİ

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	4
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Meme.....	5
2.1.1. Meme Anatomisi, Embriyolojisi ve Fizyolojisi	5
2.2. Meme Kanseri	10
2.2.1. Meme Kanserinin Epidemiyoloji ve İnsidansı.....	10
2.2.2. Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri	11
2.2.3. Meme Kanserinde Tarama	16
2.2.4. Meme Kanserinde Belirti- Bulgular	18
2.2.5. Meme Kanserinde Tanılama	18
2.2.6. Meme Kanserinde Evreleme.....	21
2.2.7. Meme Kanserinde Sınıflama	25
2.2.8. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	27
2.2.9. Meme Kanserinin Tedavisi	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
3.1. Araştırmanın Tipi	34

3.2.Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı.....	34
3.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	34
3.4.Araştırmanın Değişkenleri	35
3.5.Veri Toplama Araçları	35
3.6. Araştırmanın Yöntemi.....	35
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi.....	36
3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları	36
3.9. Etik Kurul Onayı	36
4. BULGULAR	37
4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Özgeçmiş ve Soy geçmiş Özellikleri.....	37
4.2. Hastaların Tümör Özellikleri: Patolojik	38
4.3. Hastaların Tümör Özellikleri: Histolojik	41
4.4. Hastalara Uygulanan Sistemik ve Lokal Tedaviler	42
4.5. Hastaların Operasyon Çeşitleri, Uygulanan Meme ve Komplikasyonları	43
4.6. Hastaların HER2 Durumları.....	45
4.7. Değişkenlerin HER2 Durumları Karşılaştırılması	46
4.8. HER2 Durumuna Göre Genel Sağkalım Oranları.....	62
4.9. HER2 Durumuna Göre Hastalısız Sağkalım Oranları.....	67
4.10. HER2 Low Grade Durumuna Göre Değişkenlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi: Tek ve Çok Değişken Analizi	72
4.11. HER2 Low Grade Durumuna Göre Değişkenlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi: Tek ve Çok Değişken Analizi	74
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	86
7. KAYNAKLAR.....	87
8. EKLER.....	101
8.1. Etik Kurul Onayı	101

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Meme Kanserinin Risk Faktörleri.....	12
Tablo 2: Amerikan Kanser Birliği, Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists -ACOG) ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın Tarama Önerileri	18
Tablo 3: BIRADS Sınıflaması, Değerlendirilmesi ve Olası Sonuçlar	19
Tablo 4: TNM Evrelemesinde T	21
Tablo 5: TNM Evrelemesinde N (Klinik Sınıflama).....	22
Tablo 6: TNM Evrelemesinde N (Patolojik Sınıflama)	23
Tablo 7: TNM Evrelemesinde M	23
Tablo 8: Anatomik Evreleme	24
Tablo 9: Meme Karsinomlarının Moleküler Sınıflandırılması.....	25
Tablo 10: Araştırma Planı	34
Tablo 11: Hasta Seçim Kriterleri.....	35
Tablo 12: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Özgeçmiş ve Soy geçmiş Özellikleri.....	37
Tablo 13: Tümörün Patolojik Boyutu	38
Tablo 14: Tümörün Patolojik Tanısı	39
Tablo 15: Tümörün Patolojik Derecesi	39
Tablo 16: Patolojik Tümör Evresi	40
Tablo 17: Patolojik Lenf Evresi	40
Tablo 18: Tümör İnvazyon Durumları	40
Tablo 19: Tümörün Hormon Reseptör Durumları	41
Tablo 20: Tümörün Ki67 Durumu	41
Tablo 21: Hastalara Uygulanan Sistemik ve Lokal Tedaviler.....	42
Tablo 22: Hastalara Uygulanan Operasyon Türü.....	43
Tablo 23: Aksilla Durumu.....	44
Tablo 24: Operasyon Uygulanan Meme	44
Tablo 25: Operasyon Sonrası Komplikasyonlar	44
Tablo 26: HER2 Durumu	45
Tablo 27: FISH/SISH Sonuçları.....	45

Tablo 28: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 29: Hastaların Patolojik Tümör Özellikleri ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması	47
Tablo 30: Hastaların Histolojik Tümör Özellikleri ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması	49
Tablo 31: Hastaların Operasyon Çeşitleri ve Uygulanan Taraf ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması	50
Tablo 32: Hastalara Uygulanan Sistemik ve Lokal Tedaviler ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması	51
Tablo 33: Hastaların Nüks ve Metastaz Durumları ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması	52
Tablo 34: Değişkenler ile HER2 Low Grade- HER2 Negatif ve Her2 Low Grade-HER2 Pozitif Gruplarının Karşılaştırılması	53
Tablo 35: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Genel Sağkalım Oranları	62
Tablo 36: HER2 Durumuna Göre Genel Sağkalım Oranları	63
Tablo 37: HER2 Durumu ve Hormon Durumuna Göre Grupların Genel Sağkalım Oranları (HER2 Low Grade-HER2 Negatif).....	64
Tablo 38: HER2 Durumu ve Hormon Durumuna Göre Grupların Genel Sağkalım Oranları (HER2 Low Grade-HER2 Pozitif).....	66
Tablo 39: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hastalıksız Sağkalım Oranları.....	67
Tablo 40: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hastalıksız Sağkalım Oranları.....	68
Tablo 41: HER2 Durumu ve Hormon Durumuna Göre Grupların Hastalıksız Sağkalım Oranları (HER2 Low Grade-HER2 Negatif).....	69
Tablo 42: HER2 Durumu ve Hormon Durumuna Göre Grupların Hastalıksız Sağkalım Oranları (HER2 Low Grade-HER2 Pozitif).....	71
Tablo 43: HER2 Low Grade Grubunun Değişkenlere Göre Tek ve Çok Değişken Analizi	73
Tablo 44: HER2 Low Grade Grubunun Değişkenlere Göre Tek ve Çok Değişken Analizi	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Meme Anatomisi	6
Şekil 2: Memenin Arteriyel Dolaşımındaki Üç Yolun Kaynakları	7
Şekil 3: Memenin Arteriyel Dolaşımındaki Üç Yolun Kaynakları (Transvers Kesit)	7
Şekil 4: Memenin İnervasyonu	9
Şekil 5: Memenin İnervasyonu (Transvers Kesit)	10
Şekil 6: Dünyada 2020’de Kanser Nedeniyle Ölen Kadınların Türlerine Göre Dağılımı	11
Şekil 7: Türkiye’de 2020’de Kanser İnsidans Oranları	11
Şekil 8: Meme Karsinomlarının Histopatolojik Sınıflandırılması	26
Şekil 9: Meme Kanserinin Tedavisi.....	29
Şekil 10: Araştırmanın Akış Şeması	36
Şekil 11: Hastaların Histolojik Özelliklerine Göre Dağılımı.....	43
Şekil 12: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi	63
Şekil 13: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi	64
Şekil 14: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hormon Reseptör Pozitif Durumuna Göre Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi	65
Şekil 15: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hormon Reseptör Negatif Durumuna Göre Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi	65
Şekil 16: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hormon Reseptör Pozitif Durumuna Göre Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi	66
Şekil 17: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hormon Reseptör Negatif Durumuna Göre Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi	67
Şekil 18: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hastalısız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi.....	68
Şekil 19: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hastalısız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi.....	69
Şekil 20: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hormon Reseptör Pozitif Durumuna Göre Hastalısız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi	70
Şekil 21: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hormon Reseptör Negatif Durumuna Göre Hastalısız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi	70

Şekil 22: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hormon Reseptör Pozitif Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi.....	71
Şekil 23: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hormon Reseptör Negatif Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi.....	72



KISALTMALAR DİZİNİ

ABCCG Asya Meme Kanseri Kooperatif Grubu (Asian Breast Cancer Cooperative Group)

ABD Amerika Birleşik Devletleri

ACOG Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists)

ACOSOG Amerikan Cerrahlar Koleji Onkoloji Grubu (American College of Surgeons Oncology Group)

ACR Amerikan Radyoloji Birliği (American College Of Radiology)

ACS Amerikan Kanser Birliği (American Cancer Society)

AD Aksiller Diseksiyon

ADK Alt Dış Kadran

AI Aromataz İnhibitörleri

AİK Alt İç Kadran

AJCC Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)

AR Androjen Reseptörü

ASCO Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology)

BIRADS Meme Görüntüleme Raporu ve Veri Sistemi (Breast Imaging Report and Data System)

BKİ Beden Kitle İndeksi

BM Basit Mastektomi

BRCA Meme Kanseri Duyarlılık Geni (Breast Cancer Susceptibility Gene)

BT Bilgisayarlı Tomografi

CAP Amerikan Patologlar Derneği (College of American Pathologists)

CDC Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)

CDH 1 Cadherin 1

DEÜ Dokuz Eylül Üniversitesi

DKIS Duktal Karsinoma in situ

DM Diyabet (Diabetes Mellitus)

DSÖ-WHO Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ER Östrojen Reseptörü

FISH Floresan in situ hibridizasyon (Fluorescence in situ hybridization)

GA Güven Aralığı

GLOBOCAN Küresel Kanser Yüğü Çalışması (Global Burden of Cancer Study)

GSK Genel Sağkalım
HD Histolojik Derece
HER 2 İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR Tehlike Oranı (Hazard Ratio)
HRT Hormon Replasman Tedavisi
HSK Hastalıksız Sağkalım
HT Hipertansiyon
IARC Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer)
ISH in situ hibridizasyon
İHK İmmünohistokimya
İİAB İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KETEM Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi
KİB Kalın İğne Biyopsisi
KKMM Kendi Kendine Meme Muayenesi
KMM Klinik Meme Muayenesi
KT Kemoterapi
LHRH Luteinize Hormon Salgılayan Hormon
M Metastaz
MKC Meme Koruyucu Cerrahi
MMG Mamografi
MRI Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM Modifiye Radikal Mastektomi
N Nodül
NAKT Neoadjuvan Kemoterapi Tedavisi
NCCN Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)
NCI Ulusal Kanser Enstitüsü (The National Cancer Institute)
NIH Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health)
NSABP Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)
NST İnvaziv Meme Kanseri Olmayan Grup (Non-Special Type)
OK Oral Kontraseptif
pCR Patolojik tam yanıt

PR Progesteron Reseptörü
pTEN Protein Tirozin Fosfataz ve Tensin Homoloğu
RM Radikal Mastektomi
RT Radyoterapi
SCM Subkutan Mastektomi
SERD Selektif Östrojen Reseptör Antagonisti
SERM Selektif Östrojen Reseptör Modulatorleri
SISH Gümüşlemeli in situ hibridizasyon (Silver-enhanced in situ hybridization)
SLNB Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SPSS Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (Statistical Package for Social Sciences)
STK11 Serin ve Treonin Kinaz -11
T Tümör
TNMK Triple Negatif Meme Kanseri
TP53 Tümör Protein 53
TRD Türk Radyoloji Derneği
TTOD Türk Tıbbi Onkoloji Derneği
TÜİK Türkiye İstatistik Kurumu
UICC Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (The Union for International Cancer Control)
USG Ultrasonografi
ÜDK Üst Dış Kadran
ÜİK Üst İç Kadran
VYB Vakum Yardımlı Biyopsi

**MEME KANSERLİ HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİNDE YENİ ALT “HER2-LOW GRADE” GRUBUNUN
HER2-NEGATİF VE HER2-POZİTİF GRUPLARINA KIYASLA SAĞKALIMA
ETKİSİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mushfig JAFARLİ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen malignitedir. Günümüzde araştırmacılar meme kanseri tedavisini hastaya özgü hale getirmeye çalışmaktadır. Bu da meme kanserinin sağkalımı ve prognostik faktörlerinin neler olduğunu aydınlatmaktan geçmektedir. Bizim araştırmamız meme kanserli hastalarda yeni alt “HER2 Low Grade” grubunun HER2 negatif ve HER2 pozitif gruplarına kıyasla tedavi yanıtları, prognostik faktörleri ve yeni alt grup oluşturmanın sağkalım üzerindeki etkisini retrospektif olarak gösterilmesi amacıyla yapılmıştır.

Araştırmamıza, 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi’nde meme kanseri nedeniyle ameliyat olan hastalar dahil edilmiştir. İHK 0 olan hastalar HER2 negatif, İHK +1 ve İHK+2 FISH/SISH (-) hastalar HER2 low grade, İHK +2 FISH/SISH (+) ve İHK +3 olan hastalar HER2 pozitif kabul edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif bir şekilde PROBEL yazılım sistemi, radyasyon onkolojisi arşivi ve dosya arşivi taranarak elde edilmiştir. Tüm veriler bilgisayarda SPSS for Windows 22 (29.0) programıyla analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler frekans analiziyle değerlendirilip yüzde frekans olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenler arası ilişkiye ki kare testi ile bakılmıştır. Genel ve hastalıksız sağ kalım analizleri Kaplan-Meier analizi ile test edilip prognostik etkisini göstermek için tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme, %95 güven aralığında $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmamıza dahil edilen hastaların %59,6’sı ($n=915$) HER2 negatif, %23,4’ü ($n=359$) HER2 low grade, %17’si ($n=261$) HER2 pozitif meme kanserli kadınlardan oluşmaktadır. HER2 negatif ve HER2 low grade grupları arasında hastalıksız ve genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptamadık (sırasıyla $p=0,99$; $0,08$). HER2 pozitif ve HER2 low grade

grupları arasında hastalıksız ve genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptamadık (sırasıyla $p=0,50$; $0,08$). Komorbidite varlığı, metastaz durumu, vasküler ve nöral invazyonun olması, sentinel lenf nodunun pozitif olması HER2 low grade meme kanserli hastaların genel sağkalımını; hormon tedavisi almaması, mastektomi operasyonu geçirmesi, sentinel lenf nodunun pozitif olması HER2 low grade meme kanserli hastaların hastalıksız sağkalımını kötü etkileyen faktörler olarak saptandı.

HER2 low grade meme kanseri, HER2 negatif ve pozitif meme kanserli hastalara göre farklı hasta ve tümör özellikleri göstermektedir. Sağkalımı ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri farklılık göstermektedir. Bu nedenle bu “yeni alt grup” ile ilgili diğer subtiplerden farkını ortaya koyacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: HER2 low grade, meme kanseri, sağkalım

**EFFECT OF NEW SUB-GRADE “HER2-LOW GRADE” GROUP ON SURVIVAL
AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE COMPARED TO HER2-NEGATIVE AND
HER2-POSITIVE GROUPS IN HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF
BREAST CANCER PATIENTS**

Dr. Mushfig JAFARLI

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY FACULTY of MEDICINE

Department of General Surgery

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy among women. Today, researchers are trying to make breast cancer treatment patient-specific. This is to elucidate the survival and prognostic factors of breast cancer. Our aim was to retrospectively demonstrate the effect of new subgroup formation on survival in patients with breast cancer compared to the HER2-negative and HER2-positive groups of the new subgroup "HER2 Low Grade" compared to the HER2-negative and HER2-positive groups.

Patients who underwent surgery for breast cancer at Dokuz Eylul University Research and Application Hospital between January 01, 2010 and December 31, 2022 were included in our study. Patients with IHC 0 were considered HER2 negative, patients with IHC +1 and IHC+2 FISH/SISH (-) were considered HER2 low grade, patients with IHC +2 FISH/SISH (+) and patients with IHC +3 were considered HER2 positive. The data of the patients were obtained retrospectively by scanning the PROBEL software system, radiation oncology archive and file archive. All data were analyzed with SPSS for Windows 22 (29.0) on the computer. Categorical variables were evaluated by frequency analysis and specified as percentage frequency. The relationship between categorical variables was examined by chi-square test. Overall and disease-free survival analyses were tested by Kaplan-Meier analysis and univariate and multivariate Cox regression analysis was performed to show the prognostic effect. Statistical evaluation was accepted as $p < 0.05$ significant at 95% confidence interval.

Of the patients included in our study, 59.6% (n=915) were HER2 negative, 23.4% (n=359) were HER2 low grade, and 17% (n=261) were HER2 positive women with breast cancer. There was no statistically significant difference between the HER2 negative and HER2 low grade

groups in terms of disease-free and overall survival ($p=0.99$; 0.08 , respectively). There was no statistically significant difference between the HER2 positive and HER2 low grade groups in terms of disease-free and overall survival ($p=0.50$; 0.08 , respectively). The presence of comorbidities, metastasis, vascular and neural invasion, positive sentinel lymph node affect the overall survival of patients with HER2 low grade breast cancer; positive pathological lymph node stage, lack of hormone therapy, and positive sentinel lymph node were found to be factors that adversely affected the disease-free survival of patients with HER2 low grade breast cancer.

HER2 low grade breast cancer shows different patient and tumor characteristics compared to patients with HER2 negative and positive breast cancer. The prognostic factors affecting survival and survival vary. For this reason, more studies are needed to reveal how this "new subgroup" differs from other subtypes.

Keywords: HER2 low grade, breast cancer, survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Kanser dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan bireyin yaşamını her yönüyle etkileyen bir hastalıktır (1). Kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir (2). Günümüzde geçerli moleküler sınıflamaya göre meme kanseri: Luminal A, Luminal B, insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (Human epidermal growth factor receptor-HER2) overeksprese, triple negatif meme kanseri (bazal benzeri) dört farklı moleküler alt tipe ayrılmaktadır (3,4). Uygulanan tedavinin bu farklı alt tiplere göre prognostik açıdan etkili olduğu saptanmıştır.

Meme kanserinde birçok etyoloji ve risk faktörü etkilidir. Bu faktörlerin iyi belirlenmesi, tarama ve tanılama prensipleri geliştirmede önemli rol oynamaktadır. Tümör boyutu, evresi, derecesi, hastanın yaşı, etnik kökeni, menopoz durumu, gen mutasyon durumu, hormon reseptör durumu, HER2 durumu prognostik önem taşıyan faktörlerden bazılarıdır (5,6).

Son yıllarda meme kanseri moleküler biyolojisi üzerine yapılan çalışmalar sonucunda meme kanserinin moleküler açıdan sınıflaması yapılmış bu sınıflamanın tedavinin etkili yönetiminde faydası olmuş ve yeni tedavilerin geliştirilmesine ışık tutmuştur (7). Geliştirilen bu alternatif moleküler sınıflamalar geleneksel sınıflamanın yetersiz kaldığı durumlarda hastaların takibini ve hastaya özgü tedaviyi geliştirmede önemli katkı sunmaktadır (4).

Meme kanserinin genellikle büyümesinden ve uzak metastazından sorumlu olan insan epidermal büyüme reseptörü 2 (HER2) meme kanserindeki en önemli belirteçlerden biri olup günümüze kadar immünohistokimya (İHK) ve in situ hibridizasyon (ISH) yöntemlerinin sonuçlarına göre HER2 pozitif ve HER2 negatif olarak ikiye ayrılıyordu. Geçmişte, HER2-pozitif meme kanseri olarak adlandırılan hastalıktan etkilenen hastaların iyileşme ve hayatta kalma olasılıkları daha düşüktü; ancak otuz yıl önce HER2'yi hedef alan ilaçların ortaya çıkmasıyla bu hastaların prognozu büyük ölçüde iyileşti (8). Yapılan ileri çalışmalar sonucu bazı onkologlar, HER2 low grade olarak adlandırılan yeni bir alt tip ortaya koydu (9).

Bu yeni alt tipin, tüm invaziv meme kanserinin yaklaşık %45-55'ini oluşturduğu düşünülmektedir (10). Daha önceki yıllarda HER2 negatif alt tipinden ayırt edilemediğinden, hormon reseptör durumlarına göre tedavi edildiler. Geleneksel yöntemlerle belirlenen HER2 negatif meme kanserinde hormon reseptör yaklaşık %50-80 oranında pozitif. Güncel gelişmeler gösterdi ki HER2 low grade meme kanseri ile HER2 negatif arasındaki fark, hormon reseptör pozitif meme kanserinde üçlü negatif meme kanserine göre daha güçlü klinik etkilidir

(11). Bu nedenle meme kanseri tedavisi oluşturmada prediktif rol oynaması sebebi ile HER2 durumu mutlaka araştırılmalıdır (12). HER2 low grade meme kanserini ve HER2 negatif ve HER2 pozitif meme kanserinden ayrı bir alt tip olarak ayırmak için biyolojik özellikler ve prognozlar arasındaki belirgin farklılıkları gösteren klinik kanıtlar gereklidir. HER2 low grade meme kanserlerinde neoadjuvan tedavide HER2 hedefleyici ajanlar kullanılsa bile HER2 negatif hastalara göre daha iyi patolojik yanıt oranları vardır (13,14).

Yapılan birçok çalışma HER2 low grade meme kanserli hastaların, HER2 negatif meme kanseri olan hastalardan daha uzun süre hayatta kaldıklarını göstermiştir. Almstedt ve arkadaşlarının (2022) HER2 low grade ve HER2 negatif meme kanserinin prognostik önemini araştırdıkları bir çalışmada, HER2 low grade hastalarda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır (15). JAMA Onkoloji'de yayımlanan, Ulusal Kanser Veri Tabanı verilerinin retrospektif kohort analizini yapan Peiffer ve arkadaşları, HER2 low grade ve HER2 negatif meme kanseri arasında prognostik farklılıklar göstermişlerdir (16). Yang ve arkadaşlarının (2023) erken evre meme kanserli hastalarda, HER2 low grade ve HER2 negatif alt tiplerinin sağkalım sonuçları ve hormon reseptör durumlarının etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada, HER2 low grade olan grup ile daha iyi sağkalım sonuçlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Ek olarak triple negatif meme kanseri hastalarında HER2 low grade olan grup ile daha iyi sağkalım arasında da pozitif bir ilişki saptamışlardır (17). Denkert ve arkadaşları (2021), HER2 low grade ve HER2 negatif meme kanserinin neoadjuvan kemoterapiye yanıt ve prognoz gibi klinik ve moleküler özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmasında, HER2 low grade meme kanserinin mutlaka HER2 negatif meme kanserinden ayrılması gerektiği, tedavi yanıt ve prognoz açısından da farklılıklar gösterdiği belirtilmişti (11). Tan ve arkadaşlarının (2022) metastatik olmayan evre I-III meme kanseri olan 28.280 hasta ile yaptıkları uluslararası çok merkezli kohort çalışmasında ise HER2 low grade meme kanserli hastaların, hormon reseptör durumlarına bakılmaksızın, HER2 negatif meme kanserli hastalara göre daha iyi nüksüz sağkalım ve genel sağkalıma sahip olduğunu bulmuşlardır (18). Molinelli ve arkadaşlarının (2023), HER2 low grade ve HER2 negatif meme kanseri hastalarının sağkalım sonuçlarını karşılaştıran araştırmalarında, HER2 negatif meme kanserli kadınlarla karşılaştırıldığında HER2 low grade meme kanseri olmanın hormon reseptör durumundan bağımsız olarak daha iyi genel sağkalımdan bahsetmişlerdir (19). Rosso ve arkadaşlarının (2022), HER2 low grade meme kanserinin özelliklerini ve bunları HER2 negatif meme kanserli hastalarla karşılaştırdığı retrospektif çalışmasında, HER2 negatif meme kanserli hastaların daha kötü tümör özelliklerine sahip olduklarını göstermişlerdir (20).

HER2 low grade ve HER2 negatif meme kanserleri arasındaki sağkalım farklılıklarını ortaya koymak için yürütülen bir meta-analizde, HER2 low grade meme kanserli hastaların iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmanın sonucuna göre HER2 low grade meme kanserli hastalarda daha iyi sağkalım sonuçları bildirilmiştir (17). Buna karşılık bazı araştırmalar, iki alt tip arasında herhangi bir fark gösterememiştir. Horisawa ve arkadaşlarının (2022) HER2 low grade alt tipine sahip meme kanseri hastaların klinik özelliklerini ve prognozunu HER2 negatif hastalarinkiyile karşılaştırdığı bir çalışmada, hormon reseptör durumuna bakılmaksızın, iki grup arasında anlamlı derecede farklı bir prognoz saptamamıştır. Bunun yanı sıra HER2 low grade alt tipli hastaların tedavisinin hormon reseptör durumlarına göre uyarlamak gerektiği önermektedirler (21). Dougnatif ve arkadaşlarının (2022), HER2 low grade alt grubun nüks riskini ve HER2 hedefli verilen tedavinin faydasını tanımlayabilmek amaçlı yaptıkları çalışmada, hormon reseptör pozitif erken evre meme kanserinde HER2 low grade durumunun prognozu etkilemediğini saptamışlardır (22). Chen ve arkadaşlarının (2022) 2099 hormon reseptör pozitif meme kanserli kadının verileri ile retrospektif olarak yürüttükleri çalışmada sağkalım sonuçlarında HER2 negatif ve HER2 low grade meme kanserli kadınlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (23).

Sonuç olarak, meme kanseri görülme sıklığı çok yüksek olan ve bireyin sağlığını etkileyen önemli bir sorundur. Son yıllarda geliştirilen tanılama ve tedavi modelleri sayesinde yaşam süresi artmıştır. Bununla birlikte artmış yaşam süresini etkileyen faktörlerin ve prognostik özelliklerin iyi incelenmesi daha da gündeme gelmektedir. Meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden birisi moleküler alt tiplerdir. Meme kanserinde moleküler alt tiplerin belirlenmesi, hastaların tedavi planlarının geliştirilmesinde önemli ipuçları verebilmesi ve hasta gereksinimlerine yönelik fikir oluşturabilmesi açısından gerekli ve önemlidir. Kötü prognostik özellikler genellikle kısa sağkalımla ilişkilidir.

Literatüre bakıldığında, HER2 negatif ve HER2 düşük pozitif meme kanserlerinin sağkalımını karşılaştıran çok az sayıda meta-analizin yapıldığı görülmüştür. Buna karşılık literatür tarandığında HER2 low grade ve HER2 pozitif meme kanseri arasında karşılaştırma yapan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu araştırma ile HER2 low grade grubunun HER2 negatif ve HER2 pozitif grupları arasındaki sağkalım sonuçlarının farklılıklarına ışık tutmaya çalıştık.

Bu araştırmanın, moleküler alt tiplerden birisi olan HER2'nin yeni alt grubu olan HER2 low grade ile HER2 negatif ve HER2 pozitif meme kanseri durumunun sağkalıma etkisini

ve prognostik özelliklerini inceleyerek tedavi kalitesinin ve etkinliğinin artırılmasına, meme kanserli hastalara verilebilecek olan yeni tedavi planlarının oluşturulmasına ve geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca HER2 low grade alt grubu oluşturmanın sağkalım sonuçları ve prognoz üzerinde fark olması sonucuna yanıt bulunması beklenmektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Meme kanserli hastalarda yeni alt “HER2 low grade” grubunun HER2 negatif ve HER2 pozitif gruplarına kıyasla prognostik faktörleri ve yeni alt grup oluşturmanın sağkalım üzerindeki etkisini retrospektif olarak gösterilmesi amacıyla yapılmıştır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Bu araştırmada, merkezimizde meme kanseri tanısı almış HER2 low grade olarak raporlanan hastaların HER2 negatif ve HER2 pozitif olarak raporlanan hastalara kıyasla sağkalıma etkisi ve prognostik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

1. HER2 durumu low grade ve pozitif olmasının sağkalım açısından farkı var mıdır?
2. HER2 durumu low grade ve pozitif olmasının prognostik açıdan farkı var mıdır?
3. HER2 durumu low grade ve negatif olmasının sağkalım açısından farkı var mıdır?
4. HER2 durumu low grade ve negatif olmasının prognostik açıdan farkı var mıdır?

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme

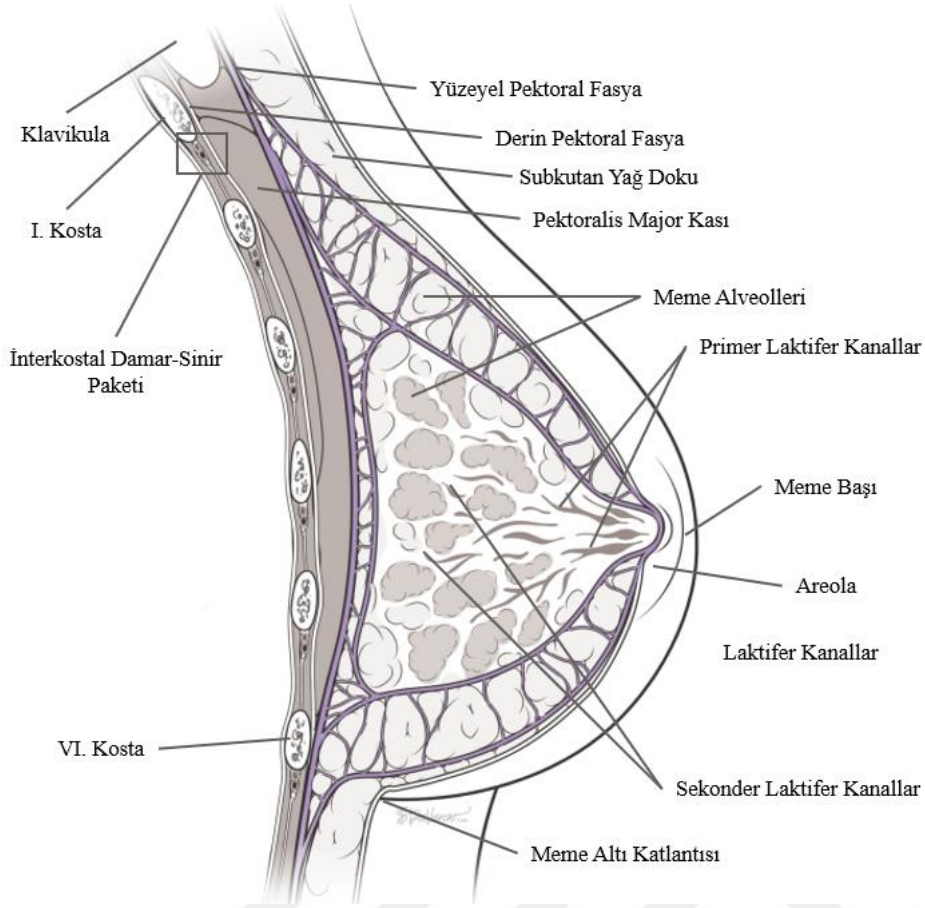
2.1.1. Memenin Anatomisi, Embriyolojisi ve Fizyolojisi

Meme iki ve altıncı interkostal aralıkta, pektoralis majör ve pektoral fasya arasında bulunan, spence adı verilen bir kuyruk ile aksillaya uzanan medialinde sternumun, lateralinde ön aksiller çizgi arasında bulunan etrafı deriyle kaplı bir tür kutanöz ekzokrin bezdir (24,25). Ağırlığı 150-225 gram arasındadır. Hemisferik yapıda ve eliptik tabanlıdır (26).

Meme yağ, bağ, sinir, arter, ven ve lenfatikleri içeren karmaşık bir ağı kapsar. Alveoller, lobülleri ve destekleyici stromayı içerir (25). Alveoller, memedeki salgı olayından sorumludur. Alveoller birleşerek lobülleri, lobüller birleşerek lobları oluşturur ve yaklaşık bir memede 15-20 adet bulunmaktadır. Alveoler kanallar lobüllerinkini yine lobüllerin kanalları da loblarınkini oluşturur (24). Bu lobüler kanallar papillaya (meme başı) laktifer sinüs denilen genişlemelerle laktiferöz kanal adı verilen açılmalar yapar (26) (Şekil 1). Meme başında sinir uçlarından zengin, yağ ve ter bezlerinin bulunduğu, kıl foliküllerinin bulunmadığı alana areola adı verilir. Puberte dönemiyle ve gebelikte pigmentasyonu artar (26).

Meme dokusu, meme bezleri, yağ dokusu ve bağ dokusundan oluşur. Embriyolojik dönemdeki değişiklikler sonucu, memenin üst dış kadranı daha fazla grandüler yapı içermektedir ve bu meme kanseri olgularının daha fazla bu bölgede olmasının nedenidir. Memedeki grandüler yapı, duktal elemanlardan meydana gelir. Memedeki sekretuar yapı, yaş, gebelik ve laktasyon dönemlerinde değişim gösterir. Menstürel siklusta, her ovulasyon döneminde, östrojen salgısıyla bu hücreler yapısal olarak değişiklik gösterir. Bağ doku genişler (sıvı ve lipid toplanması nedeniyle), meme büyür ve siklus sonunda eski haline geri döner (26).

Bağ dokuda değişikliklerin yanındaki bazı kalınlaşmalar parankim dokuya doğru uzanım gösterir. Bu uzanım, 1840 yılında “Meme Anatomisi Üzerine” adlı kitabında meme anatomisi anlayışını geliştiren Sir Astley Cooper'dan alarak Cooper ligamenti adını almıştır. Bu ligament, meme bezi içerisinde uzanım göstererek memeye destek sağlar. Meme kanseri hücrelerinin yerleşimine bağlı olarak Cooper ligamentindeki kısılma deride “peau D’orange” adı verilen portakal kabuğu görünümüne neden olmaktadır (25,26,27).



Kaynak: Borenstein A., Friedman O., Multi-Level Mammoplasty: A Textbook for Plastic Surgeons. İsrail: World Scientific Publishing Company; 1st Edition, 2020. Bölüm 1: 1-8.

Şekil 1: Meme anatomisi

2.1.1.1.Memenin Arterleri

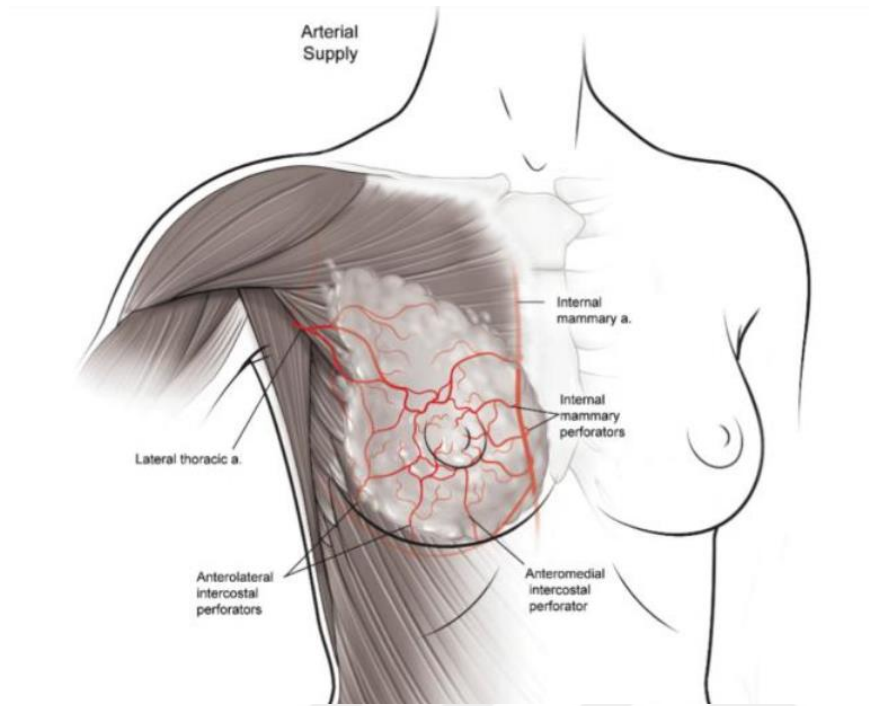
Memede arteriyel dolaşım (Şekil 2);

1. *İnternal mammary arterin perforan dalları:* Subklavian arterin bir dalı olan ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıktan geçer ve medial ve santral meme parankimini besler. Memenin yaklaşık olarak yüzde altmışı bu yolla sağlanır.

2. *İnternal torasik arterin lateral dalları:* İkinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıktan geçerek memenin süperolateral meme parankimini besler. Memenin yaklaşık olarak yüzde otuzu bu yolla sağlanır.

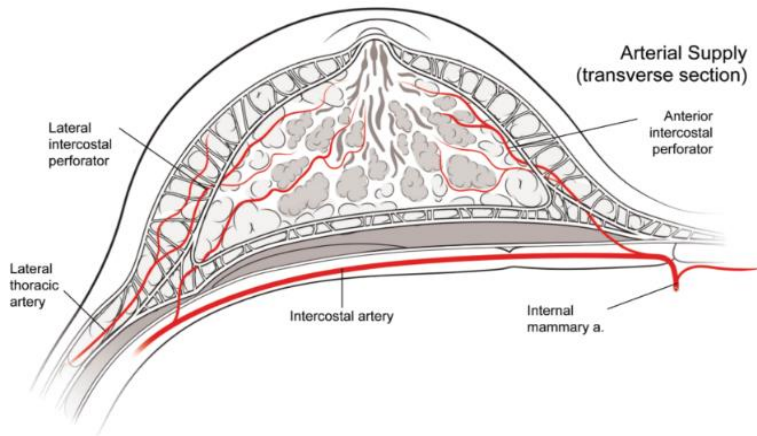
3. *Aksiller arterin dört dalı:* Lateral torasik arter, superior torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dalı, subskapular arter ile memenin kuyruğunu ve daha çok üst meme parankiminin bir kısmını besler ve memenin yaklaşık yüzde onu bu yolla sağlanır.

bu üç yolla gerçekleşir (25,28).



Kaynak: Borenstein A., Friedman O., Multi-Level Mammoplasty: A Textbook for Plastic Surgeons. İsrail: World Scientific Publishing Company; 1st Edition, 2020. Bölüm 1: 1-8.

Şekil 2: Memenin arteriyel dolaşımındaki üç yolun kaynakları



Kaynak: Borenstein A., Friedman O., Multi-Level Mammoplasty: A Textbook for Plastic Surgeons. İsrail: World Scientific Publishing Company; 1st Edition, 2020. Bölüm 1: 1-8.

Şekil 3: Memenin arteriyel dolaşımındaki üç yolun kaynakları (transvers kesit)

2.1.1.2.Memenin Venleri

Memede venöz dolaşım genellikle aksillaya doğrudur ve areola etrafındaki venöz pleksustan başlar. Yüzeysel damarlar genellikle memenin merkezinin yanı sıra çevresini de drene eder ve karşı meme ile drenaj bağlantıları kurabilir (29).

Memenin venöz dolaşımı arteriyel dolaşımla paraleldir. Eşleştirilmiş arteriyel ve venöz dallar posterior interkostal, aksiller ve internal torasik vasküler yollardan kaynaklanır ve arteriyel dolaşımla benzer şekilde memenin ve göğüs duvarının venöz kanını taşıyan başlıca üç yol vardır:

1. *İnternal torasik venin perforan dalları*
2. *Basilik ve brakial venlenlerin birleşerek oluşturduğu aksiller ven*
3. *Üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları*

medial olarak internal torasik venlere ve lateral olarak lateral torasik venlere kanalize edilir (25).

Üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları posteriorda Batson pleksusuna, santralda azygos venine açılarak brakiosefalik venle bağlantı kurarlar ve meme kanserinin akciğer metastazı bu yol ile gerçekleşir. Ek olarak Batson pleksusu sakrumdan kafa tabanına kadar uzanım gösterdiğinden ve abdominotorasik ve pelvik organların venleri arasındaki venöz kanallarda valvül olmadığından meme kanseri, vertebralara ve santral sinir sistemine metastaz yapabilmektedir (29).

2.1.1.3.Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatikleri deri (yüzeysel) lenfatikleri ve derin (parankimal) lenfatikler olarak iki grupta incelenebilir (27,30):

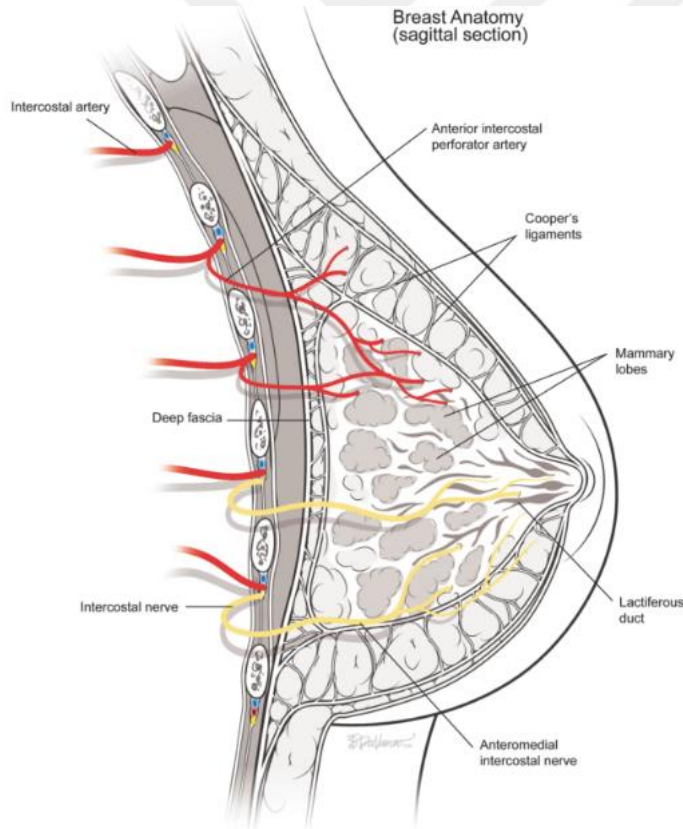
Yüzeysel lenfatikler: Laktifer duktuslara da uzanan ve areola altında bulunan subareolar pleksus (Sappey pleksusu), lenf sıvısını areola başından alır ve diğer pleksuslarla bağlantı kurar. Bu bağlantılar ile lenf akımının yaklaşık yüzde yetmiş beşini aksillaya kalan kısmı ise internal mamaria lenf nodüllerine gerçekleştirir (27).

1. *Parankimal lenfatikler:* Derin lenfatik drenajı genelde üç yoldan gerçekleşir: aksiller yol, mammaria interna yolu, transpektoral yol. Meme kanserleri, metastazlarını genellikle lenf yolları ile yaptığından meme lenf sisteminin ayrıntılı olarak bilinmesi gerekir (31). En sık kullanılan şekliyle lenf nodları üç sınıfta incelenmektedir. Aşağıdan yukarıya doğru; pektoral kasın laterali ve inferiorunda yer alanlar alt grup ve seviye I, pektoral minör kasının

posteriorunda yer alanlar orta grup ve seviye II, pektoral kasının üst kenarının yukarısındaki lenf nodları üst grup ve seviye III olarak adlandırılırlar (27).

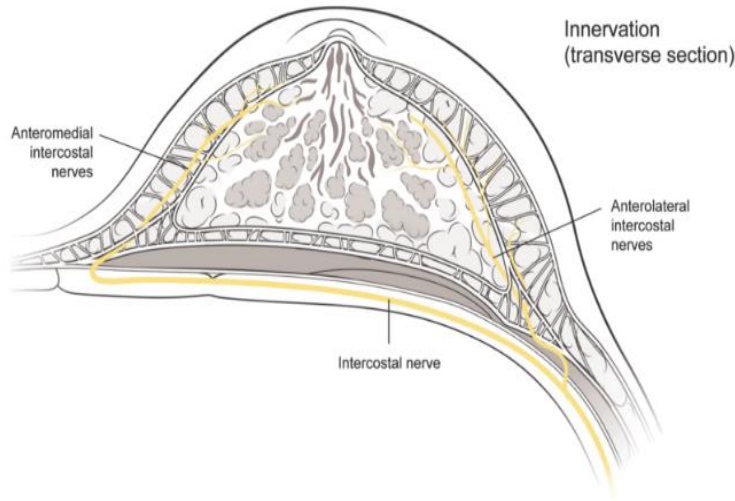
2.1.1.4. Memenin İnnervasyonu

Supraklaviküler sinirler servikal pleksusun üçüncü, dördüncü ve beşinci dallarından memenin üst kısmını innerve eder. İkinci ila yedinci interkostal sinirlerin ön kutanöz dalları hem deri hem de bez olmak üzere medial memeyi besler. Meme başı öncelikle dördüncü interkostal sinirin dalları, özellikle de lateral dalı tarafından innerve edilir. Diğer interkostal sinirlerin lateral kutanöz dalları areolayı ve meme derisini innerve etmek için subkutanöz olarak hareket eder. Dördüncü interkostal sinirin lateral dalı orta aksiller hatta ve dördüncü interkostal aralıkta serratus anterior kasından sonra serratus anterior fasyasının altından mediale doğru ilerler ve pektoralis majör kasının lateral sınırı seviyesinde dik açıyla dönerek, meme bezinin kenarından yaklaşık 1,5-2 cm uzakta meme bezinin arka yüzüne girer (25,29).



Kaynak: Borenstein A., Friedman O., Multi-Level Mammoplasty: A Textbook for Plastic Surgeons. İsrail: World Scientific Publishing Company; 1st Edition, 2020. Bölüm 1: 1-8.

Şekil 4: Memenin innervasyonu



Kaynak: Borenstein A., Friedman O., Multi-Level Mammoplasty: A Textbook for Plastic Surgeons. İsrail: World Scientific Publishing Company; 1st Edition, 2020. Bölüm 1: 1-8.

Şekil 5: Memenin innervasyonu (transvers kesit)

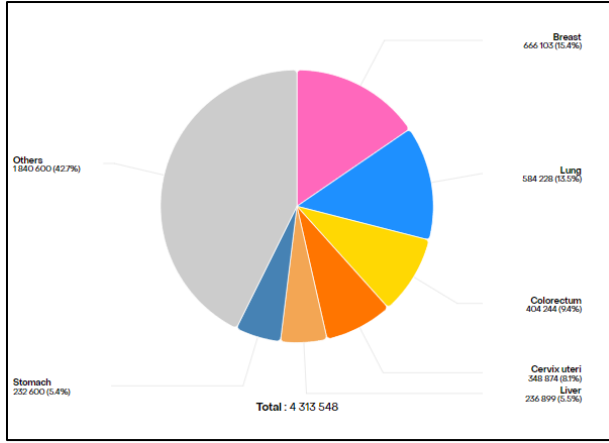
2.2. Meme Kanseri

2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyoloji ve İnsidansı

Meme kanseri, memeyi oluşturan dokulardaki hücrelerin kontrolsüzce çoğalmasıyla oluşan klinik, patolojik ve moleküler açıdan çeşitli spektrumları içeren, farklı biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalıktır (32). Günümüze kadar ilk sırada yer alan akciğer kanserini (%11,4) geçerek, her iki cinsiyet birlikte en sık alan kanser türü meme kanseridir (%11,7). Ölüm oranı tüm kanserler arasında %6,9 ölüm oranına sahip ciddi bir hastalıktır (2).

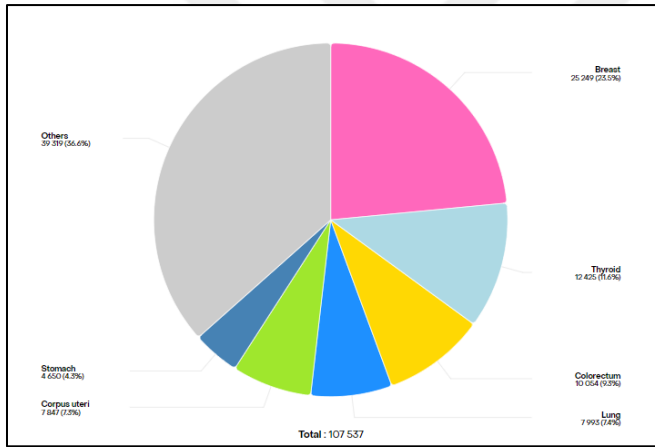
Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve her yıl yaklaşık 2,2 milyon kadın etkilenmektedir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en fazla olduğu kanser türüdür (Şekil 6). 2020’de kanser nedeniyle ölen kadınların %15,5’i meme kanseri sebebiyle olduğu düşünülmektedir (2). Amerikan Kanser Birliği (American Cancer Society- ACS) verilerine göre 287.850 kadına yeni meme kanseri tanısı konulacağı 43.250 kadın da meme kanserine bağlı öleceği düşünülmektedir (32).

Türkiye’de de aynı şekilde meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olup GLOBOCAN verilerine göre kanser tanısı alan her dört kadından biri meme kanseridir (Şekil 7). Tanı alan kadınların %44,5’i 50-69, %40,4’ü 25-49 yaş aralığındadır (2,33).



Kaynak: International Agency For Research On Cancer (IARC). Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2024 [Erişim Tarihi: 05.09.2024]. Erişim adresi: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>

Şekil 6: Dünyada 2022’de kanser nedeniyle ölen kadınların türlere göre dağılımı



Kaynak: International Agency For Research On Cancer (IARC). Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2024 [Erişim Tarihi: 05.09.2024]. Erişim adresi: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>

Şekil 7: Türkiye’de 2022’de kanser insidans oranları

2.2.2. Meme Kanserinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin nedeni net olarak bilinmemekle birlikte (34), hormonal, genetik, fizyolojik ve çevresel farklı ve birbiriyle ilişkili birçok faktörün etki ettiği düşünülmektedir (35,36). Bu risk faktörleri değiştirilebilir, değiştirilemez ve belirsiz/kanıtlanmamış olarak gruplandırılabilir (Tablo 1):

Tablo 1: Meme Kanserinin Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri (35-37)	Değiştirilebilir Risk Faktörleri (35-37)	Belirsiz/Kanıtlanmamış Risk Faktörleri (36,37)
Cinsiyet (Kadın Olmak)	Hiç Doğum Yapmamış Olmak (Nulliparite)	Gece Vardiyasında Çalışma
Yaş (55 Yaşından Büyük Olmak)	İlk Doğumunu Geç Yapmak (30 Yaşından Sonra)	Saç Boyaları
Erken Menarş (12 Yaşından Önce) Geç Menopoz (55 Yaşından Sonra)	Laktasyon (Hiç Emzirmemiş Olmak)	Sütyen Kullanımı
Etnik Köken ve İrk	Oral Kontraseptif Kullanımı	Meme İmplantları
Genetik	Hormon Replasman Tedavisi	İstemli ya da İstemsiz Abortus
Özgeçmiş ve Soy geçmişte Kanser Varlığı (Meme ve Over Kanseri)	Obezite ve Kötü Beslenme Alışkanlıkları	Vitamin Kullanımı
Bening Meme Hastalıkları ve Dens Meme Yapısı	Fiziksel Aktivite Azlığı	Çevresel Kimyasal Maddeler
Meme Kanseri Öyküsü	Alkol ve Sigara Kullanımı	Antiperspirantlar
Erken Yaşta Göğse Uygulanan Radyoterapi Öyküsü (30 Yaşından Önce)		

2.2.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

2.2.2.1.1. Cinsiyet

Kadın olmak meme kanseri için en önemli risk faktörüdür. Kadınlarda erkeklere oranla 100 kat daha fazla görülmektedir. Endojen seks hormonlarındaki fizyolojik değişiklikler, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin artmasına neden olur (38).

2.2.2.1.2. Yaş

Yaş arttıkça meme kanseri olma riski artmaktadır. Bu oran 40 yaşında yaklaşık %1,5 50 yaşında %3, 70 yaşında %4 olarak artış göstermektedir ve meme kanserli kadınların %80'i 50 yaşın üstündeki kadınlardan oluşur (39).

2.2.2.1.3. Erken Menarş-Geç Menapoz

Menstrüel döngüsü 12 yaşından küçükken başlayan kadınlar 12 yaşından sonra başlayan kadınlara kıyasla daha fazla risk altındadır (40). Menarşın her bir yaş gecikmesinde meme kanseri riski %5 azalırken, 15 yaş ve sonrası ilk siklusu başlayan kadınların hormon reseptör negatif meme kanseri görülme oranı %16 azalmaktadır (41). Aynı şekilde 13 yaşından önce

menstrüasyon görmeye başlayan kadınlarda hormon reseptör pozitif meme kanseri görülme olasılığı 15 yaşından sonra menstrüasyon döngüsü başlayan kadınlara göre daha düşüktür (42).

55 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda ise 45 yaşından önce menopoza girenlere göre risk artmaktadır. Benzer şekilde 45 yaşından önce ooferektomi olan kadınlarda meme kanseri riski azalmaktadır bunun nedeni meme kanseri riski ile doğrusal ilişkili olduğu düşünülen östrojen maruziyetidir (40).

2.2.2.1.4. Etnik Köken ve Irk

Tarama programlarının fazlalığına bağlı olduğu düşünülen insidans oranının yüksekliği beyaz kadınlarda, tedavi programlarının azlığı sebebiyle ölüm ve düşük sağkalım oranı siyahi kadınlarda daha yüksektir. Asyalı, Kızılderili ve İspanyol kökenli beyaz kadınlarda meme kanseri ve maligniteye bağlı ölüm oranı daha azdır (40,43).

2.2.2.1.5. Genetik

17. Kromozomda bulunan “Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA)- 1 ve 13. Kromozomda bulunan BRCA- 2 genleri meme maligniteleri ile %50-%85 ile oldukça yüksek ilişkili bulunmuştur (44). Genetik sebepli meme kanserlerinin %40-%50’sinde bu iki gendeki mutasyondan söz etmek mümkündür. Meme kanseri ile ilişkili diğer gen mutasyonları ise tümör protein 53 (TP53), Cadherin 1 (CDH1), protein tirozin fosfotaz ve tensin homoloğu (PTEN) ve serin treonin kinaz-11 (STK11) olarak sayılabilir (45,46).

2.2.2.1.6. Özgeçmiş ve Soy geçmişte Kanseri Varlığı (Meme ve Over Kanseri)

Meme kanseri olma olasılığı aile öyküsü var ise %15-%30 arasındadır (44). Birinci derece akrabalarda meme kanseri var ise risk 1.8 kat, ikincil bir birinci dereceden meme kanserli akraba öyküsünde 2.9 kat risk artmaktadır. 30 yaşından önce tanı almış birinci derece akraba riski 0.9 kat arttırırken 60 yaşından sonra tanı almışsa 1.5 kat artmaktadır (47).

2.2.2.1.7. Bening Meme Hastalıkları ve Dens Meme Yapısı

Glandüler ve fibröz doku oranı fazla olan kadınlarda meme kanseri görülme oranı meme yoğunluğu ortalama olan kadınlara kıyasla 1.5-2 kat fazladır. Öncesinde memede basit kist, fibroadenom, fibrozis, skuamöz ve apokrin metaplazi, hiperplazi, papilloma, sklerozan adenozis görülmesi riski 4-5 kat arttırmaktadır (40).

2.2.2.1.8. Meme Kanseri Öyküsü

Bir memede meme kanseri gelişmesi, aynı memenin farklı ya da aynı bölümünde veya diğer memede gerçekleşme ihtimalini artırır (40).

2.2.2.1.9. Erken Yaşta Göğse Uygulanan Radyoterapi Öyküsü (30 Yaşından Önce)

Özellikle erken yaşta (gelişme döneminde) göğse uygulanan radyoterapi meme kanseri riskini oldukça arttırır da 40 yaşından sonra uygulanan tedavinin meme kanseri oluşumunda bir riski yoktur (40).

2.2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.2.2.2.1. Hiç Doğum Yapmamış Olmak (Nulliparite)/ İlk Doğumunu Geç Yaprak (30 Yaşından Sonra)

Hiç doğum yapmamış ya da 30 yaşından sonra doğum yapmış kadınlarda östörjen maruziyetine bağı olarak risk artmaktadır (48). 20 yaşından önce ilk doğumunu yapan kadınlarda 30 yaşından sonra yapanlara göre risk iki kat daha azdır.

2.2.2.2.2. Laktasyon

Emzirmeyle birlikte ovulatar siklus gecikir, östörjen maruziyeti azalır. 15 aydan fazla emzirmek premenopozal meme kanseri riskini %35, postmenopozal dönemde %30 azaltmaktadır (49).

2.2.2.2.3. Oral Kontraseptif Kullanımı

Ergenlikle kullanıma başlayan kadınlarda risk yüksek olsa da meme kanseri insidansı üzerine çok az etkisi vardır (50). Oral kontraseptif başlama yaşı ve kullanım süresinden çok en son kullanılan yaş ile risk belirlenir (51).

2.2.2.2.4. Hormon Replasman Tedavisi

Menopoz sonrası verilen yalnız östörjen tedavisinin meme kanseri açısından bir risk taşımadığı saptansa da kombine tedavi (östörjen ve progesteron) ileri evrede tanılama riskini ve mortaliteyi arttırmaktadır (40).

2.2.2.2.5. Obezite ve Beslenme

Obez meme kanserli kadınlarda diğer kadınlara göre daha büyük birincil tümörler, daha fazla lenfatik invazyon ve daha kötü sağkalım oranı saptanmıştır (52). Ayrıca obez kadınlarda, normal kilodaki kadınlara kıyasla lokal nüks riski daha fazladır (53).

Giderek artan kanıtlar gösteriyor ki özellikle abdominal obezitenin; menopoiz sonrası kadınlarda, premenopozal dönemdeki kadınlarda daha yaygın olan üçlü negatif meme kanseri riskini arttırmaktadır. Menopoiz sonrası gelişen meme kanseri, özellikle östrojen reseptör pozitif meme kanseri olgularında büyük oranda memenin yağ dokusunda ve diğer dokulardaki östrojen birikiminden kaynaklanmaktadır (54). Çalışmalar kalori alımını azaltmanın hem premenopozal hem menopoiz dönemindeki kadınlarda meme kanserine karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir. Bu da obezite ve kötü beslenme alışkanlıklarının değiştirilebilir bir risk faktörü olduğunu destekler (55,56).

2.2.2.2.6. Fiziksel Aktivite

Orta düzeyde gerçekleştirilen fiziksel aktivite, bazal östrojen seviyesini düşürerek meme kanseri riskini azaltmaktadır (57). Sedanter yaşamının ise meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (58).

2.2.2.2.7. Alkol ve Sigara

Etanolün memede epitelyal hücre büyümesini arttırarak meme kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir (59). Günde bir bardaktan daha fazla (10-40g) alkol alan kadınlarda hiç kullanmayan kadınlara göre riskin %26 arttırdığı gösterilmiştir. Günlük alınan her 10g doz artışının ise meme kanseri riskini %9 arttırdığı saptanmıştır (60). Yapılan kanıtlı çalışmalar göstermiştir ki 10-15 gramdan az alımın bile meme kanseri riskini arttırdığı hatta iyi huylu meme hastalıkları ve memenin yoğunluğunun artması gibi olası erken risk göstergelerinin alkol tüketimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

Sigara meme kanseri riski açısından alkole kıyasla daha az risk oluşturduğu düşünülmesine rağmen yapılan bir çalışma için kadınlarda içmeyen kadınlara göre riskin %11 arttırdığını göstermiştir (62). Ayrıca yapılan başka bir meta-analizde 20dal/gün içmekle 40dal/gün içmek arasında doğrusal ilişki saptamıştır (63).

2.2.2.2.8. Diğer

Meme kanseri için belirsiz/kanıtlanmamış başka risk faktörleri de gösterilmiştir. Sutyen kullanımı bunlardan birisidir. Meme kanseri risk faktörlerini en aza indirmek için sutyen kullanım süresinin 24 saatin altına indirilmesi önerilmektedir (64). Gece çalışmak ve gece ışığa maruz kalmak sirkadiyen ritimlerin bozulmasına neden olur. Endokrin sistemdeki sirkadiyen ritim bozukluklarının etkileri arasında prolaktin, glukokortikoidler, adrenokortikotropik hormon, kortikoliberin, serotonin ve melatonin gibi birçok hormonun salgılanma ritimlerinde değişiklik gözlenmiştir. Gece çalışmak ve gece ışığa maruz kalmak melatonin sentezinin inhibisyonuna, ardından östrojen düzeylerinde artışa neden olur ve bu da meme kanseri gelişme riskinin artmasına neden olabilir (65). Uyku süresi 6-9 saat/günden az olan kadınlarda (özellikle gece vardiyalı çalışıp gündüz uyuyan kadınlarda) meme kanserinin arttığı gösterilmiştir (66).

Vitamin alımının direkt etkisi olmadığı belirtilse de işlenmiş gıda alımındaki %10 artışın, meme kanserine yakalanma oranını %11 arttırdığı bildirilmiştir (67).

2.2.3. Meme Kanseri Tarama

Meme kanseri taraması için protokoller belirlenirken halk sağlığından sorumlu kurumlarca belirlenen yaş ve tarama sıklığı belirlenir ve hedef kitleye sunulur. Burada amaç, önemli bir sağlık sorunu olan meme kanserini asemptomatik evrede yakalamak, erken tedavi ile avantaj sağlamak, uygulanan taramanın etkinliğini ve doğruluğunu arttırmak ve hedef kitle tarafından kabul edilir ve uygulanabilir olmasıdır (68).

2.2.3.1. Kendi Kendine Meme Muayenesi

Kadının kendi meme dokusunu tanıyıp farklılıkları anlayabilmesi açısından önemlidir. Menopoz dönemindeki ve emziren kadınlarda her ayın kendi belirledikleri bir günü yapmaları önerilmektedir. Emziren kadınlarda ek olarak süt boşaltımı sağladıktan sonra yapılması önemlidir. Premenopozal dönemdeki kadınlarda ise siklusun 9-12. Günü, menstrüel siklusun süresine göre 5-9. Günde (Sağlık Bakanlığı önerisi) yapılması uygundur (69,70).

2.2.3.2. Klinik Meme Muayenesi (KMM)

Hekim tarafından meme muayenesidir. Her iki memenin inspeksiyonunu, aksilla supraklavikular muayeneyi, memelerin palpasyonunu ve meme başı ve areolanın muayenesini içermelidir. Klinik meme muayenesi, 20 yaşından sonra üç yılda bir, 40 yaşından sonra her yıl düzenli yapılmalıdır (71-73).

Aile ve toplum sağlığı merkezleri ve Kanseri Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM)'nin koordineli yürüttüğü çalışmalar neticesinde ülkemizde meme kanseri taramalarının; 20 yaşından itibaren ayda bir kez kendi kendine meme muayenesi, yılda bir kez klinik meme muayenesi ve 40-69 yaş aralığındaki kadınlara ek olarak 2 yılda bir mamografi çektirilmesi şeklinde kararlaştırılmıştır (74). Türk Radyoloji Derneği (TRD) ise 40 yaşından itibaren mamografi ile senede bir kez tarama ermektedir (70).

Kanser olmayan meme hastalığı olan kadınlara, kişisel meme kanseri öyküsü olan risk taşıyan kadınlara orta riskli (%15-20) kabul edilmektedir. Sağlık Bakanlığına göre, biyopsisinde lobuler intraepitelyal neoplazi veya atipik duktal hiperplazi saptanan kadınlara sık takip edilmeli yaşam boyu tarama devam ettirilmelidir. Birinci derece aile öyküsü olan kadınlarda, tanı alınan yaştan on yıl önce tarama başlatılmalıdır (74). BRCA mutasyonu öyküsü olan ya da aile öyküsünde mutasyon saptanan kadınlara ve 30 yaşından önce toraks radyoterapi gören kadınlara yüksek riskli (%20'nin üzerinde) kabul edilmektedir. Radyoterapi yks olan 25 yaşına gelince veya tedaviden 8 yıl sonra mamografi başlatılırken, BRCA mutasyonlu kadınlarda 30 yaşından sonra tarama başlanmalıdır (75). Sağlık Bakanlığına göre; BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda mümkün olan en erken yaşta (genelde 20), BRCA2 mutasyonuna sahip kadınlarda ise 25-30 yaş arasında tarama başlatılmalıdır. Meme koruyucu cerrahi yapılan kadınlarda radyoterapinin üzerinden alt ay geçtikten sonra ilk görüntüleme yapılmalı sonraki iki sene boyunca karara bağlı alt ayda bir, sonra yılda bir olacak şekilde tarama devam ettirilmelidir (74).

Meme kanseri taraması için sağlık organizasyonları/örgütleri, ülkeler arası, kıtalar arası farklı protokoller bulunmaktadır.

Tablo 2: Amerikan Kanser Birliği, Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists -ACOG) ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın Tarama Önerileri (76)

Ortalama Riskli Kadınlar	ACS (77)	ACOG (78-80)	IARC (81)
40-49 Yaş	40-44 yaş isteğe bağlı mamografi ile taramalı; 45-49 yaş arası her yıl taranmalıdır	Uygun danışmanlık sonrası kadının isteğine bağlı senede bir veya iki senede bir taranabilir her yıl klinik meme muayenesi yapılabilir.	40-49 yaş arası mamografi ile taramanın mortaliteyi azalttığına dair kanıt gösterilmemiştir.
50-74 Yaş	Klinik meme muayenesi önerilmez. Özellikle 55 yaş üstü kadınlar her iki yılda bir ya da yılda bir taranmalıdır.	Uygun danışmanlık sonrası kadının isteğine bağlı senede bir veya iki senede bir taranabilir her yıl klinik meme muayenesi yapılabilir.	Mamografi ve klinik meme muayenesi önerilir.
75 Yaş ve Üzeri	Genel sağlık durumları ve ortalama yaıam süreleri 10 senenin üzerinde düünülen kadınlar her yıl taranmalıdır.	Taramayı devam ettirme kararı kadının genel sağlık durumu üzerine belirlenmelidir.	Değerlendirilmedi.

2.2.4. Meme Kanseri Belirti-Bulgular

Erken evrede genellikle belirti vermeyen meme kanserinde en yaygın görülen belirti ve bulgular; memede kitle, meme cildi/meme ucundaki değişiklikler (kızarıklık, çöküklük, portakal kabuğu görüntüsü), memede asimetri/şekil bozukluğu, nodülerite, özellikle kanlı meme başı akıntısı, fokal meme ağrısı, aksiller kitledir (82).

2.2.5. Meme Kanseri Tanılama

Meme kanserinde tanı, meme ve lenf nodlarının muayenesi, görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme ve son olarak patoloji sonucu ile konur (82). Hastanın öyküsü tanılamada kullanılacak görüntüleme araçlarının belirleyicisidir. Çoğunlukla tanısal mamografi ve ultrasonografi kullanılır. Meme manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) yeri çok fazla yoktur (83).

2.2.5.1. Mamografi (MMG)

Taramada bir diğer aşama meme kanseri taramanın altın standardı olan Mamografi ile görüntülemedir. Erken tanılamadaki faydaları ile mortalitede %33 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir (74).

Farklı ülke kıta ve sağlık organizasyonlarının raporlamalarındaki standardizasyonu sağlamak ve bu sonuca bağlı izlem sıklıklarını belirlemek için Amerikan Radyoloji Birliği (American College Of Radiology- ACR) “Breast Imaging Report and Data System (BIRADS)” adlı sınıflamayı geliştirmiştir. Memenin parankim dokusunun da tanımlandığı bu sınıflama, lezyonu sınıflar, benign-malign ihtimallerinin değerlendirmesini yapar (80).

Tablo 3: BIRADS Sınıflaması, Değerlendirilmesi ve Olası Sonuçlar (81)

BIRADS Kategorileri		Değerlendirme/Yönetim	Malignite Olasılığı
0		<i>Eksik Bulgular</i> Mutlaka ek görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme gerekir.	Net olmamakla birlikte anormallik olabilir.
1		<i>Negatif</i>	Normal bir test sonucudur.
2		<i>Bening</i>	Negatif bir test sonucudur fakat benign kitleleri tanımlar.
3		<i>Olasılıkla Bening</i> Aralıklı takip edilmelidir.	Malignite olasılığı çok düşüktür (%2’den az). Değişim çok beklenmemekle birlikte 6-12 aylık periyotlarla 2 sene takip yapılmalıdır.
4	4a	<i>Şüpheli Anormallik</i> Biyopsi önerilir.	Düşük dereceli malignite olasılıklı olgular (%2’den fazla %10’dan az)
	4b		Orta dereceli malignite olasılıklı olgular (%10’dan fazla %50’den az)
	4c		Yüksek dereceli malignite olasılıklı olgular (%50’den fazla %95’ten az)
5		<i>Yüksek Dereceli Malignite</i> (düşündürür)	Maligniteye benzer bulgular (%95’ten fazla olasılık) Biyopsi kesinlikle önerilir.
6		<i>Biyopsi ile Kanıtlanmış Malignite</i>	Sadece öncesinde malignitesi biyopsi ya da görüntüleme yöntemi (MRI/USG/MG) ile kanıtlanmış olgular

2.2.5.2. Ultrasonografi (USG)

Özellikle kistik lezyonların ve reyonel lenf nodlarının tanılama oranını arttırmasına rağmen rutin taramada geri çağırış oranlarını ve gereksiz biyopsi oranını arttırdığı için kullanılmamaktadır (84).

2.2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Değerlendirecek sağlık personeli azlığı ve değerlendirme yapılabilecek merkez azlığı ve maliyetli olması sebebi ile rutin taramada kullanılmamaktadır (84). Meme kanseri gelişme riski %20'den fazla olduğu düşünülen ya da BRCA mutasyonu saptanan olgularda mamografiye ek olarak yıllık takibi önerilmektedir (81).

2.2.5.4. Biyopsi

Görüntüleme yöntemleri ile tanımlanmış lezyonlardan doku örnekleme yapılması için kullanılır. Farklı çeşitleri vardır. Günümüzde açık cerrahi biyopsiler yerini maliyeti a ve uygulanabilirliği daha kolay olan perkütan biyopsi çeşitlerine bırakmıştır. Görüntüleme sonuçlarının ışığında gerçekleştirilen biyopsiler histopatolojik tanı için altın standart değerini taşımaktadır (84).

2.2.5.4.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

En az maliyetli, genel anesteziye gerek kalmayan ve hızlı tanı veren biyopsi tekniğidir. 22 Gauge iğne ile uygulandığından yetersiz doku sebebi ile sonuç vermesi güçleşebilmektedir.

2.2.5.4.2. Kalın İğne Biyopsisi (Kor-Biyopsi/Tru-Cut Biyopsi, KİB)

Cerrahi biyopsilere göre maliyeti düşük ve daha az invaziv biyopsi tekniğidir. 14 gauge iğne ile yapılan incelemede doku, moleküler yapı ve histopatolojik inceleme olanağı olduğundan standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.

2.2.5.4.3. Vakum Biyopsi (VB)

Genellikle dağınık mikrokalsifikasyonlar içeren (atipik duktal hiperplazi, duktal karsinoma in situ) geniş örnekleme gerektiren kalın iğne biyopsisinin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanan biyopsi tekniğidir.

2.2.5.4.4. İnsizyonel ve Eksizyonel Biyopsi

Cerrahi biyopsi ilk aşamada tanılamada yer almamaktadır. İğne biyopsilerinin yetersiz kalması durumunda başvurulabilir. Filloides tümör ve fibroadenom gibi ayırım gerektiren durumlarda başvurulabilir.

2.2.6. Meme Kanserinde Evreleme

Evreleme, belirlenen bir sınıflama ile hastalıkların yayılma derecesine göre gruplama işlemidir. Tedavi planı oluşturma, prognozün yönünü belirleme, tedaviye yanıtını belirleme gibi hasta ve hastalık ile ilgili önemli sonuçlar oluşturmaları sebebi ile muhakkak yapılmalıdır. Klinik evreleme için kullanılan farklı sistemler vardır. Ülkemizde en sık kullanılan Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (The Union for International Cancer Control-UICC) ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer -AJCC)'in önerdiği TNM sistemidir. Bu sisteme göre tümör T, bölgesel lenf nodları N, uzak metastazlar M ile gösterilir (85,86).

2.2.6.1. Primer Tümör

Primer tümör, klinik ve patolojik olarak değerlendirmelerde aynı şekilde tanımlanır. Kanserin invaziv boyutuna dayanmaktadır. Maksimum boyutu hastalığın bir tahmini olarak kullanılır ve boyut hesaplanırken küçük odaklar eklenmez. TNM evrelemesinin kategorisi tablo 4'te verilmiştir (87).

Tablo 4: TNM Evrelemesinde T

Tümör Evresi (T)	
Tx	Primer tümör saptanmamaktadır.
T0	Primer tümöre dair bulgu yok.
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme ucunun paget hastalığı, alttaki meme parankiminde invazif karsinom ve/veya in situ karsinom (DCIS) ile ilişkili değildir ama Paget hastalığının varlığı hala belirtilmelidir.
T1	En büyük boyutu 20 mm ve altında olan tümör
T1mi	En büyük boyutu 1 mm ve altında olan tümör
T1a	En büyük boyutu 1 mm'den büyük; ancak 0,5 mm ve altında olan tümör (1 mm'den 1,9 mm'e kadar olan tüm ölçümler 2 mm'e yuvarlanır.)
T1b	En büyük boyutu 5 mm'den büyük; ancak 10 mm ve altında olan tümör
T1c	En büyük boyutu 10 mm'den büyük; ancak 20 mm ve altında olan tümör
T2	En büyük boyutu 20 mm'den büyük; ancak 50 mm ve altında olan tümör
T3	En büyük boyutu 50 mm'den büyük olan tümör

T4	Göğüs duvarına ve/veya cilde doğrudan uzanabilen her büyüklükte tümör (ülserasyon veya makroskopik nodüller); ancak tek başına dermisin invazyonu T4 olarak nitelendirilmez.
T4a	Göğüs duvarına uzanım; ancak göğüs duvarı yapılarının invazyonu olmadığında pektoralis kasına invazyon veya yapışma T4 olarak nitelendirilmez.
T4b	İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan deride ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodüller ve/veya ödem (portakal kabuğu görünümü dâhil)
T4c	Hem T4a hem de T4b mevcut
T4d	İnflamatuvar karsinom

2.2.6.2. Bölgesel Lenf Nodları

Meme kanserinde bölgesel lenf nodu klinik ve patolojik sınıflama olarak ikiye ayrılmaktadır. TNM evrelemesinin Tablo 5’te klinik, Tablo 6’da patolojik sınıflaması verilmiştir (87).

Tablo 5: TNM Evrelemesinde N (Klinik Sınıflama)

Lenf Nodu (N) Klinik Evrelemesi	
cNx^a	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez (örneğin, önceden çıkarılmış)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (görüntüleme veya klinik muayene ile)
cN1	İpsilateral Seviye I, II aksiller lenf nodlarında fiks olmayan metastaz(lar)
cN1mi^b	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm’den büyük, ancak hiçbir 2 mm’den büyük olmayan)
cN2	Klinik olarak fiks veya konglomere ipsilateral Seviye I, II aksiller lenf nodlarındaki metastazlar; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz
cN2a	İpsilateral Seviye I, II aksiller lenf nodlarındaki metastazlar birbirine (konglomere) veya diğer yapılara fiksedir.
cN2b	Aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz
cN3	Seviye I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklaviküler (Seviye III aksiller) lenf nodlarında metastaz; veya Seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ile beraber ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz; veya aksiller veya internal mammaryal lenf nodlarında tutulum olsun veya olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
cN3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodlarında metastaz
cN3b	İpsilateral internal mammaryal lenf nodlarında ve aksiller lenf nodlarında metastaz
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

^acNx kategorisi, bölgesel lenf nodlarının daha önce cerrahi olarak çıkarıldığı veya koltuk altının fiziksel muayenesinin dokümantasyonunun olmadığı durumlarda tedbirli bir şekilde kullanılır.

^bcN1mi nadiren kullanılır, ancak büyük olasılıkla neoadjuvan tedavi ile tedavi edilen vakalarda sentinel nodu biyopsisinin tümör rezeksiyonundan önce yapıldığı durumlarda uygun olabilir.

Tablo 6: TNM Evrelemesinde N (Patolojik Sınıflama)

Lenf Nodu (N) Patolojik Evrelemesi	
pNx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez (örneğin, önceden çıkarılmış)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya izole tümör hücreleri (ITC)
pN0(i+)	Bölgesel lenf düğümlerinde yalnızca ITC (0,2 mm'den büyük olmayan malign hücre kümeleri)
pN0(mol+)	Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular; ancak ITC yok
pN1	Mikrometastaz; veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile mikrometastazlı veya makrometastazlı klinik olarak negatif internal mammaryal nodlar
pN1mi	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük, ancak hiçbir 2 mm'den büyük olmayan)
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir metastaz 2 mm'den büyük
pN1b	İpsilateral internal mammaryal sentinel lenf nodlarda metastaz, ITC hariç pN1c pN1a ve pN1b birlikte
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda görüntüleme yoluyla pozitif ipsilateral internal mammaryal lenf nodları
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az bir tümör odağı 2 mm'den büyük)
pN2b	Patolojik olarak negatif aksiller lenf nodu ile birlikte mikroskopik doğrulama olsun veya olmasın klinik olarak saptanan internal mammaryal lenf nodlarındaki metastazlar
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklaviküler (Seviye III aksiller) lenf nodunda metastaz; veya bir veya daha fazla pozitif Seviye I, II aksiller lenf nodlarının varlığında görüntüleme yoluyla pozitif ipsilateral internal mammaryal lenf nodları; veya klinik olarak negatif ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında sentinel lenf düğümü biyopsisi ile mikrometastaz veya makrometastaz ve üçten fazla aksiller lenf düğümünde metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz(en az bir tümör odağı 2 mm'den büyük) ; veya infraklaviküler (Seviye III aksiller) lenf nodunda metastaz
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a (görüntüleme yoluyla pozitif internal mammaryal lenf nodları); veya pN1b varlığında pN2a
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

2.2.6.3. Uzak Metastaz

TNM evrelemesinin kategorisi tablo 7'de verilmiştir (87).

Tablo 7: TNM Evrelemesinde M

Uzak Metastaz Evresi (M)	
M0	Uzak metastaza dair klinik veya radyografik kanıt yok.
cM0(i+)	Uzak metastaza ilişkin klinik veya radyografik kanıt yokluğunda metastaz semptom veya belirtileri olmayan bir hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan nodal dokularda mikroskopik olarak veya moleküler tekniklerle saptanan tümör hücrelerinin veya odaklarının varlığı
cM1	Klinik ve radyografik yöntemlerle tespit edilen uzak metastaz
pM1	Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış metastaz veya bölgesel olmayan lenf

2.2.6.4. Anatomik Evreleme

T1, T1mi'yi içerir. Nodal mikrometastazlı (N1mi) T0 ve T1 tümörleri Evre IB olarak evrelendirilir. Nodal mikrometastazlı (N1mi) T2, T3 ve T4 tümörleri N1 kategorisi kullanılarak evrelendirilir. M0, M0 (i+)'yi içerir. pM0 tanımı geçerli değildir; M0 klinik bir ifadedir. Bir hasta neoadjuvan sistemik tedaviden önce M1 hastalığı ile başvurursa, evre Evre IV'tür ve neoadjuvan tedaviye yanıtına bakılmaksızın Evre IV olarak kalır. Ameliyat sonrası görüntüleme çalışmaları uzak metastazların varlığını ortaya çıkarırsa, çalışmaların hastalığın ilerlemesinin yokluğunda tanıdan sonraki 4 ay içinde yapılması ve hastanın neoadjuvan tedavi almaması koşuluyla, evreyi değiştirilebilir. Neoadjuvan tedaviyi izleyen evreleme, T ve N sınıflandırmasına “yc” veya “yp” ön eki ile gösterilir. Neoadjuvan tedaviye tam bir patolojik yanıt (pCR) varsa, örneğin ypT0ypN0cM0 gibi atanmış bir anatomik evre grubu yoktur. Tablo 8’de anatomik evreleme verilmiştir.

Tablo 8: Anatomik Evreleme

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
IB	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
IIA	T1	N1	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
IIIA	T1	N2	M0
IIIA	T2	N2	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIA	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0

IIIB	T4	N1	M0
IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Meme kanseri genel olarak erken evre (evre I ve II), lokal ileri (evre III) ve metastatik evre (evre IV) olmak üzere 3 evreye ayrılmaktadır.

2.2.7.Meme Kanserinde Sınıflama

Meme kanserlerinin %95'i epitel kaynaklı olması sebebiyle karsinomdur. Meme kanserinde sınıflama moleküler ve histolojik sınıflama olarak iki farklı şekilde incelenmektedir.

2.2.7.1 Meme Kanserinin Moleküler Sınıflaması

Meme kanserinin moleküler sınıflaması, günümüzde; immünohistokimyasal belirteçler olan östrojen reseptörüne (ER), progesteron reseptörüne (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER) durumuna ve Ki-67 durumuna göre dört gruba ayrılmıştır.

Tablo 9: Meme Karsinomlarının Moleküler Sınıflandırılması (88)

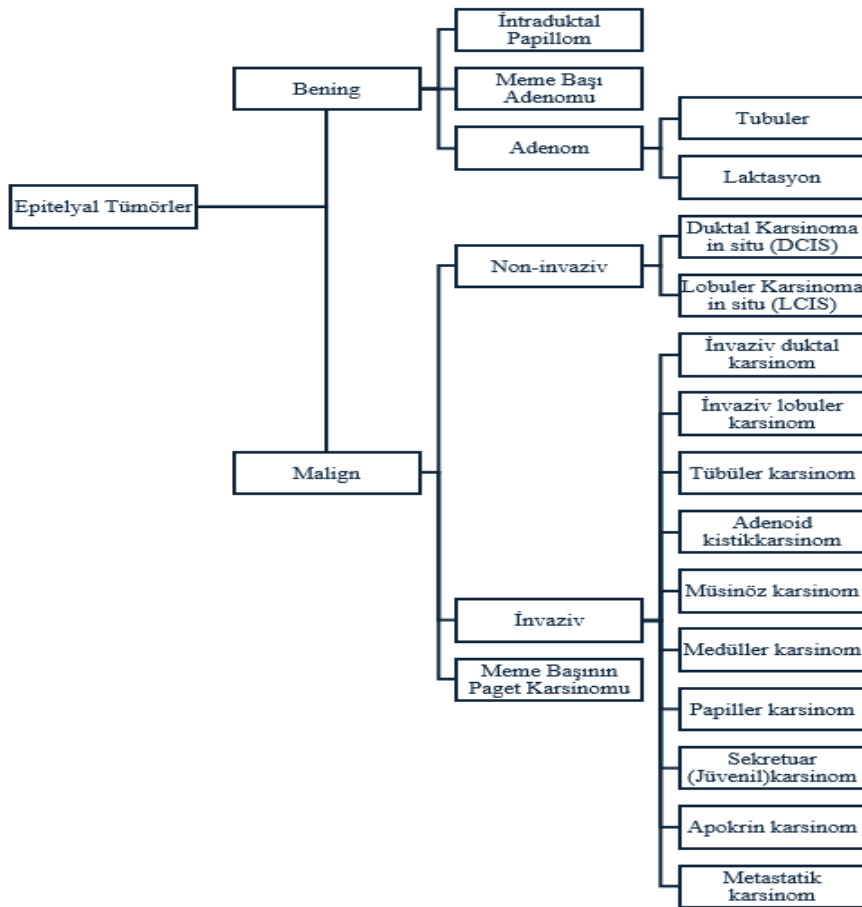
Subtipler		İmmünohistokimyasal Özellikleri	Profili	
Luminal A		- ER+ ve/veya PR+ %20 ve üzeri - HER2 – - Ki67 %14'ten küçük	Prognozu en iyi olan alt tiptir. Alt tipler arasında en yaygın (%50) gruptur ve ileri yaşta daha sıktır.	
Luminal B	HER2 (-)	- ER+ ve/veya PR+ %20'den az - HER2 – - Ki67 Değeri Baz Alınmaz	ER ve luminal epitel ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu , Luminal A'ya göre daha yüksek proliferasyon indeksi	Luminal B Luminal A'ya göre daha kötü prognozlu ve daha agresiftir. Alt tiplerin yaklaşık %10'u oluşturur. Daha kısa hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilidir.
	HER2 (+)	- ER+ ve/veya PR+ %20'den az - HER2 + - Ki67 %14 ve üzeri	ER ve luminal epitel ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu , Luminal A'ya göre daha yüksek	

			HER2 ilişkili gen proliferasyonu	
HER2 Pozitif	- ER – - PR – - HER2 +	HER2 ilişkili genlerin yüksek düzey ekspresyonu, ER ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu sebebi ile tedavide <i>Trastuzumab</i> kullanılmaktadır. Fakat prognoza yararı olsa bile luminal gruplara göre daha kötü prognozludur. Alt tiplerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur.		
Triple Negatif (Bazal)	- ER – - PR – - HER2 –	Prognozu en kötü olan ama yine de neoadjuvan tedaviye en çok yanıt veren grup olup alt tiplerin %30'u bu gruptur.		

ER: Östrojen Reseptörü, PR: Progesteron Reseptörü, HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

2.2.7.2. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

Meme kanseri histolojik açıdan invaziv ve invaziv olmayan (in situ) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu invazyon ayrımı kanser hücrelerinin bazal membranı geçip geçmemesine göre yapılır (88).



Şekil 8: Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflandırılması

2.2.8. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Meme kanseri tanısı alındıktan sonra prognoza göre tedavi planı şekillendirilir. Hasta özellikleri, primer tümörün özellikleri tedavi seçeneklerini belirlemede önemli rol oynar.

2.2.8.1. Yaş

Sadece yaşa bakılarak sistemik ya da lokal tedavi seçimi verilemez. Fakat 35 yaş altında ve 65 yaş üstünde tanı almak prognozu kötüleştirir. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım bu hastalarda daha düşüktür (89).

2.2.8.2. Irk

Prognozdeki farklılıkların tedaviye ulaşımındaki sosyoekonomik farklılıklar nedeni ile olabileceği düşünülmektedir. Siyahi ırkta beyazlara göre prognoz daha kötüdür (90).

2.2.8.3. Menopoz Durumu

Adjuvan kemoterapinin premenopozal dönemdeki kadınlarda siklusu kesmesi ve neden olduğu amenore, hormon reseptör pozitif meme kanseri hastalarında daha iyi sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (91).

2.2.8.4. Tümör Boyutu

Tümör çapının artması aksiller lenf nodu tutulumunu arttıran, sağkalım süresini azaltan en önemli prognostik faktördür. Tümör boyutunun <1,5 cm olması daha iyi prognoz ile ilişkilidir (92).

2.2.8.5. Histolojik Tip ve Derecesi

Histolojik tip en önemli prognostik faktörler arasında yer alır. Musinöz, medüller, papiller ve tübüler tipleri daha iyi prognozlu iken en kötü prognoza sahip olan tip inflamatuvar meme kanseridir (93).

Tümör hücrelerinin diferansiyasyon derecesi histolojik derece (HD)'dir. Tümör derecesinin sağkalım üzerine etkisini gösteren çalışmalar devam etse de derece artışının lenf nodu tutulumu, büyük tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, ER negatifliği, HER2 ve p53 pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir. Bu da kötü prognozla ilişkilidir (94).

2.2.8.6. Evre

Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz durumuna bakılarak yapılan TNM evresindeki her artış kötü prognoz ile ilişkilidir. Günümüzde esas alınan AJCC anatomik evrelemesine göre beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları Evre I hastalar için %98-100; Evre II hastalar için %85-98; Evre III hastalar için %70-95 olarak belirtilmiştir (95).

2.2.8.7. İnvazyon Durumu

Lenf ve kan damarları invazyonu (LVİ) olması metastaz için bir risk faktörüdür ve üçten fazla gerçekleşmiş olan invazyon metastaz göstergesi haline gelir. LVİ olması halinde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım olumsuz etkilenmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (96).

2.2.8.8. Lenf Nodu Tutulumu

Aksiller lenf nodu durumu, meme kanseri için en önemli prognostik faktörlerden biridir. Pozitif aksiller lenf nodu sayısı nüks ile ilişkilidir. Aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarının genel sağ kalımı, aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalara göre daha düşüktür (97).

2.2.8.9. Hormon Reseptörleri

Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü meme kanserinin en önemli prognostik faktörlerindendir. Özellikle ER pozitifliği hormon tedavisi planlamasında oldukça etkilidir. Hormon tedavisi alan ER pozitif tümörlü hastaların, tedavi almayan ER negatif tümörlü hastalardan daha iyi sağkalım sonuçları verdiği gösterilmiştir. ER negatif tümörlü hastaların daha fazla nüks ve metastaz yaptıkları tespit edilmiştir. ER pozitif tümörler daha az hücre bölünmesi geçiren hücreler içerdiğinden iyi diferansiyedir (98). Benzer şekilde PR negatif tümörler de PR pozitif tümörlere kıyasla daha kötü prognozla ve daha düşük sağkalım ile ilişkilidir (99). Ayrıca yapılan çalışmalarda AR'nin de diğerlerinden bağımsız iyi bir prognostik faktör olduğu ve endokrin tedaviye yanıtta bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir (100).

2.2.2.8.10. Ki67

Yüksek düzeyde olması durumunda histolojik derecede artışla ilişkili olup nüks riskini arttırmasından dolayı kötü prognoz göstergesidir (101).

2.2.8.11. HER2 Durumu

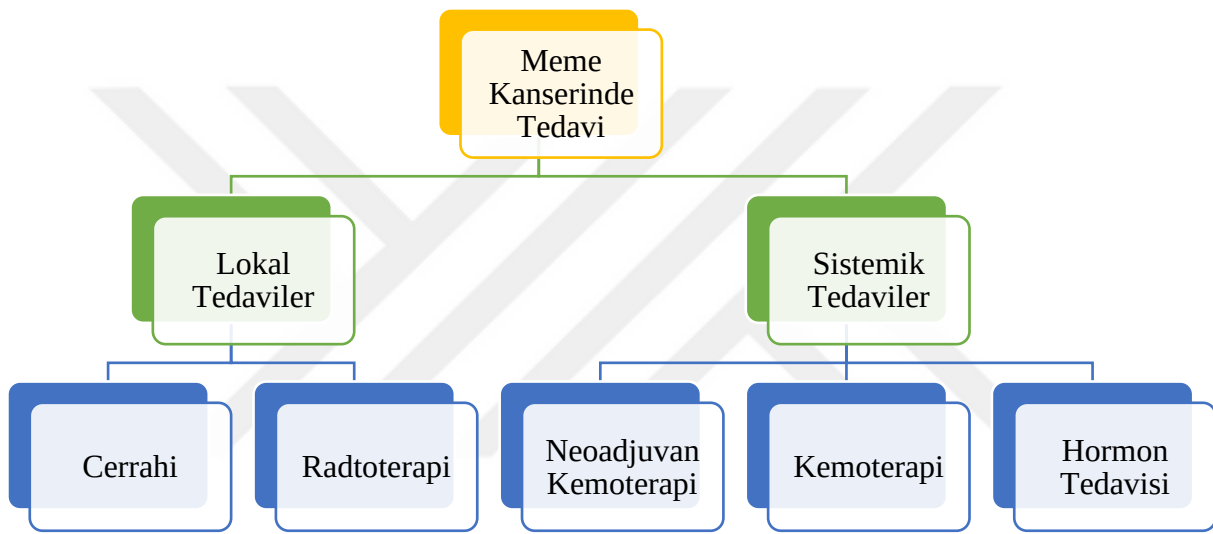
HER2 aşırı ekspresyonu, daha yüksek dereceli tümörler, nüks oranlarındaki artış gibi meme kanserinin kötü prognozuyla ilişkilidir. HER2 pozitif meme kanseri uygun kemoterapi rejimi verilmediğinde lenf tutulumu yapma ve bu yolla yine kötü prognoza sebep olma özelliğindedir (102).

2.2.9. Meme Kanserinin Tedavisi

Meme kanserinin tedavisini planlama tümörün boyutu, tümörün lokalizasyonu, tümörün histolojik özelliklerine göre yapılır. Tedavi, sistemik ve lokal tedaviler olmak üzere ikiye ayrılır. Sistemik tedaviler; kemoterapi, hormon tedavisi, hedefe yönelik tedavilerdir. Lokal tedaviler ise radyoterapi ve cerrahidir. Tedavi şekli tek başına ya da kombine şekilde uygulanabilir (103).

Meme kanserinde tedavi cerrahi onkoloji, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisini içine alan disiplinler arası şekilde ilerler. Burada önemli olan tanılamadaki meme kanseri evresinin ayrımını yapmaktır. Hastaların çoğu tanı anında erken evre meme kanseri ya da lokal ileri meme kanseridir (104).

Gelişmiş ülkelerde hastaların çok az bir kısmı (~%5'i) metastatik meme kanseri evresinde tanı almaktadır. Metastatik olmayan evrelerdeki amaç tümörün yok edilmesi, lenf nodlarının temizlenmesi, nüks oranını azaltmakken metastatik meme kanserinde tedavi, sağkalımı uzatmayı ve semptomların palpasyonunu amaçlar (105).



Şekil 9: Meme kanseri tedavisi

2.2.9.1. Lokal Tedaviler

2.2.9.1.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanserinin cerrahi tedavisi, geçmişten günümüze birçok farklı şekilde gelişmiştir. Halsted'in 1894'te tanımladığı radikal mastektomi, memenin pektoralis kaslarının ve bölgesel lenfatiklerin rezeksiyonunu içeriyordu ve farklılaşmadan yaklaşık bir asır boyunca bu yöntem tercih edildi (106). Halsted'in bu cerrahi yönteminden habersiz Willy Meyer ise aynı yıl radikal mastektomiye kendi versiyonu ile yaparak neredeyse aynı kesi şekillerine tümör hücrelerinin sistemik yayılmasını daha aza indireceğini düşündüğü aksiller diseksiyonu ekledi (107). Dönemin akademik ve teknik tedaviyi standardize eden kitabının yazarı Haagensen 1977 tarihli raporunda, standart radikal mastektominin 10 yılda diğer operasyonlara göre kesinlikle daha avantajlı olduğunu tespit etti ve meme veya üst ekstremitelerde ödem varlığını, inflamatuvar meme

kanseri olmasını, tümörün göğüs duvarında fiksasyon yapmasını, aksiller lenf nodlarının >2,5 cm olmasını ve uzak metastaz varlığını inoperabl kabul etti (108). Basit mastektomi ise, meme dokusunun üzerinde bulunan meme başı, areola, pektoralis majör kas fasyası ve derinin çıkarılması olarak tanımlandı. Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project- NSABP) Protokol B-04'te basit mastektomi ve radikal mastektomi arasında nüks ve metastaz olmadan, genel ve hastalıksız sağkalım açısından fark olmadığını saptadıktan sonra basit mastektomi daha çok tercih edilen bir yöntem olmuştur (109). Halsted'in radikal mastektomisinin ardından Patey, daha az radikal bir cerrahi içeren kendisinin "modifiye radikal mastektomi" olarak adlandırdığı pektoralis minör kasını koruyan ve rutin olarak çıkarılmasına gerek olmadığı yeni bir yöntem ortaya koydu (110). Modifiye radikal mastektomi de basit mastektomiye ek olarak aksiller lenf nodları da çıkarılmaktadır. Günümüze kadar artarak devam eden çalışmalar sonucunda artık meme dokusunun korunduğu, sadece etrafındaki en az 1 cm'lik normal dokuyu da dahil edilerek tümörün çıkarılmasıdır. Tümör lokalizasyonunu iyi saptamak bu cerrahi yöntemin temelini oluşturmaktadır. NSABP Protokol B-06 kapsamında yapılan ve hepsine aksiller diseksiyon uygulanan tümör boyutu <4 cm olan erken evre invaziv meme kanserli hastaların dahil edildiği randomize kontrollü prospektif çalışmada, basit mastektomi, meme korucuyu cerrahi ve MKC sonrası radyoterapi uygulanması yapılan hastalar karşılaştırılmış. Hastalıksız ve genel sağkalım veya metastaz olmadan sağkalım açısından bir fark bulunamamıştır. Buna karşın sadece MKC uygulanan hastalarda nüks riski %39,2 artmış, MKC sonrası RT uygulanan hastalarda lokal nüks azalmıştır. Bu sonuçlar da MKC sonrası radyoterapi uygulamasını altın standart hale getirmiştir (111).

Sentinel lenf nodu çoğunlukla tümör hücrelerinin ulaştığı ilk lenf nodudur. Meme kanseri evrelemesinde birincil araştırma odağıdır. Negatif lenf nodu olan hastalarda gereksiz evreleme lenfadenektomisini önlemede sentinel nod biyopsisi önemli hale gelmiştir. Negatif lenf nodlarının cerrahi çıkarılmasının yarar sağlamadığı aksine çok sayıda hastada lenfödem ile sonuçlandığı bilinmektedir. Sağkalımı etkilemese bile prognostik öneme sahip olduğu bir gerçektir (112). Aksiller diseksiyon ise meme kanserinin öncelikli metastaz yeri aksiller bölgedeki tutulumu önlemek, lokal rekürrensi engellemek, evreleme sonrasındaki tedavi planını oluşturma ve genel sağkalımı arttırmak için uygulanır. Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health-NIH) 1990 Konsensüs Konferansı, evreleme ve aksiller nüksün önlenmesi için rutin Seviye I ve II aksiller diseksiyonu önermiştir (113).

2.2.9.1.2. Radyoterapi

Yüksek enerjili ışınlar göndererek kanser hücrelerini yok etmeyi hedefleyen bir yöntemdir. Meme kanserinde birinci aşamada ya da diğer faktörlere göre bu tedavi uygulanabilir (114). Metastatik vakalarda ve cerrahiye uygun olmayanlarda palyatif amaçla uygulanabilir. Tümör boyu 5 cm'den büyükse, ve daha fazla lenf nodu metastazı varsa radyoterapi uygulanmaktadır (114).

2.2.9.2. Sistemik Tedaviler

2.2.9.2.1. Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT)

Neoadjuvan kemoterapide amaç operasyondan önce tanı anındaki tümör boyutunu küçültmektir. Tümör boyutundan bağımsız, pektoral kas tutulumu olmamasına rağmen göğüs duvarına invazyon olması ve/veya cilt tutulumu olması, aksiller tutulum varlığı, aksiller tutulumu ek internal mammarian lenf nodlarında tutulum olması veya inflamatuvar meme kanseri varlığında bu tedavi seçeneği kullanılmaktadır. Metastatik meme kanserinde de birinci seçenek genellikle NAKT olmalıdır. Erken evre meme kanserinde kombine kullanılırken metastatik meme kanserinde tek ajan ile tedavi planı oluşturulur (114).

2.2.9.2.2. Kemoterapi

Ameliyat sonrası görüntülemelerle fark edilmeyen mikroskobik tümör hücrelerine yönelik uygulanan tedavidir. Bu tedavinin uygulanmadığı durumlarda mikroskobik tümör hücrelerinin büyümesi ve vücudun başka yerlerinde yeni tümör oluşturma ihtimali artar. Kemoterapi, aynı zamanda renkküresin de azaltmaktadır. Genellikle ameliyattan 4-8 hafta sonra başlanır ve ortalama 6 ay sürer. Tümör özellikleri ve hasta gruplarına özgü tedavi protokolleri vardır (115).

2.2.9.2.3. Hormon Tedavisi

Hormon tedavisi hormon reseptör pozitif meme kanserli kadınlara verilmektedir. Hormon ya da endokrin tedavisinde amaç, östrojen ile kanser hücreleri uyaran östrojene bağımlı yollar arasındaki etkileşimi engellemektir. Bu farklı yollarla gerçekleşir: östrojen üretimini engelleyerek ve östrojenin tümör hücrelerine olan etkisini engelleyerek (114).

Östrojen üretimi engellenir ve reseptör inaktive hale gelir. Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri (AI) premenopozal dönemde ise luteinize hormon salgılayan hormon (LHRH) agonistleri kullanılır. Diğer seçenek de ise östrojenle tümör hücreleri arasındaki etkileşimi engellemek için selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM-Tamoksifen) ve selektif östrojen reseptör antagonisti (SERD-Fulvestrant) tercih edilir (116, 118, 119).

SERM kullanan kadınlarda tedaviye yanıt tedavi kesildikten sonra bile devam eder. Premenopozal ve postmenopozal kadınlar için uygun olduğu gibi meme kanseri açısından yüksek riskli kabul edilen durumlarda da kullanımı uygundur. SERD'ler ise metastatik hastalarda kanserin yayılımı ve büyümesini engellemek için kullanılan bir seçenektir. Endometrium ve kemik hücrelerinde östrojen agonisti, meme kanseri hücrelerinde ise östrojen antagonisti olarak etki gösterir. Bu sebeple endometrial neoplaziler, uterus sarkomları ve tromboembolizm riski artar. Ayrıca ateş basması, vajinal kuruluk ve siklus değişiklikleri gibi birçok yan etkisi mevcuttur (114,116,118).

2.2.9.2.4. Hedefe Yönelik Tedavi

Hedefe yönelik tedaviler genellikle tedavinin üçüncü basamağıdır. ER-PR'yi hedefleyenler ve tümörün HER2 amplifikasyon oranına göre verilenler olarak ayrılmaktadır. HER2, tümör hücrelerinin çoğalması ve büyümesini düzenleyen bir proteindir ve meme kanseri tümörlerinin ~1/3'ünde bu protein bulunmaktadır. HER2 meme kanserli hastaların %20'sinde amplifikasyona uğramıştır ve bu oran yaş azaldıkça artar. HER2 pozitif hastalarda hedefe yönelik tedavi olarak kullanılan ajanlar, HER2 ve epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) üzerine etkili tirozin kinaz inhibitörleridir. Diğer tedavi seçenekleri ile kombine ya da tek başına kullanılan durumları vardır (120).

2.2.9.3. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi

Erken evre meme kanserinin ilk aşaması genellikle cerrahidir (121). Gerçekleştirilen operasyon türü ve tümör özelliklerine göre tedavi planına radyoterapi ve adjuvan kemoterapi eklenebilir. Bazı meme kanseri alt tiplerine göre (HER2 pozitif ve TNMK) öncesinde neoadjuvan kemoterapi rejimi uygulanabilir (121,122).

2.2.9.4. Lokal İleri Meme Kanserinde Tedavi

Lokal ileri meme kanserinde tedavi artık kombine şekildedir. Sistemik ve lokal tedaviler birlikte uygulanır. Neoadjuvan kemoterapi rejimi gerektiren olgularda ilk basamak sistemiktir ve amaç ameliyat öncesi tümör yanıtı geliştirmek ve meme dokusunun korunmasını sağlamaktır. Bu rejim rekürrens durumunda kemoterapi yanıtını değerlendirmeyi sağlar (123). Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulamak şarttır (74, 124).

Cerrahi sonrası ise muhakkak kemoterapi veya hormon tedavisi ya da her ikisi birlikte bir adjuvan tedavi devam ettirilmelidir (121).

2.2.9.5. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanserinde metastaz yeri sıklık sırasıyla kemik, akciğer, karaciğer ve beyindir. Metastatik meme kanseri tedavisinde amaç yan etkileri ve semptomları azaltmak ve ömrü uzatmaktır (74). ER pozitif ama HER2 negatif ya da PR pozitif ama HER2 negatif hastalarda tedavinin ilk aşaması hormon tedavisidir. Hormon tedavisine yanıt alınamıyorsa tek ajanlı kemoterapi tedavisi devreye girer (125). TNMK olan hastalarda ise tek tedavi rejimi kemoterapidir. Tedavi kararı metastaz yeri, tümör özellikleri, hasta özellikleri ve önceki tedavilere verdiği yanıtlara göre verilir (74).

2.3.HER2

HER2, meme kanserlerinde önemli bir biyomarkerdir. İnsan epidermal büyüme reseptör ailesinin bir üyesi olan HER2, ERBB2 geni tarafından kodlanan bir tirozin kinaz reseptörüdür. Hücre çoğalması, hücre göçü, istilası ve sağkalımında etkilidir.

HER2 günümüze kadar immünohistokimya ve in situ hibridizasyon yöntemlerinin sonuçlarına göre HER2 pozitif ve HER2 negatif olarak ikiye ayrılıyordu. Yapılan ileri çalışmalar sonucu bazı onkologlar, HER2 low grade olarak adlandırılan yeni bir alt tip ortaya koydu (9).

HER2 low grade, HER2 seviyesinin pozitif ile negatif arasında bir yerde olduğu, yani orta derecede ekspresyon gösterdiği bir durumu ifade eder. HER2 low grade kanserler, immunohistokimya skoru 1+ veya 2+ olan, ancak FISH/SISH testi ile HER2 gen amplifikasyonu bulunmayan tümörler olarak tanımlanır. HER2 low grade meme kanserini ve HER2 negatif ve HER2 pozitif meme kanserinden ayrı bir alt tip olarak ayırmak için biyolojik özellikler ve prognozlar arasındaki belirgin farklılıkları gösteren klinik kanıtlar gereklidir (13).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi

Araştırma, meme kanserli hastalarda yeni alt “HER2-low grade” grubunun HER2-negatif ve HER2-pozitif gruplarına kıyasla tedavi yanıtları, prognostik faktörleri ve yeni alt grup oluşturmanın sağkalım üzerindeki etkisini retrospektif olarak gösterilmesi amacıyla yürütülen kesitsel tipte retrospektif bir çalışmadır.

3.2.Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda yürütülmüştür.

Tablo 10: Araştırma planı

Ocak-Temmuz 2024	Literatür Tarama
Şubat 2024	Tez Önerisi Hazırlama
Mart 2024	Tez Önerisinin Kabulü
Mart-Nisan 2024	Etik Kurul Onayı
	Yönetim Kurulu İzni
	Kurum İzni
Mayıs-Haziran 2024	Veri Toplama
Haziran 2024	Veri Analizi
Haziran-Temmuz 2024	Tez Yazım Aşaması
Eylül 2024	Tez Savunma Sınavı

3.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi’nde, 01 Ocak 2010 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen ve araştırma için gerekli verilerine ulaşılabilen kadınlar oluşturmuştur. Elde edilen verileri kısıtlı olan ya da güvenilirliği şüpheli olan olgular araştırmadan çıkarılmıştır. Konunun özelliği nedeniyle sayı kısıtlılığı olduğu için örneklem hesabı yapılmadan evrenin tümü hasta seçim kriterlerine göre dahil edilmiştir.

Tablo 11: Hasta seçim kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlanma Kriterleri
18-95 yaş aralığında olmak	İkincil bir kanser varlığı
HER2 negatif meme kanserli olmak veya HER2 low grade meme kanserli olmak veya HER2 pozitif meme kanserli olmak	
Meme kanseri nedeniyle ameliyat edilmiş olmak	

3.4.Araştırmanın Değişkenleri

3.4.1. Araştırmanın Bağımsız Değişkeni

Yaş, vücut kitle indeksi, medeni durumu, menopoz durumu, hormon replasman tedavisi, ek hastalık öyküsü, ailede meme kanseri öyküsü ve meme kanserli yakının yakınlık derecesi, kemoterapi ve radyoterapi öyküsü, uygulanan cerrahi girişim, patolojik durum

3.4.2. Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri

Ölüm (genel sağkalım), nüks varlığı (hastalıksız sağkalım), metastaz durumu

3.5.Veri Toplama Araçları

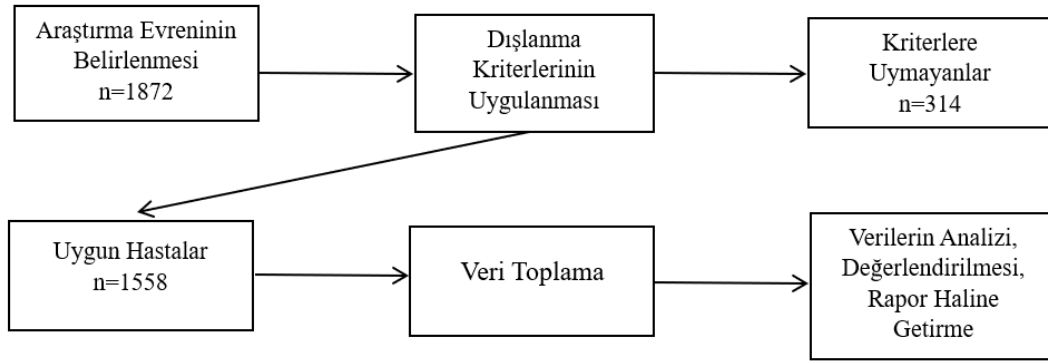
01 Ocak 2010 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında kliniğimizde meme kanseri nedeni ile operasyon geçiren hastaların verileri; sosyodemografik özellikleri, soy geçmiş ve özgeçmiş bilgileri, preoperatif ve postoperatif görüntüleme, patoloji ve laboratuvar sonuçları, uzun dönem takip bilgileri retrospektif bir şekilde PROBEL yazılım sistemi, radyasyon onkolojisi arşivi ve dosya arşivi taranarak elde edilmiştir.

3.6.Araştırmanın Yöntemi

Retrospektif olarak incelenen ve uygun olmayan hastaların çıkarılması sonucunda HER2 durumuna göre hastalar üç gruba ayrıldı (126):

1. HER2 Negatif: İHK 0
2. HER2 Low Grade: İHK+1 veya İHK +2 (FISH/SISH-)

3. HER2 Pozitif: İHK +2 (FISH/SISH +) veya İHK +3



Şekil 10: Araştırmanın akış şeması

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm veriler bilgisayarda SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 22 (29.0) programına kaydedilerek analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler frekans analizi ile değerlendirilerek yüzde frekans olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenler arası ilişkiye ki kare testi ile bakılmıştır. Genel ve hastalıksız sağ kalım analizleri Kaplan-Meier analizi ile test edilip prognostik etkisini göstermek için tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme, %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma sonucu Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne gelen kadınlar ile sınırlıdır. Ayrıca araştırmanın retrospektif yürütülmesi sebebi ile eksik verili kadınlara ulaşılamamış olması, daha önceki yıllarda bazı laboratuvar testlerinin ve patolojik incelemelerin yapılamıyor olması da yine araştırmanın sınırlılıklarındandır.

3.9. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul'undan ve Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nden izin alındı. Ekler 8. 1 ve 8. 2'de yer verilmiştir.

4. BULGULAR

Meme kanserli hastalarda yeni alt “HER2-low grade” grubunun HER2-negatif ve HER2-pozitif gruplarına kıyasla tedavi yanıtları, prognostik faktörleri ve yeni alt grup oluşturmaının sağkalım üzerindeki etkisini retrospektif olarak gösterilmesi amacıyla yapılan araştırmamızın bulguları aşağıdaki gibidir;

1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Özgeçmiş ve Soy geçmiş Özellikleri
2. Hastaların Tümör Özellikleri: Radyolojik
3. Hastaların Tümör Özellikleri: Patolojik
4. Hastaların Tümör Özellikleri: Histolojik
5. Hastalara Uygulanan Sistemik ve Lokal Tedaviler
6. Hastaların Operasyon Çeşitleri, Uygulanan Meme ve Komplikasyonlar
7. Hastaların HER2 Durumları
8. Değişkenlerin HER2 Durumları ile Karşılaştırılması
9. HER2 Durumuna Göre Genel Sağkalım Oranları
10. HER2 Durumuna Göre Hastalıksız Sağkalım Oranları
11. HER2 Durumuna Göre Değişkenlerin Genel Sağkalıma Etkisi
12. HER2 Durumuna Göre Değişkenlerin Hastalıksız Sağkalıma Etkisi

4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Özgeçmiş ve Soy geçmiş Özellikleri

Tablo 12: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Özgeçmiş ve Soy geçmiş Özellikleri

Değişken	Grup	n=1558	%
Yaş	≤50	330	21,18
	>50	1228	78,82
$\bar{X} \pm SD$ Minimum-Maksimum		61,33±12,47 28-95	
Menstrüasyon Durumu	Premenopoz	407	26,12
	Postmenopoz	1151	73,88
Beden Kitle İndeksi	≤ 25,00 kg/m ²	427	27,41
	25,1-29,90 kg/m ² arası	596	38,25
	≥ 30,00 kg/m ²	535	34,34
$\bar{X} \pm SD$ Minimum-Maksimum		28,38±5,16 15,23-50,41	
Medeni Durumu*	Bekar	79	5,14
	Evli	1130	73,47
	Dul	161	10,47
	Boşanmış	168	10,92

Ailede Meme Kanseri Öyküsü	Var	218	13,99
	Yok	1340	86,01
Komorbidite Durumu	Var	878	56,35
	Yok	680	43,65

n=Hasta Sayısı, $\bar{X}$ =Ortalama Değer, SD=Standart Sapma, *n, 20 hastanın medeni durumu bilgisine ulaşamadığından 1538 alınmıştır.

Araştırmamıza dahil edilen hastaların %21,18'i (n=330) 50 yaş ve altındayken, %78,82'si (n=1228) 50 yaş üzerindedir. Ortalama yaş $61,33 \pm 12,47$ olarak hesaplanmıştır.

Hastaların %73,88'i (n=1151) postmenopoz döneminde iken, %26,12'si (n=407) premenopozal dönemindedir.

Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) açısından değerlendirilmesinde %38,25'i (n=596) normal aralıkta iken, %27,41'i (n=427) düşük, %34,34'ü (n=535) yüksek olarak belirlenmiştir.

Medeni durumlarına göre hastaların %5,14'ü (n=79) bekar, %73,47'si (n=1130) evli, %10,47'si (n=161) dul ve %10,92'si (n=168) boşanmış durumdadır.

Ailede meme kanseri öyküsü olan hastalar %13,99 (n=218)'dur. Ailede meme kanseri öyküsü olmayan hastaların oranı ise %86,01 (n=1340) olarak tespit edilmiştir.

Hastaların %56,35'inde (n=878) komorbidite mevcut olup bunların n=287'si hipertansiyon, n=116 tiroit hastalıkları, n=77'si diyabet olarak saptanmıştır. Bunları kardiyovasküler, serebrovasküler ve solunum sistemi hastalıkları ve birden fazla hastalığa sahip olanlar takip etmektedir. Komorbidite durumu incelendiğinde, hastaların %43,65'inde (n=680) komorbidite saptanmamıştır.

4.2.Hastaların Tümör Özellikleri: Patolojik

Hastaların patolojik tümör özelliklerine ilişkin bilgiler burada verilmiştir.

Tablo 13: Tümörün Patolojik Boyutu

Tümör Boyutu (cm)	n	%
<2 cm	849	54,5
2-5 cm	549	35,2
>5 cm	25	1,6

Hastaların tümörleri genellikle 2 cm altında (%54,5; n=849) tespit edilmiştir. 2-5 cm arasında tümöre sahip olan 549 (%35,2) hasta var iken 5 cm üzeri tümöre sahip hastalar tüm hastaların %1,6'sını (n=25) oluşturmaktadır.

Tablo 14: Tümörün Patolojik Tanısı

Patolojik Tanı	n	%
Non-Special Type (NST)	737	47,3
Special Grup	428	27,5
Miks	393	25,2

Non-Special Type(NST): İnvaziv Meme Karsinomu ve İnvaziv Duktal Karsinom; Special Grup: İnvaziv Lobuler Karsinom ve Diğerleri; Miks: NST ve Special Grubu Birlikte İçeren Karsinomlar

Hastaların patolojik tanılamalarına bakıldığında hastaların %47,3 (n=737)'ü Non-Special Type (NST), %27,5 (n=428)'i Special Grup, %25,2 (n=393)'si Miks olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 15: Tümörün Patolojik Derecesi

Patolojik Derece	n=1540*	%
Grade I	248	16,1
Grade II	841	54,6
Grade III	451	29,3

*n; 18 hastanın patolojik derecesi belirtilmediğinden 1540 alınmıştır.

Hastaların tümörlerinin patolojik derecelendirmesine bakıldığında, %16,1'i (n=248) Grade I, %54,6'sı (n=841) Grade II, %29,3'ü (n=451) Grade III olarak tespit edilmiştir.

Tablo 16: Patolojik Tümör Evresi

Patolojik Tümör Evresi	n	%
Tx	29	1,9
T0	109	7,0
T1	845	54,2
T2	534	34,3
T3	24	1,5
T4	17	1,1

Hastaların patolojik tümör evreleri değerlendirildiğinde %1,9'u (n=29) Tx evresinde, %7,0'ı (n=109) T0 evresinde, %54,2'si (n=845) T1 evresinde, %34,3'ü (n=534) T2 evresinde, %1,5'i (n=24) T3 evresinde ve %1,1'i (n=17) T4 evresindedir.

Tablo 17: Patolojik Lenf Evresi

Patolojik Lenf Evresi	n=1540*	%
N0	930	60,4
N1	405	26,3
N2	151	9,8
N3	54	3,5

*n; 18 hastanın patolojik lenf evresi belirtilmediğinden 1540 alınmıştır.

Hastaların patolojik lenf evresi değerlendirildiğinde %60,4'ü (n=930) N0 evresinde, %26,3'ü (n=405) N1 evresinde, %9,8'i (n=151)'i N2 evresinde ve %3,5'i (n=54) N3 evresindedir.

Tablo 18: Tümör İnvazyon Durumları

İnvazyon Yeri	Grup	n	%
Nöral İnvazyon	Var	207	13,63
	Yok	1312	86,37
Vasküler İnvazyon	Var	174	11,43
	Yok	1348	88,57
Lenfatik İnvazyon	Var	602	39,55
	Yok	920	60,45

Araştırmaya katılan hastaların %13,63'ünde (n=207) nöral invazyon saptanırken %86,37'sinde (n=1312) nöral invazyon görülmemiştir. Hastaların %11,43'ünde (n=174) vasküler invazyon saptanırken %88,57'sinde (n=1348) vasküler invazyon görülmemiştir. Hastaların %39,55'inde (n=602) lenfatik invazyon saptanırken %60,45'inde (n=920) lenfatik invazyon görülmemiştir.

4.3. Hastaların Tümör Özellikleri: Histolojik

Tablo 19: Tümörün Hormon Reseptör Durumları

Hormon Reseptörleri	Durum	n*	%
Östrojen Reseptörü (ER)*	Pozitif	1293	83,6
	Negatif	253	16,4
Progesteron Reseptörü (PR)**	Pozitif	1093	70,8
	Negatif	450	29,2
Androjen Reseptörü (AR)***	Pozitif	309	92,0
	Negatif	27	8,0

*n aşağıdaki sebeplerle her reseptör için farklı alınmıştır. **n; 12 hastanın ER durumu belirtilmediğinden 1546 alınmıştır. ***n; 15 hastanın PR durumu belirtilmediğinden 1543 alınmıştır. ****n; 1222 AR durumu çalışılmadığından 336 alınmıştır.

Araştırmaya katılan hastaların %83,6'sında (n=1293) ER durumu pozitifken %16,4'ünde (n=253) negatif saptanmıştır. Hastaların %70,8'inde (n=1093) PR durumu pozitifken %29,2'ünde (n=450) negatif saptanmıştır. Hastaların %92'sinde (n=309) AR durumu pozitifken %8'inde (n=27) negatif saptanmıştır.

Tablo 20: Tümörün Ki67 Durumu

Değişken	Durum	n	%
Ki67	≤ %14	336	21,6
	>%14	1033	66,3

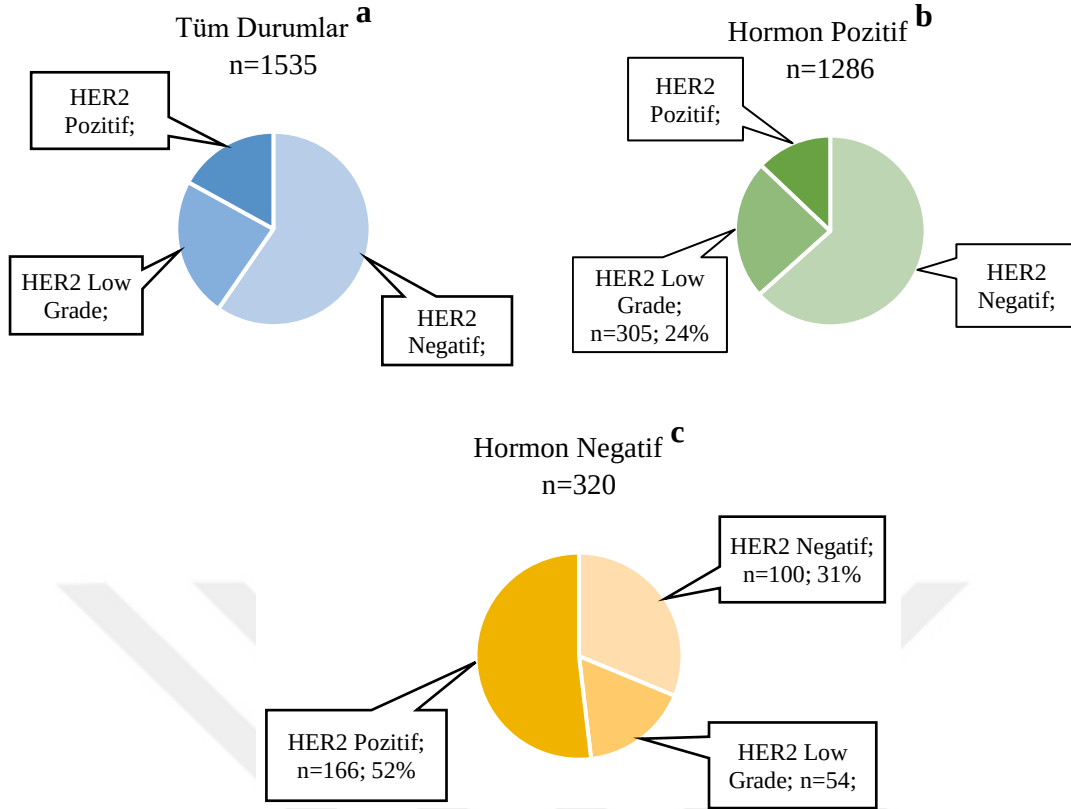
Hastaların ki62 durumlarına bakıldığında %21,6'sının (n=336) ≤ %14; %66,3'ünün (n=1033) >%14 orana sahip olduğu belirlenmiştir.

4.4.Hastalara Uygulanan Sistemik ve Lokal Tedaviler

Tablo 21: Hastalara Uygulanan Sistemik ve Lokal Tedaviler

Tedavi Yöntemi	Tedavi Alma Durumu	n	%
Neoadjuvan Kemoterapi	Almış	426	27,3
	Almamış	1132	72,7
Kemoterapi	Almış	874	56,1
	Almamış	684	43,9
Radyoterapi	Almış	1279	82,1
	Almamış	279	17,9
Hormon Tedavisi	Almış	1376	88,3
	Almamış	182	11,7

Hastaların neoadjuvan tedavi alma durumlarına bakıldığında %27,3'ü (n=426) almış, %72,7'si (n=1132) almamış; kemoterapi alma durumlarına bakıldığında %56,1'i (n=874) almış, %43,9'u (n=684) almamış; radyoterapi durumlarına bakıldığında %82,1'i (n=1279) almış, %17,9'u (n=279) almamış; hormon tedavisi alma durumlarına bakıldığında %88,3'ü (n=1376) almış, %11,7'si (n=182) almamış olarak saptanmıştır.



Şekil 11: Hastaların Histolojik  zelliklerine Göre Dağılımı. **a.** HER2 Durumlarına Göre Hastaların Dağılımı **b.** Hormon Pozitif Meme Kanserli Hastaların HER2 Gruplarına Göre Dağılımı **c.** Hormon Negatif Meme Kanserli Hastaların HER2 Gruplarına Göre Dağılımı

4.5.Hastaların Operasyon  e itleri, Uygulanan Meme ve Komplikasyonları

Tablo 22: Hastalara Uygulanan Operasyon Türü

Operasyon �e�idi	n=1530*	%
Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)	1073	70,1
Basit Mastektomi (BM)	175	11,4
Modiye Radikal Mastektomi (MRM)	164	10,7
Subkutan Mastektomi (SCM) + Rekonstrüksiyon	118	7,7

*n, 28 hastaya yalnızca aksiller diseksiyon yapıldığından 1530 kabul edilmiştir.

Hastaların %70 (n=1073) ile en fazla oranda MKC uygulanmıştır. MKC'yi %11,4 (n=175) ile BM, %10,7 (n=164) ile MRM ve %7,7 (n=118) ile SCM + rekonstrüksiyon takip etmektedir.

Tablo 23: Aksilla Durumu

Aksiller Diseksiyon	n	%
Var	512	32,9
Yok	1046	67,1

Aksilla cerrahisi geçirme durumuna bakıldığında aksiller diseksiyon yapılan hastalar %32,9 (n=512), aksiller diseksiyon yapılmamış hastalar %67,1 (n=1046) oranında saptanmıştır.

Tablo 24: Operasyon Uygulanan Meme

Taraf	n	%
Sağ	718	46,1
Sol	840	53,9

Sağ %46,1 (n=718) ve sol %53,9 (n=840) memeden operasyon geçirme oranları benzer tespit edilmiştir.

Tablo 25: Operasyon Sonrası Komplikasyonlar

Komplikasyon Çeşidi	n=89*	%
Seroma	59	3,8
Lenfödem	13	0,8
Hematom	8	0,5
Yara Yeri Enfeksiyonu	7	0,4
Kanama	2	0,1

*n, komplikasyon geçirmeyen hastalar dahil edilmediğinden 89 kabul edilmiştir.

Operasyon sonrası hastaların büyük çoğunluğunda komplikasyon görülmezken (%92,8; n=1446), en fazla seroma %3,8 (n=59) saptanmıştır. Seromayı sırasıyla; lenfödem (%0,8; n=13), hematom (%0,5; n=8), yara yeri enfeksiyonu (%0,4; n=7) ve kanama (%0,1; n=2) takip etmektedir.

4.6. Hastaların HER2 Durumları

Tablo 26: HER2 Durumu

HER2	n=1535*	%
Negatif	915	59,6
Low Grade	359	23,4
Pozitif	261	17,0

*n, 23 hastanın HER2 bilgileri net olmadığından 1535 olarak kabul edilmiştir.

Hastaların HER2 durumları değerlendirildiğinde %59,6'sı (n=915) HER2 negatif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %23,4'ü (n=359) low grade grubuna dahil olurken, %17'si (n=261) pozitif grupta yer almıştır.

Tablo 27: FISH/SISH Sonuçları

FISH/SISH	n=240*	%
Pozitif	89	37,1
Negatif	151	62,9

*n, HER2 durumu İHK sonucuna göre +2 gelen 240 hasta kabul edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen hastalardan İHK sonucu HER2 +2 gelen hastalara FISH/SISH çalışıldı. Çalışılan hastaların %37,1'i (n=89) pozitif kabul edilirken, %62,9'u (n=151) negatif değerlendirildi.

4.7. Değişkenlerin HER2 Durumları ile Karşılaştırılması

Tablo 28: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Özgeçmiş ve Soy geçmiş Özellikleri ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	HER2						Toplam n	%	X ²	p
		Negatif		Low Grade		Pozitif					
		n	%	n	%	n	%				
Yaş	50 ve altı	191	20,9	67	18,7	68	26,1	326	21,2	5,11	0,78
	50 üzeri	724	79,1	292	81,3	193	73,9	1209	78,8		
BKİ	<30,00 kg/m2	607	66,3	226	63,3	175	67	1008	65,7	1,57	0,45
	≥ 30,00 kg/m2	308	33,7	133	37	86	33	527	34,3		
Komorbidite Durumu	Var	514	56,2	210	58,5	140	53,6	864	56,3	1,46	0,48
	Yok	401	43,8	149	41,5	121	46,4	671	43,7		
Ailede Meme Kanseri Öyküsü	Var	132	14,4	52	14,5	30	11,5	214	13,9	1,57	0,46
	Yok	783	85,6	307	85,5	231	88,5	1321	86,1		
Menstrüasyon Durumu	Premenopoz	240	26,2	83	23,1	74	28,4	397	25,9	2,32	0,31
	Postmenopoz	675	73,8	276	76,9	187	71,6	1138	74,1		
Medeni Durumu	Evli	642	71,3	259	72,8	212	82,2	1113	73,5	12,3	0,002
	Diğer	259	28,7	97	27,2	46	17,8	402	26,5		

X²=Ki Kare Testi, p<0,05

50 yaş ve altı hastalarda HER2 negatif grupta %20,9, HER2 low grade grubunda %18,7 ve HER2 pozitif grupta %26,1 oranında dağılım bulunmuştur. 50 yaş üstü hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %79,1, %81,3 ve %73,9 olarak tespit edilmiştir. Ki-kare testi sonuçlarına göre, gruplar arasında yaş grubu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (X² = 5,11; p = 0,78; p > 0,05).

BKİ'si 30,00 kg/m²'nin altı olan hastalarda HER2 negatif grupta %66,3, HER2 low grade grubunda %63,3 ve HER2 pozitif grupta %67 oranında dağılım bulunmuştur. 30,00 kg/m² ve üstü olan hastalarda ise %33,7, %37 ve %33 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, gruplar arasında BKİ dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (X² = 1,57; p = 0,45; p > 0,05).

HER2 negatif grubunda komorbidite varlığı %56,2'iken, HER2 low grade grubunda %58,5 ve HER2 pozitif grupta %53,6 olarak bulunmuştur. Komorbidite yokluğunda ise bu

oranlar sırasıyla %43,8, %41,5 ve %46,4 olarak tespit edilmiştir. Ki-kare testi sonuçlarına göre, gruplar arasında komorbidite durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($X^2 = 1,46$; $p = 0,48$; $p > 0,05$).

Ailede meme kanseri öyküsü olan hastalarda HER2 negatif grupta %14,4, HER2 low grade grubunda %14,5 ve HER2 pozitif grupta %11,5 oranında dağılım bulunmuştur. Aile öyküsü olmayan hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %85,6, %85,5 ve %88,5 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, gruplar arasında ailede meme kanseri öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($X^2 = 1,57$; $p = 0,46$; $p > 0,05$).

Menstrüasyon durumu değerlendirildiğinde, postmenopoz dönemindeki hastalarda HER2 negatif grupta %73,8, HER2 low grade grubunda %76,9 ve HER2 pozitif grupta %71,6 oranında dağılım bulunmuştur. Premenopozal dönemdeki hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %26,2, %23,1 ve %28,4 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, gruplar arasında menstrüasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($X^2 = 2,32$; $p = 0,31$; $p > 0,05$).

Evli hastalarda HER2 negatif grupta %71,3, HER2 low grade grubunda %72,8 ve HER2 pozitif grupta %71,6 oranında dağılım bulunmuştur. Diğerlerinde hastalarda bu oranlar sırasıyla %28,7, %27,2 ve %17,8 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, gruplar arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 12,3$; $p = 0,002$; $p < 0,05$).

Tablo 29: Hastaların Patolojik Tümör Özellikleri ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	HER2						Toplam	%	X²	p
		Negatif		Low Grade		Pozitif					
		n	%	n	%	n	%				
Patolojik Tanı	NST	398	43,5	173	48,2	153	58,6	724	47,2	18,8	<0,001
	Diğer.	517	56,5	186	51,8	108	41,4	811	52,8		
Tümör Boyutu	<2 cm	529	61,2	185	55,6	115	56,9	829	59,3	3,73	0,155
	>2 cm	335	38,8	148	44,4	87	43,1	570	40,7		
Patolojik Tümör Evresi	T1	530	57,9	185	51,5	113	43,3	828	53,9	89,8	<0,001
	T2	312	34,1	137	38,2	81	31,0	530	34,5		
	T3	13	1,4	5	1,4	6	2,3	24	1,6		
	T4	10	1,1	6	1,7	1	0,4	17	1,1		
	Tx	14	1,5	4	1,1	9	3,4	27	1,8		
	T0	36	3,9	22	6,1	51	19,5	109	7,1		
Patolojik Lenf Evresi	N0	539	59,7	208	58,4	165	63,5	912	60	6,58	0,36
	N1	242	26,8	94	26,4	66	25,4	402	26,5		
	N2	85	9,4	45	12,6	21	8,1	151	9,9		
	N3	37	4,1	9	2,5	8	3,1	54	3,6		
Patolojik Derece	Grade I	210	23,0	31	8,7	4	1,6	245	16,1	137,38	<0,001
	Grade II	500	54,8	216	60,5	119	46,9	835	54,8		
	Grade III	202	22,1	110	30,8	131	51,6	443	29,1		

X^2 =Ki Kare Testi; $p < 0,05$

HER2 negatif grupta NST %43,5, HER2 low grade grubunda %48,2 ve HER2 pozitif grupta %58,2 oranında görülmüştür. Diğer patolojik tanılarda ise bu oranlar sırasıyla %56,5, %51,8 ve %41,4 olarak bulunmuştur. Bu bulgulara göre, gruplar arasında patolojik tanı dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 18,8$; $p < 0,001$)

2 cm'den küçük tümörler HER2 negatif grupta %61,2, HER2 low grade grubunda %55,6 ve HER2 pozitif grupta %56,9 oranında bulunmuştur. 2 cm ve üstü tümörler ise HER2 negatif grupta %38,8, HER2 low grade grubunda %44,4 ve HER2 pozitif grupta %43,1 oranında saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, gruplar arasında tümör boyutu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 89,8$; $p < 0,001$).

Patolojik tümör evrelendirmesinde; T1 evresinde HER2 negatif grupta %57,9, HER2 low grade grubunda %51,5 ve HER2 pozitif grupta %43,3 oranında, T2 evresinde sırasıyla %34,1, %38,2 ve %31 oranında, T3 evresinde %1,4, %1,4 ve %2,3 oranında, T4 evresinde %1,1, %1,7 ve %0,4 oranında ve Tx evresinde %1,5, %1,1 ve %3,4 oranında bildirilmiştir. T0 evresinde ise bu oranlar sırasıyla %3,9, %6,1 ve %19,5 olarak bulunmuştur. Bu verilere göre, gruplar arasında patolojik evre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 89,8$; $p < 0,001$).

Patolojik lenf nodu evresinde; N0 evresinde HER2 negatif grupta %59,7, HER2 low grade grubunda %58,4 ve HER2 pozitif grupta %63,5 oranında bulunmuştur. N1, N2 ve N3 evrelerinde sırasıyla %26,8, %26,4 ve %25,4, %9,4, %12,6 ve %8,1 ve %4,1, %2,5 ve %3,1 oranlarında bildirilmiştir. Bu bulgulara göre, gruplar arasında lenf nodu evresi dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($X^2 = 6,58$; $p = 0,36$; $p > 0,05$).

Grade I HER2 negatif grupta %23,0, HER2 low grade grubunda 8,7 ve HER2 pozitif grupta %1,6 oranında, Grade II sırasıyla %54,8, %60,5 ve %46,9 oranında ve Grade III %22,1, %30,8 ve %51,6 oranında bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, gruplar arasında patolojik derece dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 137,38$; $p < 0,001$).

Tablo 30: Hastaların Histolojik Tümör Özellikleri ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	HER2						Toplam n	%	X ²	p
		Negatif		Low Grade		Pozitif					
		n	%	n	%	n	%				
Hormon Reseptör Durumu	Pozitif	819	89,5	308	85,8	172	65,9	1299	84,6	87,48	<0,001
	Negatif	96	10,5	51	14,2	89	34,1	236	15,4		
ER	Pozitif	815	89,1	305	85,2	166	63,6	1286	83,8	97,84	<0,001
	Negatif	100	10,9	53	14,8	95	36,4	248	16,2		
PR	Pozitif	709	77,5	264	73,7	118	45,2	1091	71,1	104,23	<0,001
	Negatif	206	22,5	94	26,3	143	54,8	443	28,9		
AR	Pozitif	187	89,5	64	97	57	95	308	91,9	4,73	0,09
	Negatif	22	10,5	2	3	3	5	27	8,1		
Ki67	≤ %14	258	32	67	20,7	11	4,6	336	24,5	77,8	<0,001
	>%14	549	68	256	79,3	228	95,4	1033	75,5		

X²=Ki Kare Testi, p<0,05

Hormon reseptör durumu, HER2 negatif grupta %89,5 hormon pozitif, %10,5 hormon negatif, HER2 low grade grubunda %85,8 hormon pozitif, %14,2 hormon negatif ve HER2 pozitif grupta %65,9 hormon pozitif, %34,1 hormon negatif olarak saptanmıştır. Bu verilere göre, gruplar arasında hormon reseptör durumu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 87,48$; $p < 0,001$).

ER durumu, HER2 negatif grupta %89,1 pozitif, %10,9 negatif, HER2 low grade grubunda %85,2 pozitif, %14,8 negatif ve HER2 pozitif grupta %63,6 pozitif, %36,4 negatif olarak saptanmıştır. Bu verilere göre, gruplar arasında ER durumu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 97,84$; $p < 0,001$).

PR durumu, HER2 negatif grupta %77,5 pozitif, %22,5 negatif, HER2 low grade grubunda %73,7 pozitif, %26,3 negatif ve HER2 pozitif grupta %45,2 pozitif, %54,8 negatif olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, gruplar arasında PR durumu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 104,23$; $p < 0,001$).

AR durumu, HER2 negatif grupta %89,5 pozitif, %10,5 negatif, HER2 low grade grubunda %97 pozitif, %3 negatif ve HER2 pozitif grupta %95 pozitif, %5 negatif olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre, gruplar arasında AR durumu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($X^2 = 4,73$; $p = 0,09$; $p > 0,05$).

Ki67 indeksi açısından, <%14 olanlar HER2 negatif grupta %32, HER2 low grade grubunda %20,7 ve HER2 pozitif grupta %4,6 oranında bulunmuştur. >%14 olanlar ise sırasıyla

%68, %79,3 ve %95,4 oranlarında görülmüştür. Bu bulgulara göre, gruplar arasında Ki67 indeksi dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 77,8$; $p < 0,001$).

Tablo 31: Hastaların Operasyon Çeşitleri ve Uygulanan Taraf ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenle r	Grup	HER2						Topla m n		X²	p
		Negatif		Low Grade		Pozitif					
		n	%	n	%	n	%				
Operasyon Türü	MKC	662	73,6	244	69,1	145	57,1	1051	69,7	25,54	<0,00 1
	Mastektomi	238	26,4	109	30,9	109	42,9	456	30,3		
Aksiller Diseksiyon	Var	284	31	117	32,6	109	41,8	510	33,2	10,6	0,005
	Yok	631	69	242	67,4	152	58,2	1025	66,8		

X^2 =Ki Kare Testi, $p < 0,05$; MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

Operasyon türü açısından, MKC HER2 negatif grupta %73,6, HER2 low grade grubunda %69,1 ve HER2 pozitif grupta %57,1 oranında bulunmuştur. Mastektomi, sırasıyla %26,4, %30,9 ve %42,9 oranında bildirilmiştir. Bu bulgulara göre, gruplar arasında operasyon türü dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 25,54$; $p < 0,001$).

Aksiller diseksiyon, HER2 negatif grupta %31 var, %69 yok, HER2 low grade grubunda %32,6 var, %67,4 yok ve HER2 pozitif grupta %41,8 var, %58,2 yok olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, gruplar arasında adjuvan tedavi dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 10,6$; $p = 0,005$).

Tablo 32: Hastalara Uygulanan Sistemik ve Lokal Tedaviler ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	HER2						Toplam n	%	X ²	p
		Negatif		Low Grade		Pozitif					
		n	%	n	%	n	%				
Neoadjuvan Kemoterapi	Almış	210	23	97	27	120	46	427	27,8	53,7	<0,001
	Almamış	705	77	262	73	141	54	1108	72,2		
Hormon Tedavisi	Almış	795	86,9	305	85	164	62,8	1264	82,3	82,9 ⁹	<0,001
	Almamış	120	13,1	54	15	97	37,2	271	17,7		
Adjuvan Kemoterapi	Almış	457	49,9	201	56	210	80,5	868	56,5	77,0 ¹	<0,001
	Almamış	458	50,1	158	44	51	19,5	667	43,5		
Radyoterapi	Almış	802	87,7	325	90,5	229	87,7	1356	88,3	2,18 ⁴	0,336
	Almamış	113	12,3	34	9,5	32	12,3	179	11,7		
Patolojik Tam Yanıt	Var	31	14,8	21	21,6	48	40	101	23,4	27,3 ⁴	<0,001
	Yok	179	85,2	76	78,4	72	60	327	76,6		

X²=Ki Kare Testi, p<0,05

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalar HER2 negatif grupta %23, HER2 low grade grupta %27, HER2 pozitif grupta %46 oranında bulunmuştur. Almayan hastalarda ise bu oran sırasıyla; %77, %73, %54 olarak saptanmıştır. Bu bulgulara göre gruplar arasında neoadjuvan kemoterapi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (X² = 53,77; p<0,001).

Hormon tedavisi alan hastalar HER2 negatif grupta %86,9, HER2 low grade grupta %85, HER2 pozitif grupta %62,8 oranında bulunmuştur. Almayan hastalarda ise bu oran sırasıyla; %13,1, %15, %37,2 olarak saptanmıştır. Bu bulgulara göre gruplar arasında hormon tedavisi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (X² = 82,99; p<0,001).

Adjuvan kemoterapi alan hastalar HER2 negatif grupta %49,9, HER2 low grade grupta %56, HER2 pozitif grupta %80,5 oranında bulunmuştur. Almayan hastalarda ise bu oran sırasıyla; %50,1, %44, %19,5 olarak saptanmıştır. Bu bulgulara göre gruplar arasında adjuvan kemoterapi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (X² = 77,01; p<0,001).

Radyoterapi alan hastalar HER2 negatif grupta %87,7, HER2 low grade grupta %90,5, HER2 pozitif grupta %87,7 oranında bulunmuştur. Almayan hastalarda ise bu oran sırasıyla; %12,3, %9,5, %12,3 olarak saptanmıştır. Bu bulgulara göre gruplar arasında radyoterapi

kemoterapi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($X^2 = 2,184$; $p=0,336$).

Patolojik tam yanıt varlığında HER2 negatif grupta %14,8, HER2 low grade grubunda %21,6 ve HER2 pozitif grupta %40 oranında bulunmuştur. Patolojik tam yanıt yokluğunda ise bu oranlar sırasıyla %85,2, %78,4 ve %60 olarak saptanmıştır. Bu bulgulara göre, gruplar arasında patolojik tam yanıt dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($X^2 = 27,34$; $p = 0,00$; $p < 0,05$).

Tablo 33: Hastaların Nüks ve Metastaz Durumları ile HER2 Durumlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	HER2						Toplam n	%	X²	p
		Negatif		Low Grade		Pozitif					
		n	%	n	%	n	%				
	Sağ	811	88,6	302	84,1	236	90,4	1349	87,9		
Nüks	Var	17	1,9	6	1,9	7	2,7	31	2	0,70	0,70
	Yok	898	98,1	353	98,1	253	97,3	1504	98		
Metastaz	Var	77	8,4	33	9,2	22	8,4	132	8,6	0,21	0,90
	Yok	838	91,6	326	90,8	239	91,6	1403	91,4		

$X^2=Ki$ Kare Testi, $p<0,05$

Nüks durumu açısından, HER2 negatif grupta %1,9 var, %98,1 yok, HER2 low grade grubunda %1,9 var, %98,1 yok ve HER2 pozitif grupta %2,7 var, %97,3 yok olarak saptanmıştır. Bu bulgulara göre, gruplar arasında nüks durumu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($X^2 = 1,78$; $p = 0,70$).

Metastaz durumu, HER2 negatif grupta %8,4 var, %91,6 yok, HER2 low grade grubunda %9,2 var, %90,8 yok ve HER2 pozitif grupta %8,4 var, %91,6 yok olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, gruplar arasında metastaz durumu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($X^2 = 0,21$; $p = 0,90$;).

Tablo 34: Değişkenler ile HER2 Low Grade- HER2 Negatif ve Her2 Low Grade- HER2 Pozitif Gruplarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	HER2 Durumu				χ^2	p	HER2 Durumu				χ^2	p
		LowGrade		Negatif				LowGrade		Pozitif			
		n	%	n	%			n	%	n	%		
Yaş	50 ve Altı	67	18,7	191	20,9	0,78	0,37	67	18,7	68	26,1	4,85	0,03
	50 Üzeri	292	81,3	724	79,1			292	81,3	193	73,9		
Menstrüasyon Durumu	Premenapoz	83	23,1	240	26,2	1,32	0,25	83	23,1	74	28,4	2,19	0,14
	Postmenapoz	276	76,9	675	73,8			276	76,9	187	71,6		
BKİ	30,00 kg/m2 ve altı	226	63	133	37	1,30	0,25	226	63	175	67	1,11	0,29
	30,00 kg/m2 ve üstü	133	37	308	33,7			133	37	86	33		
Medeni Durumu	Evli	259	72,8	642	71,3	0,28	0,59	259	72,8	212	82,2	7,42	0,006
	Diğer.	97	27,2	259	28,7			97	27,2	46	17,8		
Aile Öyküsü	Var	52	14,5	132	14,4	0,00	0,97	52	14,5	30	11,5	1,18	0,28
	Yok	307	85,5	783	85,6			307	85,5	231	88,5		
Kororbid Durumu	Var	210	58,5	514	56,2	0,57	0,45	210	58,5	140	53,6	1,45	0,23
	Yok	149	41,5	401	43,8			149	41,5	121	46,4		
Tümör Boyutu	<2 cm	185	55,6	529	61,2	3,21	0,07	185	55,6	115	56,9	0,09	0,75
	>2cm	148	44,4	335	38,8			148	44,4	87	43,1		
Patolojik Tanı	NST	173	48,2	398	69,7	2,29	0,13	173	48,2	153	58,6	6,59	0,01
	Diğer.	186	51,8	517	56,5			186	51,8	108	41,4		
Patolojik Derece	Grade I	31	8,7	210	23	37,09	<0,001	31	8,7	4	1,6	34,3	<0,001
	Grade II	216	60,5	500	54,8			216	60,5	119	46,9		
	Grade III	110	30,8	202	22,1			110	30,8	131	51,6		
Patolojik Tümör Evresi	T0	22	6,1	36	3,9	6,81	0,23	22	6,1	51	19,5	34,2	<0,001
	T1	185	51,5	530	57,9			185	51,5	113	43,3		
	T2	137	38,2	312	34,1			137	38,2	81	31		
	T3	5	1,4	13	1,4			5	1,4	6	2,3		
	T4	6	1,7	10	1,1			6	1,7	1	0,4		
	Tx	4	1,1	14	1,5			4	1,1	9	3,4		
Patolojik Lenf Evresi	N0	208	58,4	539	59,7	4,38	0,22	208	58,4	165	63,5	3,77	0,29
	N1	94	26,4	242	26,8			94	26,4	66	25,4		
	N2	45	12,6	85	9,4			45	12,6	21	8,1		
	N3	9	2,5	37	4,1			9	2,5	8	3,1		
Hormon Reseptör Durumu	Pozitif	308	85,8	819	89,5	3,48	0,06	308	85,8	172	65,9	38,2	<0,001
	Negatif	51	14,2	96	10,5			51	14,2	89	34,1		
ER	Pozitif	306	85,2	815	89,1	3,58	0,06	306	85,2	166	63,6	38,9	<0,001
	Negatif	53	14,8	100	10,9			53	14,8	95	36,4		
PR	Pozitif	264	73,7	709	77,5	2,00	0,15	264	73,7	118	45,2	50,0	<0,001
	Negatif	94	26,3	206	22,5			94	26,3	143	54,8		
AR	Pozitif	64	97	187	89,5	3,53	0,06	64	97	57	95	0,32	0,57
	Negatif	2	3	22	10,5			2	3	3	5		
Ki67	≤ %14	67	20,7	256	31	14,1	<0,001	67	20,7	11	4,6	29,9	<0,001
	>%14	256	79,3	549	68,0			256	79,3	228	95,4		
Nöral İnvazyon	Var	47	13,2	134	14,9	0,61	0,43	47	13,2	26	10,4	1,09	0,29
	Yok	310	86,8	766	85,1			310	86,8	225	89,6		
LVİ	Var	156	43,7	350	38,8	2,59	0,10	156	43,7	110	43,8	0,00	0,975
	Yok	201	56,3	553	61,2			201	56,3	141	56,2		

Radyoterapi Durumu	Var	325	90,5	802	87,7	2,09	0,15	325	90,5	229	87,7	1,24	0,27
	Yok	34	9,5	113	12,3			34	9,5	32	12,3		
Hormon Tedavi Durumu	Var	305	85	795	86,9	0,81	0,37	305	85	164	62,8	40,1	<0,001
	Yok	54	15	120	13,1			54	15	97	37,2		
Adjuvan Kemoterapi	Var	201	56	457	49,9	3,77	0,05	201	56	210	80,5	40,5	<0,001
	Yok	158	44	458	50,1			158	44	51	19,5		
Neoadjuvan Kemoterapi	Var	97	27	210	23	2,33	0,13	97	27	120	46	23,8	<0,001
	Yok	262	73	705	77			262	73	141	54		
Patolojik Tam Yanıt	Var	21	21,6	31	14,8	2,24	0,13	21	21,6	48	40	8,33	<0,001
	Yok	76	78,4	179	85,2			76	78,4	72	60		
Operasyon Türü	MKC	244	69,1	662	73,6	2,48	0,11	244	69,1	145	57,1	9,29	0,002
	Mastektomi	109	30,9	238	26,4			109	30,9	109	42,9		
Aksiller Diseksiyon Durumu	Var	117	32,6	284	31	0,29	0,59	117	32,6	109	41,8	5,49	0,02
	Yok	242	67,4	631	69			242	67,4	152	58,2		
SLNB Durumu	Negatif	194	54,5	501	55,5	0,10	0,75	194	54,5	136	52,3	0,28	0,59
	Pozitif	162	45,5	402	44,4			162	45,5	124	47,7		
	Sağ	302	84,1	811	88,6			302	84,1	236	90,4		
Nüks	Var	7	1,9	17	1,9	0,01	0,91	7	1,9	7	2,7	0,37	0,54
	Yok	352	98,1	898	98,1			352	98,1	254	97,3		
Metastaz	Var	33	9,2	77	8,4	0,20	0,66	33	9,2	22	8,4	0,11	0,74
	Yok	326	90,8	838	91,6			326	90,8	239	91,6		

χ^2 Ki Kare Testi; $p < 0,05$; ASA= (Amerikan Anesteziyoloji Derneği) Hasta Sınıflaması; BKİ: Beden Kitle İndeksi; SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi; AD: Aksiller Diseksiyon; MKC: Meme Koruyucu Cerrahi; MRM: Modifiye Radikal Mastektomi; SCM: Subkutan Mastektomi; NST= Non-Special Type; ER: Östrojen Reseptörü; PR: Progesteron Reseptörü; AR: Androjen Reseptörü

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları yaş değişkeni açısından karşılaştırıldığında; 50 yaş ve altındaki hastaların %18,7'si HER2 low grade, %20,9'ü HER2 negatif grubundayken 50 yaş üzerindeki hastaların ise %81,3'ü HER2 low grade, %79,1'si HER2 negatif grubundadır. İstatistiksel anlamda anlamlı fark bulunmamıştır. ($\chi^2 = 0,78$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları yaş değişkeni açısından karşılaştırıldığında; 50 yaş ve altındaki hastaların %26,1'i HER2 pozitif, %18,7'i HER2 low grade grubundayken 50 yaş üzerindeki hastaların ise %73,9'u HER2 pozitif, %81,3'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 4,85$; $p = 0,03$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları menstrüasyon durumları değişkeni açısından karşılaştırıldığında; postmenopoz dönemindeki hastaların %76,9'si HER2 low grade, %73,8'i HER2 negatif grubundayken premenopozal dönemdeki hastaların %23,1'i HER2 low grade, %26,2'i HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 1,32$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları menstrüasyon durumları değişkeni açısından karşılaştırıldığında; postmenopoz dönemindeki hastaların %28,4'ü HER2 pozitif, %23,1'i HER2 low grade grubundayken premenopozal dönemdeki hastaların %71,6'ı HER2 pozitif, %76,9'u HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 2,19$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları beden kitle indeksi değişkeni açısından karşılaştırıldığında; BKİ'si 30,00 kg/m² ve altındaki hastaların %63'ü HER2 low grade, %66,3'ü HER2 negatif grubundadır. BKİ'si 30,00 kg/m² ve üstü olan hastaların ise %37'si HER2 low grade grupta iken %33,7'i HER2 negatif grubunda yer almaktadır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 1,30$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları beden kitle indeksi değişkeni açısından karşılaştırıldığında; BKİ'si 30,00 kg/m² ve altındaki hastaların %67'i HER2 pozitif, %63'ü HER2 low grade grubundadır. BKİ'si 30,00 kg/m² ve üstü olan hastaların ise %33'ü HER2 pozitif grupta iken %37'i HER2 low grade grubunda yer almaktadır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 1,11$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları medeni durum değişkeni açısından karşılaştırıldığında; HER2 low grade grubundaki hastaların %72,8'i evli, %27,2'i diğer grupta, HER2 negatif grubunda ise bu oran sırasıyla %71,3, %28,7'dir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,28$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları medeni durum değişkeni açısından karşılaştırıldığında; HER2 low grade grubundaki hastaların %72,8'i evli, %27,2'i diğer grupta, HER2 pozitif grubunda ise bu oran sırasıyla %82,2, %17,8'dir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 1,11$; $p = 0,006$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları ailede meme kanseri öyküsü değişkeni açısından karşılaştırıldığında; aile öyküsü olan hastaların %14,5'si HER2 low grade, %14,4'ü HER2 negatif gruptadır. Aile öyküsü olmayan hastaların %85,5'si HER2 negatif, %85,6'ü HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,00$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları ailede meme kanseri öyküsü değişkeni açısından karşılaştırıldığında; aile öyküsü olan hastaların %11,5'i HER2 pozitif, %14,5'i HER2 low grade gruptadır. Aile öyküsü olmayan hastaların %88,5'i HER2 pozitif, %85,5'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 1,18$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları komorbid durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; komorbid hastalığı bulunan hastaların %58,5'i HER2 low grade, %56,2'i HER2 negatif grubundadır. Ek hastalığı bulunmayan hastaların %41,5'i HER2 low grade grubunda, %43,8'i HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,57$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları komorbid durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; komorbid hastalığı bulunan hastaların %53,6'ı HER2 pozitif, %58,5'i HER2 low grade grubundadır. Ek hastalığı bulunmayan hastaların %46,4'ü HER2 pozitif grubunda, %41,5'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 1,45$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları tümör boyutu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; 2 cm'den küçük tümörlerin %55,6'ı HER2 low grade, %61,2'i HER2 negatif grubundadır. 2 cm'den büyük tümörlerin %44,4 HER2 low grade, %38,8'i HER2 negatif grubundadır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 3,21$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları tümör boyutu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; 2 cm'den küçük tümörlerin %56,7'i HER2 pozitif, %55,6'sı HER2 low grade grubundadır. 2 cm'den büyük tümörlerin %43,1'i HER2 pozitif, %44,4'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,09$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları patolojik tanı değişkeni açısından karşılaştırıldığında; NST grubundaki hastaların %48,2'u HER2 low grade grubunda iken %69,7'i HER2 negatif grubundadır. Diğer. gruplarda ise %51,8 ve %56,5'tir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 2,29$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları patolojik tanı değişkeni açısından karşılaştırıldığında; NST grubundaki hastaların %58,6'ı HER2 pozitif grubunda iken %48,2'si HER2 low grade grubundadır. Diğer. grupta ise %41,4 ve %51,8'dir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 6,59$; $p = 0,01$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları patolojik derece değişkeni açısından karşılaştırıldığında; Grade I tümörlerin %8,7'si HER2 low grade, %23'ü HER2 negatif grubundadır. Grade II tümörlerin %60,5'i HER2 low grade, %54,8'i HER2 negatif grubundadır. Grade III tümörlerin %30,8'i HER2 low grade, %22,1'i HER2 negatif grubundadır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 37,09$; $p < 0,001$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları patolojik derece değişkeni açısından karşılaştırıldığında; Grade I tümörlerin %1,6'sı HER2 pozitif, %8,7'si low grade grubundadır.

Grade II tümörlerin %46,9'u HER2 pozitif, %60,5'i HER2 low grade grubundadır. Grade III tümörlerin %51,6'sı HER2 pozitif, %30,8'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 34,2$; $p < 0,001$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları patolojik tümör evresi değişkeni açısından karşılaştırıldığında; T0 evresindeki hastaların %6,1'i HER2 low grade, %3,9'u HER2 negatif grubundadır. T1 evresindeki hastaların oranları sırasıyla; %51,5 ve 57,9, T2 evresindeki hastalarda %34,1 ve %38,2, T3 evresindeki hastalarda %1,4 ve %1,4, T4 evresindeki hastalarda %1,7 ve %1,1, Tx evresindeki hastalarda %1,1 ve %1,5'dir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 6,81$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları patolojik tümör evresi değişkeni açısından karşılaştırıldığında; T0 evresindeki hastaların %19,5'i HER2 pozitif, %6,1'i HER2 low grade grubundadır. T1 evresindeki hastaların oranları sırasıyla %43,3 ve %51,5, T2 evresindeki hastalarda %31 ve %38,2, T3 evresindeki hastalarda %2,3 ve % 1,4, T4 dereceli hastalarda %0,4 ve %1,7, Tx evresindeki hastalarda %3,4 ve %1,1'dir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 34,2$; $p < 0,001$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları patolojik lenf nodu evre değişkeni açısından karşılaştırıldığında; N0 evresinde hastaların %58,4'ü HER2 low grade, %59,7'si HER2 negatif grubundadır. N1 evresinde bu oranlar sırasıyla; %26,4 ve %26,8, N2 evresinde %12,6 ve %9,4, N3 evresinde %2,5 ve %4,1'dir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 4,38$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları patolojik lenf nodu evre değişkeni açısından karşılaştırıldığında; N0 evresindeki hastaların %63,5'i HER2 pozitif, %58,4'ü HER2 low grade grubundadır. N1 evresinde bu oranlar sırasıyla; %25,4 ve %26,4, N2 evresinde %8,1 ve %12,6, N3 evresinde %47,06 ve %52,94'tür. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 3,77$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları hormon reseptör durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; hormon pozitif hastaların %85,8'i HER2 low grade, %89,5'i HER2 negatif grubundadır. Hormon negatif hastaların ise %14,2'si HER2 low grade, %10,5'i HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 3,48$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları hormon reseptör durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; hormon pozitif hastaların %65,9'u HER2 pozitif, %85,8'i HER2 low grade grubundadır. Hormon negatif hastaların ise %34,1'i HER2 pozitif, %14,2'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 38,69$; $p < 0,001$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları ER durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; ER pozitif hastaların %85,2'si HER2 low grade, %89,1'i HER2 negatif grubundadır. ER negatif hastaların ise %14,8'i HER2 low grade, %10,9'u HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 3,58$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları ER durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; ER pozitif hastaların %63,6'sı HER2 pozitif, %85,2'si HER2 low grade grubundadır. ER negatif hastaların ise %36,4'ü HER2 pozitif, %14,8'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 38,9$; $p < 0,001$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları PR durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; PR pozitif hastaların %73,7'si HER2 low grade, %77,5'i HER2 negatif grubundadır. PR negatif hastaların ise %26,3'ü HER2 low grade, %22,5'si HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 2,00$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları PR durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; PR pozitif hastaların %45,2'si HER2 pozitif, %73,7'si HER2 low grade grubundadır. PR negatif hastaların ise %54,8'ü HER2 pozitif, %26,3'ü HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 50,0$; $p < 0,001$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları AR durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; AR pozitif hastaların %97'si HER2 low grade, %89,5'si HER2 negatif grubundadır. AR negatif hastaların ise %3'ü HER2 negatif, %10,5'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 3,53$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları AR durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; AR pozitif hastaların %95'i HER2 pozitif, %97'i HER2 low grade grubundadır. AR negatif hastaların ise %5'i HER2 pozitif, %3'ü HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,32$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları ki67 durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; ki67 oranı $\leq$ %14 olan hastaların %20,7'si HER2 low grade, %31'i HER2 negatif grubunda iken ki67 oranı $>$ %14 olan hastaların %79,3'ü HER2 low grade, %68'i HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 15,13$; $p < 0,001$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları ki67 durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; ki67 oranı $\leq$ %14 olan hastaların %4,6'sı HER2 pozitif, %20,7'si HER2 low grade grubunda iken, ki67 oranı $>$ %14 olan hastaların %95,4'ü HER2 pozitif, %79,3'ü HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 30,48$; $p < 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları nöral invazyon durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; nöral invazyonu olan hastaların %13,2'si HER2 low grade, %14,9'u HER2 negatif grubundadır. Nöral invazyonu olmayan hastalarda ise HER2 low grade grubunun oranı %86,8, HER2 negatif grubunun %85,1'dir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,61$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları nöral invazyon durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; nöral invazyonu olan hastaların %10,4'ü HER2 pozitif, %13,2'i HER2 low grade grubundadır. Nöral invazyonu olmayan hastalarda ise HER2 pozitif grubunun oranı %89,6, HER2 low grade grubunun %86,8'dur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 1,09$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları lenfovasküler invazyon durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; lenfovasküler invazyonu olan hastaların %43,7'i HER2 low grade, %38,8'si HER2 negatif grubundadır. Lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda ise HER2 low grade grubunun oranı %56,3, HER2 negatif grubunun %61,2'dur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 2,59$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları lenfovasküler invazyon durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; lenfovasküler invazyonu olan hastaların %43,8'i HER2 pozitif, %40,7'si HER2 low grade grubundadır. Lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda ise HER2 pozitif grubunun oranı %50,2, HER2 low grade grubunun %56,3'tir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,00$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları radyoterapi durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; radyoterapi gören hastaların %90,5'i HER2 low grade, %87,5'i HER2 negatif grubundadır. Radyoterapi görmeyen hastaların ise %9,5'i HER2 low grade, %12,3'ü HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 2,09$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları radyoterapi durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; radyoterapi gören hastaların %87,7'si HER2 pozitif, %90,5'i HER2 low grade grubundadır. Radyoterapi görmeyen hastaların ise %12,3'ü HER2 pozitif, %9,5'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 1,24$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları hormon tedavi durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; hormon tedavisi alan hastaların %85'i HER2 low grade, %86,9'u HER2 negatif grubundadır. Hormon tedavisi almayan hastaların ise %15'i HER2 low grade, %13,1'i

HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,81$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları hormon tedavi durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; hormon tedavisi alan hastaların %62,8'i HER2 pozitif, %85'i HER2 low grade grubundadır. Hormon tedavisi almayan hastaların ise %37,2'i HER2 pozitif, %15'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 40,15$; $p < 0,001$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları adjuvan kemoterapi tedavi durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; adjuvan kemoterapi alan hastaların %56'sı HER2 low grade, %49,9'u HER2 negatif grubundadır. Adjuvan kemoterapi verilmeyen hastaların ise %44'ü HER2 low grade, %50,1'i HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 3,77$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları adjuvan kemoterapi tedavi durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; adjuvan kemoterapi alan hastaların %80,5'i HER2 pozitif, %56'sı HER2 low grade grubundadır. Adjuvan kemoterapi verilmeyen hastaların ise %19,5'i HER2 pozitif, %44'ü HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 40,50$; $p < 0,001$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları neoadjuvan kemoterapi tedavi durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; neoadjuvan kemoterapi alan hastaların %27'si HER2 low grade, %23'ü HER2 negatif grubundadır. Neoadjuvan kemoterapi verilmeyen hastaların ise %77'si HER2 low grade, %73'ü HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 2,33$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları neoadjuvan kemoterapi tedavi durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; neoadjuvan kemoterapi alan hastaların %46'sı HER2 pozitif, %27'si HER2 low grade grubundadır. Neoadjuvan kemoterapi verilmeyen hastaların ise %54'ü HER2 pozitif, %73'ü HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 23,87$; $p < 0,001$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları patolojik tam yanıt durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; patolojik tam yanıt veren hastaların %21,6'sı HER2 low grade, %14,8'i HER2 negatif grubundadır. Tam yanıt alınamayan hastalarda ise bu oran sırasıyla %85,2 ve %78,4'dir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 2,24$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları patolojik tam yanıt durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; patolojik tam yanıt veren hastaların %40'ı HER2 pozitif,

%21,6'sı HER2 low grade grubundadır. Tam yanıt alınamayan hastalarda ise bu oran sırasıyla %60 ve %78,4'tür. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 8,33$; $p < 0,001$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları operasyon türü değişkeni açısından karşılaştırıldığında; MKC yapılan hastaların %69,1'i HER2 low grade, %73,6'sı HER2 negatif grubundadır. Mastektomi yapılan hastalarda ise bu oran sırasıyla %30,9 ve %26,4'tür. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 2,48$; $p=0,11$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları operasyon türü değişkeni açısından karşılaştırıldığında; MKC yapılan hastaların %57,1'i HER2 pozitif, %69,1'i HER2 low grade grubundadır. Mastektomi yapılan hastalarda ise bu oran sırasıyla %42,9 ve %30,9'dur. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 9,29$; $p=0,002$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları aksiller diseksiyon durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; aksiller diseksiyon uygulanan hastaların %32,6'ı HER2 low grade, %31'i HER2 negatif grubundadır. Aksiller diseksiyon uygulanmayan hastaların ise %67,4'ü HER2 low grade, %69'u HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,29$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları aksiller diseksiyon durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; aksiller diseksiyon uygulanan hastaların %41,8'i HER2 pozitif, %31,6'sı HER2 low grade grubundadır. Aksiller diseksiyon uygulanmayan hastaların ise %58,2'si HER2 pozitif, %60,4'ü HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 5,49$; $p < 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları sentinel lenf nodu biyopsisi durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; biyopsi yapıp pozitif gelen hastaların %54,5'i HER2 low grade, %55,5'i HER2 negatif grubundadır. Biyopsisi pozitif çıkan hastaların ise %45,5'i HER2 low grade, %44,4'ü HER2 negatif grubundadır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,10$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları sentinel lenf nodu biyopsisi durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; biyopsi yapıp pozitif gelen hastaların %52,3'ü pozitif HER2, %54,5'i HER2 low grade grubundadır. Biyopsisi pozitif çıkan hastaların ise %47,7'si HER2 pozitif, %45,5'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,28$; $p < 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları nüks durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; nüks gelişen hastaların %1,9'u HER2 low grade, %1,9'u HER2 negatif grubundadır. Nüks gelişmeyen hastaların ise %98,1'i HER2 low grade, %98,1'i HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,01$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları nüks durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; nüks gelişen hastaların %2,7'si HER2 pozitif, %1,9'u HER2 low grade grubundadır. Nüks gelişmeyen hastaların ise %97,3'ü HER2 pozitif, %98,1'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,37$; $p > 0,05$).

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları metastaz durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; metastaz gelişen hastaların %9,2'si HER2 low grade, %8,4'ü HER2 negatif grubundadır. Metastaz gelişmeyen hastaların ise %90,8'i HER2 low grade, %91,6'sı HER2 negatif grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,20$; $p > 0,05$).

HER2 pozitif ve HER2 low grade grupları metastaz durumu değişkeni açısından karşılaştırıldığında; metastaz gelişen hastaların %8,4'ü HER2 pozitif, %9,2'si HER2 low grade grubundadır. Metastaz gelişmeyen hastaların ise %91,6'sı HER2 pozitif, %90,8'i HER2 low grade grubundadır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,11$; $p > 0,05$).

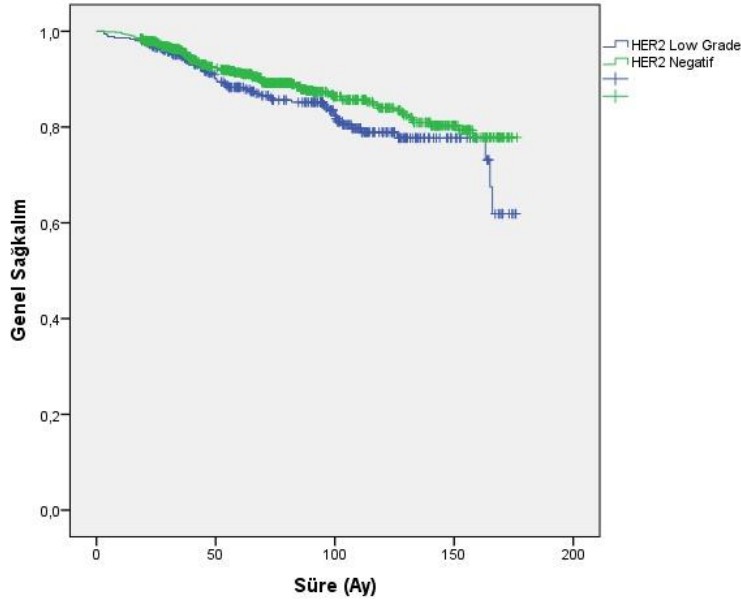
4.8.HER2 Durumuna Göre Genel Sağkalım Oranları

Tablo 35: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Genel Sağkalım Oranları

HER2	Toplam	Ex	n	%	Tahmin (Ortalama)	Standart Hata	GA Alt	GA Üst	LR	p
Low Grade	359	57	302	%84,1	149,08	3,16	142,88	155,28	2,96	0,08
Negatif	915	104	811	%88,6	155,56	1,90	151,84	159,27		
Genel	1274	161	1113	%87,4	153,51	1,65	150,27	156,75		

LR=Log-rank Testi (Mantel-Cox Testi), $p < 0,05$; GA: Güven Aralığı

HER2 low grade ortalama genel sağkalım süresi 149,08 ay, HER2 negatif grupta ortalama sağkalım süresi 155,56 ay ve iki grubun ortalama sağkalım süresi 153,51 aydır. Genel sağ kalım üzerine HER2 low grade ve HER2 negatif grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Long Rank ₍₁₎ =2,96; $p > 0,05$).



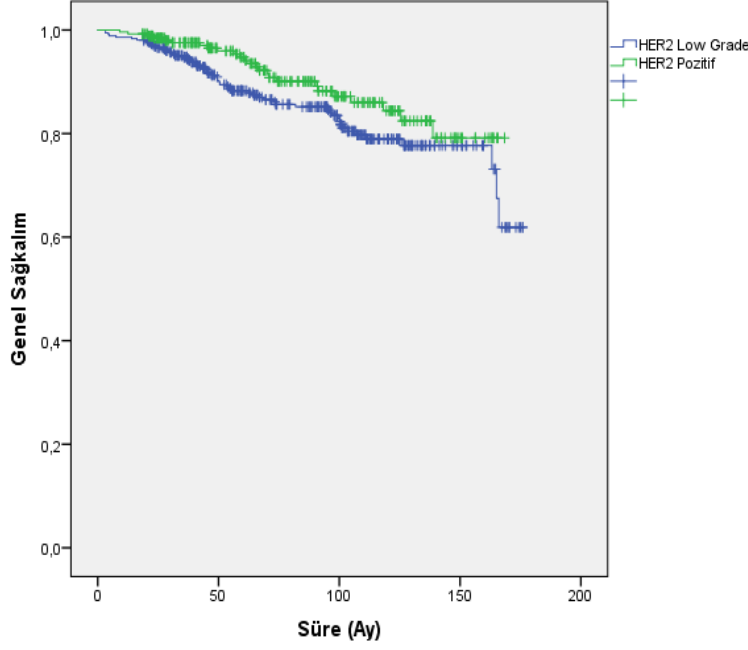
Şekil 12: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi

Tablo 36: HER2 Durumuna Göre Genel Sağkalım Oranları

HER2 Durumu	Toplam	Ex	n	%	Tahmin (Ortalama)	Standart Hata	GA Alt	GA Üst	LR	p
Low Grade	359	57	302	%84,1	149,08	3,16	142,88	155,28	3	0,08
Pozitif	261	25	236	%90,4	155,56	1,90	151,84	159,27		
Genel	620	82	538	%86,8	153,51	1,65	150,27	156,75		

LR= Log-rank Testi (Mantel-Cox Testi), $p < 0,05$

HER2 low grade grubunda ortalama genel sağkalım süresi 149,08 ay, HER2 pozitif grubunda ortalama genel sağkalım süresi 155,56 ve tüm gruplar dahilken ortalama sağkalım süresi 153,51 aydır. Genel sağ kalım üzerine HER2 low grade ve HER2 pozitif grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Long Rank ₍₁₎ =3; $p > 0,05$).



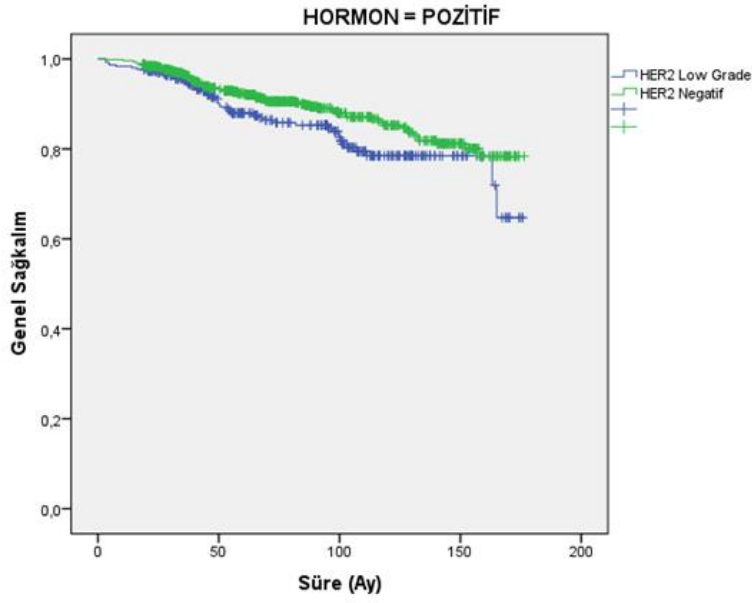
Şekil 13: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi

Tablo 37: HER2 Durumu ve Hormon Durumuna Göre Grupların Genel Sağkalım Oranları (HER2 Low Grade-HER2 Negatif)

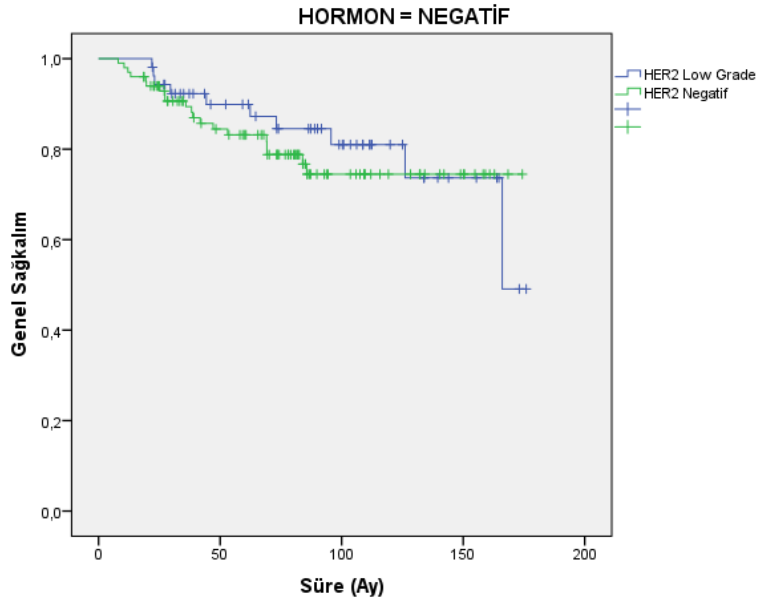
Hormon Durumu	HER2 Durumu	Toplam	E	n	%	Tahmin (Ortalama)	Standart Hata	GA Alt	GA Üst	LR	p
Pozitif	Low Grade	305	47	258	%84,6	149,52	3,44	142,78	156,26	2,46	0,11
	Negatif	815	84	731	%89,7	157,23	1,95	153,41	161,05		
	Genel	1120	13	989	%88,3	154,92	1,73	151,54	158,31		
Negatif	Low Grade	53	10	43	%81,1	146,36	8,08	130,53	162,19		
	Negatif	100	20	80	%80,0	141,40	6,49	128,67	154,13		
	Genel	153	30	123	%80,4	143,17	5,24	132,90	153,43		

LR=Log-rank Testi (Mantel-Cox Testi), $p < 0,05$; GA: Güven Aralığı

HER2 ve hormon durumu birlikte değerlendirildiğinde genel sağkalım süresi üzerine gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Long Rank $(1) = 2,46$; $p > 0,05$).



Şekil 14: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hormon Reseptör Pozitif Durumuna Göre Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi

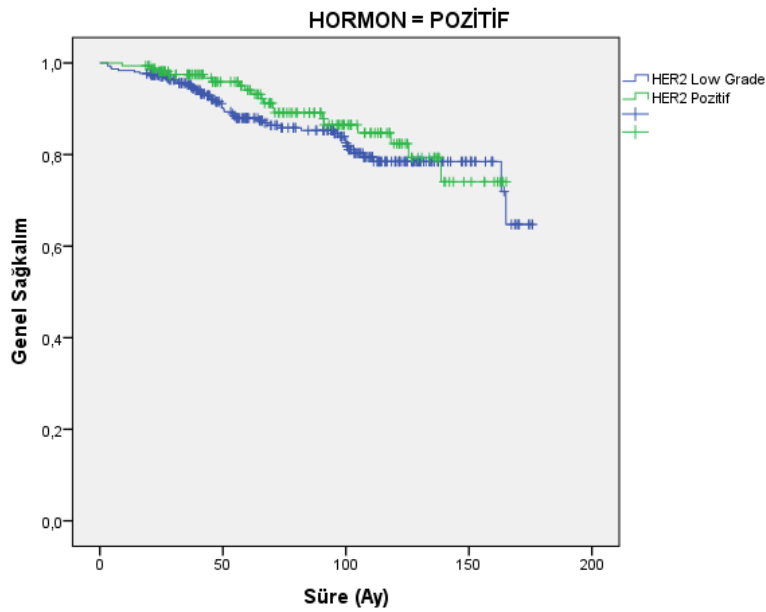


Şekil 15: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hormon Reseptör Negatif Durumuna Göre Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi

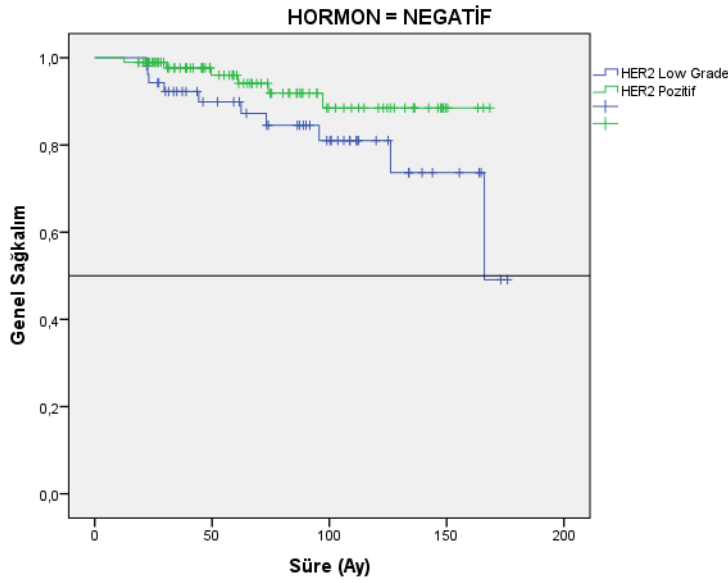
Tablo 38: HER2 Durumu ve Hormon Durumuna Göre Grupların Genel Sağkalım Oranları
(HER2 Low Grade-HER2 Pozitif)

Hormon Durumu	HER2 Durumu	Toplam	Ex	n	%	Tahmin (Ortalama)	Standart Hata	GA Alt	GA Üst	LR	p
Pozitif	Low Grade	305	47	258	%84,6	149,52	3,44	142,78	156,26	2,54	0,11
	Pozitif	166	19	147	%88,6	146,09	3,99	138,26	153,92		
	Genel	471	66	405	%86,0	150,78	2,81	145,27	156,28		
Negatif	Low Grade	53	10	43	%81,1	146,36	8,08	130,53	162,19		
	Pozitif	95	6	89	%93,7	156,46	4,67	147,30	165,62		
	Genel	148	16	132	%89,2	155,33	4,71	146,09	164,57		

HER2 ve hormon durumu birlikte değerlendirildiğinde genel sağkalım süresi üzerine gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Long Rank ₍₁₎ =2,54; p>0,05).



Şekil 16: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hormon Reseptör Pozitif Durumuna Göre Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi



Şekil 17: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hormon Reseptör Negatif Durumuna Göre Genel Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi

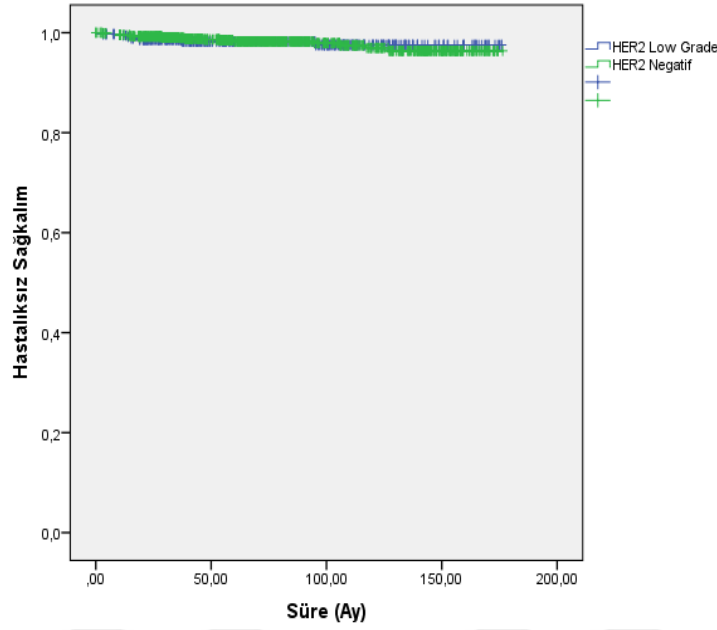
4.9.HER2 Durumuna Göre Hastalıksız Sağkalım Oranları

Tablo 39: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hastalıksız Sağkalım Oranları

HER2 Durumu	Toplam	Ex	n	%	Tahmin (Ortalama)	Standart Hata	GA Alt	GA Üst	LR	p
Low Grade	359	7	352	%98,1	172,55	1,27	170,07	175,03	0,01	0,99
Negatif	915	17	898	%98,1	172,66	0,91	170,87	174,46		
Genel	1274	24	1250	%98,1	172,76	0,75	171,30	174,22		

LR=Log-rank Testi (Mantel-Cox Testi), $p < 0,05$

HER2 low grade grubunun ortalama hastalıksız sağkalım süresi 172,55 ay, HER2 negatif grubun ortalama hastalıksız sağkalım süresi 172,66 ay ve tüm gruplar dahilken ortalama sağkalım süresi 172,76 aydır. Hastalıksız sağ kalım üzerine HER2 low grade ve HER2 negatif grupları arasında istatistiksel olarak anlamı bir farkın olmadığı tespit edildi (Long Rank ⁽¹⁾ =0,01; $p > 0,05$).



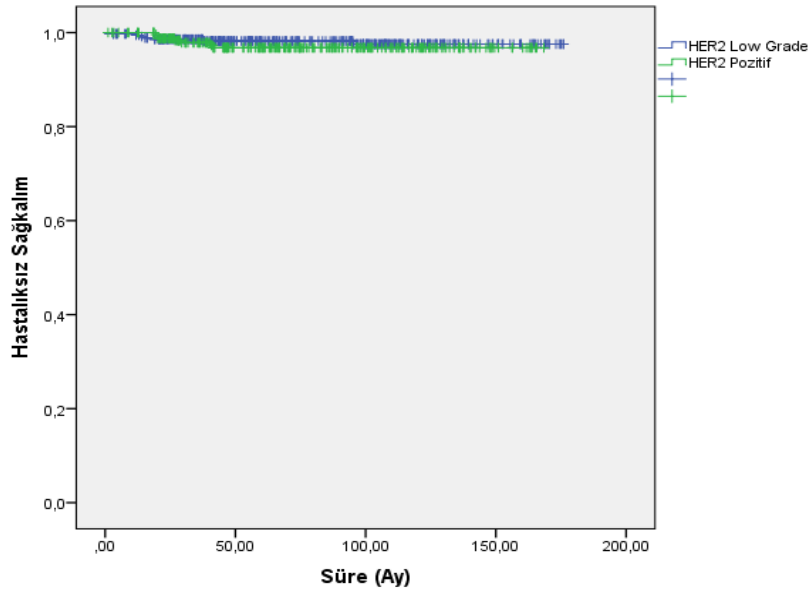
Şekil 18: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hastaliksız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi

Tablo 40: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hastaliksız Sağkalım Oranları

HER2 Durumu	Toplam	Ex	n	%	Tahmin (Ortalama)	Standart Hata	GA Alt	GA Üst	LR	p
Low Grade	359	7	352	%98,1	172,55	1,27	170,07	175,03	0,45	0,50
Pozitif	261	7	254	%97,3	163,90	1,68	160,61	167,19		
Genel	620	14	606	%97,7	171,99	1,04	169,95	174,04		

LR=Log-rank Testi (Mantel-Cox Testi), $p < 0,05$

HER2 low grade grubunun ortalama hastaliksız sağkalım süresi 172,55 ay, HER2 pozitif grubun ortalama hastaliksız sağkalım süresi 163,90 ay ve tüm gruplar dahilken ortalama sağkalım süresi 171,99 aydır. Hastaliksız sağ kalım üzerine HER2 low grade ve HER2 pozitif grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Long Rank ⁽¹⁾ =0,45; $p > 0,05$).

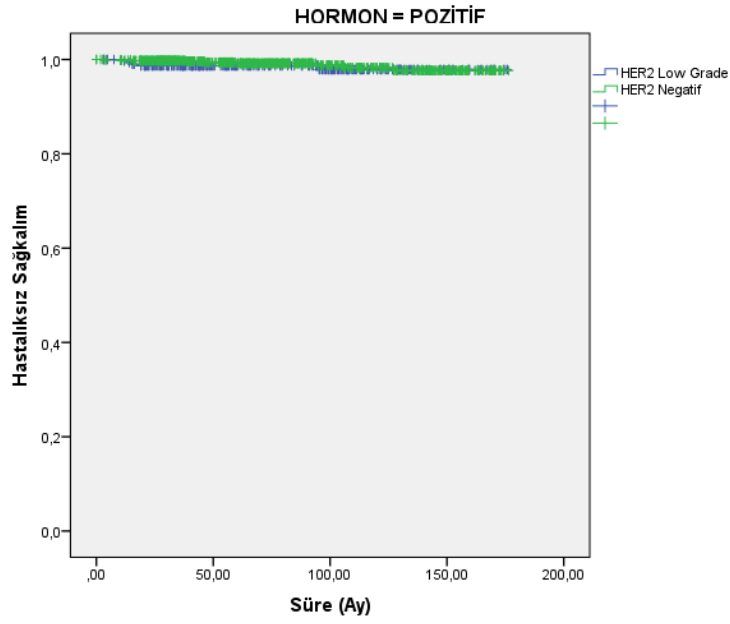


Şekil 19: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hastaliksız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi

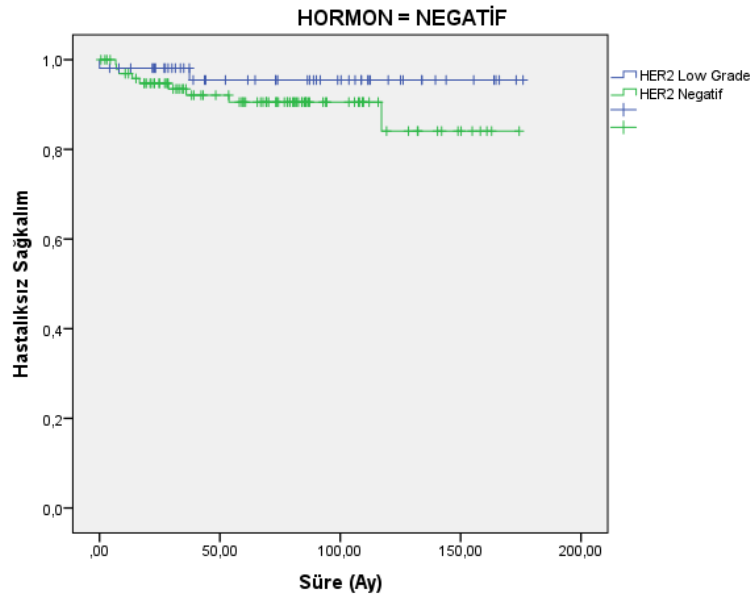
Tablo 41: HER2 Durumu ve Hormon Durumuna Göre Grupların Hastaliksız Sağkalım Oranları (HER2 Low Grade-HER2 Negatif)

Hormon Durumu	HER2 Durumu	Toplam	Ex	n	%	Tahmin (Ortalama)	Standart Hata	GA Alt	GA Üst	LR	p
Pozitif	Low Grade	305	5	3	%98,4	173,05	1,25	170,60	175,50	0,09	0,76
	Negatif	815	8	8	%99,0	174,28	0,76	172,79	175,77		
	Genel	1120	13	1	%98,8	174,08	0,65	172,80	175,35		
Negatif	Low Grade	53	2	5	%96,2	168,94	4,85	159,44	178,44		
	Negatif	100	9	9	%91,0	156,38	5,89	144,84	167,92		
	Genel	153	11	1	%92,8	162,12	4,06	154,16	170,08		

HER2 ve hormon reseptör durumu birlikte değerlendirildiğinde hastaliksız sağkalım süresi üzerine gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Long Rank $(1) = 0,09$; $p > 0,05$).



Şekil 20: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hormon Reseptör Pozitif Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi

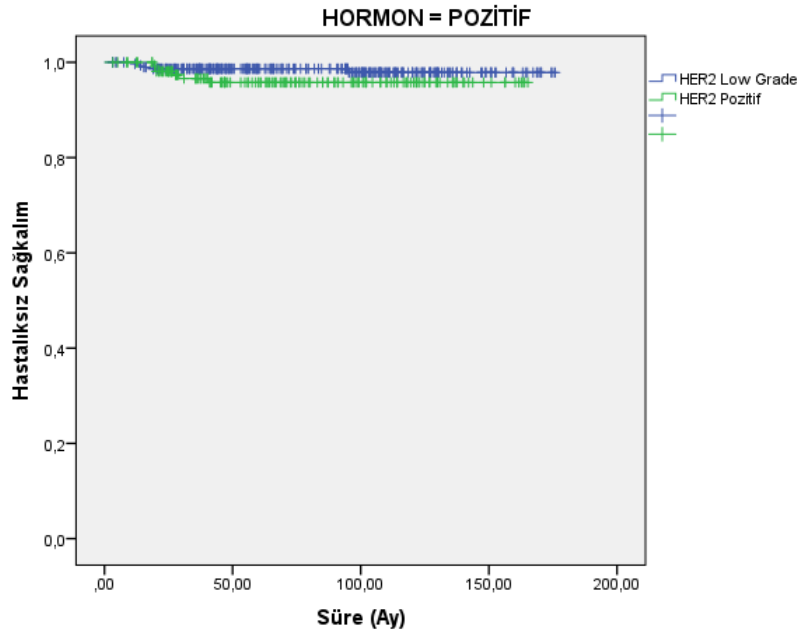


Şekil 21: HER2 Low Grade ve HER2 Negatif Gruplarının Hormon Reseptör Negatif Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi

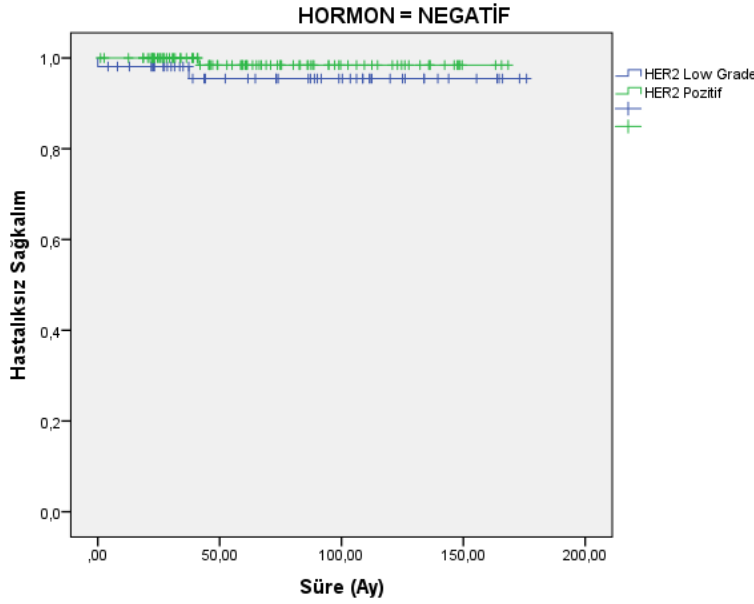
Tablo 42: HER2 Durumu ve Hormon Reseptör Durumuna Göre Grupların Hastalıksız Sağkalım Oranları (HER2 Low Grade-HER2 Pozitif)

Hormon Reseptör Durumu	HER2 Durumu	Toplam	Ex	n	%	Tahmin (Ortalama)	Standart Hata	GA Alt	GA Üst	LR	p
Pozitif	Low Grade	305	5	300	%98,4	173,05	1,25	170,60	175,50	0,52	0,47
	Pozitif	166	6	160	%96,4	159,36	2,34	154,78	163,95		
	Genel	471	11	460	%97,7	171,87	1,19	169,53	174,21		
Negatif	Low Grade	53	2	51	%96,2	168,94	4,85	159,44	178,44		
	Pozitif	95	1	94	%98,9	166,41	1,97	162,55	170,28		
	Genel	148	3	145	%98,0	172,11	2,18	167,82	176,39		

HER2 ve hormon reseptör durumu birlikte değerlendirildiğinde hastalıksız sağkalım süresi üzerine gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Long Rank ₍₁₎ =0,47; $p>0,05$).



Şekil 22: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hormon Reseptör Pozitif Durumuna Göre Hastalıksız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi



Şekil 23: HER2 Low Grade ve HER2 Pozitif Gruplarının Hormon Reseptör Negatif Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Kümülatif Yaşam Eğrisi

4.10. HER2 Low Grade Durumuna Göre Değişkenlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi: Tek ve Çok Değişken Analizi

Genel sağkalım için yapılan çok değişkenli cox regresyon analizine; yaş, komorbidite varlığı, menstrüasyon durumu, patolojik derece, patolojik tümör evresi, hormon reseptör durumu, Ki67 düzeyi, hormon tedavi verilmesi, radyoloji ve adjuvan kemoterapi tedavi durumu, operasyon türü, sentinel lenf nodu durumu aksiller diseksiyon durumu, nüks durumu, metastaz durumu, lenfovasküler ve nöral invazyon durumu değişiklikleri dahil edildi. Tek başına prognostik faktör olarak anlamlı kalan değişkenler; komorbiditenin olması (HR: 2,67 %95 CI:0,65-3,19 p=0,002), postmenopozal olmak (HR: 2,31 %95 CI:1,04-5,10 p=0,038), adjuvan kemoterapi almaması (HR: 1,85 %95 CI: 1,09-3,13 p= 0,021), mastektomi operasyonu geçirmesi (HR: 2,22 %95 CI: 1,28-3,85 p=0,004), aksiller diseksiyon yapılması (HR: 4,07 %95 CI 2,34-7,07 p< 0,001), lokal nüksün olması (HR: 3,89 %95 CI: 1,21-12,4 p=0,022), uzak metastazın gelişmesi (HR: 10,7 %95 CI: 6,19-18,6 p<0,001), nöral invazyonun olması (HR: 2,44 %95 CI: 1,31-4,55 p=0,005), vasküler invazyon olması (HR: 2,56 %95 CI: 1,35-4,86 p=0,004), sentinel lenf nodunun pozitif olması (HR: 5,68 %95 CI: 2,91-11,0 p<0,001) olarak görüldü. Komorbiditenin olması (HR: 2,50 %95 CI: 1,16-5,37 p=0,018), uzak metastazın olması (HR: 16,03 %95 CI: 5,53-46,4 p<0,001), nöral invazyonun olması (HR: 2,39 %95 CI: 1,18-4,84 p=0,015), vasküler invazyonun olması (HR: 2,77 %95 CI: 1,32-5,83 p=0,007),

sentinel lenf nodunun pozitif olması (HR: 5,85 %95 CI: 2,40-14,24 p<0,001) çok değişkenli analizde anlamlarını korudular.

Tablo 43'te değişkenlerin genel sağkalım üzerine HER2 low grade meme kanserli hastalarda göre tek ve çok değişkenli analizi verilmiştir. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) saptanan ve literatürde anlamlı olan değişkenleri kullanılarak veriler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde “backward stepwise wald model” kullanılmıştır (15 adım).

Tablo 43: HER2 Low Grade Grubunun Değişkenlere Göre Tek ve Çok Değişken Analizi

Değişkenler	HER2 Low Grade			
	Tek Değişken Analizi		Çok Değişken Analizi	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş				
≤50	Ref.	0,363		
>50	1,44(0,65-3,19)			
Komorbidite Durumu				
Var	2,67(1,41-5,06)	0,002	2,50(1,16-5,37)	0,018
Yok	Ref.			
Menstrüasyon Durumu				
Premenopozal	Ref.	0,038		
Menopoz	2,31(1,04-5,10)			
Patolojik Derece				
Grade I ve II	Ref.	0,584		
Grade III	0,85(0,48-1,49)			
Patolojik Tümör Evresi				
T1	Ref.	0,053		
>T1	1,72(0,99-2,98)			
Hormon Reseptör Durumu				
Pozitif	Ref.	0,578		
Negatif	1,21(0,61-2,40)			
Ki67				
≤14%	Ref.	0,656		
>14%	1,21(0,51-2,87)			
Hormon Tedavi Durumu				
Var	Ref.	0,347		
Yok	1,37(0,71-2,65)			
Radyoterapi Tedavi Durumu				
Var	Ref.	0,689		
Yok	1,20(0,48-3,03)			
Adjuvan Kemoterapi Tedavi Durumu				
Var	Ref.	0,021		

Yok	1,85(1,09-3,13)			
Operasyon Türü				
MKC	Ref.	0,004		
Mastektomi	2,22(1,28-3,85)			
Aksiller Diseksiyon				
Var	4,07(2,34-7,07)	<0,001		
Yok	Ref.			
Nüks				
Var	3,89(1,21-12,4)	0,022		
Yok	Ref.			
Metastaz				
Var	10,7(6,19-18,6)	<0,001	16,03(5,53-46,4)	<0,001
Yok	Ref.			
Nöral İnvazyon				
Var	2,44(1,31-4,55)	0,005	2,39(1,18-4,84)	0,015
Yok	Ref.			
Lenfatik İnvazyon				
Var	1,65(0,96-2,82)	0,065		
Yok	Ref.			
Vasküler İnvazyon				
Var	2,56(1,35-4,86)	0,004	2,77(1,32-5,83)	0,007
Yok	Ref.			
Sentinel Lenf Nodu durumu				
Negatif	Ref.	<0,001	5,85(2,40-14,24)	<0,001
Pozitif	5,68(2,91-11,0)			

4.11. HER2 Low Grade Durumuna Göre Değişkenlerin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi: Tek ve Çok Değişken Analizi

Hastalıksız sağkalım için yapılan çok değişkenli cox regresyon analizine; yaş, komorbidite varlığı, menstrüasyon durumu, patolojik derece, patolojik tümör evresi, hormon reseptör durumu, Ki67 düzeyi, hormon tedavi verilmesi, radyoloji ve adjuvan kemoterapi tedavi durumu, operasyon türü, sentinel lenf nodu durumu aksiller diseksiyon durumu, lenfovasküler ve nöral invazyon durumu değişiklikleri dahil edildi. Tek başına prognostik faktör olarak anlamlı kalan değişkenler; komorbiditenin olması (HR: 2,08 %95 CI: 1,01-4,28 p=0,046), hormon tedavisi almaması (HR:2,17 %95 CI: 1,05-4,47 p=0,035), mastektomi operasyonu geçirmesi (HR: 4,13 %95 CI: 1,75-9,75 p<0,001), aksiller diseksiyon yapılması (HR: 4,53 %95 CI 2,28-8,99 p< 0,001), sentinel lenf nodunun pozitif olması (HR: 5,00 %95 CI: 2,28-10,9 p<0,001) olarak görüldü. Hormon tedavisi almaması (HR: 4,56 %95 CI: 1,86-11,1 p<0,001), (HR: 4,13 %95 CI: 1,75-9,75 p<0,001), mastektomi operasyonu geçirmesi (HR: 4,13 %95:

1,75-9,75 $p<0,001$), sentinel lenf nodunun pozitif olması (HR: 2,73 %95 CI: 1,04-7,13 $p=0,040$) çok değişkenli analizde anlamlarını korudular.

Tablo 44'te değişkenlerin hastalıksız sağkalım üzerine HER2 low grade meme kanserli hastalarda göre tek ve çok değişkenli analizi verilmiştir. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) saptanan veriler ve literatürde anlamlı olan değişkenleri kullanılarak veriler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde “backward stepwise wald model” kullanılmıştır (12 adım).

Tablo 44: HER2 Low Grade Grubunun Değişkenlere Göre Tek ve Çok Değişken Analizi

Değişkenler	HER2 Low Grade			
	Tek Değişken Analizi		Çok Değişken Analizi	
	HR (%95 HSK)	p	HR (%95 HSK)	P
Yaş				
≤50	1,48(0,70-3,13)	0,301		
>50	Ref.			
Komorbidite Durumu				
Var	2,08(1,01-4,28)	0,046		
Yok	Ref.			
Menstrüasyon Durumu				
Premenopozal	Ref.	0,442		
Menopoz	1,37(0,60-3,13)			
Patolojik derece				
Grade I ve II	Ref.	0,351	2,28(0,97-5,35)	0,057
Grade III	1,36(0,71-2,61)			
Patolojik Tümör Evresi				
T1	Ref.	0,549		
>T1	1,23(0,62-2,44)			
Hormon Reseptör Durumu				
Pozitif	Ref.	0,076		
Negatif	1,96(0,93-4,15)			
Ki67				
≤14%	Ref.	0,709		
>14%	1,19(0,46-3,11)			
Hormon Tedavi Durumu				
Var	Ref.	0,035	4,56(1,86-11,1)	<0,001
Yok	2,17(1,05-4,47)			
Radyoterapi Tedavi Durumu				
Var	1,07(0,33-3,49)	0,904		
Yok	Ref.			
Adjuvan Tedavi Durumu				
Var	Ref.	0,219		

Yok	1,49(0,78-2,82)			
Operasyon Türü				
MKC	Ref.	<0,001	4,13(1,75-9,75)	<0,001
Mastektomi	4,27(2,18-8,38)			
Aksiller Diseksiyon				
Var	4,53(2,28-8,99)	<0,001		
Yok	Ref.			
Nöral İnvazyon				
Var	1,45(0,60-3,49)	0,401	2,73(1,04-7,13)	0,040
Yok	Ref.			
Lenfatik İnvazyon				
Var	1,50(0,78-2,86)	0,219		
Yok	Ref.			
Vasküler İnvazyon				
Var	1,78(0,74-4,27)	0,194		
Yok	Ref.			
Sentinel Lenf Nodu durumu				
Negatif	Ref.	<0,001		
Pozitif	5,00(2,28-10,9)			

5. TARTIŞMA

Çalışmamız da meme kanserli hastalarda yeni alt “HER2 low grade” grubunun prognostik faktörleri ve yeni alt grup oluşturmanın sağkalım üzerindeki etkisini retrospektif olarak gösterilmesi amacıyla yapılan araştırmamızın bulguları ilgili literatür ile tartışılmıştır.

Kanser günümüzde dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almakta olan bir hastalıktır ve kadınlar arasında en sık meme kanseri görülmektedir. Türkiye’de de benzer şekilde kadınlarda görülen en fazla insidansa ve mortaliteye sahip kanser türüdür (1,2).

Meme kanserinde birçok etyoloji ve risk faktöründen söz etmek mümkündür. Asıl önemli olan tümör boyutu, tümörün derecesi, evresi, hastanın yaşı, menopoz durumu, hormon reseptör durumu, HER2 durumu gibi prognostik faktörleri iyi belirlemektir (5,6).

Meme kanserinin genellikle büyümesinden ve uzak metastazından sorumlu olan insan epidermal büyüme reseptörü 2 (HER2) meme kanserindeki en önemli belirteçlerden biri olup günümüze kadar immünohistokimya (İHK) ve in situ hibridizasyon (ISH) yöntemlerinin sonuçlarına göre HER2 pozitif ve HER2 negatif olarak ikiye ayrılıyordu (127). Güncel çalışmalar sonucu “HER2 low grade” olarak adlandırılan yeni bir alt tip ortaya koyuldu (9, 128, 129). Bu yeni alt tipin, tüm invaziv meme kanserinin yaklaşık %45-55’ini oluşturduğu düşünülmektedir (10). Bu nedenle meme kanseri tedavisi oluşturmada prediktif rol oynaması sebebi ile HER2 durumu mutlaka araştırılmalıdır (12).

Son yıllarda HER2 low grade meme kanseri ya hormon reseptör pozitif meme kanseri ya da triple negatif meme kanseri olarak sınıflandırılmaya tabi tutulmakta ve tedavi planında bir faktör olarak değerlendirilmemekteydi. Oysaki son çalışmalar HER2 low grade ekspresyonunun prognostik etkisi ile ilgili sonuçlar çıkarmış, fakat meme kanseri için bir prognostik faktör olması ile ilgili net bilgi vermemiştir (130,131).

Bizim çalışmamız da katkı vereceğini düşündüğümüz üzere klinik ve biyolojik olarak ayrı bir grup olarak değerlendirmenin önemi ve hastalık prognozunu etkileyebileceği düşünülmektedir (8,11,132,133). HER2 low grade meme kanseri popülasyonunu araştıran çalışmalar arttıkça bu ‘yeni’ alt tipin yaygınlığı ve prognostik önemi hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaya başladık.

Bizim 1558 hasta ile meme kanserli hastalarda yeni alt “HER2-low grade” grubunun HER2 negatif ve HER2 pozitif gruplarına kıyasla prognostik faktörleri ve yeni alt grup oluşturmanın sağkalım üzerindeki etkisini retrospektif olarak gösterilmesi amaçladık.

Çalışmamızın bulgularına göre meme kanseri nedeniyle kliniğimizde ameliyat edilen hastaların %23,4'ü (n=359) HER2 low grade grubundadır. Literatür de incelediğimiz birçok çalışma da benzer oranlar da HER2 low grubunun olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızla benzer sonuçları olan çalışmalar mevcuttur (134-136). Ayrıca meme kanseri hastalarının %40-50'sinin HER2 low grade meme kanseri oranını gösteren çalışmalar da mevcuttur (137,138). Hatta Japonya'da Horisawa ve arkadaşları (2022) 4918 hasta ile yaptıkları çalışmada bu oranı %64,4 (n=3169) (21), Çin'de Yang ve arkadaşları (2023) 684 hasta ile yaptıkları çalışmada ise %74,9 (n=512) olarak saptamıştır (138). HER2 low grade insidansındaki farklılıkların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte histolojik testlerdeki kalite farklılıkları ve/veya ASCO/CAP kılavuzlarının sürekli güncellenmesi nedeniyle HER2 puanlama ölçeğindeki farklılıklardan kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Meme kanserinde yaş arttıkça tanı sıklığı artmaktadır. Meme kanserli hastaların %80'i 50 yaş üstündeki kadınlardan oluşmaktadır (39). Tanı anındaki yaş ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle birlikte Amerika'da 60-62 yaş arasındadır (32). Bizim çalışmamızda da tüm gruplar birlikte yaş ortalaması 61,3 olup literatürle uyumluluk göstermektedir. HER2 negatif, HER2 low grade ve HER2 pozitif meme kanserli hastalar arasında birlikte değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmazken (p=0,78), HER2 low grade grubu ile HER2 pozitif grubu kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,03). Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi HER2 low grade ve HER2 negatif grup arasındaki ilişki anlamlı saptamayan başka çalışmalar da mevcuttur (140-142). Buna karşın, Jacot ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında HER2 low grade meme kanserli hastaların HER2 negatif meme kanserli hastalardan daha yaşlı olduklarını göstermişlerdir (p=0,047) (143). Bu durum hasta yaş ortalamamızın fazla olması ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda 407 hasta premenopozal dönemde 1151 hasta postmenopozaldi. Literatürde de meme kanseri görülme sıklığı postmenopozal kadınlarda daha yüksektir (144). Lu ve arkadaşlarının (2023) 973 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada ise bizimle benzer şekilde postmenopozal dönemindeki hastaların sayısı premenopozal dönemdeki hastalardan fazla idi (sırasıyla; 583, 390) (145). Çalışmamızın diğer bulgularına göre HER2 low grade ile HER2 negatif meme kanserli hastalar ve HER2 pozitif ile HER2 low grade meme kanserli kadınlar arasında menopoz durumu açısından istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,25; p=0,14). Literatürde bizim çalışmamız gibi fark göstermeyen çalışmalar (140-142) olmakla beraber Kore'de 2542 hasta ile Park ve arkadaşlarının (2024) yaptıkları retrospektif

çalışmada HER2 negatif hastalarda HER2 low grade gruba göre daha fazla postmenopozal durum bildirmişlerdir ($p<0,0001$) (146).

Çalışmamızdaki hasta grupları arasında BKİ, ek hastalık, aile öyküsü açısından anlamlı fark saptamadık (sırasıyla $p=0,45$; $0,48$; $0,46$).

Bizim çalışmamızda tüm hastaların %59,3'ü <2 cm tümör boyutuna sahip hastalardan oluşmaktaydı ve literatürle örtüşmektedir. Polonya 804 hastanın izlendiği çalışmada <2 cm'den küçük tümöre sahip hastaların toplam hastaların %51,9'unu oluşturduğu saptanmıştır (139). Çalışmamızın bulgularına göre HER2 pozitif, HER2 low grade grupları ve HER2 negatif gruplar arasında yapılan ikili ve üçlü analizlerde anlamlı fark saptanmamıştır ($P=0,155$). Lu ve arkadaşlarının (2023) çalışmada üçlü analizlerde p değeri anlamlı iken, ikili karşılaştırmada anlamsız saptanmıştır (145) .

HER2 negatif ve HER2 low grade grupları arasında patolojik tümör çapı açısından bir fark saptamadık ($p=0,23$). Literatürde çalışmamıza benzer, patolojik tümör çapı açısından fark saptanmayan başka çalışmalar (141, 147) olmakla beraber Kore çalışmasında HER2 low grade grubunda daha fazla T1 evresi ve daha az T4 tümör evresi eğilimi tespit edilmiştir (148). Çalışmamızın bulgularına göre HER2 low grade ve HER2 pozitif meme kanserli hastalar arasında ise patolojik tümör boyutu açısından istatistiksel anlamda fark vardı ($p=0,01$). HER2 pozitif grupta T3 tümör evreleri daha yüksek oranda saptanmasına kıyasla, HER2 low grade grupta ise T1 ve T2 tümör evreleri daha yüksek oranda saptanmıştır. Tümör boyutu ve patolojik evre açısından HER2 low grade hastalar HER2 pozitif hastalara göre tümör boyutu olarak daha küçük, patolojik evre olarak incelendiğinde daha erken evre bulunmuştur. Bu durum HER2 low grade hasta grubunun prognozunun, HER2 pozitif hasta grubuna kıyasla daha iyi olabileceğini göstermektedir. Patolojik tam yanıtın HER2 pozitif hastalarda daha yüksek olarak tespit edildi bu durumu hem yüksek histolojik derece ki tümörlerin kemoterapiye daha iyi yanıt vermesini hem de transtuzumab vb. ek tedavilerinin katkısına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Lenf nodu tutulumu meme kanseri için bir prognostik faktörlerden biridir ve tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (149). Lenf nodu tutulumu olmayan hastalar, çalışmamızın bulgularına göre literatürle benzer şekilde %60 oranındadır. Literatürde lenf nodu tutulumu HER2 pozitif hastaların yaklaşık yarısında görülmekte olup, bizim çalışmamızda da HER2 pozitif grupta %36,5 oranında lenf tutulumu saptanmıştır. Lenf nodu tutulumu açısından gruplar arası fark saptamadık ($p=0,36$). Xu ve arkadaşları da benzer şekilde HER2 low grade ve HER2 negatif hastalar arasında lenf nodu tutulumu açısından fark saptamamışlardır ($p=0,65$) (150). Artan tarama programları sayesinde hastalar artık daha erken evrelerde tanı aldığından,

tanı anında lenf nodu tutulumunu daha az gözlemlemekteyiz. Bu nedenle gruplar arasında fark saptanmadığını düşünmekteyiz.

Tümör derecesi tek başına prognostik faktör olma özelliği taşımasa bile tümör derecesinin artması, ER negatifliği, tümör boyutunun büyüklüğü, HER2 pozitifliği kötü prognoz ile ilişkilidir (94). Çalışmamızda hastaların tümör derecelerine bakıldığında Grade I'den Grade III'e doğru gittikçe HER2 pozitif meme kanserli hastaların sıklığı artmaktayken (sırasıyla %1,6; %46,9; %51,36) HER2 low grade grubunda Grade II oranının fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla %8,7; %60,5; %30,8). HER2 negatif meme kanserli hastaların tümör derecelerine bakıldığında ise Grade I'den Grade III'e doğru gittikçe oranın low grade benzer şekilde olduğu ancak Grade I oranının daha fazla olduğu saptanmıştır (%23; %54; %22). Çalışmamızda HER2 negatif, HER2 low grade ve HER2 pozitif meme kanserli hastalar arasında tümör derecesi açısından anlamlı fark saptadık ($p<0,001$). Bulunan fark, HER2 low grade ve HER2 negatif arasında ve HER2 low grade ve HER2 pozitif arasında da saptandı ($p<0,001$). Benzer şekilde Xu ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada HER2 low grade ve HER2 pozitif gruplarda yapılan ikili analiz anlamlı saptanmıştır (151). Yüksek tümör derecesinin, patolojik tam yanıtla doğrusal ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda HER2 pozitif grupta patolojik tam yanıt ve yüksek tümör derecesini daha yüksek oranlarda saptadık. HER2 pozitif grupta tümör derecesinin daha fazla olması ve bu hastalara kemoterapi ajanlarının kullanılıyor olmasının patolojik tam yanıtı arttırdığını ve yüksek tümör derecesinin HER2 low grade grupta da sistemik tedaviden fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

HER2 low grade meme kanseri ile ilgili ilk araştırma sonuçları biyolojik ve özellikle kemoterapi yanıtı oluşturma açısından HER2 negatif meme kanserinden farklı olduğunu ve farklı bir prognostik yol izlediğini göstermiştir (11). Yapılan ileri çalışmalar sonucu bu farklılığın HER2 gen amplifikasyonundan kaynaklanan bir farkın yanı sıra hormon reseptör durumunun pozitif veya negatif olmasından kaynaklı biyolojik ve prognostik farklılıklar olduğu düşünülmüştür (9, 137).

Bizim çalışmamızda hormon reseptör durumuna göre HER2 negatif ve HER2 low grade meme kanserli hastalar arasında fark saptanmamıştır ($p= 0,06$). Literatüre bakıldığında farklı olarak, Yang ve arkadaşları (2023), HER2 low grade grupta HER2 negatif gruba kıyasla daha yüksek oranda hormon reseptör pozitif durumu saptamıştır (sırasıyla; %89,6; %75,6; $p<0,001$) (139). Check ve arkadaşları (2024), HER2 low grade hastaların hormon reseptör pozitif durumunu HER2 negatif gruba kıyasla daha yüksek tespit etmişler (sırasıyla %88; %78; $p=<0,0001$) (152). Shao ve arkadaşları (2024) HER2 low grade grubundaki hastaların hormon

reseptör pozitif olma durumlarını HER2 negatif meme kanserli hastalara göre daha yüksek saptamışlardır (sırasıyla; %75,8, %65,8, $p=0,040$) (147).

HER2 low grade ve HER2 pozitif meme kanserli hastalar arasında hormon reseptör pozitif olma durumları HER2 low grade meme kanserlilerde daha fazla olup istatistiksel anlamda fark vardır ($p < 0,001$). Literatürde HER2 low grade meme kanseri, hormon reseptör pozitif tümörlerde daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızın bulguları da literatürü destekleyecek şekilde HER2 low grade grubunda hormon reseptör pozitif hastalar, negatif hastalardan daha fazla olarak saptanmıştır (sırasıyla %85,8; %14,2) (137, 153). Hormon reseptör pozitifliği açısından bakıldığında HER2 low grade grubu HER2 negatif grupla benzerlik göstermektedir. HER2 low grade grubunun hormon replasman tedavisi alabilirlik oranları arttığından HER2 pozitif gruba kıyasla prognozunun daha iyi olduğunu düşünmekteyiz.

Meme kanserinde tanılamada ve tedavi planında yardımcı bir gösterge niteliği taşıyan Ki67 proliferasyon değeri önemli bir prognostik faktördür ve ER, PR, HER2 durumlarına göre değerlendirilerek tümörün moleküler alt tipini belirlemede kullanılır. Çalışmamızda Ki67 düzeyi üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). %14'ün altında olan Ki67 düzeyi HER2 negatif gruptan HER2 low grade ve HER2 pozitif gruba doğru azalma eğilimi göstermekte olsa da (sırasıyla %31, %20,7, %4,6), %14'ün üzerinde HER2 negatif, HER2 low grade ve HER2 pozitif grupta Ki67 düzeyi artma eğilimi göstermektedir. (sırasıyla %68, %79,3, %95,4). Dolayısıyla HER2 low grade grubu HER2 pozitif grupla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Kang ve arkadaşları (2022) çalışmasında HER2 low grade meme kanserli hastaların Ki67 düzeyleri, HER2 negatif gruba göre daha düşük saptanmıştır ($p < 0,001$) (151). Literatürde Ki67 düzeyinde gruplar arası fark göstermeyen çalışmalar da mevcuttur (140, 147). Ki67 düzeyinin artmasını, HER2 negatif gruba kıyasla HER2 pozitif ve HER2 low grade grubunda doğru orantılı saptadık. Bu oranların HER2 low grade grubunun HER2 pozitif grupla benzerlik gösterdiğini düşünmekteyiz.

Lenfovasküler invazyon meme kanserinde progresyon belirteci olup tümörün lenfatik veya vasküler sistem içindeki tümör varlığı olarak bilinmektedir. Nöral invazyon ise nöral fasiküllerin tümör hücreleri tarafından infiltre olması durumudur ve lokal yayılım için önemli bir yoldur. Bizim çalışmamızda lenfovasküler ve nöral invazyon durumları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptamadık (sırasıyla $p=0,43$; $p=0,10$). Rosso ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında da HER2 negatif ve HER2 low grade grupları arasında lenfovasküler ve nöral invazyon durumları açısından fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,86$; 0,73) (20).

Meme kanseri tedavisi sistemik ve lokal tedaviler olarak ayrılmaktadır. Endokrin (hormon) tedavisi, kemoterapi ve radyoterapi, cerrahi dışındaki diğer tedavi seçeneklerini

oluşturmaktadır. Çalışmamızın bulgularına göre neoadjuvan kemoterapi, hormon tedavi, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi alma durumlarına göre HER2 negatif ve HER2 low grade grupları arasında istatistiksel anlamda fark yoktu (sırasıyla $p=0,13$; $0,37$; $0,05$; $0,15$). HER2 low grade ve HER2 pozitif meme kanserli hastalar arasında ise radyoterapi alma durumu açısından fark yoktu ($p= 0,27$). Bunun nedeni radyoterapinin MKC sonrası rutin verilmesi ve bizim çalışmamızdaki tüm gruplarda mastektomiye göre daha fazla uygulanmış olması olabilir. HER2 low grade ve HER2 pozitif meme kanserli hastalar arasında neoadjuvan kemoterapi, hormon tedavisi ve adjuvan kemoterapi alma durumları açısından istatistiksel anlamda fark saptanmıştır ($p<0,001$). Rosso ve arkadaşları (2022) HER2 negatif ve HER2 low grade grupları arasında hormon tedavisinde fark gösterirken ($p=0,0004$), bizim çalışmamızda olduğu gibi kemoterapi alma durumu açısından fark saptanmamışlardır (sırasıyla $p=0,22$; $0,21$) (20). Neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin HER2 pozitif grupta HER2 low grade gruba kıyasla daha fazla olmasının nedeninin HER2'ye karşı monoklonal antikor (Trastuzumab) ile tedavi edilebiliyor olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Hormon tedavisindeki farkın ise HER2 pozitif hastalarda hormon reseptör negatif durumunun yüksek olması ve hormon tedavisinden faydalanamıyor oluşundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Neoadjuvan tedavi sonrasında, patolojide kanser hücrelerinin bulunmaması durumu yani patolojik tam yanıt (pCR) değişkeni açısından bizim çalışmamızda HER2 low grade ve HER2 negatif meme kanseri arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla %78,4; %85,2; $p=0,13$). Literatüre bakıldığında bizim çalışmamızı destekleyen çalışmalar mevcuttur. Portekiz'de yapılan çalışmaya göre HER2 low grade ve HER2 negatif meme kanserli grup arasında pCR bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla %14,6; %29,0; $p= 0,15$) (154). Fransa'da yapılan çalışmada, HER2 low grade ve HER2 negatif grup arasında pCR açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; %35,7; %41,8; $p=0,284$) (155). Shao ve arkadaşları (2024), HER2 low grade ve HER2 negatif grup arasında patolojik tam yanıt oranında istatistiksel olarak fark gösteremedi (sırasıyla %33,8, %39,3, $p=0,290$) (147).

Literatürde iki grup arasında pCR farkı gösteren çalışmalar da mevcuttur. Brezilya'da gerçekleştirilen retrospektif kohort çalışmasında ise HER2 low grade grupta HER2 negatif gruba kıyasla daha iyi pCR oranları bildirdi (sırasıyla; %31; %20; $p=0,03$) (156). Kang ve arkadaşları (2022), patolojik tam yanıtı, HER2 negatif hastalarında HER2 low grade gruba kıyasla daha fazla tespit etmiş (sırasıyla %14,7, %9,8; $p=0,003$) (151). Qiao ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında, patolojik tam yanıt oranı HER2 low grade grubunda HER2 negatif gruba göre anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla %20, %37,1; $p=0,03$) (142).

Tümör derecesinin yüksek olması, tümör hücrelerinin çoğalma hızını da artırdığından prognozları daha kötü olarak bilinse de aslında kemoterapi rejimlerine daha iyi yanıt oluşturmaktadır (157). Tümör derecesinin patolojik tam yanıt oluşturmada prediktif rol oynadığı ve daha fazla patolojik tam yanıt sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (158, 159). Bizim çalışmamızda da tümör derecesine bakıldığında üç grup arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$) ve HER2 pozitif meme kanserli hastalar daha fazla yüksek tümör derecelerine sahipti. Benzer şekilde üç grup arasındaki patolojik tam yanıtta istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$) ve yine HER2 pozitif grupta daha fazlaydı. Tümör derecesinin HER2 pozitif de yüksek olması ve neoadjuvan kemoterapide kullanılan Trastuzumab tedavileri patolojik tam yanıt oranlarının artırdığını düşünmekteyiz. HER2 low grade grupta ise tümör derecesinin yüksek olması ancak Trastuzumab vb. ilave tedavilerin uygulanmaması nedeniyle HER2 negatif grupla anlamlı fark oluşturmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bulgularına göre, HER2 negatif meme kanserli hastaların HER2 low grade grubundaki hastalara göre mastektomiye kıyasla daha fazla meme koruyucu cerrahi geçirdiklerini tespit etsek de istatistiksel anlamda bir farklılık saptamadık (sırasıyla %73,6, $n=662$; %69,1, $n=244$; $p=0,11$). HER2 low grade grubundaki hastalar, HER2 pozitif gruba kıyasla daha fazla meme koruyucu cerrahi geçirmişlerdi ve istatistiksel anlamda fark saptandı (sırasıyla %69,1, $n=244$; %57,1, $n=145$; $p<0,002$) Baez-Navarro ve arkadaşları (2023) da HER2 low grade grubundaki hastaların HER2 negatif gruptaki hastalara kıyasla daha az meme koruyucu cerrahi geçirdiklerini istatistiksel olarak fark göstererek saptamışlardır ($p<0,001$) (160). Bu farkın patolojik evre ve tümör derecesi ile uyumlu sonuç göstermekte olup HER2 low grade tümörlerde patolojik T1-T2 ve tümör derecesi 1 ve 2 oranlarının yüksek olmasıyla benzer bulgu ortaya koyduğunu düşünmekteyiz. Literatürdeki bazı çalışmalar cerrahi türünü iki grup arasında anlamlı farklılık olarak tespit etmemişlerdir (141, 142, 147).

Aksiller lenf nodu durumu, meme kanseri için en önemli prognostik faktörlerden biridir olmakla beraber pozitif aksiller lenf nodu sayısı nüks ile ilişkilidir. Çalışmamızda aksiller lenf nodu tutulumu nedeni ile aksiller diseksiyon yapılan hastalar tüm hastaların %32,9'unu oluşturmaktaydı. Amerikan Cerrahlar Koleji Onkoloji Grubu (American College of Surgeons Oncology Group – ACOSOG) Z0011 çalışması ile sentinel pozitif hastaların bir kısmında aksiller diseksiyon artık yapılmamaya başlanmıştır. Çalışmamızdaki hasta verileri 12 yıl öncesinden başladığı için aksiller diseksiyon oranları yüksek olsa da sayımız son yıllarda azalmaktadır. Aksiller diseksiyon durumuna göre HER2 low grade ve Her2 negatif grup karşılaştırıldığında anlamlı saptanmazken ($p=29$), HER2 pozitif ve HER2 low grade ve gruplar üçlü karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,02$; $p=0,05$). Park ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada HER2 low grade ve HER2 negatif grup arasında bizim çalışmamızda benzer olarak aksiller diseksiyon oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=245$) (146).

Bizim çalışmamızda HER2 negatif, HER2 low grade ve HER2 pozitif arasında nüks ve metastaz açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,41$; $p=0,85$). Ancak HER2 low grubunda 33 hastada (%9,2), HER2 pozitif grubunda 22 hastada (%8,2) metastaz saptandı. HER2 low grade hastalarda HER2 pozitif hastalara göre istatistiksel olarak fark saptanmamasına rağmen HER2 low grade grubunda sayısal fazlalık bulunmaktadır. Buna karşı HER2 low grade grubunda HER2 negatif gruba kıyasla daha az metastaz durumu gösterirken HER2 pozitive kıyasla daha yüksek metastaz oranları saptanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Abbasvandi ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında nüks ve metastaz yapmama eğilimine bakıldığında HER2 pozitif grup, HER2 low grade ve HER2 negatif gruba kıyasla oldukça düşüktü ($p<0,01$) (161). HER2 low grade grupta hem HER2 negatif gruba kıyasla hem de HER2 pozitive kıyasla daha yüksek metastaz oranları saptanmıştır. Her2 low grade grubunun her2 pozitif gruba göre daha yüksek oranda metastaz olmasının her2 pozitif grupta verilen neoadjuvan ve adjuvan tedaviye bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın ortalama takip süresi 79,14 ay idi. HER2 negatif ve HER2 low grade hastalar arasında genel ve hastalıksız sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamda fark saptamadık (sırasıyla $p=0,08$; 0,99). Literatürde HER2 low grade ve HER2 negatif meme kanseri arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında fark bulunmadığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (154, 162, 163). Domergue ve arkadaşlarının (2022), Fransa’da yaptıkları çalışmasının, HER2 low grade grubunda daha düşük sonuçlar saptandı fakat istatistiksel olarak iki grup arasında fark yoktu (155). Shao ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında iki grup arasındaki üç yıllık genel sağkalım sonuçları HER2 low grade %92,9 ve HER2 negatif %87,9’du ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,258$) (147) Check ve arkadaşlarının (2024) çalışma sonuçları da aynı şekilde tüm nedenlere bağlı ölüm tehlikesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (HR: 0,97, %95 GA 0,76-1,24) (152). Buna karşın literatürde HER2 negatif ve HER2 low grade grupları arasında genel (142, 164) ve hastalıksız sağkalım süreleri (11,151) açısından fark gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Bizim çalışmamızın bir diğer bulgusuna göre HER2 low grade ve HER2 pozitif hastalar arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamda fark saptamamış (sırasıyla $p=0,08$; 0,50) olmamıza rağmen Abbasvandi ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında HER2 low grade grubu hastalarda HER2 negatif ve HER2 pozitif gruba

kıyasla genel sağkalım oranları (sırasıyla 160, 156, 149 ay; $p=0,02$) ve hastalıksız sağkalım oranları (sırasıyla 146, 144, 131 ay; $p=0,01$) daha iyi saptamıştır (161).

HER2 negatif ve HER2 low grade grubundaki hastaların genel ve hastalıksız sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamda fark saptamadık (sırasıyla $p=0,11$; $0,76$). Hormon reseptör durumuna göre HER2 low grade ve HER2 pozitif grubundaki hastaların genel ve hastalıksız sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamda fark saptamadık (sırasıyla $p=0,11$; $0,47$). Won ve arkadaşları (2022) yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi HER2 low grade ve HER2 negatif grup arasında hem hormon pozitif meme kanserinde hem hormon negatif meme kanserinde sağkalım sonuçları etkisine ilişkin genel sağkalımda fark göstermemiştir (sırasıyla $p=0,086$ ve $p=0,170$) (148).

Literatürde hormon durumuna göre gruplar arası genel ve hastalıksız sağkalım süreleri açısından istatistiksel fark saptayan çalışmalar da mevcuttur. Agostinetti ve arkadaşlarının (2021), Belçika’da yaptıkları çalışmada, hormon pozitif HER2 low grade meme kanserli hastaların, hormon negatif HER2 low grade hastalara göre daha uzun hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları göstermişti (sırasıyla $p=0,01$; $p=0,0066$) (133). Jin ve arkadaşları (2023) çalışmasında hormon pozitif HER2 low grade hastaların hastalıksız sağkalımı, hormon negatif HER2 low grade veya HER2 negatif meme kanserli hastalara göre anlamlı derecede daha uzundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,005$) (162).

Bizim çalışmamızda HER2 low grade meme kanserli hastaların genel sağkalımını etkileyen komorbidite varlığı, postmenopozal olmak, adjuvan kemoterapi almış olmak, meme koruyucu cerrahidense mastektomi olmak, neoadjuvan kemoterapi almış olmak, aksiller diseksiyon yapılmış olması, nöral ve vasküler invazyon varlığı, nüks ve/veya metastaz olması ve sentinel lenf nodu durumunun pozitif olması gibi birden çok kötü faktör ortaya koyulmuştur. Komorbidite durumu, metastaz durumu, vasküler invazyon, nöral invazyon ve sentinel lenf nodu durumu çok değişkenli analizde anlamlılığını korudu (sırasıyla $p=0,018$; $<0,001$; $0,007$; $0,0015$; $<0,001$).

Çalışmamızda HER2 low grade meme kanserli hastaların hastalıksız sağkalımını etkileyen komorbidite varlığı, hormon tedavisi almamış olması, meme koruyucu cerrahidense mastektomi olmak, aksiller diseksiyon yapılmış olması, sentinel lenf nodu pozitifliği durumu gibi birden çok kötü faktör ortaya koyulmuştur. Hormon tedavisi durumu, operasyon çeşidi, sentinel lenf nodu durumu çok değişkenli analizde anlamlılığını korudu (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Nöral invazyon tek değişkenli analizde prognostik anlamlı faktör olmamasına ($p=0,401$) rağmen, çok değişkenli analizde anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur($p=0,040$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm bilgiler ele alındığında, bu yeni alt grubun klinikopatolojik özellikler, prognoz ve sağkalım sonuçları değerlendirildiğinde HER2 negatif ve HER2 pozitif grupla da benzerlikleri olsa da tüm parametreler ele alındığında HER2 low grade olarak yeni bir alt grup olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Geçmiş yıllarda HER2'nin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu meme kanserinde düşük sağkalım TNMK da olduğu gibi kötü prognozla ilişkisi olduğu düşünülüyordu. Ancak yeni tedavi araştırmaları sonucunda ortaya çıkarılan HER2'ye karşı monoklonal antikor (Trastuzumab) ile belirgin şekilde iyileşmiş sağkalım sonuçlarını gösterdi. Günümüze kadar çeşitlenerek gelen HER2 hedefli ilaçlarla birleştirildiğinde tümörün HER2 bağımlılığı giderek azaldı ve prognozu iyileşti. Bu bilgiler ışığında negatif gruba dahil edilen fakat HER2 pozitif ile daha çok benzerlik gösteren HER2 low grade meme kanserini; özgül bir moleküler alt tip olarak belirlemenin ve bu gruba yönelik daha özgün tedavi stratejileri oluşturmanın meme kanseri hastaları için yeni bir umut ışığı olacağını düşünmekteyiz.

Gelişen ve değişen tıp bilimi meme kanseri tedavisinde de etkili olmuş, geçmişten günümüze meme kanserli hastalar için yeni seçenekler oluşturmaya devam etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Cancer Definition [İnternet]. 2018. [Erişim Tarihi: 23.01.2023]. Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. International Agency For Research On Cancer (IARC). Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2024 [Erişim Tarihi: 05.09.2024]. Erişim adresi: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>
3. Prat A., Pineda E., Adamo B., ve ark. Clinical Implications of the Intrinsic Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Breast*. 2015; 24(2):26-35.
4. Eliyatkin N., Yalçın E., Zengel B., ve ark. Meme Karsinomunda Moleküler Sınıflama: Gelenekselden Yeni Döneme Yolculuk. *The Journal of Breast Health*. 2015; 11:59-66.
5. Kohler B. A., Sherman R. L., Howlader N., ve ark. 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), djv048.
6. Kondov B., Milenkovic Z., Kondov G., ve ark. Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected by Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018; 6;6(6), 961–967.
7. Yersal O., Barutca S. Biological Subtypes of Breast Cancer: Prognostic and Therapeutic Implications. *World Journal of Clinical Oncology*. 2014;5(3):412-424.
8. Eiger D., Agostinetti E., Saúde-Conde R., ve ark. The Exciting New Field of HER2-Low Breast Cancer Treatment, *Cancers*. 2021; 13(5), 1015.
9. Tarantino P., Hamilton E., Tolaney S.M., ve ark. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38:1951–62. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>.
10. Schalper KA, Kumar S, Hui P, ve ark. A Retrospective Population-Based Comparison of HER2 Immunohistochemistry and Fluorescence in Situ Hybridization in Breast Carcinomas: Impact Of 2007 American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ College of American Pathologists (CAP) Criteria. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2014; 138:213–9.
11. Denkert C., Seither F., Schneeweiss A., ve ark. Clinical and Molecular Characteristics of HER2-Low-Positive Breast Cancer: Pooled Analysis of Individual Patient Data from Four Prospective, Neoadjuvant Clinical Trials. *The Lancet Oncology*. 2021. 22(8), 1151-1161.

12. Nicolini A., Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and Predictive Biomarkers in Breast Cancer: Past, Present and Future. *Semin Cancer Biology*. 2018; 52:56-73.
13. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., ve ark. Pathological Complete Response And Long-Term Clinical Benefit In Breast Cancer: The Ctnenbc Pooled Analysis. *Lancet*. 2014;384:164-72.
14. Esserman L.J, Berry D.A, DeMichele A., Carey L., ve ark. Pathologic Complete Response Predicts Recurrence-Free Survival More Effectively By Cancer Subset: Results From The I-SPY 1 TRIAL-CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:3242-9.
15. Almstedt K., Heimes A. S., Kappenberg F., ve ark. Long-term Prognostic Significance of HER2-low and HER2-zero in Node-Negative Breast Cancer. *European Journal of Cancer*. 2022. 173, 10-19.
16. Peiffer D. S., Zhao F., Chen N., ve ark. Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of ERBB2-low Breast Cancer among Patients in The National Cancer Database. *JAMA Oncology*. 2023. 9(4), 500-510.
17. Yang C., Zhang X., Chen Y., ve ark. Survival Differences between HER2-0 and HER2-low-expressing Breast Cancer-A Meta-Analysis Of Early Breast Cancer Patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2023. 103962.
18. Tan R. S. Y. C., Ong W. S., Lee K. H., ve ark. HER2 Expression, Copy Number Variation and Survival Outcomes in HER2-Low Non-Metastatic Breast Cancer: An International Multicentre Cohort Study and TCGA-METABRIC Analysis. *BioMed Central Medicine*. 2022; 20(1), 105.
19. Molinelli, C., Jacobs, F., Agostinetto, ve Ark. Prognostic Value of HER2-Low Status in Breast Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41(16), 1104-1104.
20. Rosso C., Voutsadakis I.A. Characteristics, Clinical Differences and Outcomes of Breast Cancer Patients with Negative or Low HER2 Expression. *Clinical Breast Cancer*. 2022. 22 (4), 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.02.008>.
21. Horisawa N., Adachi Y., Takatsuka D. Ve ark. The Frequency of Low HER2 Expression in Breast Cancer and A Comparison of Prognosis between Patients with HER2-Low and HER2-Negative Breast Cancer By HR Status. *Breast Cancer*. 29, 234–241 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01303-3>

22. Douganiotis, G., Kontovinis, L., Markopoulou, E., ve ark. Prognostic Significance of Low HER2 Expression in Patients with Early Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Cancer Diagnosis & Prognosis*. 2022.2 (3), 316–323. <https://doi.org/10.21873/cdp.10111>.
23. Chen M., Chen W., Liu D. ve ark. Prognostic Values of Clinical and Molecular Features in HER2 Low-Breast Cancer with Hormonal Receptor Overexpression: Features of HER2-Low Breast Cancer. *Breast Cancer*. 2022. 29 (5), 844–853. <https://doi.org/10.1007/s12282-022-01364-y>.
24. Sayek İ., Temel Cerrahi El Kitabı: Meme. Ankara: Güneş Kitapevleri; 2009.
25. Borenstein A., Friedman O., Multi-Level Mammoplasty: A Textbook for Plastic Surgeons. İsrail: World Scientific Publishing Company; 1st Edition; 2020. Bölüm 1: 1-8.
26. Brunicardi F., Andersen D., Billiar T., Dunn D., Hunter J., Matthews J., ve ark., Schwartz Cerrahinin İlkeleri, Bölüm 10: Meme. 11. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevleri; 2021.
27. Erel S., Atahan, M. K., Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi. Akça, T., Karadeniz Çakmak, G., Emre, A. U., Editörler. Genel Cerrahi Kitabı, Bölüm 35. Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2020.
28. Bland K. I., Copeland III, E. M., Klimberg, V. S. Anatomy Of The Breast, Axilla, Chest Wall, And Related Metastatic Sites. *The Breast*. 2018; Beşinci Baskı: 20-36.
29. Fischer E.J., Master of Surgery. Özmen M., Editör. Ankara: Güneş Kitapevi; 2011. 482-490.
30. Kolektif. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. Uras C., Aydoğan F., Editörler. Meme Lenfatik Sisteminin Anatomisi ve Fizyolojisi. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2007; 7-14.
31. Kalaycı G., Genel Cerrahi: Cilt 1. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2002.
32. American Cancer Society (ACS). Cancer Facts And Figures. 2022. [Erişim Tarihi: 18.01.2024]. Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>
33. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanseri İstatistikleri. 2017. [Erişim Tarihi: 18.01.2024]. Erişim Adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
34. Shahbandi, A.; Nguyen, H.D.; Jackson, J.G., TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer*. 2020; 6: 98-110.

35. Angahar, L. T. An Overview of Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology and Cancer Risks Reduction. *MedCrave Online Journal of Biology and Medicine*. 2017; 1(4), 92-96.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer Risk Reduction. Version 1. 2023. (2023, 23 Mart). Erişim Adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf
37. American Cancer Society (ACS), Breast Cancer Risk And Prevention, 2023b.
38. American Cancer Society (ACS), Breast Cancer Risk And Prevention [İnternet]. 2021. [Erişim Tarihi: 14.062024]. Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8578.00.pdf>
39. Yazar, Özbaş, S., Yazar, Boylu, ř., Yazar, Soyder, A., Meme Kanseriinde Risk Faktörleri, Akça, T., Karadeniz Çakmak, G., Emre, A. U., Editörler., Genel Cerrahi Kitabı, Bölüm 20. Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2020.
40. Ritte, R., Lukanova, A., Tjønneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Mesrine, S. Ve ark. Height, Age At Menarche And Risk Of Hormone Receptor-Positive And-Negative Breast Cancer: A Cohort Study. *International Journal Of Cancer*. 2013; 132(11), 2619-2629.
41. Bothou A. ve ark., Breastfeeding and Breast Cancer Risk: Our Experience and Mini-review of the Literature. *Materia Socio-Medica*. 2022; 34(1); 28.
42. Ji L. W., Jing C. X., Zhuang S. L., ve ark., Effect of Age at First Use of Oral Contraceptives on Breast Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis. *Medicine*. 2019; 98(36).
43. Dyrstad S. W., Yan Y., Fowler A. M., ve ark. Breast Cancer Risk Associated with Benign Breast Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Cancer Research And Treatment*, 2015; 149, 569-575.
44. Folkerd E., Dowsett M., Sex Hormones and Breast Cancer Risk and Prognosis. *The Breast*. 2013; 22. Baskı; 38-43.
45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Menarche, Menopause, And Breast Cancer Risk: İndividual Participant Meta-Analysis, İncuding 118 964 Women With Breast Cancer From 117 Epidemiological Studies. *The Lancet Oncology*. 2012; 13(11): 1141-1151.
46. Rainey L., Eriksson M., Trinh T., ve ark., The Impact of Alcohol Consumption and Physical Activity on Breast Cancer: the Role of Breast Cancer Risk. *International Journal of Cancer*. 2020; 147(4), 931-939.

47. Li C., Fan Z., Lin X., ve ark., Parity and Risk of Developing Breast Cancer according to Tumor Subtype: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology*. 2021; 75: 102050.
48. Bonfiglio R. ve Di Pietro M. L., The Impact of Oral Contraceptive Use on Breast Cancer Risk: State Of The Art And Future Perspectives in The Era Of 4P Medicine. In *Seminars in Cancer Biology*. 2021; 72: 11-18.
49. Dianatinasab M., Rezaian M., Haghighat Nezaad E., ve ark. Dietary Patterns and Risk of Invasive Ductal and Lobular Breast Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Breast Cancer*. 2020; 20(4), e516-e528.
50. Johnsson A., Broberg P., Krüger U., ve ark. Physical Activity and Survival Following Breast Cancer. *European Journal of Cancer Care*. 2019; 28(4): e13037.
51. Lee K., Kruper L., Dieli-Conwright C. M., ve ark. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Current Oncology Reports*. 2019; 21(5): 1-6.
52. Lahart, I. M., Metsios, G. S., Nevill, A. M., & Carmichael, A. R., Physical Activity, Risk Of Death And Recurrence in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Epidemiological Studies. *Acta Oncologica*. 2015; 54(5): 635-654.
53. Totur Dikmen B, Bayraktar N., Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Erken Tanı ve Tarama Programları. Uzun Ö., Editör. *Meme Kanseri ve Hemşirelik Bakımı*. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2019. 1-7.
54. Agurs-Collins T., Ross S.A., Dunn B.K. ve ark. The Many Faces of Obesity and Its Influence on Breast Cancer Risk. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9, 765.
55. Lope V., Martín M., Castelló A., ve ark. Overeating, Caloric Restriction and Breast Cancer Risk by Pathologic Subtype: The EpiGEICAM Study. *Scientific Reports*. 2019; 9(1), 3904.
56. de Roon M., May A. M., McTiernan A., ve ark. Effect of Exercise and/or Reduced Calorie Dietary Interventions on Breast Cancer-related Endogenous Sex Hormones in Healthy Postmenopausal Women. *Breast Cancer Research*. 2018; 20, 1-16.
57. Bernstein L., Henderson B. E., Hanisch R., ve ark. Physical Exercise And Reduced Risk of Breast Cancer in Young Women. *Maturitas*. 1995; 3(21), 260-261.
58. Guo W., Fensom GK, Reeves GK ve ark. Physical Activity and Breast Cancer Risk: Results From The UK Biobank Prospective Cohort. *British Journal of Cancer*. 2020; 122 (5), 726-732.

59. Cabioğlu N., Memenin Anatomisi ve Fizyolojisi. Özmen. V., Cantürk, Z., Çelik, V., Güler, N., Kapkaç, M., Koyuncu, A., Müslümanoğlu, M., Utkan, Z., Editörler. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu- Meme Hastalıkları Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2012.
60. Glasziou P, Houssami N. The Evidence Base For Breast Cancer Screening. Preventive Medicine. 2011; 53(3):100-2.
61. Freudenheim J. L. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. Alcohol Research: Current Reviews. 2020; 40(2).
62. Wang, P., Ren, F. M., Lin, Y., Su, F. X., Jia, W. H., Su, X. F., Night-Shift Work, Sleep Duration, Daytime Napping, And Breast Cancer Risk. Sleep Medicine. 2015; 16(4): 462-468.
63. Scala M., Bosetti C., Bagnardi V., ve ark. Dose-Response Relationships Between Cigarette Smoking and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Epidemiology. 2023; 33(12), 640-648.
64. Pramardika D. D., Kasaluhe M. D., Barokah S. Bra Usage Duration and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study. Jurnal Bidan Cerdas. 2023; 5(2), 51-57.
65. Szkiela M., Kusideł E., Makowiec-Dąbrowska T., ve ark. Night Shift Work-A Risk Factor for Breast Cancer. International Journal Of Environmental Research and Public Health. 2020; 17(2), 659.
66. Dandamudi A., Tommie, J., Nommsen-Rivers L., Couch, S. Dietary Patterns And Breast Cancer Risk: A Systematic Review. Anticancer Research. 2018; 38(6): 3209-3222.
67. Özbaş S., Boylu Ş., Soyder A., Meme Kanseri Risk Faktörleri. Akça, T., Karadeniz Çakmak, G., Emre, A. U., Editörler. Genel Cerrahi Kitabı, (Bölüm 20). Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2020.
68. Köksal, N. G. Meme Kanseri Tarama ve Erken Tanı. Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022; 1(2): 50-56.
69. Türk Tıbbi Onkoloji Derneği (TTOD). Meme Kanseri [İnternet]. 2019. [Erişim Tarihi: 15.06.2024]. Erişim Adresi: <https://www.kanser.org/saglik/toplum/kanser-turleri-altkategori/meme-kanseri-erken-tani>
70. Türk Radyoloji Derneği (TRD). Meme Kanseri Tarama Rehberi [İnternet]. 2021. Erişim Adresi: <https://www.turkrad.org.tr/assets/DernektenHaberler-Pdf/TRD-Meme-Tarama-Rehberi.pdf>
71. Arıbal, E., Tunçbilek, N., Çelik, L., Türk Radyoloji Derneği Meme Radyolojisi Çalışma Grubu Meme Kanseri Radyolojik Tarama Standartları. Meme Sağlığı Dergisi. 2012; 8(1).

72. American Cancer Society (2023c). Breast Cancer Early Detection and Diagnosis. (2023, 24 Mart) Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection.html>
73. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2022). Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer Screening and Diagnosis Version 1. 2022. (2023, 23 Mart). Erişim Adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
74. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi (Versiyon 1.0) Ankara, 2020.
75. Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R., Herzig A., Michaelson J.S., Shih Y.C., Walter L.C., ve ark., Breast Cancer Screening For Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From The American Cancer Society. Journal of the American Medical Association. 2015; 314 (15): 1599-1614.
76. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin Number 179: Breast Cancer Risk Assessment And Screening in Average-Risk Women: Committee on Practice Bulletins—Gynecology/Obstetrics and Gynecology; 2017; 130(1): 1-16.
77. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 182: Hereditary Breast And Ovarian Cancer Syndrome.: Committee on Practice Bulletins—Gynecology/Obstetrics and Gynecology; 2017; 130(3): 110-126.
78. Lauby-Secretan B., Loomis D., Straif K., Breast-Cancer Screening—Viewpoint Of The IARC Working Group. New England Journal of Medicine. 2015; 373(15):1478-1479.
79. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Breast Cancer Screening Guidelines for Women [İnternet]. 2022. [Erişim Tarihi: 15.06.2024]. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/screening.htm#:~:text=Breast%20Cancer%20Screening%20Recommendations&text=The%20USPSTF%20recommends%20that%20women,often%20to%20get%20a%20mammogram
80. American College Of Radiology (ACR). BIRADS Classification (Versiyon 5). 2013.
81. American Cancer Society (ACS). Breast Cancer Early Detection and Diagnosis [İnternet]. 2021. [Erişim Tarihi: 15.06.2024]. Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8579.00.pdf>
82. Rashmi Kumar N., Berardi R., Abraham J., ve ark. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 4.2022 Breast Cancer [İnternet]. 2022. doi: [10.6004/jnccn.2023.0031](https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0031)

83. Yucel E.K. Introducing the New Journal of the American College of Radiology Appropriateness Criteria Supplement. Journal of the American College of Radiology. 2017; 14(5): S1.
84. Türk Tıbbi Onkoloji Derneği (TTOD). Meme Kanseri [İnternet]. 2019. [Erişim Tarihi: 15.06.2024]. Erişim Adresi: <https://www.kanser.org/saglik/toplum/kanser-turleri-altkategori/meme-kanseri-erken-tani>
85. Edge S.B, Byrd D.R, Compton C.C, ve ark. Editör: Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual, 7. Baskı New York: Springer; 2009; 347-376.
86. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı, Meme Kanseri- AJCC Sekizinci Baskı Kanser Evreleme Kılavuzunda Büyük Değişiklikler: Klinisyenler İçin Bir Kanser Dergisi, 2020; 290-303. Yayın Numarası: 1170 ISBN: 978-975-590-771-0.
87. Hortobagyi G.N., Connolly J.L., D’Orsi C.J., ve ark. Breast Cancer Staging Systems. 8. Versiyon 4, American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. Chicago, Illinois; 2017; 589-636.
88. Vinay Kumar, Abul K. Abbas M, Jon C. Aster MP. Robbins Basic Pathology. 10. Baskı. 2018.
89. Van de Water W., Markopoulos C., Cornelis P., ve ark., Association Between Age at Diagnosis and Disease-Specific Mortality Among Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. JAMA, 2012; 307(6).
90. Silber J.H, Rosenbaum P.R, Clark A.S, ve ark. Characteristics Associated with Differences in Survival among Black and White Women with Breast Cancer. JAMA, 2013;310(4): 389–97.
91. Swain S.M., Jeong J.H., Geyer C.E., ve ark. Longer Therapy, Iatrogenic Amenorrhea, and Survival in Early Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2010; 3;362(22):2053–65.
92. Bozdoğan A., Özçınar B., Gürdal Ö.S., ve ark. Evre 1 Meme Kanseri Hastalarda Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. Meme Sağlığı Dergisi. 2010; 6:3,107-112.
93. Cariati M., Bennett-Britton T., Pinder S.,ve ark., Inflammatory Breast Cancer. Surgical Oncology. 2005;14 (3):133-43.
94. Rakha E. A., Tse G.M., Quinn C.M., An Update on the Pathological Classification of Breast Cancer. Histopathology, 2023; 82(1), 5-16.
95. Giuliano A. E., Edge S. B., Hortobagyi G. N. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology. 2018; 25, 1783-1785.

96. Houvenaeghel G., Cohen M., Classe J. M., ve ark. Lymphovascular Invasion has a Significant Prognostic Impact in Patients with Early Breast Cancer, Results from a Large, National, Multicenter, Retrospective Cohort Study. *European Society for Medical Oncology (ESMO) Open*. 2021; 6(6), 100316.
97. Singh D. ve Mandal A. The Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Survival of Non-Metastatic Breast Carcinoma Patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020; 184, 839-848.
98. Knoop A. S., Bentzen S. M., Nielsen M.M., ve ark., Value of Epidermal Growth Factor Receptor, HER2, p53, and Steroid Receptors in Predicting the Efficacy of Tamoxifen in High-Risk Postmenopausal Breast Cancer Patients. *Journal Clinic Oncology*. 2001;15;19(14):3376-84.
99. Li Z., Wei H., Li S., ve ark. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022; 305-314.
100. Hickey T. E., Selth L. A., Chia K. M., ve ark. The Androgen Receptor is A Tumor Suppressor in Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Nature Medicine*. 2021; 27(2), 310-320.
101. Soliman N. A., ve Yussif, S. M. Ki-67 as a Prognostic Marker According To Breast Cancer Molecular Subtype. *Cancer Biology & Medicine*. 2016; 13(4), 496.
102. Mohanty S. S., Sahoo C. R., Padhy R. N. Role of Hormone Receptors and HER2 as Prospective Molecular Markers For Breast Cancer: An Update. *Genes & Diseases*. 2022; 9(3), 648-658.
103. The Cancer Genome Atlas Network, Comprehensive Molecular Portraits Of Human Breast Tumours. *Nature*. 2012; 490: 61–70.
104. Kesson E. M., Allardice G. M., George W. D., ve ark. Effects of Multidisciplinary Team Working on Breast Cancer Survival: Retrospective, Comparative, Interventional Cohort Study of 13.722 Women. *British Medical Journal*. 2012; 344.
105. Taghian, A., Merajver, S. D. Overview of The Treatment of Newly Diagnosed, Invasive, Non-Metastatic Breast Cancer. *Uptodate*; 2021.
106. Halsted W. S. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital. *Annals of surgery*. 1984; 20, 497-555.
107. Meyer W. An Improved Method of the Radical Operation for Carcinoma of the Breast. *Medical Record (1866-1922)*. 1984; 46(24), 746.
108. Haagensen C.D. Treatment of Curable Carcinoma of the Breast. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1977; 2(9-10), 975-980.

109. Fisher B., Jeong J. H., Anderson S., ve ark. Twenty Five Year Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed By Irradiation. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(8): 567-575.
110. Patey D. H., ve Dyson, W. H. The Prognosis of Carcinoma of the Breast in Relation to the Type of Operation Performed. *British Journal of Cancer*. 1948; 2(1), 7.
111. Fisher B., Anderson, S., Conservative Surgery for the Management of Invasive and Noninvasive Carcinoma of the Breast: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Trials. *World Journal Of Surgery*. 1994; 18(1): 63-69.
112. Cotlar A. M., Dubose J.J., Rose, D.M. History of Surgery for Breast Cancer: Radical to the Sublime. *Current Surgery*. 2003; 60(3), 329-337.
113. Jones S. E. Implications of the NIH Consensus Development Conference on the Treatment of Early-Stage Breast Cancer. In *Baylor University Medical Center Proceedings*. 1991; 4(4); 29-32.
114. American Cancer Society (ACS). Treating Breast Cancer. 2022. [Erişim Tarihi: 21.08.2024]. Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8581.00.pdf>
115. Shien T., ve Iwata H. Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(3):225–9.
116. Burstein H.J., Prestrud A.A., Seidenfeld J., ve ark. American Society of Clinical Oncology.
117. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptorpositive Breast Cancer. *Journal Clinic Oncology*. 2010;28(23):3784-3796.
118. Draganescu M., ve Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia*. 2017; 112(4): 413-417.
119. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptorpositive Breast Cancer. *Journal Clinic Oncology*. 2010;28(23):3784-3796.
120. Von Minckwitz G., Procter M., De Azambuja E., ve ark. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(2), 122-131.
121. Waks A.G. ve Winer E.P. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321 (3), 288-300.

122. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., ve ark. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30(8), 1194-1220.
123. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. H., ve ark. Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Women with Locally Advanced, Inflammatory, or Early HER2-Positive Breast Cancer (Neosphere): A Randomised Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*. 2012; 13(1), 25-32.
124. Haddad T. C., Goetz M. P. Landscape of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2015; 22, 1408-1415.
125. Turner N. C., Ro J., André F., ve ark. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(3), 209-219.
126. Wolff A. C., Hammond M. E. H., Allison K. H., ve ark. HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *Journal of Oncology Practice*. 2018; 14(7), 437-441.
127. Korde L.A., Somerfield M.R., Carey L.A., ve ark. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal Clinic Oncology*. 2021; 39(13):1485–1505.
128. Banerji U., van Herpen C., Saura C., ve ark. Trastuzumab Duocarmazine in Locally Advanced and Metastatic Solid Tumours and HER2-Expressing Breast Cancer: A Phase 1 Dose-Escalation and Dose-Expansion Study. *Lancet Oncology*. 2019; 20(8):1124–1135
129. Fehrenbacher L., Cecchini R.S., Geyer C.E., ve ark. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy with or without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 By FISH and with IHC 1+ or 2. *Journal Clinic Oncology*. 2020; 38(5):444–453.
130. Rossi V., Sarotto I., Maggiorotto F., ve ark. Moderate Immunohistochemical Expression of HER-2 (2+) without HER-2 gene Amplification is a Negative Prognostic Factor in Early Breast Cancer. *Oncologist*. 2012; 17:1418–25.
131. Eggemann H., Ignatov T., Burger E., ve ark. Moderate HER2 Expression as a Prognostic Factor in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2015; 22:725–33.
132. Marchio C., Annaratone L., Marques A., ve ark. Evolving Concepts in HER2 Evaluation in Breast Cancer: Heterogeneity, HER2-Low Carcinomas and Beyond. *Seminars in Cancer Biology*. 2021; 72:123–35.

133. Agostinetto E., Rediti M., Fimereli D., ve ark. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers*. 2021; 13(11), 2824
134. Abou Khalil M., Habibian L., Martin C., ve ark. Landscape of HER2-Low Breast Cancer: Insights from A Six-Year Study on Prevalence and Clinicopathological Characteristics. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2024; 72, 152326.
135. Miglietta F., Griguolo G., Bottosso M., ve ark. Evolution of HER2-Low Expression From Primary to Recurrent Breast Cancer. *Nature Partner Journals Breast Cancer*. 2021; 7(1), 137.
136. Zhang H., Katerji H., Turner B. M., ve ark. HER2-Low Breast Cancers: Incidence, HER2 Staining Patterns, Clinicopathologic Features, Mammprint and Blueprint Genomic Profiles. *Modern Pathology*. 2022; 35(8), 1075-1082.
137. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, Pathological, and PAM50 Gene Expression Features of HER2-low Breast Cancer. *Nature Partner Journal Breast Cancer*. 2021; 7:1.
138. Giuliani S, Ciniselli CM, Leonardi E, Polla E, Decarli N, Luchini C, ve ark. In a Cohort of Breast Cancer Screened Patients the Proportion of HER2 Positive Cases is Lower than that Earlier Reported and Pathological Characteristics Differ Between HER2 3+ and HER2 2+/Her2 Amplified Cases. *Virchows Arch*. 2016; 469:45–50.
139. Yang X., Li Y., Lu X., ve ark. Clinicopathological Features and Prognosis of Patients with HER2-Low Breast Cancer. *BioMed Central Cancer*. 2023; 23(1), 914.
140. Alkan G., Oztas N.S., Degerli E., ve ark. 149P HER2-Low Status and Response To Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *European Society for Medical Oncology (ESMO)*. 2023; 8(1);4.
141. De Nonneville A., Houvenaeghel G., Cohen M., Pathological Complete Response Rate and Disease-Free Survival after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with HER2-Low and HER2-0 Breast Cancers. *European Journal Of Cancer*. 2022; 176, 181-188.
142. Qiao, W., Guo, W., Liu, Pathological Complete Response and Prognosis after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with HER2-Low Breast Cancer. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2023; 64, 152125.
143. Jacot W., Maran-Gonzalez A., Massol O., ve ark. Prognostic Value of HER2-Low Expression in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. *Cancers*. 2021; 13(23), 6059.

144. Javed S., Ali M., Sadia S., ve ark. Combined Effect of Menopause Age and Genotype on Occurrence of Breast Cancer Risk in Pakistani Population. *Maturitas*. 2011; 69(4):377–82.
145. Lu Y., Tong Y., Fei X., ark. Clinical Characteristics, Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Prognosis in HER2-Low Breast Cancer: A Comparison Study with HER2-Zero and HER2-Positive Disease. *Cancer Medicine*. 2023; 12(15), 16264-16278.
146. Park W. K., Nam S. J., Kim S. W., ve ark. The Prognostic Impact of HER2-Low and Menopausal Status in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*. 2024; 16(14), 2566.
147. Shao Y., Yu Y., Luo Z., Clinical, Pathological Complete Response, and Prognosis Characteristics of HER2-Low Breast Cancer in The Neoadjuvant Chemotherapy Setting: A Retrospective Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2022; 29(13), 8026-8034.
148. Won H. S., Ahn J., Kim Y., ve ark. Clinical Significance of HER2-Low Expression in Early Breast Cancer: A Nationwide Study from The Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Research*. 2022; 24(1), 22.
149. Si C., Jin Y., Wang H., ve ark. Association between Molecular Subtypes and Lymph Node Status in Invasive Breast Cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014;7(10):6800–6.
150. Xu H., Han Y., Wu Y., Clinicopathological Characteristics and Prognosis of HER2-Low Early-Stage Breast Cancer: A Single-Institution Experience. *Frontiers in Oncology*. 2022; 12, 906011.
151. Kang S., Lee S. H., Lee H. J., Pathological Complete Response, Long-Term Outcomes, and Recurrence Patterns in HER2-Low Versus HER2-Zero Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *European Journal of Cancer*. 2022; 176, 30-40.
152. Check D. K., Jackson B. E., Reeder-Hayes K. E., ve ark. Characteristics, Healthcare Utilization, and Outcomes of Patients with HER2-Low Breast Cancer. *Breast Cancer Research And Treatment*. 2024; 203(2), 329-338.
153. Ilie S. M., Briot N., Constantin G., ve ark. Pathologic Complete Response and Survival in HER2-low and HER2-zero Early Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer*. 2023; 30(6), 997-1007.
154. Alves F. R., Gil L., De Matos L. V., Impact of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Low Status in Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *Cureus*. 2022; 14(2).

155. Domergue C., Martin E., Lemarié C., ve ark. 156P Impact of HER2 Status (HER2-Low Versus HER2-0) on Complete Histologic Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *Annals of Oncology*. 2021; 32, S428-S429.
156. Reinert T., Sartori G. P., Souza A. A., ve ark. Abstract PS4-22: Prevalence of HER2-low and HER2-zero Subgroups and Correlation with Response to Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) in Patients with HER2-Negative Breast Cancer. *Cancer Research*. 2021; 81, PS4-22.
157. Konishi T., Fujiogi M., Michihata N., ve ark. Impact of Body Mass Index on Outcomes after Breast Cancer Surgery: Nationwide Inpatient Database Study in Japan. *Clinical Breast Cancer*. 2020; 20(6), e663-e674.
158. Spring L., Greenup R., Niemierko A., ve ark. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes among Young Women with Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017; 15(10), 1216-1223.
159. Müller C., Schmidt G., Juhasz-Böss I., Influences on Pathologic Complete Response in Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;304(4):1065-1071.
160. Baez-Navarro X., van Bockstal M. R., Andrinopoulou E. R., ve ark. HER2-Low Breast Cancer: Incidence, Clinicopathologic Features, and Survival Outcomes from Real-World Data of a Large Nationwide Cohort. *Modern Pathology*. 2023; 36(4), 100087.
161. Abbasvandi F., Bayat M., Akbari A., ve ark. Tumor Characteristics and Survival Rate of HER2-Low Breast Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *Scientific Reports*. 2023; 13(1), 16719.
162. Jin Y., Lan A., Dai Y., Comparison of the pCR Rate and DFS among Breast Cancer Patients with Different Hormone Receptor and HER2 Statuses. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2023; 327-335.
163. de Moura Leite L., Cesca M. G., Tavares M. C., ve ark., HER2-Low Status and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in HER2 Negative Early Breast Cancer. *Breast Cancer Research And Treatment*. 2021; 190(1), 155-163.
164. Jiang C., Perimbeti S., Deng L., ve ark. Real-World Clinical Outcomes in Patients with Local/Regional HER2-Low Breast Cancer: An National Cancer Database (NCDB) Analysis. 2022.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr. Süleyman Özkan Aksoy

Araştırmaya ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ		
ACIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR		
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58		
E-POSTA	gocek@deu.edu.tr		

BASVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	8989-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Kanseri Hastaların Histopatolojik Değerlendirilmesin Yeni Alt "HER2-Low Grade" Grubunun HER2-Negatif ve HER2 Pozitif Gruplarına Kıyasla Sağkalıma Etkisi ve Prognostik Öner Retrospektif Çalışma	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Süleyman Özkan Aksoy Genel Cerrahi A.D.	
	TEZ SAHİBİNİ ADI/SOYADI	Müşfig JAFARLI	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
				Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

 KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2024/19-15	Tarih:29.05.2024			
	Doç.Dr. Süleyman Özkan Aksoy'un sonumlusu olduğu "Meme Kanserli Hastaların Histopatoloji Değerlendirilmesinde Yeni Alt "HER2-Low Grade" Grubunun HER2-Negatif ve HER2-Poz. Gruplarına Kıyasla Sağkalıma Etkisi ve Prognostik Önemi: Retrospektif Çalışma" isimli bilim araştırma ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemle dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Şükran Köse (Başkan Yardımcısı)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Özgür Er	Endodonti A.D.	Diş Hekimliği Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Meryem Örtürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Gamze Tuna	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	