



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**COVID-19 PANDEMİSİNİN MEME KANSERİ TANISI KONULAN
HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK EVRELERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HÜSEYİN GARİP

GAZİANTEP

2022

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**COVID-19 PANDEMİSİNİN MEME KANSERİ TANISI KONULAN
HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK EVRELERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin GARİP

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Alper AYTEKİN

**GAZİANTEP
2022**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

COVID-19 PANDEMİSİNİN MEME KANSERİ TANISI KONULAN
HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK EVRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hüseyin GARİP

19.09.2022

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Sacid Abdussemet ÇOBAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Alper AYTEKİN

Yardımcı Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Sacid Abdussemet ÇOBAN
2. Prof. Dr. Ali UZUNKÖY (Harran Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı)
3. Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden bu yana bilgi ve cerrahi tecrübesinden yararlandığım, eğitimime büyük katkısı olan bütün hocalarıma; beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma ve bu günlere gelmemi sağlayan aileme teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla...

Dr. Hüseyin GARİP

Gaziantep-2022



II. ÖZET

GARİP H., Covid-19 Pandemisinin Meme Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Klinik ve Patolojik Evreleri Üzerine Etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Gaziantep, 2022.

15.12.2021 tarihli etik kurul onayından sonra Covid-19 pandemi öncesi bir yıllık dönem ile Covid-19 pandemi dönemindeki bir yıllık dönemde meme kanseri tanısı alan hastaların demografik verileri, tümör boyutu, aksiller lenf nodu pozitifliği, uzak organ metastazı durumu, neoadjuvan kemoterapi durumu, uygulanan cerrahi türü, hormon reseptör durumu, USG bulguları, hastalık evresi, tümör markerları, Ki-67 proliferasyon indeksleri, histolojik grade'leri, C-ERB-B2 pozitiflik durumu gibi parametreler karşılaştırıldı.

Retrospektif olarak yapılan çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde meme kanseri tanısı konulan, cerrahi ve onkolojik tedavisine merkezimizde devam eden 18 yaş üstü, erkek ve kadın toplamda 298 hasta alındı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na ait arşivdeki ve hastane veri tabanındaki hastaların kayıtlı verileri incelendi. Veriler ilk COVID-19 vakasının görüldüğü 11.03.2020 tarihinden önceki 1 yıllık dönem (10.03.2019-10.03.2020) ve ilk vakanın görüldüğü tarihten itibaren 1 yıllık dönem (11.03.2020-11.03.2021) olarak karşılaştırıldı. Elde edilen veriler, IBM SPSS.23 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Çalışmaya alınan vakaların 186'sı (%62,4) pandemi öncesi, 112'si (%37,6) pandemi döneminde başvuran hastalardı. Hastaların 295'i (%99,0) kadın, 3'ü (%1,0) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $53,45 \pm 11,88$ idi. Cinsiyet ve yaş ortalaması açısından dönemler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Meme kanseri tanısı konulan 298 hastanın 186'sı (%62,4) Covid öncesi dönemine, 112'si (%37,6) Covid dönemine ait hastalardı. Meme kanseri tanısı konulan kişi sayısında literatür ile uyumlu olarak %39,7 lik bir düşüş olduğu görüldü. Pandemi dönemi öncesinde hastaların 25'inde (%13,4), Covid döneminde ise hastaların 4'ünde (%3,6) aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p=0,005$). Pandemi dönemi öncesinde hastaların 55'inde (%29,6), Covid-19 döneminde ise hastaların 14'ünde

(%12,5) sigara kullanımı görüldü. Sigara kullanımının Covid-19 döneminde azaldığı ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Covid öncesinde hastaların 50'sinin (%26,9), Covid döneminde ise hastaların 41'inin (%36,6) histopatolojik grade'i 3 idi. Histopatolojik grade açısından bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,018$). Covid öncesi döneme göre Covid döneminde hastaların hastalık evrelerinde artış olduğu izlendi. Bu açıdan da dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,035$). Covid dönemi ile Covid öncesi dönem kıyaslandığında ameliyat çeşitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Pandemi öncesinde Meme Koruyucu Cerrahi(MKC) oranları fazla iken, pandemi döneminde MKC oranlarının azaldığı, yerini Simple Mastektomi ve Modifiye Radikal Mastektomi(MRM) ye bıraktığı görüldü ($p<0,001$). Pandemi döneminde C-ERB-B2 over ekspresyonunun da istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı saptandı ($p=0,047$).

Pandemi döneminde tümör boyutunun (T), aksiller lenf nodu metastaz oranının, neoadjuvan kemoterapi oranının ve uzak metastaz oranının arttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. (sırasıyla; $p=0,535$, $p=0,070$, $p=0,148$, $p=0,153$)

Çalışmamızda tümör tipi, Ki-67 proliferasyon indeksleri, hormon reseptör durumları arasında iki dönem arasında anlamlı fark saptanmadı.

COVID-19 gibi salgın durumlarında sosyal hayattaki kısıtlılıklar ve bulaş korkusu ile hastaların hastaneye başvuru süresi uzayabilmektedir. Bu durum, meme kanseri gibi malign hastalıklarının tanısında gecikmelere ve hastalık evresinde ilerlemelere neden olabilmektedir. Bu ve buna benzer salgın durumlarında, kontaminasyon önlemleri alınarak poliklinik faaliyetleri ve tarama programlarının aksatılmadan devam ettirilmesi için halk bilinçlendirilip tarama ve takip programlarına uyulması konusunda cesaretlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, COVID-19 Pandemisi, tümör evresi, tümör boyutu, sigara

III. ABSTRACT

GARİP H., The Impact of the Covid-19 Pandemic On the Clinical and Pathological Stages of the Patients Diagnosed With Breast Cancer, Thesis in Medicine, Department of General Surgery, Gaziantep, 2022.

After approval of ethical committee dated 15.12.2021; Covid-19 pre-pandemic a one-year term with the Covid-19 pandemic in the period of a one-year period within demographic data of patients who received a diagnosis of breast cancer, tumor size, axillary lymph node positivity, the status of distant metastases, the status of neoadjuvant chemotherapy, type of surgery, hormone receptor status, USG findings, stage of disease, tumor markers, Ki-67 proliferation index, histological part to remove the C-Erb-B2 positive parameters such as status were compared.

A total of 298 patients over the age of 18, male and female, who were diagnosed with breast cancer at the General Surgery Clinic of Gaziantep University Faculty of Medicine and continued their surgical and oncological treatment at our center, were enrolled in our retrospective study. The registered data of the patients in the archives and hospital database belonging to the Department of General Surgery of the Faculty of Medicine of Gaziantep University were examined. The data were compared as 1 year period (10.03.2019-10.03.2020) prior to the date of the first COVID-19 case on 11.03.2020 and 1 year period (11.03.2020-11.03.2021) from the date of the first case on 11.03.2020. The data were analyzed by IBM SPSS.23 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) program. Of the cases included in the study, 186 (62.4%) were patients admitted before the pandemic and 112 (37.6%) were patients admitted during the pandemic period. Of the patients, 295 (99.0%) were female and 3 (1.0%) were male. The mean age of the patients was 53.45 ± 11.88 . There was no significant difference between the periods in terms of gender and average age.

Of the 298 patients diagnosed with breast cancer, 186 (62.4%) were patients belonging to the pre-Covid period and 112 (37.6%) were patients belonging to the Covid period. It was found that there was a 39.7% decrease in the number of people diagnosed with breast cancer in accordance with the literature. Family history was present in 25 (13.4%) of the patients before the pandemic period and in 4 (3.6%) of

the patients during the Covid period. It was found that there was a statistically significant relationship between family history and Covid ($p=0.005$). Smoking was observed in 55 of the patients (29.6%) before the pandemic period and in 14 of the patients (12.5%) during the Covid-19 period. It was observed that smoking decreased during the Covid-19 period and this was statistically significant ($p=0.001$). The histopathological grade of 50 (26.9%) of the patients before Covid and 41 (36.6%) of the patients during Covid was 3. It was found that this increase was statistically significant in terms of histopathological grade ($p=0.018$). It was observed that there was an increase in the disease stages of patients during the Covid period compared to the pre-Covid period. In this respect, a statistically significant difference was found between the pre-Covid and Covid periods ($p=0.035$). When the Covid period was compared with the pre-Covid period, it was found that there was a statistically significant relationship between the types of surgery. While Breast Conserving Surgery rates were high before the pandemic, it was observed that rates decreased during the pandemic period and were replaced by Simple Mastectomy and Modified Radical Mastectomy (MRM) ($p<0.001$). It was found that C-ERB-B2 ovarian expression also increased statistically significantly during the pandemic period ($p=0.047$). It was found that tumor size (T), axillary lymph node metastasis rate, neoadjuvant chemotherapy rate and distant metastasis rate increased during the pandemic period, but there was no statistically significant difference. (respectively; $p=0.535$, $p=0.070$, $p=0.148$, $p=0.153$) In our study, no significant differences were found between the tumor type, Ki-67 proliferation indices, hormone receptor between the two periods.

In epidemic situations such as COVID-19, the duration of patients' admission to the hospital may be prolonged due to restrictions in social life and fear of transmission. This condition can cause delays in the diagnosis of malignant diseases such as breast cancer and worsening of the disease stage. In this and similar epidemic situations, public awareness should be raised and encouraged to comply with screening and follow-up programs in order to continue outpatient clinic activities and screening programs without interruption by taking personal protection measures.

Keywords: Breast Cancer, COVID-19 Pandemic, Tumor Stage, Tumor Size, Smoking

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	vi
IV. İÇİNDEKİLER	viii
V. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
VI. TABLOLAR	xi
VII. ŞEKİLLER	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Meme Anatomisi	5
2.1.2.1. Memenin İnnervasyonu	7
2.1.2.2. Memenin Arterleri	7
2.1.2.3. Memenin Venleri.....	7
2.1.2.4. Memenin Lenfatikleri	8
2.1.3. Meme Fizyolojisi, Histolojisi ve Embriyolojisi	12
2.1.4. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	13
2.1.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri	14
2.1.6. Meme Kanseri Tanı ve Tarama Yöntemleri	16
2.1.7. Klinik Değerlendirme, Semptom ve Bulgular.....	17
2.1.8. Meme Kanserinin Sınıflaması ve Evrelemesi	19
2.1.8.1. Patolojik Sınıflama	20
2.1.8.2. Moleküler Sınıflama	24
2.1.8.3. Meme Kanserinde Evreleme	25
2.1.9. Prognostik Faktörler	29
2.1.10. Meme Kanserinin Tedavisi.....	32
2.1.10.1. Erken Evre Meme Kanseri Tedavi Yaklaşımları.....	32

2.1.10.2. Lokal İleri Evre Meme Karsinomu Tedavi Yaklaşımları.....	32
2.1.10.3. Meme Kanserinde Cerrahi Yöntemler (MKC, Mastektomi, MRM, Kurtarma (Salvage) Mastektomi).....	33
2.1.11. Aksilla Cerrahisi.....	34
2.1.11.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNBX/SLND)	34
2.1.11.2. Aksiller Disseksiyon (ALND)	36
2.1.11.3. Aksiller Disseksiyon Komplikasyonları	36
2.1.12. Tümör Markerları	37
2.2. COVID-19.....	39
2.2.1. Viroloji	39
2.2.2. Epidemiyoloji	40
2.2.3. Klinik ve Sosyal Etkilenim.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	42
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	67
7. KAYNAKLAR	68

V. SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOSOG	: The American College of Surgeons Oncology Group
ALND	: Aksiller Lend Nodu Diseksiyonu
AJCC	: American Joint Committie on Cancer
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data Systems
BRCA1	: Breast cancer 1 tumor supressör gen
BRCA 2	: Breast cancer 2 tumor supressör gen
CA	: Kanser Antijen
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
DCİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen Reseptörü
Globocan	: Global Cancer Observatory
HER 2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IHC	: İmmunhistokimya
KETEM	: Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri
KT	: Kemoterapi
LCİS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
MMG	: Mamografi
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye radikal mastektomi
MUC 1	: Musin 1 proteini
n	: Kişi sayısı
NAKT	: Neoadjuvant Kemoterapi
NST	: Non special tip
PR	: Progesteron Resöptörü
p	: p değeri
RT	: Radyoterapi
SLN	: Sentinel lenf nodu
SLNBX	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SLND	: Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SS	: Standart sapma
USG	: Ultrasonografi

VI. TABLOLAR

Tablo 1: BI-RADS skorlaması	19
Tablo 2: DCIS ve LCIS'in farkları ve temel özellikleri.....	20
Tablo 3: İnvaziv meme kanserinin alt tipleri	22
Tablo 4: Primer tümörün T sınıflaması.....	26
Tablo 5: Klinik lenf nodu N sınıflaması	27
Tablo 6: Patolojik lenf nodu N sınıflaması	27
Tablo 7: Uzak metastaz M sınıflaması.....	28
Tablo 8: AJCC'nin anatomik TNM evrelemesi	28
Tablo 9: Meme kanserinde prognostik faktörler	29
Tablo 10: Hastaların Covid dönemlerine göre demografik bilgilerinin kıyaslanması44	
Tablo 11: Hastaların Covid dönemlerine göre meme yönünün kıyaslanması	46
Tablo 12: Hastaların Covid dönemlerine göre tümör histopatolojik bilgilerinin kıyaslanması.....	47
Tablo 13: Hastaların Covid dönemlerine göre USG ve neoadjuvan tedavi bilgilerinin kıyaslanması.....	51
Tablo 14: Hastaların Covid dönemlerine göre CEA, CA 15-3 ve CA 125 bilgilerinin kıyaslanması.....	52
Tablo 15: MRM yapılan hastalarda, metastatik ve çıkarılan lenf bezi sayısının dönemlere göre kıyaslanması.....	53
Tablo 16: MRM yapılan hastalarda metastatik lenf bezi oranının dönemlere göre kıyaslanması.....	53
Tablo 17: Ameliyat çeşitlerinin dönemlere göre kıyaslanması.....	54

VII. ŞEKİLLER

Şekil 1: Memenin Anatomisi	6
Şekil 2: Memenin arteriyel ve venöz dolaşımı.....	8
Şekil 3: Memenin lenfatik sisteminin ve aksiller lenf nodüllerinin şematik görünümü	9
Şekil 4: Memenin lenfatik drenajı ve lenfatik gruplar	12
Şekil 5: Kadınlarda gelişmişlik düzeyi yüksek/çok yüksek olan ülkeler ve gelişmişlik düzeyi düşük olan ülkelerdeki kanserlerin yaşa göre standardize edilmiş insidans ve mortalite oranları- GLOBOCAN 2020	14
Şekil 6: Hastaların Covid öncesi ve sonrası dönemlere göre dağılımı.....	43
Şekil 7: Hastalara ait histolojik grade dağılımı	43
Şekil 8: Hastaların ameliyat çeşitlerine göre dağılımı	44
Şekil 9: Hastaların Covid dönemlerine göre aile öyküsü varlığının kıyaslanması	45
Şekil 10: Hastaların Covid dönemlerine göre sigara kullanımının kıyaslanması	46
Şekil 11: Hastaların Covid dönemlerine göre histopatolojik grade kıyaslanması	48
Şekil 12: Hastaların Covid dönemlerine göre C-ERB-B2 kıyaslanması	49
Şekil 13: Hastaların Covid dönemlerine göre çıkarılan lenf bezi sayısının kıyaslanması.....	50
Şekil 14: Ameliyat çeşitlerinin dönemlere göre dağılımı	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ilk koronavirüs hastalığı (COVID-19) vakasının tespit edilmesinden kısa bir süre sonra, Dünya Sağlık Örgütü 30 Ocak 2020'de COVID-19 salgınını uluslararası acil bir halk sağlığı durumu olduğunu duyurdu. 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından "pandemi" ilan edildi (1). Koronavirüs nedeni ilk ölüm vakası 11 Ocak 2020'de açıklandı (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre 3 Ağustos 2022 tarihine kadar dünyada yaklaşık 581 milyon COVID-19 vakası tespit edildi ve buna bağlı toplam ölüm sayısının yaklaşık 6,4 milyondan fazla olduğu açıklandı. Pandemiye neden olan bu virüsün için ulusal ve uluslararası önlemlerin alınmasına ve birçok aşı çalışmasına rağmen, salgının gelecekteki seyri henüz tahmin edilememektedir (3).

COVID-19, asemptomatik durumdan akut solunum sıkıntısı sendromuna ve çoklu organ disfonksiyonuna kadar uzanan kliniklerle karşımıza çıkabilmektedir. Yaygın klinik özellikler arasında ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı olduğu açıklanmıştır. Hastalık tablosundaki ilerleme, çeşitli inflamatuvar sitokinlerdeki over ekspresyon ile alakalıdır (4). Çalışmalarda, virüsün solunum mukozasına giriş yolunun anjiyotensin reseptörü 2 (ACE2) olduğu açıklanmıştır (5). Hastalığa bağlı kötü sonuçlar ve mortalite, yaşlılarda ve komorbiditeleri olan kişilerde daha fazla görülmektedir. Yatarak tedavi gören erişkin hastalarda ölüm oranı %4 ile %11 arasında seyretmektedir. Genel olarak ise vaka ölüm oranının %2 ile %3 arasında olduğu düşünülmektedir (6).

COVID-19, immün hücreleri hiperaktif ederek akciğer inflamasyonuna neden olmaktadır. Son araştırmalar, COVID-19' un, uyumakta olan meme kanseri hücrelerinin yeniden uyanmasında rol oynayan faktörlerin üretimini stimüle ettiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle bu hücrelerin ve bir proinflamatuvar mikro-çevrenin varlığı, meme kanseri reaktivasyonunu uyararak akciğer metastazı riskinde artışa neden olabilmektedir. Kanser nüksü ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, COVID-19'lu meme kanseri hastaları potansiyel riskler konusunda uyarılırsa, metastatik nüksü önlemeye yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olunabilir (7).

Türkiye'de, İlk COVID-19 vaka tanısı 11 Mart 2020'de konuldu. Dünya genelinde yaşanan sürece paralel olarak ülkemizde de pandemi ile mücadele kapsamında sağlık hizmetlerinde radikal önlemler alındı. Sağlık sistemindeki tüm altyapı ve işgücü, salgınla mücadeleye kaydırıldı. Yatan hasta klinikleri ve yoğun bakım ünitelerindeki yatakların büyük bir bölümü COVID-19 vakaları için ayırıldı. Uzmanlıklarından bağımsız olarak, çoğu doktor COVID-19 poliklinikleri ve servislerinde görevlendirildi. Polikliniklerdeki randevu sayıları kısıtlandı. Acil ve kanser ameliyatları dışındaki ameliyatlar durduruldu (8). Vatandaşlara medya ve sosyal medya aracılığıyla zorunlu olmadıkça sağlık kuruluşlarına başvuruda bulunmamaları önerildi. Toplumda hastanelerin COVID-19 bulaş riskinin en fazla olduğu yer algısı oluştu. 65 yaş üstü ve 20 yaş altı kişilerin evden çıkması yasaklandı. Şehirlerarası seyahat yasaklandı ve zaman zaman sokağa çıkma yasakları uygulandı.

COVID-19'un ortaya çıkmasından bu yana, virüsün yayılmasının önüne geçilmesi için atılan adımlar komorbiditeye sahip hastaları ve yaşlı bireyleri kapsadığı kadar, kanser teşhisi alan hastaları da kapsamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kaydedilen raporlara göre, kanser hastalarının kliniklere başvurusundaki isteksizliği veya sağlık hizmeti verenlerin kanser tarama testleri uygulanmalarını ertelemesi nedeniyle kanser tarama testlerinin sayılarında düşüşler olmuştur (9). Pandemi boyunca kanser tanılarının gecikme oranı ve kanserli hastaların yeterli tıbbi bakımları alamamalarına ilişkin sınırlı bilgi olduğu aşikardır. Savunmasız bir popülasyon olan kanserli hastalarda, COVID-19'un klinik ve sosyal etkilerini tanımlamak ve doğrulanmış teşhisi olanlarda sonuçları ortaya koymak önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı; COVID-19 pandemi dönemi (11 Mart 2020-10 Mart 2021) ile COVID-19 pandemi öncesi dönemi (11 Mart 2019-10 Mart 2020) arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde meme kanseri tanısı konulan hastaların klinik ve patolojik evrelerini karşılaştırarak, COVID-19 pandemisinin meme kanseri tanısı konulan hastaların klinik ve patolojik evreleri üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Tarihçe

Meme, tarih boyunca toplumlarda bereket ve doğurganlığın göstergesi olarak görülmüş ve meme ile ilgili hastalıklar milattan önceye uzanan tarihlerde dahi yakından incelenmiştir. Tarihte ilk kez Edwin Smith, tarihi papirüslerde (M.Ö 3000-2500) bahsedilen meme kanserini, o zamanın şartlarında tedavisi mümkün olmayan son derece kötü bir hastalık olarak tanımlamıştır (10). M.Ö. 1500'lü yıllardaki Mısır papirüslerinde de meme hastalıkları tarifleriyle ilgili bilgiler olduğu bilinmektedir. Tıbbın babası olarak bilinen Hipokrat (M.Ö. 460-375) Corpus Hipocraticum adlı kitabında menopoz sonrası dönemdeki olan meme kanserli bir hastayı tedavi ettiğini belirtmiş ve meme kanserini evrelemiştir (11). Meme kanserinin tedavisinde cerrahiden bahseden ilk isim olan Mısırlı cerrah Leonides (MS. 100)de bunu aksiller küraj ve mastektomi şeklinde tariflemiştir. Leonides (MS. 100) bazı tümörler için cerrahi tedavi yapılmasını, tümörün etraf dokulara ilerlemiş olduğu bazı hastalarda da cerrahi tedavi yapılmamasını önermiştir (11). Meme kanseri için cerrahi tedaviler uygulanmaya başladıktan belirli bir süre sonra Galen (M.S. 131-203), bu hastalığın her iki yöne doğru büyümesini bir yengecin bacaklarına benzetmiş ve ilk kez '*cancer*' terimini kullanmıştır (12). Daha sonraki zamanlarda meme kanseri tedavisi için farklı farklı yaklaşımlar denenmiş, fakat bu hastalığın kötü ve hızlı gidişatının önüne geçilememiştir. Hristiyanlığın yayılması ve kilisenin baskısı sonucu orta çağ döneminde rönesansa kadar tıp alanındaki gelişmeler iyice yavaşlamış ve rönesans dönemine kadar meme kanseri ile ilgili anlamlı bir gelişme olmamıştır. Rönesansla birlikte artan kadavra çalışmaları sonrası meme anatomisi daha net anlaşılmaya başlanmıştır. Fakat gelişmeyen antisepsi ve anestezi kavramları yüzünden yapılan cerrahi tedaviler ve sonuçları başarısız olmuştur (12).

1500 lü yılların başlarında adından söz edilen Ambrose Pare, koltukaltı lenf nodlarının memedeki tümörden dolayı büyüdüğünü ve bunların mutlaka cerrahi yöntemle çıkarılması gerektiğini ifade etmiştir (13).

1600 ve 1700 lü yıllarda Avrupa da meme kanseri ve koltukaltı lenf nodlarının ilişkisi anlaşılmış olup Lorenz Heister ve Le Dran meme kanserinde lenf nodlarının çıkarılmasının önemli olduğunu belirtmiştir. Jean Louis Petit ise memenin

geniş olarak çıkarılmasıyla eş zamanlı koltukaltı lenf nodlarının yeterince diseksiyonunun yapılmasını önererek meme kanserinde cerrahi tedavinin ilkelerini ortaya koymuştur. B. Perilhe ve R. Wiseman memeyle birlikte aksiller lenf nodlarını ve pektoral kası eksize eden ilk cerrahlar olmuşlardır (14).

1800 lü yıllarda tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak onkolojik açıdan da önemli gelişmeler olmuştur. Sappey (1885) memenin lenfatik drenajını tam anlamıyla tanımlamıştır.

Moore, koltukaltı lenf nodları ve memenin total olarak birlikte eksize edilmesinin hastalığın yayılmasının önüne geçeceğini savunmuştur (15). VM Bank ise klinik olarak koltuk altı lenf nodu pozitifliği olsun ya da olmasın tüm hastalarda meme ile birlikte aksilla lenf nodlarının çıkarılması gerektiğini söylemiş ve uygulamıştır (16).

1875 yılında Volkmann, pektoral kas fasyası ve aksiller lenf nodları ile meme lenfatiklerinin arasındaki ilişkiyi ortaya koymuş ve koltuk altı diseksiyonunu desteklemiştir. Lister (1837-1912) pektoral kasın kesilerek aksillada daha kolay diseksiyon yapılabileceğini ortaya koymuştur.

Meme cerrahisinin önde gelen isimlerinden olan Halsted (1852-1923), meme kanserin lokal bir hastalık olduğu lenfatik yollarla koltuk altına yayıldığını açıklayan “Halsted Hipotezi”ni ortaya koymuştur. İlk radikal mastektomi ameliyatını Halsted yapmış ve 50 civarında bir vaka serisiyle ameliyat tekniğini ayrıntılı bir şekilde tarif ederek, 1894 yılında yayınlamıştır (17). Daha sonra Willy Meyer, Halsted’in cerrahi tekniğine ek olarak pektoralis minör kasını da çıkarmış ve Halsted ile birlikte klasik radikal mastektomiye şekillendirmişlerdir (18).

20. yüzyıl başlarında birçok cerrah diseksiyon alanını genişleterek mediastinel, supraklavikuler ve mamma interna lenf nodu diseksiyonu da yapmış, fakat bunların hastalara bir yarar sağlamadığı, prognozu iyileştirmede, aksine iyileşmeyi de geciktirdiği anlaşılmıştır (19).

Patey ve Dyson 1948’de büyük deformitelere yol açtığı gerekçesiyle pektoralis majör kasını çıkarmadan, pektoralis minor kasının ve koltukaltı lenf nodlarının çıkarılmasını içeren modifiye radikal mastektomi (MRM) ameliyat tekniğini öne sürmüşlerdir (19). Meme kanseri tedavisinde evreleme ve prognozu belirlemek açısından aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapılmıştır.

Zamanla majör cerrahilerden minör cerrahilere geçiş olmuş ve bu durum meme kanseri cerrahisini de etkilemiştir. Mastektomiden Meme Koruyucu Cerrahiye (MKC) yönelinmiş, ayrıca sistemik tedaviler ve radyoterapi meme kanseri tedavisinde yerini almıştır. Bunun sonucunda, aksiladaki majör girişimler de yerini minör girişimlere bırakmaya başlamıştır. Bu doğrultuda, sentinel lenf nodu disseksiyonu (SLND) nun önerilmesi ve aksilladaki lenf nodu örnekleme önemli bir adım olmuştur. Guiliano 1994'de sentinel lenfadenektomi tekniğini meme kanserli hastalarda uygulamış ve sonuçlarını tüm dünyayla paylaşmıştır. Başarı oranı %90 ın üzerinde olması ve yanlış negatiflik oranının %1-11 olarak saptanması üzerine sentinel lenf Nodu disseksiyonu pek çok merkez tarafından uygulanmaya başlanmıştır (20).

Halsted'ten bu yana geçen zaman içinde meme cerrahisi gelişen ve değişen cerrahi tedaviler arasında en önde yer almıştır. Minimal invaziv cerrahi tekniklerin ortaya çıkmasıyla SLND geliştirilmiş ve hastalar gereksiz yere aksiller disseksiyondan korunmaya çalışılmıştır. American College of Surgeons Oncology Group Z0011 çalışmasının önemli katkılarıyla, aksiller metastaz olsa bile aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) yavaş yavaş gündemden düşmüştür. Meme kanseri onkolojik tedavisinde lokal radyoterapi (RT) ve sistemik tedaviler kullanılmaya ve önemli rol almaya başlamıştır (21). Konuyla ilgili uzun dönem çalışmalar ve uygulama sonuçları gün geçtikçe açıklanmaya devam etmekte, merakla sonuçlar incelenmekte ve değerlendirilmektedir.

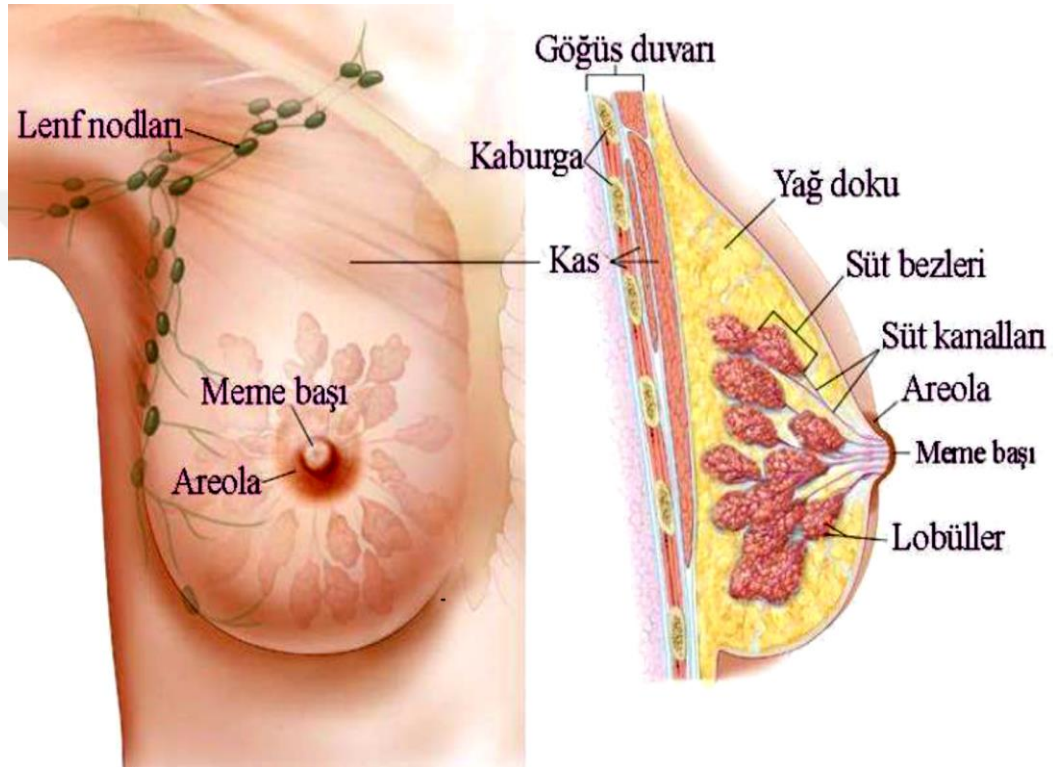
2.1.2. Meme Anatomisi

Meme ikinci ve altıncı kostalar arasında yer alan medialde sternum lateralde ön aksiller çizgi arasında uzanan bir organdır. Göğüs ön duvarında bulunan süperfisiyal fasyanın yüzeysel ve derin katmanları arasında yer alan ileri derecede özelleşmiş apokrin bir bezdir. Ortalama vertikal çapı 10-12 cm dir. Memenin normal ağırlığı 150-200 gram olup, emzirme döneminde 400-500 gramı bulabilmektedir (22).

Meme başı (papilla mammaria) lactifer ductusların açıldığı merkezden öne doğru uzanan konik şekilli çıkıntı olup, şekli ve bulunduğu bölge her kadında

farklıdır. Genel olarak klavikulanın ortasından çekilen hayali çizgi ile 4. intercostal aralığın kesişim yerindedir.

“Areola mammae” meme başını çevreleyen koyu ve yuvarlak dokudur. Ter, yağ bezleri ve montgomery bezleri areola çevresinde gelişen aksesuar bezlerdir (Şekil 1). Bunlardan Montgomery bezleri areolada küçük kabartılar şeklinde izlenirler.



Şekil 1: Memenin Anatomisi

Meme de ilk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edilen meme dokusundan çevreye doğru uzanan fibröz çıkıntılar mevcuttur. Bunlara “Cooper ligamanları” denilmektedir (23). Bu ligamanlar önde süperfisiyal fasyanın yüzeyel tabakası ve cilde arkada ise süperfisiyal tabakanın derin yaprağı ve pectoral kas fasyasına yapışır. Meme kanserinde bu ligamanlar tutularak kısalır ve cilt retraksiyonu denilen durum oluşur.

Glandüler dokunun en fazla olduğu yer memenin üst dış kadranıdır ve en fazla meme kanseri memenin bu kadranda görülür. Meme dokusunun aksillaya doğru olan uzantısına “Spence’nin aksiller kuyruğu” adı verilmektedir.

Gelişmiş bir memeyi asinüsler, duktuslar ve stromal elemanlar meydana getirir. Meme her birini birkaç lobülün oluşturduğu 15-20 lobdan oluşur. Bu lobların her biri tek tek bir major duktus içerisine açılır. Major duktuslar meme başının hemen altında genişleyerek laktiferöz sinüsleri oluştururlar. Böylelikle major duktuslar meme başının ampullasına açılmış olurlar. Laktiferöz sinüsleri çok katlı yassı epitel oluştururken major duktuslar çift katlı kübik epitle, minor duktuslar tek katlı kübik epitel ile sarılıdırlar (24).

2.1.2.1. Memenin İnnervasyonu

Meme cildinden kaynaklanan duyular medial, superior ve lateral kutanöz dallarla taşınırlar. Memenin üst bölümünün duyusu plexus cervicalis'in deri dallarından olan n. supraclavicularis tarafından alınır, iç ve dış bölümünün duyusu ise 2-6 n. intercostales tarafından alınır. Vasomotor aktiviteden sempatik sinirler sorumlu iken, parasempatik sinirlerin meme innervasyonunda yeri yoktur. Süt salgısı ise sinirsel uyarıdan bağımsız tamamen hormonal kontrol altındadır (25).

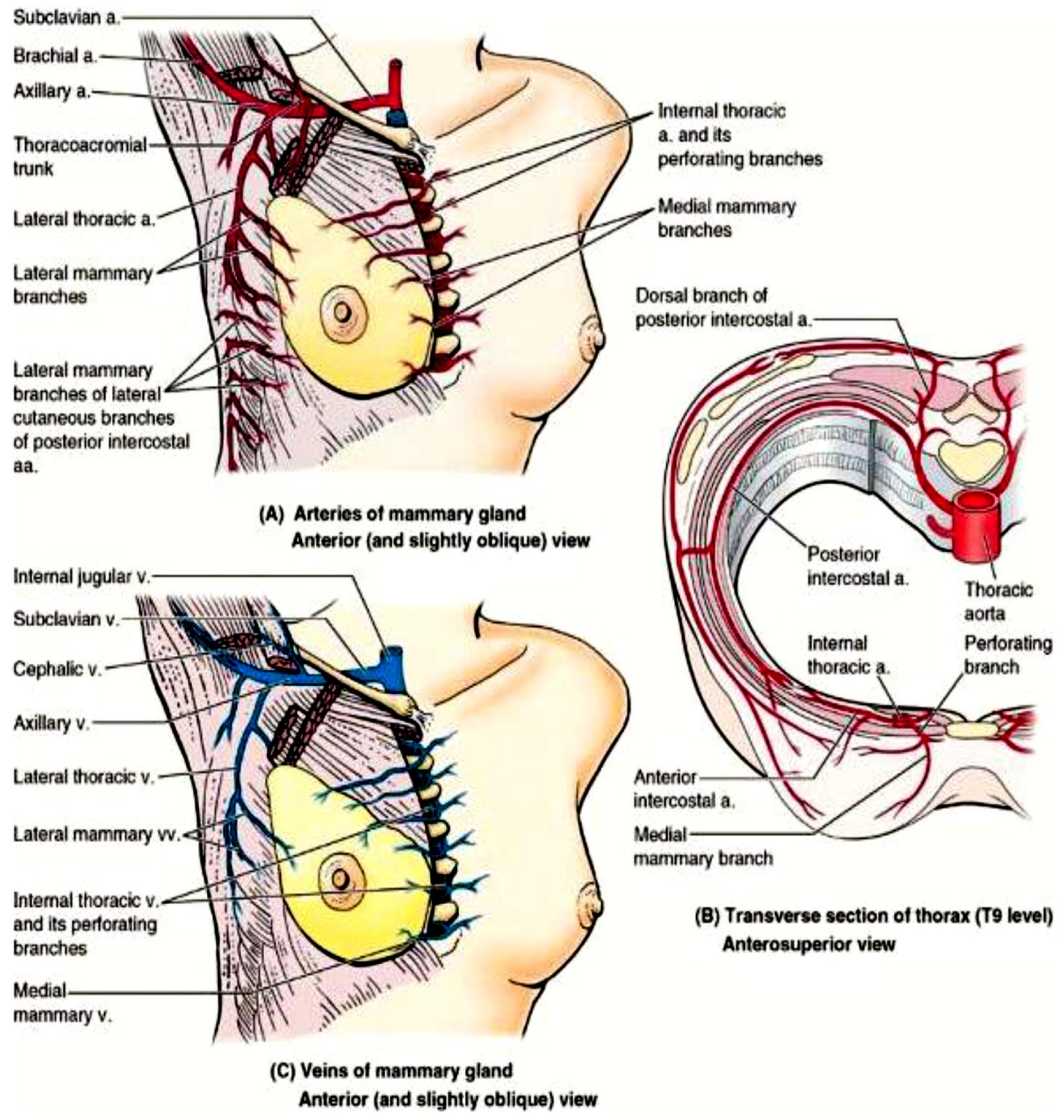
2.1.2.2. Memenin Arterleri

Kanlanma bakımından oldukça zengin bir organ olan memenin arterleri arasında yaygın bir anostomoz mevcuttur (Şekil 2). Memenin başlıca arterleri;

- İnternal torasik (eski adıyla internal mamma) arterin perforan dalları,
- Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
- İnternal torasik arter, anterior interkostal arterler aracılığıyla
- Aksiller arterin dalları: Yüksek torasik arter, Lateral torasik arter, Subscapular arterler, torakoakromial arterin pektoral dallarıdır (25).

2.1.2.3. Memenin Venleri

Memenin venleri arterlere eşlik eder. Meme dokusundan ve areola etrafındaki venöz plexustan gelen venler v. thoracica interna, v.aksillaris ve v.intercostales'lere dökülürler. Medialden gelen venler v.thoracica internaya, lateralden gelenler ise v.aksillaris'e drene olur (Şekil 2). V.intercostales posteriorlar (3-5) ise kafa tabanı ile sacrum arasında bulunan "Batson Plexusu" ile anostomozlar oluşturur. Bu plexusta valv mevcut değildir. Bu nedenle meme kanseri vertebraya, kafatasına, pelvik kemiklere ve santral sinir sistemine metastaz yapabilmektedir (26).



Şekil 2: Memenin arteriyel ve venöz dolaşımı

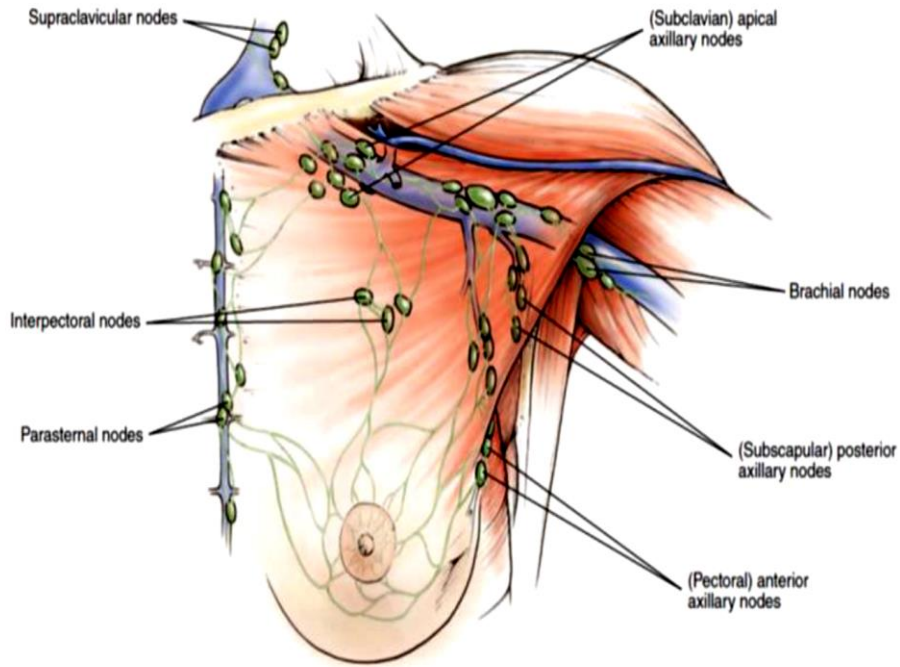
2.1.2.4. Memenin Lenfatikleri

Meme lenfatikleri 2 gruba ayrılır.

1-Yüzeyel lenfatikler: Subepitelyal pleksus ve subdermal pleksus olmak üzere meme derisinin lenfatik drenajını yapan iki farklı lenfatik gruptan oluşur. Memedeki subepitelyal pleksus ile derideki subepitelyal pleksus yakın ilişki içindedir. Ayrıca areola altında subareolar pleksus “Sappey Pleksusu” mevcuttur. Sappey Pleksusu meme başı ve areolanın lenfatik drenajını sağlar. Subepitelyal ve subdermal lenfatik pleksuslar ayrıca birbirleri ile bağlantı içindedirler. Yüzeyel

lenfatikler derin lenfatikler aracılığı ile aksiller ve thoracica interna aracılığı ile subklavicular lenf nodlarına drene olurlar.

2-Derin lenfatikler: Meme içindeki lenfatik damarlar ve derin subkutanöz lenfatik damarlar aksiller ve internal mammarian lenf nodlarına drene olur (Şekil 3). Memedeki lenf akımının çoğu aksiller lenf nodlarına az bir kısmı ise internal mammarian lenf nodlarına olur (27). Internal mammarian lenf yolu karşı tarafın internal mammarian lenf yolu ile bağlantılı olduğundan, bir taraftaki lenfatik karşı taraftaki lenf yoluna hatta aksillaya ulaşabilir. Ayrıca bir diğer yol olan transpektoral yol ile meme lenfi pektoralis majoru delerek subklavikular lenf nodlarına drene olur (28).



Şekil 3: Memenin lenfatik sisteminin ve aksiller lenf nodüllerinin şematik görünümü

3-Aksilla anatomisi ve aksiller lenf nodları

Aksilla üst ekstremité göğüs duvarı ve klavikula kesişim noktasında koni şeklinde bir anatomik oluşumdur. Aksilla sınırlarını;

Lateralde; latissimus dorsi kası,

Üst (superior); aksiller ven

Medial; toraks duvarı

Alt (İnferior); serratus anterior kası ile latissimus dorsi kasının kesişim noktası

Posterior (tabanı); subskapular kas oluşturur.

Aksiller boşluğun sınırlarını lateralde latissimus dorsi kası, medialde serratus anterior kası ile birlikte göğüs duvarı, yukarıda aksiller ven, aşağıda serratus anterior kası ile latissimus dorsi kası kesişim noktası, arkada ise subskapular kas ve teres major oluşturur. Aksillanın üzerini klavipektoral fasya örter, apeksini de kostoklaviküler ligaman (Halsted ligamanı) oluşturur.

Cerrahi anatomi açısından önemli olan aksilla ön duvarını pektoralis major ve minor kasları ve bu kasların fasyaları oluşturur.

Aksillada, aksiller damar-sinir demeti (aksiller arter ve ven, brakial pleksus) ve bunlardan ayrılan yan dallar, interkostal aralıktan gelen damar ve sinirler, meme dokusunun aksiller uzantısı (Spence kuyruğu), interkostal aralıklardan gelen damar ve sinirler, lenf nodları, bütün bu yapıları saran gevşek, gözeli ve yağlı bir doku yer alır (29).

Aksilladaki en önemli yapı aksiller ven olup, aksiller disseksiyonun üst sınırını belirler. Operasyon sırasında korunması için maksimum özen gösterilir.

Aksillada brakial pleksustan çıkan iki önemli sinir mevcuttur. Bunlar n. thoracicus longus ve n. thoracodorsalis sinirleridir. N. thoracicus longus; serratus anterior kasını innerve eder ve aksiller disseksiyon sırasında korunmalıdır. Korunmadığı takdirde wing scapula (scapula alata) (kanat scapula) durumu gelişir. N. thoracodorsalis siniri ise, latissimus dorsi kasını innerve eder. Aksiller disseksiyon sırasında bu sinir de korunmalıdır.

Aksilladaki lenf nodu sayısı 20 ila 40 arasındadır. Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmaya karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılım derecesini ortaya koymak için lenf nodları altı gruba ayrılarak değerlendirilebilir (Şekil 4).

a) Aksiller ven gubu: Aksiller venin medial ve posteriorundaki yaklaşık 4-6 adet lenf nodunu içerir. Üst ekstremité lenfatik drenajının büyük kısmını bu lenf nodları alır.

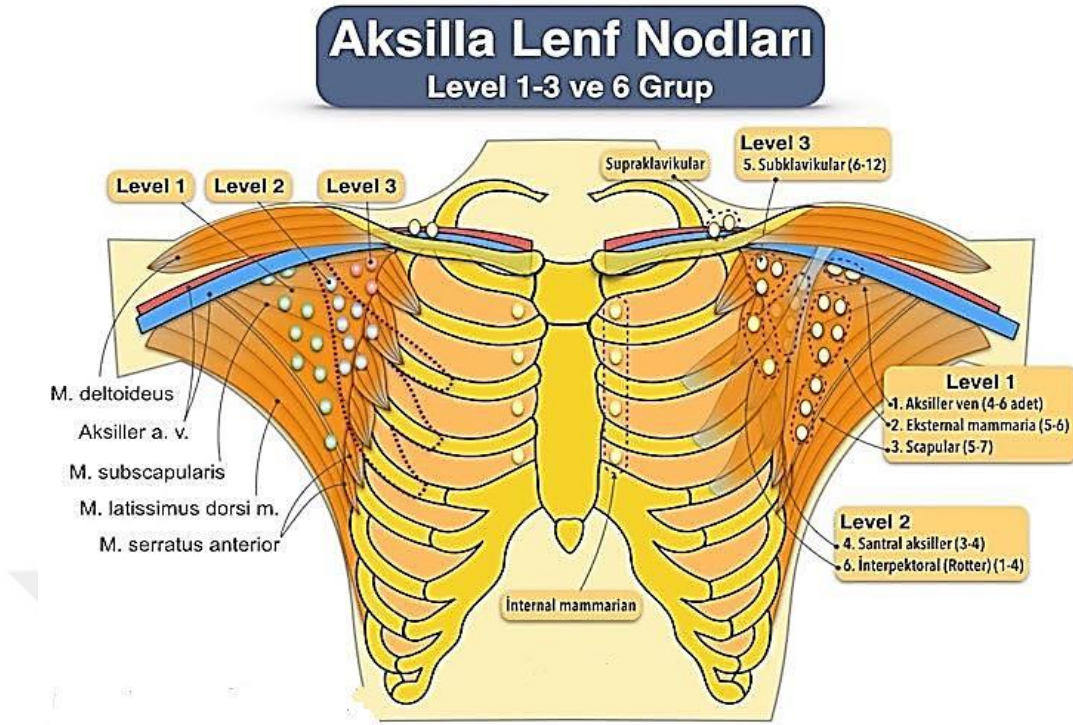
- b) Eksternal mammarian grup:** Memenin lateral tarafının büyük bir kısmının drene olduğu pektoralis minor kasının alt kenarı boyunca uzanan yaklaşık 5-6 adet lenf nodunu içerir. Bu lenf nodları lateral torasik damarları izler.
- c) Scapular grup:** Skapulanın lateral kenarında aksillanın posteriorunda yaklaşık 5-7 adet lenf nodunu içerir.
- d) Santral grup:** Aksiller ven, eksternal mammarian ve scapular grup lenf nodlarının drene olduğu gruptur. Pektoralis minor kasının arkasında yer alan yaklaşık 4-5 adet lenf nodunu içerir. Memeden direkt drenaj alır. Meme cildine yakın olduğu için palpe edilebilen metastatik lenf nodları genelde bu gruba aittir.
- e) Interpektoral grup (rotter):** Pektoralis minor ve major kasları arasında yer alan yaklaşık 1-4 adet lenf nodunu içerir.
- f) Subklaviküler (apikal) grup:** Tüm lenf nodu gruplarının drene olduğu gruptur. Pektoralis minor kasının üst sınırının superior ve posteriorunda bulunan yaklaşık 6-12 adet lenf nodunu içerir (30).

Cerrahi açıdan bu altı grup lenf nodu pektoralis minor kasına göre yerleşim yerleri göz önüne alınarak 3 düzeye ayrılabilir (Şekil 4).

Level1: Pektoralis minor kasının lateralinde bulunan lenf grupları olup aksiller ven, eksternal mammarian, scapular grup lenf nodlarını içerir.

Level2: Pektoralis minor kasının arkasında bulunan santral ve interpektoral grup lenf nodlarını içerir.

Level3: Pektoralis minor kasının mediali ya da süperiorundaki subklaviküler grup lenf nodlarını içerir.



Şekil 4: Memenin lenfatik drenajı ve lenfatik gruplar

2.1.3. Meme Fizyolojisi, Histolojisi ve Embriyolojisi

Anne karnında fetüsün gelişiminin beşinci haftasında ektodermden olgunlaşan ikinci ventral banttan beliren aksilladan uyluk proksimali medial kısmına kadar iki taraflı bir kalınlaşma meydana gelir. Bu kalınlaşmalar potansiyel meme dokusunu temsil eden meme çıkıntıları ve süt kanallarını içerir. Memelilerin çoğunda bu hat boyunca birçok meme bezi meydana gelir. Fakat insanlarda gelişen meme dokularının çoğu kaybolmaktadır. Eğer kaybolmazsa aksesuar meme başı ve aksesuar meme dokusu olarak adlandırılır. Ektoderm 15-20 adet dal şeklinde mezenkim içine ilerleyerek meme dokusunu oluşturur. Bu dallardan epitelyal kordlar gelişir ve mezenkim tarafından sarılır. Gebeliğin son sekiz haftasında kanallar açılır ve bezin başlangıç noktasındaki epidermis, içine laktiferöz tübüllerin açıldığı meme çukurunu oluşturur (31). Daha sonra areola altında bulunan radial ve sirküler kaslar belirir. Beliren bu yapının hemen üzerinde ektodermin proliferasyonu ile areola kalınlaşır ve Montgomery bezleri oluşur. Puberteye kadar meme anatomisi doğumdaki ile hemen hemen aynı olarak kalır. Puberteyle birlikte duktuslar alveolar form alır ve alveolar form içerisinde sekretuar hücreler ortaya çıkar. Meme aslında

modifiye bir apokrin ter bezine benzetilebilir. Sekretuar fizyolojisi ter bezleri ile ortak kökende oldukları için benzerdir (32).

Meme gelişiminde östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonu gibi hormonlar rol oynar. Östrojen duktusların, progesteron ise lobül ve alveollerin proliferasyonunda rol oynar. Gebelikte prolaktin ile beraber östrojen ve progesteron seviyeleri de artar. Bunun sonucunda lobuloalveolar gelişim süreci tamamlanmış olur. Yani memenin maturasyonu gebelikte tamamlanmış olur. Menapoz sürecinde östrojen ve progesteron azalır ve memedeki bağ doku artar, meme dokusunun yerini yağ dokusu alır, memenin volümü azalır (33).

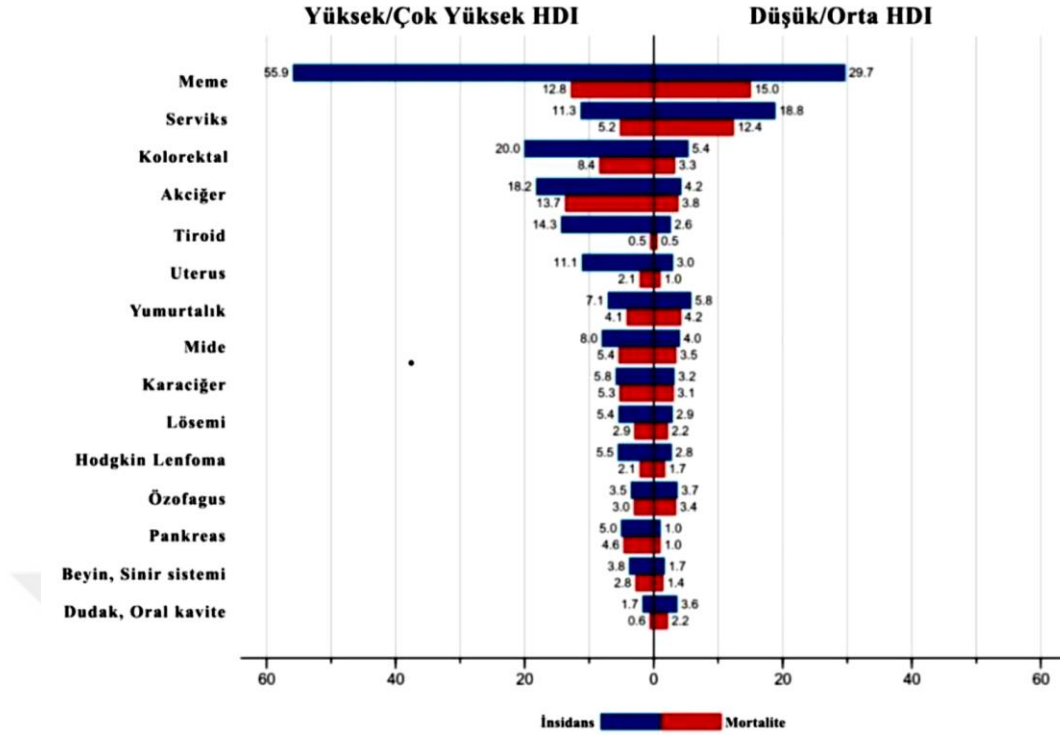
2.1.4. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri kadınlar arasında tüm dünyada en sık görülen kanserdir. Global Cancer Observatory(GLOBOCAN) 2020 verilerine göre meme kanseri dünyada en sık yeni tanı konulan kanserdir (Şekil 5). Kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır (34). GLOBOCAN 2020 ve Türkiye Birleşik Veri Tabanı'nın 2017 yılında yayınlanan verilerine göre kadınlarda %23,9 ile en sık tanı alan kanser meme kanseridir (35).

Ülkemizde kanser tanısı alan her dört kadından biri meme kanseridir. Bunların çoğunluğu erken, lokalize evrede tanı almaktadır. Fakat yaklaşık %11' i metastatik hastalık aşamasında başvuruda bulunmaktadır.

Gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerde insidansın daha yüksek olduğu görülürken, henüz gelişmekte olan ülkelerde ise gelişmiş ülkelere oranla mortalitenin daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 5). Bunun sebebi gelişmiş ülkelerdeki risk faktörlerine maruziyetin yüksek oluşu, tarama imkanlarının fazlalığı ve ulaşılabilirliğinin yüksek olmasıdır (36). Ayrıca doğum yaşı, vücut yağlanma oranı, beslenme alışkanlıkları, üreme ve emzirme alışkanlıkları gibi farklılıklar uluslararası değişkenliklerin nedenlerinden sayılır (37).

Meme kanseri mortalitesi ise yıllara göre değerlendirildiğinde gelişmiş olan ülkelerde düşüş eğilimindedir (38). Bunun sebebi olarak da tarama programların iyileşmesi ve adjuvan tedavideki iyileşmeler olduğu tahmin edilmektedir (39).



Şekil 5: Kadınlarda gelişmişlik düzeyi yüksek/çok yüksek olan ülkeler ve gelişmişlik düzeyi düşük olan ülkelerdeki kanserlerin yaşa göre standardize edilmiş insidans ve mortalite oranları- GLOBOCAN 2020

2.1.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri için risk faktörleri yaş, cinsiyet, ailesel-genetik faktörler, etnik köken, reproduktif faktörler, yaşam tarzı ve diğer faktörler şeklinde belli başlıklara ayrılabilir.

Yaş: Meme kanseri görülme sıklığı yaş arttıkça artmaktadır. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) datalarına göre bir kadının; Doğumdan 49 yaşına kadar %2, 50-59 yaş arasında %2.38, 60-69 yaş arasında %3.5, 70 yaşından sonra %6.7, tüm hayatı boyunca %12.4 meme kanserine yakalanma riski mevcuttur (40).

Cinsiyet: Meme kanseri riskini arttıran en önemli faktör kadın cinsiyettir. Erkek/kadın oranı 1/100 dür (40).

Etnik köken: Araştırmalara göre beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla meme kanseri olma olasılığı vardır. SEER'in verilerine göre siyah ırkta hastaneye başvuru anında meme kanserinin lokal ileri ya da metastatik olma oranı daha fazladır (41).

Vücut kitle indeksi: Vücut kitle indeksi yüksek olan ve perimenapozal dönemde kilo artışı olan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı görülmüştür. Bu ilişki periferdeki yağ dokusundan östrojen öncüllerinin östrojene dönüşümü ve östrojen maruziyetinin artışı ile açıklanabilmektedir (42).

Östrojen maruziyeti: Hem premenapozal dönemde hem de postmenapozal dönemde yüksek östrojen maruziyeti meme kanseri için artmış risk demektir.

Meme yoğunluğu: Yapılan çalışmalarda meme yoğunluğu %75 veya daha fazla olan kadınlarda, meme yoğunluğu daha az olan benzer yaştaki kadınlara göre meme kanseri riski dört beş kat yüksek bulunmuştur (43). Aynı çalışmada meme yoğunluğunun meme kanseri mortalitesine bir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (43).

Kemik mineral dansitesi: Yüksek kemik mineral yoğunluğu vücutta artmış östrojen miktarı ve maruziyeti ile ilişkili bulunmuş olup birçok çalışmada kadınlardaki artmış kemik mineral dansitesinin meme kanseri riskini arttırdığı ortaya konmuştur (44).

Androjenler: Artmış testosteron seviyeleri premenapozal ve postmenapozal dönemde meme kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışmanın sonucunda artmış androjen seviyelerinin özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanserleri için riski arttırdığı ortaya çıkmıştır (45).

IGF-1 (İnsilün benzeri büyüme faktörü 1): Diabetes Mellitus ile meme kanseri arasında ilişki net olmasa da bazı çalışmalarda artmış IGF-1 ile meme kanseri arasında ilişki olduğu açıklanmıştır (46).

Menarş-Menapoz: Erken menarş meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bir çalışmada menarştaki her bir yıl gecikme için meme kanseri riskinin %5 azaldığı tespit edilmiştir (47). İleri yaşta menapoza girmek de artmış meme kanseri riski demektir. Yine aynı çalışmada menopozdaki her bir yıl gecikmenin meme kanseri riskini %1 artırdığı ortaya konmuştur (47).

Doğurganlık: Doğum yapan kadınlarda doğum yapmayanlara göre meme kanseri riski daha düşüktür. Ayrıca artmış doğum sayısının da meme kanseri riskini azalttığı geniş bir kitle tarafından savunulmaktadır (47).

İlk Doğum Yaşı: Geç yaşta gebe kalan kadınlarda erken yaşta gebe kalan kadınlara göre meme kanseri riski daha fazladır. Gebelikte ve sonrasında meydana

gelen hücresel farklılaşmanın meme kanserinden koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Kırk yaşından sonraki gebeliklerde meme kanseri riskinin fazla olduğu öne sürülmektedir (48).

Alkol: Yapılan birçok çalışmada alkol tüketiminin meme kanseri riskini arttırdığı ispatlanmıştır. Günlük 5-9,9 gr/gün alkol tüketimi meme kanseri riskini %10 arttırmaktadır (49).

Genetik: Ailede meme kanseri öyküsü bulunması riski arttırmaktadır. Bu risk yakınlık derecesi ve sayısı arttıkça artmaktadır. Birinci derecede bir akrabada meme kanseri görülmesi, riski ikiye katlar. İki akrabada öykü olması meme kanseri riskini üçe katlar. Meme kanseri tanısı almış hastaların %15'inde ailesinde meme kanseri olduğu görülmüştür. Meme kanserinin %85'i sporadik olarak görülmektedir (50). BRCA-1 (Breast Cancer 1 tümör supressör gen) ve BRCA-2(Breast Cancer 2 tümör supressör gen) genlerindeki mutasyon meme kanseri riskini arttırmaktadır. BRCA-1 mutasyonunda meme kanseri riski %45 iken BRCA-2 mutasyonunda %35'tir. Her 2 gende de mutasyon olma durumunda meme kanseri riski %50-70'lere kadar çıkmaktadır (51).

Histolojik lezyonlar: Atipili lobüler hiperplazi, atipili duktal hiperplazi, lobuler karsinoma in situ lezyonları bazı kesimler için prekürsör lezyon, bazı kesimler için risk faktörü olarak kabul görmektedir (52). Her ne olursa olsun bu lezyonlarda meme kanseri riski artar. Bu lezyonların takibi ve tedavisi özenle yapılmalıdır (52).

Çevresel faktörler: Radyasyon maruziyetinin meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Deodorant kullanımının meme kanseri riskiyle ilişkili olabileceğini söyleyen yayınlar mevcuttur (53).

2.1.6. Meme Kanseri Tanı ve Tarama Yöntemleri

Tarama yöntemlerinden en basiti kendi kendine meme muayenesi ve klinik meme muayenesi olup, son dönemde bu yöntemlerin erken dönem meme kanseri saptama ve sağkalım üzerine olan etkileri tartışılmaktadır. Ülkemiz tarama programı kapsamında halihazırda 20 yaş üstü kadınlara her ay kendi kendine meme muayenesi tavsiye edilmektedir.

Hem tarama programının hem de erken tanının en önemli basamağı mamografi (MMG) olup ülkemizde 40-69 yaş arası kadınlara iki yılda bir Aile

Sağlığı Merkezleri ve KETEM (Kanser Erken Teşhis ve Tarama ve Eğitim Merkezi) tarafından uygulanmaktadır. Kraniokaudal ve mediolateralaroblik olmak üzere 2 düzlemde çekim yapılır. Tanı için mamografi kullanılır iken ek çekimler yapılabilir. Bu yöntemin düşük doz radyasyon içermesi veya dansitesi yüksek memelerde yeterli bilgi verememesi kısıtlayıcı olarak gözüke bile mortalite üzerine olan olumlu etkisi ile efektif olarak kullanılabilecek yöntemler içerisinde yer almaktadır. Günümüzde mamografi sonuçları BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems) kullanılarak yorumlanmaktadır ve bu sistem klinisyene hem takip açısından hem de yönlendirme açısından avantaj sağlamaktadır.

Daha ince kesitlerle üç boyutlu görüntülerin oluşturulduğu tomosentez bir mamografi yöntemi olup daha yüksek tanı oranlarına sahiptir.

Ultrasonografi (USG) meme yapısı itibari ile mamografinin yetersiz kaldığı alanlarda, solid-kistik ayrımının yapılmasında, aksiller lenf nodu varlığının değerlendirilmesinde, apse ve mastit varlığında, gebelik döneminde ve biyopsi yapılırken sıklıkla kullandığımız görüntüleme yöntemidir. Fakat USG kişi bağımlı olması nedeniyle kısıtlayıcılığı olan bir görüntüleme yöntemidir.

Özellikle yüksek risk altındaki kadınlarda (ailede veya hastada BRCA ya da kanser riskini artıran başka bir mutasyonun olması, göğüs duvarına radyasyon öyküsü vb) manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) tarama programlarına konulması önerilmektedir. Mamografi ve USG'nin yetersiz kaldığı, geçirilmiş operasyonu olanlarda, gebeliği olanlarda, meme implantı bulunan hastalarda kullanılabilmektedir. Bu testin olumsuz yönleri ise pahalı oluşu ve yalancı pozitifliğinin yüksek oluşudur.

Tanı sonrasında hastada metastaz taraması amacıyla akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (PET-BT) kullanılabilmektedir.

2.1.7. Klinik Değerlendirme, Semptom ve Bulgular

Tüm kadınlarda en sık rastlanan ve kanserden ölümün en sık sebebi olması, ayrıca hastalığın büyük bir kısmının erken evrede tanı konulabiliyor olması sebebiyle, meme kanseri tüm klinisyenler tarafından önemsenmelidir. Erken tanı ve tedavi önemli ölçüde sağ kalımı arttırmaktadır.

Sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde hastalar çoğunlukla mamografi çekimi sonrası tanı alırken, sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde hastada semptomların ortaya çıkması sonrası klinisyene başvuru ile tanı alınmaktadır (54).

En sık gözlenen invaziv duktal karsinomlar çevre dokuda fibrozisi uyarmasından dolayı fark edilir düzeyde ele gelen sert, düzensiz sınırlı, fikse bir kitle olarak ortaya çıkmaktadır.

Bazen hastalar inflamatuvar görünüm, kanlı veya seröz vasıfta meme başı akıntısı, meme başında çekilme veya memede şekil bozukluğu, koltuk altında şişlik ile de başvurabilir. Daha ileri evrelerde ise, metastazlara bağlı semptomlar ortaya çıkabilmekte ve bu semptomlardan hareketle tanı konulabilmektedir.

Tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinin kesin tanısı da doku biyopsisi ile konulur. Fizik muayenede malignite için şüphe uyandıran tüm lezyonlardan görüntülemelerden bağımsız olarak doku biyopsisi yapılmalıdır.

Memede ele gelen kitle, spontan meme başı akıntısı, ya da meme de şekil bozukluğu ile gelen 30 yaş üzeri hastaya güncel yaklaşım olarak muayene sonrası USG ve MMG çekilmelidir. Eğer otuz yaş altında ise muayene sonrası öncelikle USG istenmelidir. Lüzum halinde mamografi de istenebilir.

Yaşı ileri olan hastalarda girişimsel işlemlerin mamografik görüntülemeleri bozabileceğinden, hiçbir girişim yapılmadan, öncelikle mamografi çekilmelidir. İnflamatuvar meme kanseri düşündüren eritematöz meme, Peau'de Orange görünümü ile başvuran hastalarda, eğer enfeksiyon lehine düşünülmüyorsa malign olabilme ihtimali düşünülerek MMG çekilmelidir.

Kırk yaş üzeri hastalara MMG tarama aracı olarak kullanılmaktadır. MMG sonuçları ACR (American College of Radiology) standartlarına göre klinisyene iletilmektedir (54).

Tablo 1'de ACR standartlarına göre BI-RADS (Breast Imaging-Reporting Data System) skarlama sistemi ve yaklaşımları anlatılmıştır.

Tablo 1: BI-RADS skorlaması

Kategori	Değerlendirme	Öneri	Kanser Riski
0	Yetersiz Tetkik	Karar vermek için ilave tetkik gerekir	
1	Negatif	Rutin Mamografik Görüntüleme	% 0
2	Negatif	Rutin Mamografik Görüntüleme	% 0
3	Muhtemelen Benign Düşük Malignite	6 aylık aralıklarla kontrol önerilir.	≤ %2
4A	Şüphesi	Biyopsi Önerilir	>%2 -- ≤%10
B	Ara Malignite Şüphesi	Biyopsi Önerilir	> %10 -- ≤ %50
C	Orta Malignite Şüphesi	Biyopsi Önerilir	> %50 -- < %95
5	Yüksek Malignite Şüphesi	Gerekli İşlemler Yapılmalıdır	≥ %95
6	Biyopside Kanıtlanmış Malignite	Gerekli İşlemler Yapılmalıdır	

Bu tabloya göre;

BI-RADS-0 lezyonlarda hastadan ek tetkik istenir. Mamaografi anlamsızdır. Eski tetkiklerin karşılaştırılması sonucunda lezyon için takip kararı alınabilir.

BI-RADS-1 ve 2 lezyonlar malignite riski taşımazlar. Belli aralıklarla rutin kontrol ve mamografi çekimi yapılır.

BI-RADS-3 lezyonlarda klinik değerlendirmeye göre biyopsi yapılabilir. Klinik takip esnasında progresyon gösteren lezyonlardan mutlaka biyopsi yapılmalıdır. BI-RADS 3 lezyonlarda malignite riski %2 civarındadır.

BI-RADS-4 lezyonlar ise %2 ile %95 arasında değişen oranlarda malignite ihtimali vardır.

BI-RADS-5 lezyonlarda malignite ihtimali %95'in de üzerindedir (Tablo 1).

BI-RADS 4 ve 5 lezyonlarda kesinlikle takip opsiyonu olmayıp biyopsi yapılmalıdır. Yüksek klinik şüphe halinde ise görüntüleme kategorilerine bakılmaksızın biyopsi yapılabilmektedir (55).

2.1.8. Meme Kanserinin Sınıflaması ve Evrelemesi

Meme kanserinde klinik ve patolojik evreleme olmak üzere iki çeşit evreleme kullanılmaktadır.

Klinik evreleme: Meme ve aksilla için yapılan fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan evrelemedir.

Patolojik evreleme: Klinik evrelemeye ek olarak çıkarılan meme dokusu ve aksilla lenf nodlarının patolojik incelemesi sonucu yapılan evrelemedir.

Ameliyattan sonra hastanın patolojik evresi, klinik evresinden farklı olabilir ve bu durumda hastanın evresi güncellenmiş olur.

2.1.8.1. Patolojik Sınıflama

Meme kanserini invaziv ve non-invaziv olarak 2 başlık altında sınıflandırabiliriz.

Non-invaziv meme kanseri: Non-invaziv meme kanserinde tümör hücreleri bazal membranı aşmamış, duktus veya lobüllerin doğal sınırlarını aşmamış olduğu yerde kalmıştır. Bu sebeble “karsinoma in situ” olarak da adlandırılmaktadır. Bazal membranı aşmadıkları için metastaz yapmadıkları kabul edilir (56).

Bunlar;

1- Duktal karsinoma insitu (DCIS) ve

2- Lobüler karsinoma insitu (LCIS) olarak ikiye ayrılırlar (Tablo 2).

Tablo 2: DCIS ve LCIS’in farkları ve temel özellikleri

	DCIS	LCIS
Yaş (Yıl)	54-58	44-47
İnsidans	%5-10	%2-5
Klinik Bulgu	Kitle, Ağrı, Meme Başı Akıntısı	Yok
Mammografi Bulgusu	Mikrokalsifikasyonlar	Yok
Premenopozal	1/3	2/3
Senkron İnvaziv Kanser Varlığı	%2-46	%5
Multisentrik Olma Oranı	%40-80	%60-90
Bilateral Olma Oranı	%10-20	%50-70
Aksilla Metastazı	%1-2	%1
Gelişecek Karsinom	İnvaziv Duktal	İnvaziv Duktal
Takibinde Karsinom Gelişimi		
Sıklık	%25-70	%25-30
Taraf	İpsilateral	Bilateral
Tanı Süresi (Yıl)	5-10	15-20
Histolojik Tip	Duktal	Duktal

Histolojik olarak DCIS minör duktus epitelinin lümen içine doğru papiller tarzda proliferasyonu ile karakterizedir. Papiller tarzda gelişen kanser hücreleri en başta pleomorfizm, mitoz veya atipi göstermedikleri için benign hiperplazi ile karıştırılabilmekte ve ayırımında bir hayli zorluk çekilmektedir. LCIS, DCIS'tan daha homojen yapıdadır (56).

Dört farklı DCIS alt tipi vardır; kribriform, papiller, solid ve komedo alt tipleri vardır. DCIS'in solid ve komedo tipleri daha yüksek gradelidir. DCIS'ta oluşan nekroz alanlarında kalsiyum birikmesi sonucu mikrokalsifikasyonlar gelişir ve mamografide bu alanlar gözlenebilmektedir (56).

DCIS'lı hastalarda invaziv karsinom gelişme riski 5 kat artış göstermektedir. Tedavi edilmeyen DCIS invaziv kansere dönüşür ve çoğunlukla DCIS invaziv kanser ile birlikte olma eğilimindedir (56).

İnvaziv kanserler sıklıkla DCIS olan aynı meme ve aynı kadranda geliştiği için DCIS invaziv kanserler için öncü lezyon kabul edilmektedir.

DCIS saptanan hastalara tedavi olarak MKC ya da mastektomi uygulanabilir. Eğer MKC yapıldıysa 2-3 mm cerrahi sınır yeterlidir. Operasyon sonrası adjuvan radyoterapi ve hormonoterapi nüksü azaltmaktadır. Eğer tümör çok küçük ve düşük-orta grade'li ise radyoterapi vermeden de iyi sonuçlar alınabilmektedir (56).

DCIS'lı bir hastada; mastektomi yapılıyorsa, MKC yapılıyor ve tümör büyükse, grade'i yüksekse, mikroinvazyon riski yüksek ise hastada SLND yapılmalıdır (56).

DCIS'ta lokal nüks için risk faktörleri; palpable kitle, büyük tümör, yüksek grade, yakın ya da pozitif cerrahi sınır ve yaşın genç (≤ 50) olmasıdır.

LCIS tanısı genellikle rastlantısal konur ve erkeklerde gözlenmez. LCIS kanser prekürsör lezyonu değildir ve kansere dönüşmez. Meme kanseri riskini arttıran bir risk faktörüdür. LCIS'lı hastalara cerrahi yapılmaz ve yakın takip edilirler. Bu hastaların %25-30 unda invaziv karsinom gelişir ve çoğunlukla invaziv duktal karsinomdur (56).

Non-invaziv meme kanserleri bazal membranı aşmadığı için metastaz yapmadıkları kabul edilmektedir (56).

İnvaziv meme kanseri:

Oluştığı lobül veya duktustan bazal membranı aşarak komşu dokulara ve etraf stromaya yayıldığı için invaziv terimi kullanılmaktadır. Bu şekilde lenfatik kanallara ve damarlara ulaşarak lenf nodları ve uzak organlara (akciğer, beyin, kemik, karaciğer vb...) metastaz yapabilmektedir. Tablo 3'te invaziv meme kanseri alt tipleri tarif edilmiştir.

Tablo 3: İnvaziv meme kanserinin alt tipleri

1- İnvaziv duktal karsinom %90
NST (non-spesifik tip, skiröz, simpleks), %80
Medüller karsinom, %4
Müsinöz (kolloid) karsinom, %2
Papiller karsinom, %2
Tübüler karsinom, %2
Kribiriform karsinom
2- İnvaziv lobüler karsinom %10
3- Meme başının Paget hastalığı, %1
4- İnflamatuvar meme kanseri, %1-3
5- Filloides tümör (sistosarkoma filloides)
6- Nadir meme kanserleri; Skuamoz hücreli (epidermoid) karsinom, adenoid kistik karsinom, apokrin karsinom, sarkomlar, lenfomalar.

İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık olarak %90'ını invaziv duktal karsinom oluşturmaktadır (Tablo 3). İnvaziv duktal karsinom sıklıkla 50-60 yaş kadınlarda tek bir lezyon olarak görülüp aksilla metastaz oranı da %60 civarındadır. İnvaziv duktal karsinomların yaklaşık %70-80'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15-30'unda HER-2/neu ekspresyonu olduğu bilinmektedir (57). Bu durum tedavi planlanması aşamasında önem kazanmaktadır.

İnvaziv duktal karsinom NST çoğunlukla perimenapozal ve post-menapozal görülür, prognozu kötüdür.

Medüller karsinom tüm meme karsinomlarının içerisinde ortalama %4 civarında bulunur. 50 yaşından küçüklerde ve BRCA1 gen mutasyonu olanlarda daha

sık görülür. Sinsityal büyüme paterni gösterir. Hızlı büyüme özelliği gösterir, derin yerleşimli ve kanamaya meyillidir. Fibroadenomlarla karıştırılabilmektedir. NST'ye göre daha iyi prognozludur. Östrojen, progesteron reseptörü negatiftir. Genellikle Her-2/neu ekspresyonu gözlenmez (58). Bilateral olma eğilimi gösterirler.

Müsinöz (kolloidal) tümörler tüm meme kansinamlarının içerisinde ortalama %2 civarında izlenir. Genellikle daha ileri yaşlarda görülür. Prognozu NST ye göre daha iyidir. Beş yıllık sağkalım ortalama %70 civarındadır. Genelde büyük kitleler halinde görülüp mikroskopisinde müsin birikimleri gözlenir. Genelde östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olup Her-2/neu ekspresyonu gözlenmez (59).

Papiller kansinamlar tüm meme kansinamları içerisinde ortalama %2 civarında gözlenir. Daha çok yetmiş yaş üzeri kişilerde görülür. Memede küçük kitle oluşturur ve lenf nodu metastazı nadir olarak görülür. Beş yıllık sağ kalım oranları yüksek olup genelde iyi prognozludurlar (60).

Tübüler kansinamlar da tüm meme kansinamları içerisinde ortalama %2 civarında gözlenir. Tübüler kansinamlar genellikle bir santimetreden küçük etraf dokuya yıldızsı çıkıntılar oluşturan sert düzensiz sınırlı kitlelerdir (61). Benign lezyonlar olan sklerozan adenozis ve radial skar ile karıştırılabilmektedirler. Östrojen reseptörü %90, progesteron reseptörü %75 pozitif olup %90' ında Her-2/neu ekspresyonu negatif izlenir (62). Uzak metastazları çok nadir olup prognozları iyidir. Uzun dönem sağkalım oranları neredeyse %100 dür.

İnvaziv kribriform kansinom tüm meme kansinamları arasında oldukça nadir görülür. Prognozları çok iyi olup genelde memede küçük kitle olarak görülürler. Olguların %80'inde insitu duktal kansinom eşlik eder. Genelde östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olup Her-2/neu ekspresyonu negatif olarak izlenir (63).

İnvaziv lobüler kansinom; invaziv duktal kansinom NST'den sonra en sık görülen invaziv meme kansinomudur. %10 görülme sıklığı vardır. Fizik muayene ve radyolojik olarak tanı koymak güçtür ve sinsi ilerler. Genellikle multifokal multisentrik ve bilateral olarak görülür (64). Tubulolobüler, pleomorfik ve solid tip olmak üzere üç alt tipi vardır. Prognozu en iyi olan tubulolobüler tiptir. Diğer iki alt tipin prognozu kötüdür. Östrojen reseptör pozitifliği %70-95, progesteron reseptör

pozitifliği %60-70 civarındadır. Pleomorfik alt tip hariç genelde C-erbB2 negatif olarak izlenir (65).

Meme başının Paget hastalığı areolanın epidermis hücrelerinden gelişen farklı özel bir durumdur. Meme derisinde ülserasyon, eritem ve ödemle birlikte seyreder. Meme başında iyileşmeyen yara şikayeti ile hasta kliniğe başvurur. Mamografide genellikle meme başında patoloji saptanmaz. Mamografi memede yaraya yol açacak lezyonların ekartasyonu için çekilir. Tanısı meme başından alınan derin kama biyopsiler ya da meme başından alınan sürüntü ile konur (66). Mikroskopide epitelde geniş soluk ve boşluklu hücrelerin varlığı tanısaldır. Sıklıkla DCIS eşlik eder. Tedavide segmental mastektomi ya da mastektomi yapılır. Buna tutulumun genişliğine göre karar verilir (66).

İnflamatuvar meme karsinomu tüm meme karsinomlarının %1-3 ünü oluşturur ve prognozu oldukça kötüdür. Meme kanserleri arasındaki en agresif tümör türüdür. Hastalar klinik olarak meme derisinde yaygın ödem, eritem, sıcaklık artışı bulguları ile başvuruda bulunur (67). Mammografik olarak meme derisinde yaygın kalınlaşma, ciltaltı dokuda ve parankim içinde yer alan trabeküler yapılarda belirginleşme ve nadiren malign mikrokalsifikasyonlar dikkati çeker (67). USG’de meme cilt kalınlığında belirgin artış, Cooper ligamalarında kalınlaşma ve ciltaltı dokuda ödematöz değişiklikler meydana gelir. Hastaların çoğunda herhangi bir kitle imajı gözlenmez (67). Tanı alan hastaların yaklaşık %30’unda uzak metastaz mevcuttur. Tedavi olarak uygun vakalarda cerrahi yapılabilir fakat, daha çok RT ve palyatif tedavi yapılmaktadır. Beş yıllık sağkalım %5’lerin altında seyretmektedir (67). Cerrahi tedavi olarak tercih MRM’den yana kullanılmalıdır (68).

2.1.8.2. Moleküler Sınıflama

Meme kanserleri immünohistokimyasal yöntemler ile öncelikli olarak östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) gen amplifikasyonu ve Ki67 pozitifliği ölçülerek 4 ana başlık altında toplanmaktadır (69).

Luminal A ve Luminal B grupları hormon pozitif gruplar olup östrojen pozitifliğine çoğunlukla progesteron pozitifliği de eşlik etmektedir. Eğer bunlara ek HER2 pozitifliği var ve Ki67 değeri yüksek ise Luminal B, HER2 negatif ve Ki67

değeri düşükse Luminal A grubuna dahil olur. Tüm meme kansinomlarının yüzde altmışı Luminal A, yüzde yirmisi Luminal B alt grubuna dahildir. Luminal A grubu hormonoterapiye en iyi yanıtı verir ve prognozları iyidir. Luminal B grubunun ise hormonoterapiye yanıtı Luminal A' ya göre düşük olup kemoterapi yanıtları iyidir. Non luminal gruplara göre prognozu daha iyi olması beklenir (69).

Hormon reseptörleri negatif olup HER2 pozitifliği olanlar, HER2 pozitif grup olarak adlandırılırlar ve prognozları kötüdür. Hastaların yüzde onu bu gruptadır. HER2 pozitifliği kendi başına kötü prognoz göstergesidir. Hormonoterapilere yanıtsızdırlar ve erken dönemde nükslerle karakterizedirler. Anti HER-2 tedaviler ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir (69).

Hem hormon reseptörleri negatif hem de HER-2 negatifliği olan grup ise triple negatif grup olarak adlandırılır. Bu grupta genelde yüksek Ki67 değerleri mevcuttur. En agresif, en kötü prognozlu gruptur. Hastaların yaklaşık yüzde onu bu gruptadır (70, 71). Erken dönem nüksler, uzak metastazlar bu grupta sıktır. Kemoterapiye iyi yanıt alınmaktadır.

2.1.8.3. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinde yapılacak olan evrelemeden önce tüm hastaların mamografisi ve meme USG'si olması gereklidir. Metastaz riski az olması sebebi ile erken evre meme kanseri tanısı konulan hastalara ek tetkik zorunluluğu yoktur (33, 72).

Tümör boyutu büyük olan, memede inflamatuvar değişiklikler olan, palpabl lenf nodu saptanan yani lokal ileri evre meme kanseri düşündüren bulgular varlığında evreleme için hızlı davranılmalıdır. Kemik metastazı taraması için tüm vücut kemik sintigrafisi çekilir. Diğer organ metastazları açısından bilgisayarlı tomografi (BT) çekilebilir. PET-BT görüntüleme ile tarama nadiren önerilen bir yöntem olup, diğer tetkiklerin yapılmadığı ya da yetersiz geldiği durumlarda kullanılması önerilir (72).

Evreleme için en sık tercih edilen sistem, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından oluşturulan TNM evreleme sistemidir. Bu sisteme göre hasta klinik olarak evrenirse “cTNM”, patolojik olarak evrenirse “pTNM” olarak ifade edilir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi sonrası evreleme içinde klinik evre için “ycTNM”, patolojik evre için “ypTNM” ifadeleri kullanılır.

Klinik olarak evre 1A, 1B, 2A ve bazı evre 2B (T2N1) tümörler “Erken Evre Meme Karsinomu” olarak adlandırılırken; evre 3A, 3B, 3C ve bazı 2B (T3N0) tümörler “Lokal İleri Meme Karsinomu” olarak sınıflandırılırlar.

TNM evreleme sistemi tümör boyutu ve invazyon derinliği (T), bölgesel lenf nodu durumu (N) ve uzak metastaz (M) bileşenlerinden meydana gelir.

Bu kriterlerin birlikte değerlendirilmesiyle kanserin evresi belirlenir ve uygun tedavi seçimi bu evreye göre belirlenir. Meme kanseri evrelemesi için 2017 yılında yapılan sınıflandırmalar Tablo 4, Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8’de açıklanmıştır (73).

Tablo 4: Primer tümörün T sınıflaması

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme invaziv karsinomu ya da DCIS ile ilişkili olmayan meme başının Paget hastalığı
T1	Tümör çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tümör çapı ≤ 1 mm
T1a	Tümör çapı >1 mm ve ≤ 5 mm
T1b	Tümör çapı >5 mm ve ≤ 10 mm
T1c	Tümör çapı >10 mm ve ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm ve ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvanı ve/veya cilt tutulumu (nodül, ülserasyon) olan
T4a	Göğüs duvanı invazyonu varlığı (diğer yapıları tutmadan sadece pektoral kas invazyonu varlığı T4a olarak kabul edilmez)
T4b	Ciltte inflamatuvar karsinom özelliklerini karşılamayan ülserasyon
T4c	T4a ve T4b özelliklerinin bir arada bulunması
T4d	İnflamatuvar karsinom

LCIS, AJCC’nin son baskısında benign olarak kabul edilerek TNM sınıflamasının dışına alınmıştır.

Tablo 5: Klinik lenf nodu N sınıflaması

cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Görüntüleme ve muayenede bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral seviye I, II aksiller lenf nodlarına metastaz (lenf nodları mobil)
cN2	İpsilateral, fiks seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarında metastaz varlığı
cN2a	İpsilateral, konglomere olmuş ya da diğer dokulara fiks olmuş seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığı
cN2b	İpsilateral, aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian nodlarında metastaz varlığı
cN3	Seviye I, II aksiller lenf nodu tutulumu varlığı fark etmeksizin ipsilateral seviye III (infraklavikular) lenf nodu metastazı veya seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodu metastazı birlikteliği veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu fark etmeksizin supraklavikular lenf nodu metastazı
cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı varlığı
cN3b	İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodu metastazı birlikteliği
cN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

Tablo 6: Patolojik lenf nodu N sınıflaması

pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Tanımlanan bölgesel lenf nodu metastazı olmaması veya izole tümör hücreleri görülmesi
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri varlığı
pN0 (mol+)	Moleküler bulguların pozitif ancak bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamış
pN1	Mikrometastaz veya 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı ve/veya SLNB ile saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı
pN1mi	Mikrometastaz varlığı (0,2 mm-2 mm boyut aralığında 200'den fazla hücre)
pN1a	En az biri 2 mm'den büyük olan 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı
pN1b	İnternal mammarian sentinel lenf nodlarında izole tümör hücreleri dışında metastaz varlığı
pN1c	pN1a ve pN1b özelliklerinin birlikteliği
pN2	4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntülemelerde internal mammarian lenf nodu metastazı saptanması
pN2a	En az birinin boyutu 2 mm'den büyük 4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntülemelerde internal mammarian lenf nodu metastazı saptanması
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz varlığı veya infraklavikular lenf nodu metastazı veya seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında görüntülemelerde ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı saptanması veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya klinik olarak saptanamayan ancak sentinel lenf nodu biyopsisinde saptanmış ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
pN3a	En az birinin boyutu 2 mm'den büyük 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz varlığı veya infraklavikular lenf nodu metastazı
pN3b	cN2b bulguları varlığında pN1a veya pN2a bulgularının olması veya pN1b varlığında pN2a bulgularının da olması
pN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı varlığı

Tablo 7: Uzak metastaz M sınıflaması

M0	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaza ait kanıt yok
cM0 (i+)	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaza ait kanıt olmayan ve metastaza ait <u>semptom</u> ve bulgusu olmayan hastada dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den küçük boyutta moleküler depozitler veya tümör hücreleri varlığı
M1	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz saptanması veya histolojik olarak kanıtlanmış 0,2 mm'den büyük uzak metastaz varlığı

Tablo 8: AJCC'nin anatomik TNM evrelemesi

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

2.1.9. Prognostik Faktörler

Meme kanserinin prognozu hastaya ve tümöre bağlı nedenler olarak 2 ana gruba ayrılabilir (74)(Tablo 9).

Tablo 9: Meme kanserinde prognostik faktörler

Tümöre Bağlı Faktörler	Hastaya Bağlı Faktörler
Lenf nodu tutulumu olması	Yaş (yıl)
Tümörün çapı	Premenapozal
Histolojik-nükleer grade	Aile öyküsü
Lenfatik-vasküler invazyon varlığı	Önceden bireysel meme kanseri öyküsü
Patolojik evre	İmmunosupresyon
Hormon reseptör durumu (ER-PR (-) ise kötü)	Beslenme durumu
DNA içeriği (anöploidi)	Kemoterapi öyküsü
HER-2 neu (Cerb-B2) (-)	Radyoterapi öyküsü

Meme kanseri lenfatik duktuslar aracılığı ile aksilladaki lenf nodlarına yayılmaktadır. İnvaziv meme kanserinde sağ kalımı ve adjuvan tedaviyi belirlemede en önemli prognostik faktör aksiller lenf nodu metastazı olup olmamasıdır. Uzak metastaz ile aksiller lenf nodu metastazı arasında ilişki mevcuttur. Metastatik aksiller lenf nodu sayısı ile hastalıksız yaşam süresi, nüks hızı, nüks, tedaviye yanıtı arasında orantı mevcuttur (75). Sağ kalım ile doğrudan ilişkili en önemli prognostik faktör aksiller lenf nodu metastazı durumudur. Bazı yapılan çalışmalarda lenf nodu metastazına göre;

- N0: Lenf nodu metastazı negatif hastalarda; 5 yıllık sağ kalım %82,8
- N1: 1-3 lenf nodu metastazı varsa, 5 yıllık sağkalım %73
- N2: 4-9 lenf nodu metastazı varsa, 5 yıllık sağkalım %45,7
- N3: ≥ 10 lenf nodu metastazı varsa, 5 yıllık sağkalım %28,4 olduğu ortaya konulmuştur (76).

Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda aksiller diseksiyonun kötü sonuçlarından kaçınabilmek için, tanıda çeşitli radyolojik ve nükleer tıp teknikleri kullanılmıştır. Tümü, küçük aksiller nodal metastazların varlığını veya yokluğunu

göstermede tam olarak yeterlilik gösterememiş ve bazı teknikler (örn. pozitron emisyon tomografi) hatasızlıkta klinik değerlendirmeden üstün olduğu görülmüştür (77). Nodal metastazı bulunanlarda aksiller diseksiyonu kısıtlamak için sentinel lenf nodu biyopsisinin kullanılmaya başlanması, aksiller lenf nodu evrelemesinde devrim yaratmıştır. Sentinel lenf nodülü (SLN), primer tümör bölgesindeki lenf drenajını alan ilk lenf nodülüdür (78). tümörden lenfatik metastaz olduğu zaman ilk olarak bu lenf noduna yayılacağı kabul edilir ve bu lenf nodunda metastaz yoksa aksilla lenf nodlarında metastaz olmadığı kabul edilir (79, 80). Bu sebeple aksiller diseksiyonun yol açtığı morbiditeden kaçınmak için sentinel lenf nodu örnekleme yapılmalıdır. Yanlış negatiflik oranı %0-11,4 tür (81, 82).

Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda en önemli prognostik faktör tümör boyutudur. Tümörün boyutu arttıkça meme kanseri nüks riski artış göstermektedir (83). Ayrıca tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastaz oranı da artış göstermektedir (84). Örneğin tümör boyutu 1,1 cm'den küçük olanlarda aksiller lenf nodu metastaz oranı %15 iken, tümör boyutu 5,5 cm ve daha fazla olanlarda bu oran %60'a çıkmaktadır (84). Tümör boyutu arttıkça hastalığın prognozu daha kötüye gitmektedir (85).

Önemli bir prognostik faktör olan histolojik grade arttıkça sağkalım azalmaktadır (86). Tümörün grade' i spesimen değerlendirilirken üç morfolojik özelliğe göre belirlenir. En sık Modifiye Bloom-Richardson skorlama sistemi kullanılır. Bu skorlamada; Tubul formasyonu: Skor 1-3, Nükleer pleomorfizm: Skor 1-3, Mitoz sayısı: Skor 1-3 puan olarak değerlendirilir.

- Grade 1: Toplam skor 3-5
- Grade 2: Toplam skor 6-7
- Grade 3: Toplam skor 8-9 olarak değerlendirilir (87).

Tümör hücreleri lenf yolları aracılığıyla rejyonel ve uzak lenf nodlarına metastaz yapmaktadırlar. Tümörden salınan lenfanjiyojenik faktörlerle oluşan lenfanjiyogenezis tümör hücrelerinin komşu lenf yollarına yayılmasında rol oynar. Bu yayılıma lenfovasküler invazyon denir ve direkt olarak lenf nodu metastazı ile bağlantılıdır. Lenfovasküler invazyon varlığında hastalığın prognozu kötü seyreder (88). Ayrıca lenfovasküler invazyon azalmış sağkalıma neden olur (89).

Aksiller lenf nodu metastazı ve tümör boyutu direkt prognozla ilgili olduğundan evre de doğrudan prognozla ilgilidir. Hastalığın evresi arttıkça prognozu kötüleşmektedir.

Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinlerdir ve meme kanseri tanısı alan hastalarda immunhistokimya (IHC) yöntemi kullanılarak reseptör durumu belirlenmelidir. ER ve PR reseptör durumu meme kanserinde hormonal tedaviye yanıtı öngörmeye önemli bir işarettir. ER ve PR reseptör pozitifliği olan meme kanserleri daha çok postmenapozal dönemde görülür ve prognozları ER, PR reseptörü negatif olanlara göre daha iyidir (90). Surveillance Epidemiology End Results (SEER) veritabanına bakıldığında ER (-) ve PR (-) meme kanserleri daha çok premenapozal dönemde görülmektedir ve daha kötü prognoza sahiptir (91). Tüm yaş gruplarından bağımsız ER (+) ve PR (+) meme kanserleri, östrojen ve progesteron reseptörü negatif olan meme kanserlerine göre daha iyi prognozludur (92).

Tümoral DNA'nın içeriğinde anöploidi mekanizmaları net olmasa da meme kanserinde anöploidi kötü prognoz ile ilişkilidir (93).

Yaş hastaya bağlı faktörler arasında önemli bir prognostik değere sahiptir. Tanı anında premenapozal olan meme kanserleri, post menapozal olan meme kanserlerine göre daha kötü prognozludur (94).

Kemoterapi (KT) öyküsü, Radyoterapi (RT) öyküsü, beslenme durumunun kötü olması, daha önceden meme kanseri tanısı olması, immunsupresyon varlığı, kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen etkenlerdir (95).

Meme kanserlerinin yaklaşık %10-30'u herediter faktörlere bağlı olduğu kabul edilsede, kalıtsal geçiş %5-10 civarındadır. Herediter meme kanserleri otozomal dominant kalıtım gösterir ve çoğunluğu tümör supresör genler olan BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonu sonucu oluşur (96).

Daha nadir olmak üzere p53 (Li-Fraumeni Sendromu) (%1), STK11/LKB1 (Peutz-Jeghers Sendromu) (<%1), PTEN (Cowden hastalığı) (<%1), MSH2/MLH1 (Muir-Torre Sendromu) (<%1) ve ATM (Ataxia-telangiectasia) hastalıklarında görülen herediter meme kanserleri tanımlanmıştır (97).

İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (Her 2 Neu), tirozin kinaz aktivitesine sahip epidermal büyüme faktör reseptör ailesinin bir üyesi olup, Cerb-B2 olarak adlandırılan bir protoonkogendir. Meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık yüzde onbeşinde pozitif olup tedaviye yanıtızsızlık ve kötü prognoz göstergesidir (98). Birçok çalışmada Her 2 Neu over ekspresyonunun özellikle aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda hastalısız sağkalım üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (99).

2.1.10. Meme Kanserinin Tedavisi

2.1.10.1. Erken Evre Meme Kanseri Tedavi Yaklaşımları

Erken evre meme kanserinin (evre 1A, 1B, 2A ve bazı evre 2B (T2N1) tümörler) tedavisi genel olarak cerrahi tedavidir (100). Tümörün boyutu ve yerleşimine göre MKC veya mastektomi seçeneği mevcuttur. Post operatif patolojik evreleme sonrası tümörün karakteristiği ve evresine göre adjuvan KT seçeneği değerlendirilir. MKC uygulanmışsa post op hastaya RT uygulanmalıdır (100).

2.1.10.2. Lokal İleri Evre Meme Karsinomu Tedavi Yaklaşımları

Lokal ileri evre meme karsinomu (evre 3A, 3B, 3C ve bazı evre 2B (T3N0) tümörler)'nin tedavisi planlanırken opere edilebilir evre 2B tümörler hariç preoperatif tedavi yöntemleri öncelikle düşünülmelidir (101). Sistemik verilen preoperatif tedavilerin bu grup hastalar üzerine birçok yararı vardır.

Neo-adjuvan Kemoterapi (NAKT);

- Hastalarda MKC yaklaşımlarına fırsat tanıyabilir,
- İnoperabl tümörleri opere edilebilir hale çevirebilir,
- Özellikle Triple Negatif ve HER-2 pozitif meme kanseri gibi kötü prognozlu tümörlerde tedaviye yanıtın değerlendirilmesine olanak tanır,
- Hasta bazında önemli prognostik yararı olabilir,
- Mastektomi isteyen hastalarda en iyi rekonstrüksiyon planı için zaman kazanımı sağlayabilir (102).

İnflamatuvar meme karsinomu olan, aksiller yaygın ve/veya fikse lenf nodu ya da izole internal mamarian lenf nodu (N2) olan, infra/supraklavikular, aksilla ile birlikte internal mammarian nodal hastalığı (N3) olan, cilde ve/veya göğüs duvarına

invaze (T4) tümörü olan hastalar ve opere edilemeyecek hasta grubunda olan hastalar NAKT için öncelikli hasta grubudur. Bununla birlikte lokal ileri evre olmayıp tümör boyutu büyük olan ve MKC isteyen hastalarda hasta isteği doğrultusunda NAKT verilebilir (102).

Standart tedavi modaliteleri denenip yanıt alınamayan ve opere edilebilecek durumdaki tümörler için cerrahi seçeneği unutulmamalıdır (103). Diğer tümörler için yeni KT rejimleri ve neoadjuvan RT seçenekleri denenebilir. NAKT yanıtı klinik değerlendirme ve primer tümör muayenesi ile yapılır. Lüzum hali USG ve MRG ile değerlendirme yapılabilir (72).

2.1.10.3. Meme Kanserinde Cerrahi Yöntemler (MKC, Mastektomi, MRM, Kurtarma (Salvage) Mastektomi)

Memenin tamamı alınmadan kanserin çevresindeki sağlam doku ile birlikte çıkarılması işlemine MKC denir. Evre 1-2 hastalarda genellikle standart tedavi haline gelmiştir. Aksiller yayılım değerlendirilmesi için SLND ya da ALND yapılır. MKC de yapılan rezeksiyonlar; lumpektomi, kadranektomi, parsiyel mastektomi ve segmental mastektomi olarak adlandırılabilir.

Negatif cerrahi sınır elde edilerek yapılan MKC de 10 yıllık lokal nüks oranları %10 civarındadır (104). Lokal nüks en çok ilk 2-3 yıl içerisinde görülür ve sonra gittikçe azalır, fakat hiçbir zaman risk ortadan kalkmaz (105). Yapılan birçok çalışmada lokal nüksün en önemli sebebi pozitif cerrahi sınır veya yakın cerrahi sınır olduğu görülmüştür (106). Bu konudaki genel kabul cerrahi sınırın 1 cm olması yeterli iken 2 mm'nin altı yetersiz olarak kabul edilmektedir (107).

Meme Koruyucu Cerrahi de kontrendikasyonlar;

-Multisentrik hastalık (birden çok kadranda tümör varlığı),

-Diffüz malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar,

-Büyük tümör/küçük meme oranı nedeniyle kötü kozmetik sonuç alınacak durumdakiler,

- Göğüs duvarı ve memeye radyasyon alınmış olması veya RT alamayacak durumdakiler,

-Kollajen doku hastalıkları (Skleroderma ve aktif SLE dışındakiler rölatif kontredikasyon kabul edilmekte),

-Gebelik esnasında RT gerekliliği,

-Erkek hasta (günümüzde rölatif kontredikasyon kabul edilmekte)

-Tüm çabalara rağmen pozitif cerrahi sınır (72).

- İnflamatuvar meme kanseri olarak belirtilmiştir (108).

Mastektomi; tüm meme dokusunun, komple eksize edilmesidir. Mastektomi'nin; simple, neeple-areola kompleksi (NAK) koruyucu, subkutan ve genişletilmiş mastektomi gibi çeşitleri mevcuttur.

Kurtarma mastektomisi; meme kanseri nedeni ile daha önce MKC yapılan ve nüks gelişen hastalara uygulanan cerrahi girişimdir. Genelde mastektomi tamamlanır.

Modifiye Radikal Mastektomi (MRM); mastektomiye ek olarak level I-II lenf nodu diseksiyonu yapılması işlemine verilen addır. Bu ameliyatta meme dokusunun tamamı, pektoralis majör kasının fasyası, pektoralis minör kası ve aynı taraf aksiller lenf nodları eksize edilir (109, 110). Eski zamanlarda uygulanan radikal mastektomi ile sağkalım oranları benzer olup morbiditesi radikal mastektomiye göre düşüktür (111).

2.1.11. Aksilla Cerrahisi

Meme kanserinin aksiller lenf nodları ile ilişkisi onaltıncı yüzyıldan beri bilinmekte ve çeşitli cerrahi yöntemler denenmiştir (13, 14).

Halsted'in majör cerrahisinden günümüz minimal invaziv aksilla cerrahisine geçiş sürecinde farklı birçok yöntem uygulanmıştır (18, 19). Majör aksiller diseksiyonun uzun dönem sağ kalıma bir faydası olmadığı ve cerrahi sonrasında istenmeyen komplikasyonlara yol açtığından, artık evreleme amaçlı SLND ve sonrasında adjuvan sistemik tedaviler uygulanmaktadır. Gereğinde aksilla radyoterapisi gündeme gelmeye başlamış ve uygulanmıştır (20, 21).

2.1.11.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNBX/SLND)

Sentinel, kelime anlamı olarak 'nöbetçi, bekçi' anlamlarına gelmektedir. Kanser hücrelerinin lenfatik kanallar vasıtasıyla drene olduğu ilk lenf noduna ise

sentinel lenf nodu denir ve birden fazla olabilmektedir. Sentinel lenf nodları meme kanserinin lenfatik yayılım yolu üzerinde olduğundan aksiller lenf nodu metastazı olduğunda tümör hücrelerinin tespit edildiği ilk istasyondur (78, 79).

Sentinel lenf nodlarının tespitinin öncülüğünü ilk olarak Cabanas 1970 yılında penis kanserinde mavi boya ile yapmıştır (78). Morton ve ark. (79) 1990'lı yıllarda Malign melanomlarda, Giuliano ve ark.(20) da erken evre meme kanserli hastalarda izosülfan 35 mavi boya ile SLN tespiti çalışmalarında bulunmuşlardır. Daha sonra David Krag ve ark. Tc99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloidi dokuya enjekte edip aksilladaki sentinel lenf nodunun gamma prob ile tespit edilebileceğini açıklamışlardır (112).

Teknik olarak SLND mavi boya (metilen/izosulfan blue) ya da radyoaktif izotopla veya her ikisiyle birlikte uygulanabilmektedir. 3-5 ml mavi boya operasyon sırasında tümör etrafına (tümörün 1cm etrafına, 4 kadrandan), subareolar veya daha önce eksizyon uygulanmış hastalarda kavite duvarlarına enjekte edilerek işleme başlanır. Lenfatik damarlar boyayı tümörün olasılıkla ilk önce yayılacağı lenf noduna taşır. Tümörün aksillaya uzaklığına bağlı olarak ortalama 7-10 dakika koltukaltına doğru masaj uygulanır. Daha sonra kıl çizgisinin hemen altına yapılan 2-3 cm uzunluğunda transvers bir kesi ile aksillaya ulaşılır. Klavipektoral fasya açıldıktan sonra mavi kanallar veya radyoaktif sinyal takip edilerek sentinel lenf nodu/nodları ortaya çıkarılır. İki yöntemin primer olgularda başarı oranları benzerdir. Fakat daha önce cerrahi geçirmiş veya neo-adjuvan KT (NAKT) almış hastalarda her iki yöntemin birlikte uygulanması başarı oranını %90 dan fazla yükseltecektir. SLND biyopsisi sırasında mavi boya ile boyanmamış olsa da palpabl ve şüpheli olan lenf nodları da çıkarılmalıdır. Çıkarılan lenf nodları ameliyat sırasında patolojiye frozen inceleme olarak gönderilir. Eğer metastatik lenf nodu var ise ALND yapılır (113, 114). Fakat son yapılan çalışmalarda RT etkinliği gösterilmiş olup MKC yapılan ve belli koşulları sağlayan hastalarda pozitif lenf nodu ≤ 2 ise aksiller disseksiyondan kaçınılabilir (113).

SLND için kontrendike olan durumlar; klinik pozitif aksiller lenf nodu varlığı, önceden total mastektomi uygulanmış hasta, inflamatuvar meme kanseri olan hasta, boyaya karşı allerji, neoadjuvan tedavi öncesi N2-N3 hastalık olmasıdır (114, 115).

2.1.11.2. Aksiller Disseksiyon (ALND)

Genellikle MRM'nin bir parçası olarak aynı insizyondan ya da MKC sırasında ayrı bir transvers kesi ile yapılabilmektedir. ALND' da 10-40 (genellikle 20 den az) lenf nodu eksize edilir.

Gözle görülür hastalık bırakılmamak koşuluyla on adet lenf nodu çıkarılması cerrahi örnekleme ve evreleme açısından yeterli kabul edilir. Güncel çalışmalar ışığında geniş lenfatik disseksiyonun hasta sağkalımına etkisinin olmadığı kabul görmektedir (116). Bu sebeple rutin ALND'de level 1-2 lenf nodları disseke edilmektedir. Level 3 disseksiyon için pektoralis minör kasının kesilmesi disseksiyonu kolaylaştırır. Aksiller lenf nodlarının bütün halinde dışarı alınması önem arz etmektedir. Bazı hastalarda pektoralis minör kası kesilmeden de iyi bir ekstasyon eşliğinde level 3 palpabl lenf nodları disseke edilebilmektedir (116).

Aksiller disseksiyon sırasında 4 önemli yapının korunması gereklidir (117).

1- **Aksiller ven;**

2- **Nervus Thoracicus Longus;** Yaralanması halinde serratus anterior kasının paralizisi ile sonuçlanır, klinik olarak kanat scapula ile sonuçlanır.

3- **Nervus Thoracodorsalis;** Yaralanması halinde latissimus dorsi kasının paralizisi ile sonuçlanır, kol internal rotasyon ve abduksiyonu yapılması güçleşir.

4- **Nervus İnterkostobrakialis;** Yaralanması halinde aksillanın lateralinde ve üst kolun medialinde duyu kaybı olur.

2.1.11.3. Aksiller Disseksiyon Komplikasyonları

1. **Nörovasküler yaralanma:** Nörovasküler yaralanmadan kaçınmak için per-operatif tüm yapılar net olarak ortaya konmalıdır (118).

2. **Seroma:** Aksiller disseksiyon sonrası en sık gelişen komplikasyon olup seroma oluşmasının önüne geçmek için işlem sonrası aspiratif drenler kullanılmalıdır. Bu drenler çıkarıldıktan sonra da seroma gelişmektedir ve böyle bir durum karşısında seroma perkütan olarak aspire edilmelidir (119, 120).

3. **Hematom:** Hematom oluşma riskini engelleyen en önemli faktör operasyon sırasında yapılan ciddi hemostazdır.

4. **Yara yeri enfeksiyonu:** Uygun cerrahi yöntem ve asepsi kurallarına uyulması durumunda zaten temiz cerrahi grubunda olan meme kanseri cerrahisi sonrası yara yeri enfeksiyon oranları çok çok düşüktür (121, 122).

5. **Hareket kısıtlılığı ve kronik ağrı:** Hastaların yarıdan fazlasında ameliyat sonrası dönemde hareket kısıtlılığı ve üç aydan uzun süren nöropatik ağrılar hastanın günlük yaşam kalitesini düşürmektedir (123, 124).

6. **Lenfödem:** Aksiller diseksiyon sonrası periferik lenfatiklerin RT ile ışınlanması lenfödem riskini artırır (122, 124, 125). Ayrıca tekrarlayan lenfanjit ve selülit atakları kolda lenfödem oluşumunu artırır. 2-3 cm'e kadar olan lenf ödem hafif lenf ödemdir ve level 1-2 ALND yapılan hastaların %20-30'unda görülür, daha fazla şişlik oluşması ciddi lenfödemdir ve hastaların %5'inden azında izlenir (126). Level 3 diseksiyon yapılan hastalarda ciddi lenfödem riski %30'lara çıkmaktadır, bu nedenle özel bir durum olmadıkça level 3 diseksiyondan kaçınılmalıdır. SLND sonrası %5 oranında hafif lenfödem izlenebilir (127).

Lenfödem evreleri:

Evre 0: Sadece kolda ağırlık hissi vardır.

Evre 1: Gode bırakır tarzda ödem vardır (geri dönüşümlüdür)

Evre 2: Kol gerginlik ve fibrozis mevcuttur

Evre 3: Elefantiazis. fibrozis, skleroz ve keratoz gibi cilt bulguları eşlik eder

Hastalara fazladan sağ kalım yararı olmayan ve ciddi cerrahi morbiditelere sahip olan ALND için endikasyon dikkatli konulmalıdır. Tedavi sonrası hastaların günlük yaşam kalitesi, psikososyal durumu ve tedaviye bağlı komplikasyonlar hastalar üzerinde olumsuz sonuçlar oluşturabilmektedir.

2.1.12. Tümör Markerleri

Tümör markerleri bir tümörün varlığını belirlemek veya normal dokulardan bir tümörü ayırmak için kullanılabilen, tümör dokusu tarafından salgılanan ya da vücudun tümör dokusuna cevabı olarak salgılanan maddelerdir. Bu maddeler hücrelerde, dokularda ya da vücut sıvılarında yer alabilir. Bir kanserin varlığını tespit etmek için kimyasal, immünolojik ya da moleküler biyolojik metodlarla niteleyici ya da niceleyici olarak ölçülerek ortaya konulmaktadırlar (128). Tümör markerleri

başlangıç tedavisinin etkinliğini (cerrahi, kemoterapi ya da radyasyon) tespit etmek için, tedavinin takibinde, kanser nüksünün tesbiti ve tedavi şeklinin belirlenmesi amaçları ile sıkça yararlanılan maddelerdir (129). Her ne kadar son yıllarda kanser tedavisinde önemli gelişmeler olsa da kanserlerin neredeyse yarısında semptom ortaya çıktığında küratif tedavi şansı olmamaktadır. Bu nedenle tümör markerlarından erken tanıda da yararlanılmaktadır (129).

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

En popüler, en ilgi çeken tümör markerıdır. İlk olarak 1965 yılında Kanada'da Gold ve Friedman tarafından kolon adenokarsinomu ve fetal endodermal dokularda izlenen ama normal yetişkin dokularda gözlenmeyen bir antijen olarak tanımı yapılmıştır (130). Anne karnında ilk alt ayda bebeğin karaciğer, pankreas ve barsaklarında bulunur. Fetal kolon hücrelerinin yüzey glikoproteini olduğu açıklanmıştır. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %60-90'ında seviyesi yüksek ölçülür (131). Başka malign ve malign olmayan hastalıklarda da artış göstermektedir. Ayrıca normal kişilerde de seviyesi yüksek çıkabilmektedir. Bu nedenle kanser taraması ve teşhisi için kullanılmaz. Tedaviye verilen yanıt ve kanserin nüksünün takibinde kullanılması daha fazla yarar sağlar (131). Sigara içmeyen kişilerde serumda seviyesi 5.0 ng/ml'nin altında ölçülür. Dolaşımdaki CEA'nın konsantrasyonu, CEA'nın üretildiği hücrelerin sayısına, sentez oranına ve karaciğerden dolaşıma salınmasına bağlı olarak değişir (132). CEA düzeyleri ve onun yükselme miktarının kanserin patolojik evresi ile yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir (133).

Kanser Antijen 125 (CA 125)

Spesifik olmayan fakat sensitivitesi yüksek olan glikoprotein yapısı olan bir tümör markerıdır (134, 135). Çölomik epitelle ilişkilidir. Yüksek molekül ağırlıklı ve yapısı heterojendir (136). Sıklıkla embriyolojik gelişim döneminde salınır fakat bazı dokularda erişkin dönemde de görülebilmektedir (137). Transmembran proteini olup epitel hücrelerin apikal yüzlerinde hidrofilik bir ortam sağlayıp yabancı maddeler ve enfeksiyöz ajanlara karşı bariyer oluşturmakla görevlidir (138). Sıklıkla over kanserinde yükselse de akciğer kanseri, meme kanseri, mezotelyoma, karaciğer kanseri, pankreas kanseri vb. malignitelerde ve benign nedenlerle de yükselmektedir (139, 140). CA 125 normalde vücudun farklı farklı bölgelerinde görülebilmektedir. Çölomik epitelde, amniyonda, serozal zarlarda (plevra, periton, perikard), bronşiyal

ve servikal sekresyonlarda izlenebilmektedir. Bu nedenle over dışı patolojilerde de serum seviyesi artış gösterebilmektedir (139, 140).

Kanser Antijen 15-3 (CA 15-3)

CA15-3 (Kanser antijen 15-3), MUC1 geninden elde edilen bir transmembran glikoproteini olan MUC1 geninin bir epitopudur. Molekül ağırlığı yüksektir (>400kD) (141). Meme kanserinde yaygın olarak kullanılan bir tümör markerıdır (142). Glandular epitelin apikalinde yer alır. Musinöz yapıdadır ve hücrenin korunmasında ve lubrikasyonunda görev alır. Hücreler arası adezyonda görev alır ve bu özelliği ile metastazdan sorumlu tutulmuştur (143, 144). Endometrial epitelde histolojik olarak CA15-3 antijeninin varlığı ortaya konulmuştur (145). Hayvansal deneylerde uterus epitelinde MUC1 ekspresyonunun ovariyen steroidler tarafından induklendiği, progesteron tarafından da baskılandığı açıklanmıştır (146). Sadece meme kanseri değil kronik hepatit, siroz, tüberküloz endometriozis, benign meme hastalıkları vb. gibi benign durumlarda, akciğer kanseri kolon kanseri, karaciğer kanseri, over kanseri, endometrium kanseri vb. gibi malign durumlarda da seviyesi artış gösterebilmektedir (147).

2.2. COVID-19

2019'un sonunda Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan, bulaşıcılığı yüksek akut solunum yolu enfeksiyonudur (148). Yayılımı çok hızlı olmuş ve kısa sürede tüm dünyayı etkilemiştir. DSÖ, 30 Ocak 2020'de uluslararası toplum sağlığını tehdit eden acil durum ilan etmiş ve 12 Şubat 2020'de "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)" şeklinde tanımlamıştır. DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de "pandemi" ilan edilmiştir (1). Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür (149, 150). COVID-19 etkenini Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV), SARS-CoV-2 olarak isimlendirmiştir (151). İnsandan insana direk temas veya damlacık yolu ile bulaşır.

2.2.1. Viroloji

Koronavirüsler; tek zincirli, zarflı, pozitif sarmallı RNA virüsleridir (152). DNA virüslerine oranla mutasyon kabiliyeti yüksektir. COVID-19 etkeni; Nidovirales süperailesinin, Coronaviridae ailesinin, Orthocoronavirinae alt ailesinin, Betacoronavirus cinsinin, Sarbecovirus alt cinsinin SARS-CoV-2 türüdür (153). Yapılan araştırmalarda iki yarasa koronavirüsüne genomik benzerliği olduğu için

yarasalar birinci kaynak olarak düşünülmektedir. Coronavirüsün yarasadan mı yoksa bir ara konakçı yoluyla mı bulaştığı hala bilinmemektedir (154).

2.2.2. Epidemiyoloji

2019'un sonunda Çin'in Wuhan şehrinde etyolojisi bilinmeyen alt solunum yolu enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir. 7 Ocak 2020'de bu alt solunum yolu enfeksiyonu vakalarının etkeninin daha önce görülmemiş yeni tip koronavirüs (2019-nCoV) olduğu bildirilmiştir. 12 Şubat 2020'de bu hastalık Covid-19 olarak tanımlanmıştır (155). Sonrasında SARS-CoV'e benzediği için SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (156). DSÖ, 30 Ocak 2020'de uluslararası toplum sağlığını tehdit eden acil durum ilan etmiş ve DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de "pandemi" ilan edilmiştir (1).

Ülkemizde 10 Ocak 2020'de Covid-19 çalışmaları başlamış ve 22 Ocak 2020'de ilk bilimsel danışma kurulu toplantısı yapılmıştır. Türkiye'de ilk Covid-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür. 15 Mart 2020'de de ilk ölüm bildirilmiştir (150). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanı tarafından 1 Nisan 2020'de Covid-19'un tüm ülkeye yayıldığını açıklanmıştır (157).

2.2.3. Klinik ve Sosyal Etkilenim

Covid-19'un birçok sistemi tutabildiği ve çok farklı klinikler gösterebildiği yapılan çalışmalarda görülmektedir (158). Covid-19'da ateş, öksürük, nefes darlığı (dispne) sık görülen semptomlardandır (159). Semptomlar spesifik olmamakla birlikte kliniği asemptomatikten şiddetli pnömoniye kadar değişebilmektedir.

Covid-19 Pandemisi sosyal, ruhsal, fiziksel, ekonomik ve toplumsal sorunlara neden olmuştur. Maske, sosyal mesafe, online eğitim, elektronik takip gibi kavramlar pandemi ile birlikte hayatımıza girmiştir (160). Pandemi sürecinde sokağa çıkma yasağı ile birlikte evde kalma süresi uzadıkça beslenme alışkanlıkları değişmiş, fiziksel aktivite azalmış, sosyal etkileşim azalmıştır. Düzenli uyku, doğru beslenme, yeterli fiziksel aktivitenin immun sistem üzerine olumlu etkisi bilinen bir gerçektir. Pandemi döneminde yaşanan aksaklıklar nedeniyle olumsuz etkiler görülmüştür (161). Birey için pandemi, kendisi ve sevdikleri için tehdit olarak algılanır. Bireyde aile ve arkadaşlardan ayrı kalma, sosyal hayattan uzaklaşma, rutinlerde değişiklik, iş kaybı, eğitime ara verilmesi, ekonomik sıkıntılar, ilaç sıkıntısı, gıda sıkıntısı gibi

nedenlerden dolayı psikososyal stres oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda izolasyon döneminin anksiyete, depresyon, fiziksel hareketsizlik, kötü uyku kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (162). Hastaneye başvuru süresinde gecikmeler olmuş ve bazı çalışmalarda pandemi döneminde komplikasyon oranının arttığı, tedavide gecikme olduğu, malign hastalıkların evrelerinde artış, tanı koyulmasında gecikmede artış gösterilmiştir (163).

Pandemi sırasında sağlık hizmetlerinde bazı aksaklıklar olmuştur. Elektif yapılan ameliyatlar durdurulmuş, hastaların hastaneye başvuru süreleri virüs kapma korkusuyla gecikmiştir. Ayrıca sağlık kuruluşlarında acil durumlar dışında tüm randevular kapatılmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

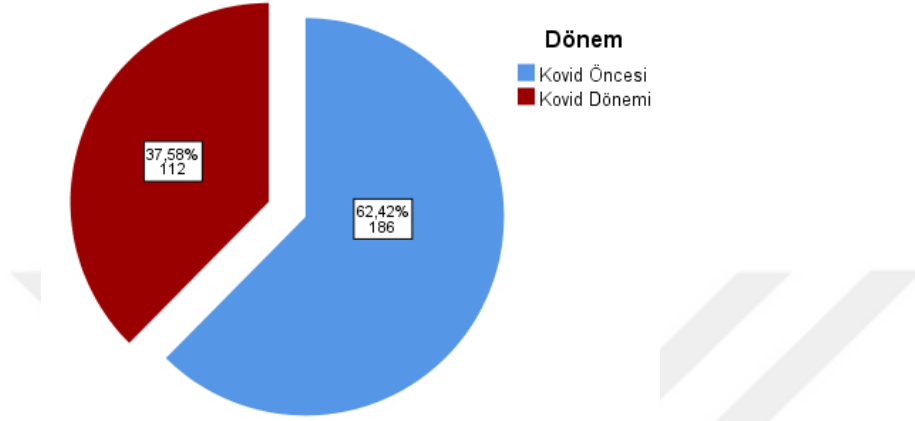
Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 15.12.2021 tarihli 2021/339 protokol numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Araştırmaya; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde meme kanseri tanısı konulan; cerrahi ve onkolojik tedavisini Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesinde devam ettiren, 18 yaş üstü, kadın ve erkek olmak üzere toplam 298 hasta alındı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na ait arşivdeki ve hastane veritabanındaki hastaların kayıtlı verileri retrospektif olarak incelendi. Süre; Covid-19 pandemi başlangıcından 1 yıl öncesi (11.03.2019-10.03.2020) ve Covid-19 başlangıç tarihinden itibaren 1 yıl sonrası pandemi dönemi (11.03.2020-11.03.2021) olarak belirlendi. Her iki dönemde; yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, aile öyküsü, sigara kullanımı, alkol kullanımı, histolojik grade, tümör boyutu, tümör tipi, tümör evresi, uzak metastaz varlığı, neoadjuvan tedavi alma durumu, USG bulguları, Ki-67 proliferasyon indeksi, ER reseptör durumu, PR reseptör durumu, Cerb-b2 pozitifliği, tümör marker pozitifliği, yapılan ameliyatın şekli, aksilladaki metastatik lenf bezi durumu gibi parametreler kıyaslandı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Veriler, IBM SPSS.23 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programına aktararak istatistiksel analizlerle değerlendirildi. İstatistiksel analizlere geçmeden önce veri giriş hatasının olmaması ve parametrelerin beklenen aralıkta olup olmadığı ile ilgili kontroller yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerin de medyan, ortalama ve standart sapma değerleri; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise kişi sayısı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare test analizi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk's normallik testi ile, varyans homojenliği ise Levene's testi ile kontrol edildi. İki düzeyli karşılaştırmalar normal dağılım görülmeyen durumlarda bağımsız örneklem medyan testi ve Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Normal dağılım gözlenen iki düzeyli kıyaslamalarda ise T testi kullanıldı. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

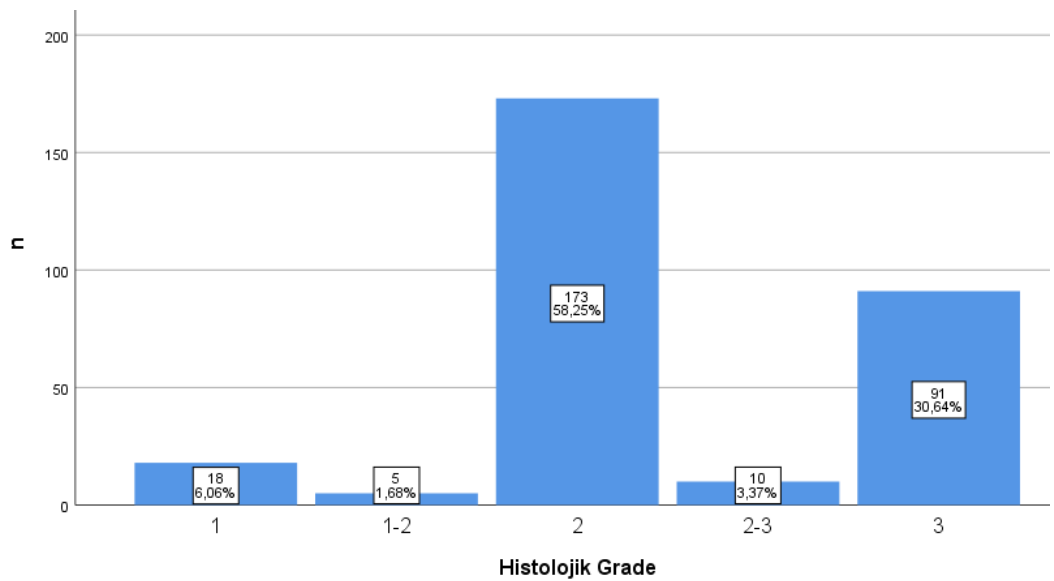
4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 298 hasta dahil edilmiş olup, bunların 186'sı (%62,4) Covid öncesi dönemine, 112'si (%37,6) Covid dönemine ait hastalardı (Şekil 6). Hastaların 295'i (%99,0) kadın, 3'ü (%1,0) erkekti. En küçük hasta 28, en büyük hasta 89 yaşında olup, hastaların ortalama yaşı $53,45 \pm 11,88$ idi.



Şekil 6: Hastaların Covid öncesi ve sonrası dönemlere göre dağılımı

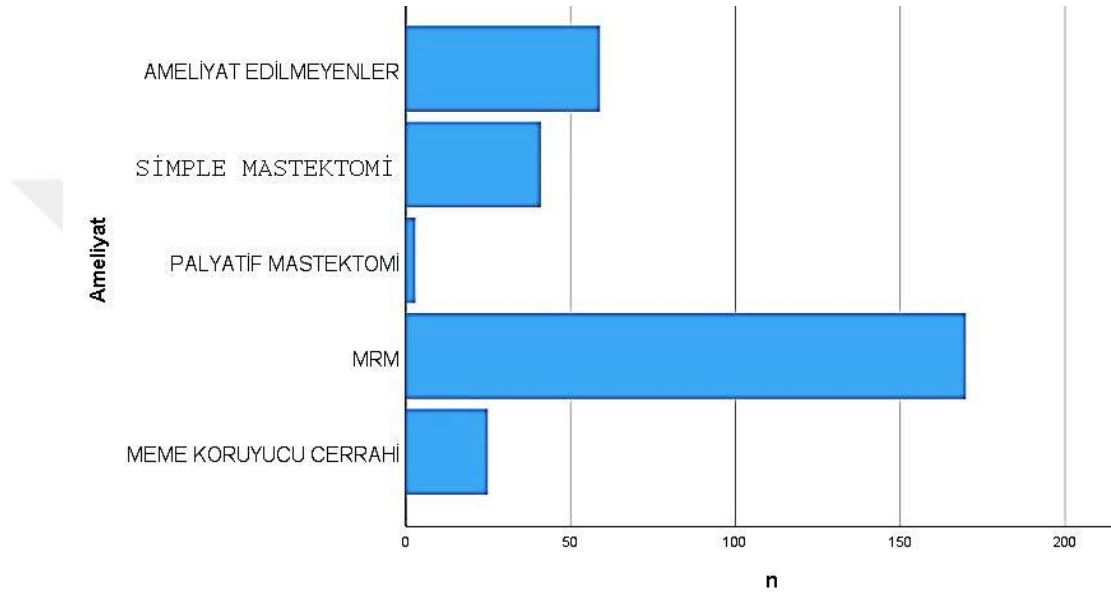
Hastaların 125'inde (%41,9) ek hastalık, 29'unda (%9,7) aile öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların 54'ünde (%18,1) diabetes mellitus, 24'ünde (%8) hipotiroidi mevcuttu. Hastaların 69'u (%23,2) sigara kullanmaktaydı (Tablo 10). Alkol kullanan hasta bulunmamaktaydı. Hastaların 141'ine (%47,3) sağ, 157'sine (%52,7) sol meme kanseri tanısı konulmuştu (Tablo 11).



Şekil 7: Hastalara ait histolojik grade dağılımı

Hastaların 38'inin (%12,8) tümör boyutu T1, 174'ünün (%58,4) T2, 42'sinin (%14,1) T3, 39'unun (%13,1) T4'tü. Hastaların 276'sında (%92,6) invaziv duktal karsinoma, 19'unda (%6,4) invaziv lobüler karsinoma tümör tipi görüldü (Tablo 12).

Hastaların 51'inde (%17,1) uzak metastaz, 196'sının (%65,8) USG'sinde aksillada lenf nodu pozitif, 130'unun (%43,6) USG'sinde aksillada patolojik lenf nodu pozitif, 133'ü (%44,6) neoadjuvan tedavi almıştı (Tablo 13).



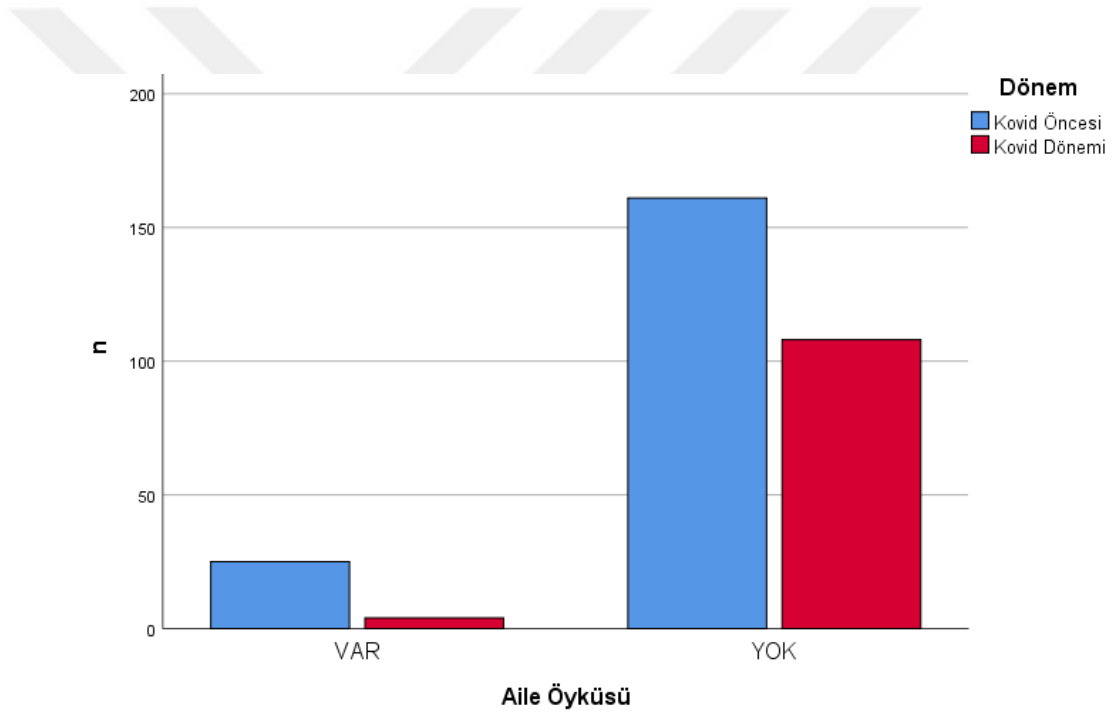
Şekil 8: Hastaların ameliyat çeşitlerine göre dağılımı

Tablo 10: Hastaların Covid dönemlerine göre demografik bilgilerinin kıyaslanması

	Covid Öncesi n=186	Covid Dönemi n=112	p
Yaş (yıl) (Ort.±SS)	54,0 ± 12,27	53,10 ± 13,95	0,560
Cinsiyet n (%)			0,052
Kadın	186 (100,0)	109 (97,3)	
Erkek	0 (0,0)	3 (2,7)	
Ek hastalık n (%)			0,509
Yok	104 (55,9)	67 (59,8)	
Var	82 (44,1)	45 (40,2)	
Aile Öyküsü n (%)			0,005
Yok	161 (86,6)	108 (96,4)	
Var	25 (13,4)	4 (3,6)	
Sigara n (%)			0,001
Yok	131 (70,4)	98 (87,5)	
Var	55 (29,6)	14 (12,5)	

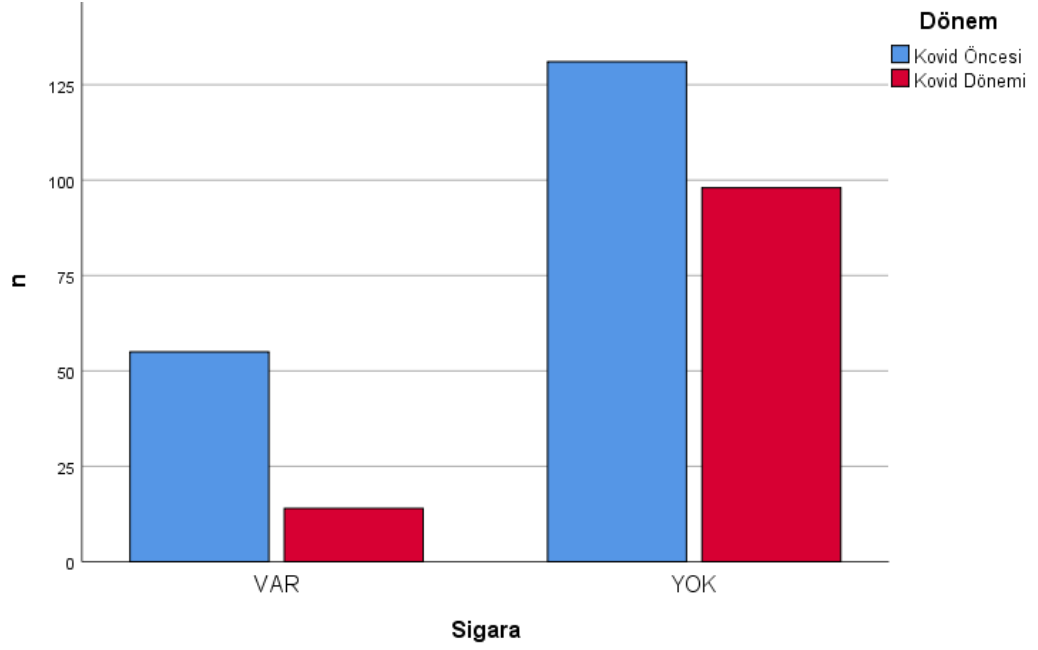
p<0,05

Covid öncesi hastaların ortalama yaşı $54,0 \pm 12,27$, Covid dönemindeki hastaların ise $53,10 \pm 13,95$ yılı (Tablo 10). Yaş ortalamasında dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Covid döneminde meme kanseri tanısı konulan hastaların %97,3'ünün kadın iken, Covid öncesi dönemde ise %100'ünün kadın olduğu görüldü (Tablo 10). Covid öncesi dönemde hastaların 82'sinde (%44,1), Covid döneminde ise hastaların 45'inde (%40,2) ek hastalık vardı (Tablo 10). Covid öncesinde hastaların 25'inde (%13,4), Covid döneminde ise hastaların 4'ünde (%3,6) aile öyküsü mevcuttu (Tablo 10)(Şekil 9). Aile öyküsü ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p = 0,005$).



Şekil 9: Hastaların Covid dönemlerine göre aile öyküsü varlığının kıyaslanması

Covid öncesinde hastaların 55'inde (%29,6), Covid döneminde ise hastaların 14'ünde (%12,5) sigara kullanımı görüldü (Şekil 10). Sigara kullanımı ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi ($p = 0,001$).



Şekil 10: Hastaların Covid dönemlerine göre sigara kullanımının kıyaslanması

Tablo 11: Hastaların Covid dönemlerine göre meme yönünün kıyaslanması

	Covid Öncesi n=186	Covid Dönemi n=112	p
Meme n (%)			0,339
Sağ	92 (49,5)	49 (43,8)	
Sol	94 (50,5)	63 (56,3)	

p<0,05

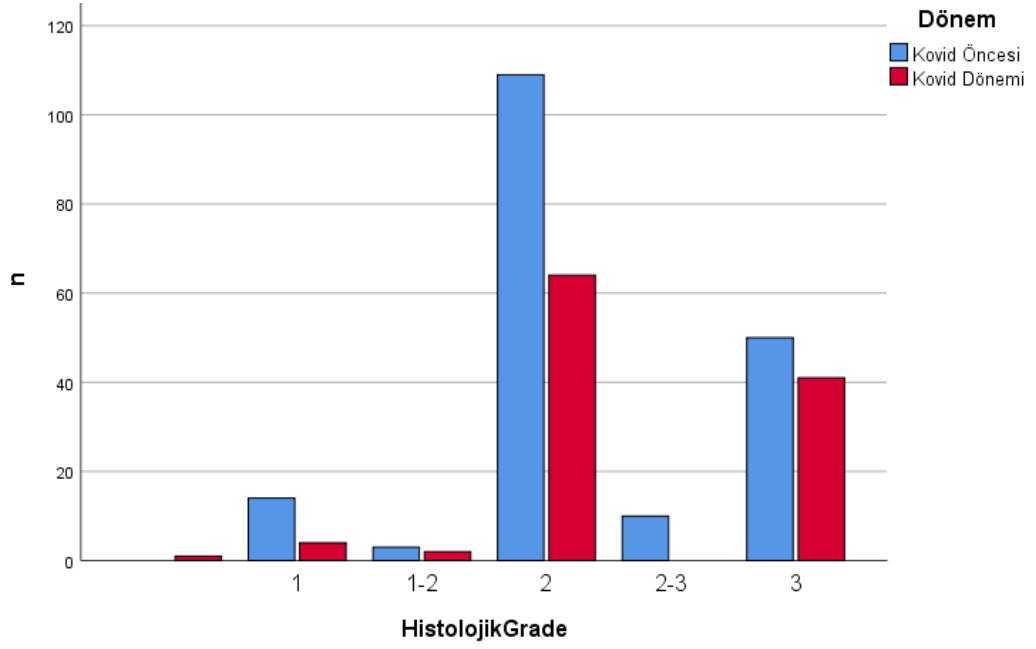
Covid öncesi dönemde hastaların 92'sinin (%49,5) sağ, 94'ünün (%50,5) sol; Covid döneminde ise 49'unun (%43,8) sağ, 63'ünün (%56,3) sol meme kanseri tanısı konulmuştu (Tablo 11). Hastaların meme yönleri ile dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12: Hastaların Covid dönemlerine göre tümör histopatolojik bilgilerinin kıyaslanması

	Covid Öncesi n=186	Covid Dönemi n=112	p
Histopatolojik Grade n (%)			0,018
1	14 (7,5)	4 (3,6)	
1-2	3 (1,6)	2 (1,8)	
2	109 (58,6)	65 (57,1)	
2-3	10 (5,4)	0 (0,0)	
3	50 (26,9)	41 (36,6)	
Tümör Boyutu T n (%)			0,535
0	4 (2,2)	1 (0,9)	
1	26 (14,0)	12 (10,7)	
2	110 (59,1)	64 (57,1)	
3	26 (14,0)	16 (14,3)	
4	20 (10,8)	19 (17,0)	
Tümör Tipi n (%)			0,293
İnvaziv Duktal Karsinoma	175 (94,1)	101 (90,2)	
Meme başı paget hast.	0 (0,0)	1 (0,9)	
İnvaziv lobüler karsinoma	10 (5,4)	9 (8,0)	
Nadir meme kanserleri	1 (0,5)	0 (0,0)	
İnflamatuvar meme kanserleri	0 (0,0)	1 (0,9)	
Tümör Evresi n (%)			0,035
0	4 (2,2)	1 (0,9)	
1	22 (11,8)	6 (5,4)	
2A	39 (21,0)	23 (20,5)	
2B	41 (22,0)	19 (17,0)	
3A	39 (21,0)	20 (17,9)	
3B	4 (2,2)	6 (5,4)	
3C	10 (5,4)	8 (7,1)	
4	27 (14,5)	26 (23,2)	
C-ERB-B2 n (%)			0,047
Negatif	94 (50,5)	56 (50,0)	
+1	13 (7,0)	12 (10,7)	
+2	34 (18,3)	9 (8,0)	
+3	45 (24,2)	35 (31,3)	
Uzak metastaz n (%)			0,153
Var	27 (14,5)	24 (21,4)	
Yok	159 (85,5)	88 (78,6)	
Çıkarılan lenf bezi sayısı (Ort.±SS)	18,49 ± 9,67	15,90 ± 12,0	0,002
Metastatik lenf bezi sayısı (medyan)	1	1	0,513
Ki67 proliferasyon indeksi yüzdesi (Ort.±SS)	21,2 ± 18,3	23,8 ± 17,3	0,729
Östrojen reseptör pozitiflik oranı yüzdesi (Ort.±SS)	84,6 ± 17,8	85,7 ± 19,0	0,286
Progesteron reseptör pozitiflik oranı yüzdesi (Ort.±SS)	68,4 ± 27,8	61,1 ± 34,6	0,616

p<0,05

Covid öncesinde hastaların 14'ünde (%7,5), Covid döneminde ise 4'ünde (%3,6) histopatolojik grade 1 bulundu. Covid döneminde histopatolojik grade'i 2 ile 3 arasında olan hasta yoktu. Covid öncesinde hastaların 50'sinin (%26,9), Covid döneminde ise hastaların 41'inin (%36,6) histopatolojik grade'i 3'tü (Tablo 12)(Şekil 11). Histopatolojik grade ile Covid dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p=0,018$).



Şekil 11: Hastaların Covid dönemlerine göre histopatolojik grade kıyaslanması

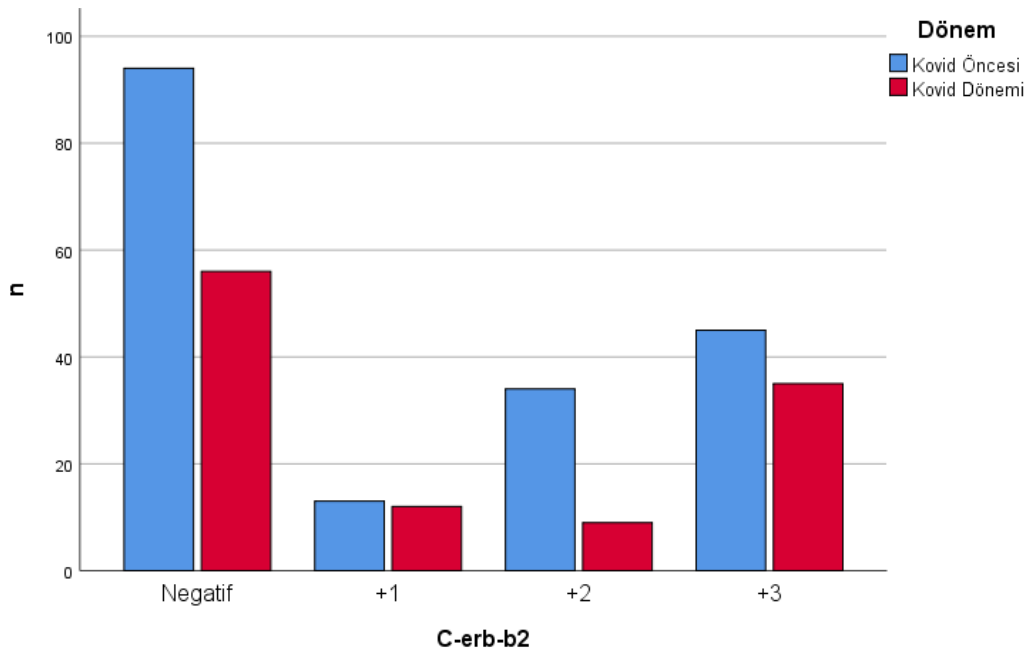
Covid öncesi dönemde hastaların 26'sında (%14,0) T1 tümör boyutu, Covid döneminde ise 12'sinin (%10,7) T1 tümör boyutu mevcuttu. Covid öncesi dönemde hastaların 110'unda (%59,1) T2 tümör boyutu, Covid döneminde ise 64'ünün (%57,1) T2 tümör boyutu mevcuttu. Covid öncesi dönemde hastaların 20'sinde (%10,8) T4 tümör boyutu, Covid döneminde ise 19'unun (%17,0) T4 tümör boyutu vardı (Tablo 12). Tümör boyutunun Covid döneminde artış gösterdiği görüldü fakat tümör boyutu ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Covid öncesi hastaların 175'inde (%94,1) invaziv duktal karsinoma, 10'unda (%5,4) invaziv lobüler karsinoma, 1'inde (%0,5) nadir meme kanserleri (squamos)

hücreli karsinom) görüldü. Covid döneminde ise hastaların 101'inde (%90,2) invaziv duktal karsinoma, 9'unda (%8,0) invaziv lobüler karsinoma, 1'inde (%0,9) meme başı paget hastalığı, 1'inde (%0,9) inflamatuvar meme kanseri gözlendi (Tablo 12). Covid dönemleri ile tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

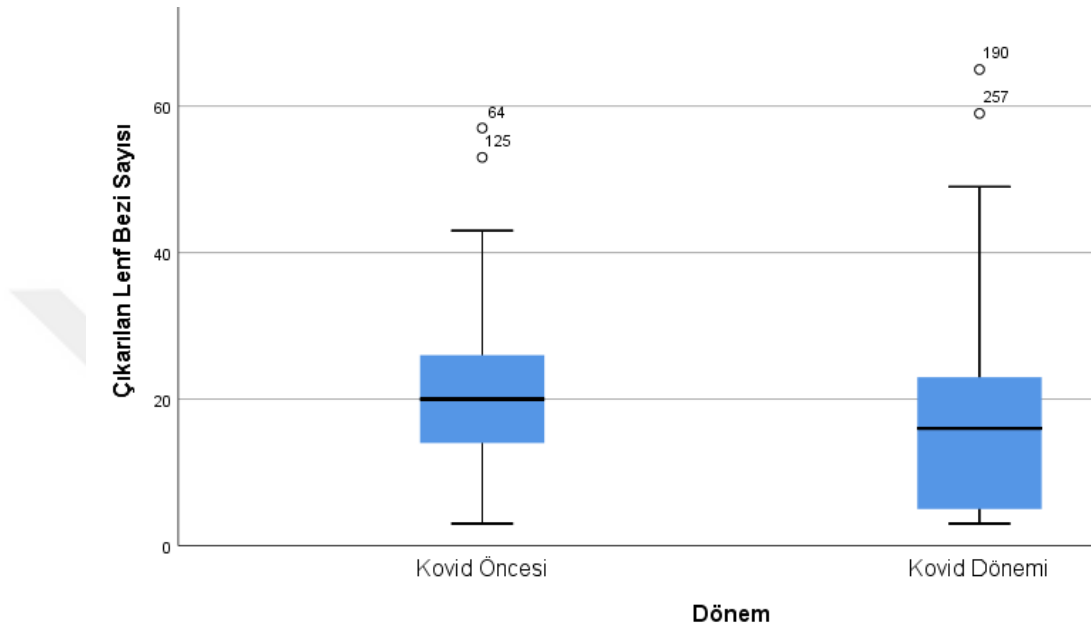
Covid öncesi dönemde hastaların 4'ü (%2,2) Evre 0, 22'si (%11,8) Evre 1 iken Covid döneminde ise 1 hastanın (%0,9) Evre 1, 6 hasta (%5,4) Evre 1 idi. Covid öncesi dönemde hastaların 27'si (%14,5) Evre 4, Covid döneminde ise 26 hasta (%23,2) Evre 4'tü (Tablo 12). Covid öncesi döneme göre Covid döneminde hastaların evrelerinde artış olduğu izlenmiştir. Evre ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,035$).

Covid öncesi dönemde hastaların 34'ünün (%18,3), Covid dönemindeki hastaların ise 9'unun (%8) C-ERB-B2 ekspresyonu +2'ydi. Covid öncesi dönemde hastaların %50,5'inin, Covid dönemindeki hastaların ise %50'sinin C-ERB-B2 ekspresyonu negatifti (Tablo 12)(Şekil 12). C-ERB-B2 ekspresyonu ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlandı ($p=0,047$).



Şekil 12: Hastaların Covid dönemlerine göre C-ERB-B2 kıyaslanması

Covid öncesi dönemde hastaların 27'sinde (%14,5), Covid döneminde ise hastaların 24'ünde (%21,4) uzak metastaz görüldü (Tablo 12). Covid öncesi döneme göre Covid dönemindeki hastalarda uzak metastaz oranı artmış saptandı, Ancak, uzak metastaz oranı ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).



Şekil 13: Hastaların Covid dönemlerine göre çıkarılan lenf bezi sayısının kıyaslanması

Covid öncesi dönemde hastalardan çıkarılan ortalama lenf bezi sayısı $18,49 \pm 9,67$, Covid döneminde ise $15,90 \pm 12,0$ idi (Tablo 12)(Şekil 13). Çıkarılan lenf bezi sayısının Covid öncesi dönemde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p=0,002$).

Covid öncesi dönemde ortalama metastatik lenf bezi sayısı 3,16 iken, Covid döneminde ise 3,92'ydi. Metastatik lenf bezi medyan değerinin, Covid öncesi ve döneminde 1'e eşit olduğu görüldü (Tablo 12). Metastatik lenf bezi sayısının medyan değerinin, Covid dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği elde edildi ($p>0,05$).

Covid öncesi dönemde hastaların ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi yüzdesi $21,2 \pm 18,3$ iken, Covid döneminde ise $23,8 \pm 17,3$ 'tü (Tablo 12). Ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi yüzdesinin, Covid dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$).

Covid öncesi dönemde hastaların ortalama östrojen reseptör pozitiflik yüzdesi $84,6 \pm 17,8$ iken, Covid döneminde ise $85,7 \pm 19$ 'du (Tablo 12). Ortalama östrojen reseptör pozitiflik yüzdesinin, Covid dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p > 0,05$).

Covid öncesi dönemde hastaların ortalama progesteron pozitiflik oranı yüzdesi $68,4 \pm 27,8$ iken, Covid döneminde ise $61,1 \pm 34,6$ 'ydı (Tablo 12). Ortalama progesteron pozitiflik oranı yüzdesinin, Covid dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p > 0,05$).

Tablo 13: Hastaların Covid dönemlerine göre USG ve neoadjuvan tedavi bilgilerinin kıyaslanması

	Covid Öncesi n=186	Covid Dönemi n=112	P
USG'de Aksillada Lenf Nodu n (%)			0,274
Negatif	68 (36,6)	34 (30,4)	
Pozitif	118 (63,4)	78 (69,6)	
USG'de Aksillada Patolojik Lenf Nodu n (%)			0,139
Negatif	111 (59,7)	57 (50,9)	
Pozitif	75 (40,3)	55 (49,1)	
Neoadjuvan tedavi n (%)			0,148
Negatif	109 (58,6)	56 (50,0)	
Pozitif	77 (41,4)	56 (50,0)	
USG Tümör Boyutu mm (Ort.±SS)	$26,5 \pm 14,8$	$24,6 \pm 11,8$	0,771

$p < 0,05$

Covid öncesi dönemde hastaların 118'inde (%63,4), Covid döneminde ise hastaların 78'inde (%69,6) USG'de aksillada lenf nodu pozitifliği (Tablo 13). Covid döneminde USG' de aksillada lenf nodu görülme oranının arttığı saptandı. Fakat USG'de aksillada lenf nodu pozitifliği ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p > 0,05$).

Covid öncesi dönemde hastaların 75'inde (%40,3), Covid döneminde ise hastaların 55'inde (%49,1) USG' de aksilla patolojik lenf nodu pozitifliği (Tablo 13).

Covid döneminde USG’de aksillada patolojik lenf nodu görülme oranının arttığı saptandı, fakat USG’de aksillada patolojik lenf nodu görülme oranı ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$).

Covid döneminde hastaların 56’sı (%50,0), Covid öncesi dönemde ise 77’si (%41,4) neoadjuvan almıştı (Tablo 13). Covid döneminde neoadjuvan tedavi alma oranı Covid öncesi döneme göre artmış olup, neoadjuvan tedavi alma durumu ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$).

Covid öncesi dönemde hastaların ortalama USG tümör boyutu $26,5\pm14,8$ mm, Covid döneminde ise $24,6\pm11,8$ mm’ydi (Tablo 13). Ortalama USG tümör boyutunun, Covid dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı elde edildi ($p>0,05$).

Tablo 14: Hastaların Covid dönemlerine göre CEA, CA 15-3 ve CA 125 bilgilerinin kıyaslanması

	Covid Öncesi n=186	Covid Dönemi n=112	p
CEA ug/L (medyan)	1,94	1,88	0,964
CA 125 U/ml (medyan)	10,8	12,4	0,023
CA 15-3 U/ml (Ort.±SS)	$12,4 \pm 6,7$	$17,9 \pm 16,8$	0,071

CEA: Karsinoembriyonik Antijen, CA: Kanser Antijen, $p<0,05$

Covid öncesi dönemde hastaların CEA medyan değeri 1,94 ug/L, Covid döneminde ise 1,88 ug/L’ydi (Tablo 14). CEA medyan değerinin, Covid dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık göstermediği elde edildi ($p>0,05$).

Covid öncesi dönemde hastaların CA 125 medyan değeri 10,8 U/ml, Covid döneminde ise 12,4 U/ml’ydi (Tablo 14). CA 125 medyan değerinin, Covid dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık gösterdiği elde edildi ($p=0,023$).

Covid öncesi dönemde hastaların ortalama CA 15-3 değeri $12,4\pm6,7$ U/ml, Covid döneminde ise $17,9\pm16,8$ U/ml’ydi (Tablo 14). Ortalama CA 15-3 değerinin, Covid dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı elde edildi ($p>0,05$).

Tablo 15: MRM yapılan hastalarda, metastatik ve çıkarılan lenf bezi sayısının dönemlere göre kıyaslanması

	Covid Öncesi	Covid Dönemi	p
	n=117	n=53	
Metastatik Lenf Bezi Sayısı Medyan	2	4	0,070
Çıkarılan Lenf Bezi Sayısı Ort.±SS	22,98 ± 8,90	22,68 ±11,99	0,615

p<0,05

MRM yapılan hastalarda, Covid öncesi dönemde ortalama metastatik lenf bezi sayısı 3,5 iken, Covid döneminde ise 6,36'ydı. MRM yapılan hastalarda Covid öncesi dönemde metastatik lenf bezi medyan değeri 2, Covid dönemindekilerde ise 4 idi (Tablo 15). MRM yapılan hastalarda Covid öncesi dönemde çıkarılan lenf bezi ortalaması 22,98±8,90, Covid dönemindekilerde ise 22,68±11,99 idi (Tablo 15). MRM yapılan hastalarda metastatik lenf bezi sayısının Covid döneminde artmış olduğu görüldü. Fakat MRM yapılan hastalarda, Covid öncesi ve Covid döneminde, metastatik lenf bezi medyan değerinin ve çıkarılan ortalama lenf bezi sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı elde edildi (p>0,05).

Tablo 16: MRM yapılan hastalarda metastatik lenf bezi oranının dönemlere göre kıyaslanması

	Covid Öncesi	Covid Dönemi	p
	n=117	n=53	
	Medyan		
MRM yapılan hastalarda	6,40	16,30	0,185

metastatik lenf bezi

p<0,05

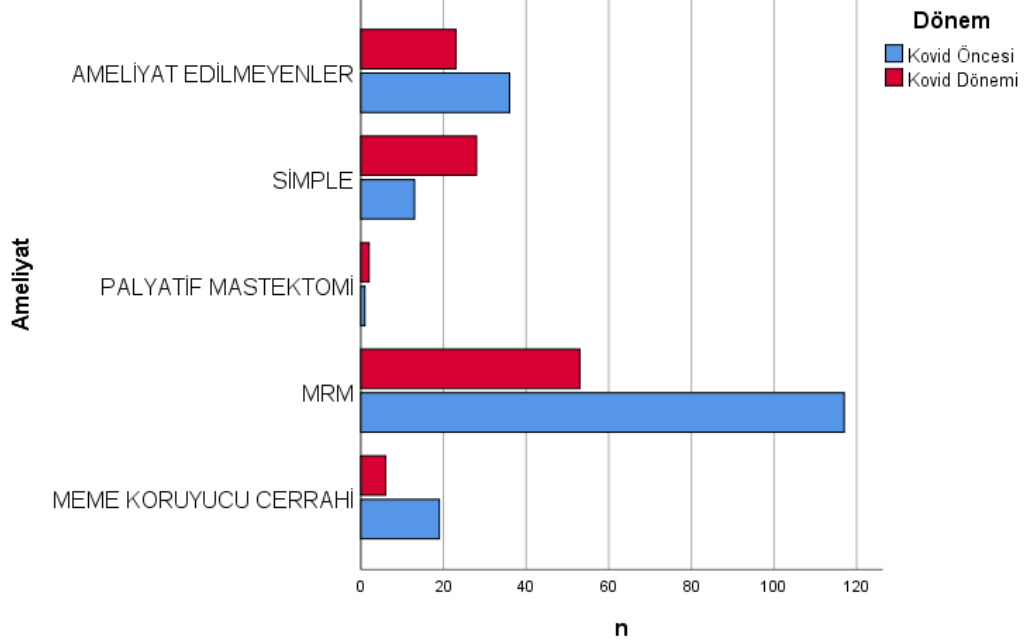
MRM yapılan hastalarda, Covid öncesi metastatik lenf bezi oranı ortalaması 17,22±23,7 ve medyan değeri 6,40; Covid döneminde ise ortalama değer 28,45±28,9 ve medyan değeri 16,30 idi (Tablo 16). MRM yapılan hastalarda metastatik lenf bezi oranının Covid döneminde artmış olduğu görüldü. fakat MRM yapılan hastalarda metastatik lenf bezi medyan değerinin, Covid dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı (p>0,05).

Tablo 17: Ameliyat çeşitlerinin dönemlere göre kıyaslanması

	Covid Öncesi n=186	Covid Dönemi n=112	p
Meme Koruyucu Cerrahi	19 (10,2)	6 (5,4)	<0,001
MRM	117 (62,9)	53 (47,3)	
Palyatif Mastektomi	1 (0,5)	2 (1,8)	
Simple Mastektomi	13 (7,0)	28 (25,0)	
Ameliyat edilmeyenler	36 (19,4)	23 (20,5)	

p<0,05

Covid öncesi dönemde hastaların 19'una (%10,2) meme koruyucu cerrahi, 117'sine (%62,9) MRM, 13'üne (%7) simple mastektomi ameliyatı uygulandı (Tablo 17)(Şekil 14). Covid döneminde hastaların 6'sına (%5,4) meme koruyucu cerrahi, 53'üne (%47,3) MRM, 28'ine (%25) simple mastektomi ameliyatı uygulandı. Covid döneminde meme koruyucu cerrahi oranının azaldığı ve simple mastektomi oranının arttığı saptandı (Tablo 17)(Şekil 14). Covid dönemi ile ameliyat çeşitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (p<0,001).



Şekil 14: Ameliyat çeşitlerinin dönemlere göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Tüm dünyayı derinden etkileyen Covid-19 pandemisi Türkiye'yi de diğer ülkeler gibi derinden etkilemiştir. Virüsün bulaşını önlemek için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir takım kurallar açıklanmıştır (164). Ülkemizde de DSÖ önerileri doğrultusunda sokağa çıkma yasağı, yüzyüze eğitime ara verilmesi, acil durum olmadıkça hastaneye başvuru ve ziyaret kısıtlaması gibi birçok önlemler alınmıştır. Sağlık sistemindeki tüm altyapı ve işgücü, salgınla mücadeleye kaydırılmıştır. Yatan hasta klinikleri ve yoğun bakım ünitelerindeki yatakların büyük bir bölümü COVID-19 vakaları için ayırıldı. Polikliniklerdeki randevu sayıları kısıtlandı. Acil ve kanser ameliyatları dışındaki ameliyatlar durduruldu (8). Halka virüs bulaş riskinin en fazla olduğu yerlerden biri olarak hastaneler olduğu algısı medya ve sosyal medya aracılığı oluşturuldu. Poliklinik randevularında azalma ve zorunlu haller dışında uygulanan kısıtlamalar nedeniyle randevularını ertelemek zorunda kalan hastalar, daha geç tarihlerde sağlık kuruluşlarına müracaat etmek zorunda kaldılar. Bu dönemde hastanelere olan başvuru sayısında önemli düşüşler oldu. Mevcut hastanelerin çoğu pandemi hastanesi olarak hizmet verip pandemi hizmeti dışında tıbbi hizmet veremediler. Merkezimizde ise pandeminin pik yaptığı ilk dönemlerde elektif ameliyatlar durduruldu fakat acil ve kanser ameliyatları yapılmaya devam edildi.

Avrupa ve ABD'de yapılan uluslararası bilimsel yayınlarda pandemi döneminin kanser tanısı alan hastalar üzerindeki tesiri ortaya konulmaya çalışılmıştır (165, 166). Meme kanseri tüm kanserlerin %24'ünü oluşturur ve kansere bağlı ölümlerin %15 sebebi meme kanseridir (167). Mortalitesi ve prevelansı göz önüne alındığında ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de tedavi başarısını arttıran ve mortaliteyi azaltan en önemli faktör erken tanıdır. Erken teşhiste en önemli hizmetlerden biri kanser tarama programlarıdır. Tarama mamografisi, 50-69 yaş arası kadınlarda meme kanserine bağlı ölümleri %16,5 oranında azaltan mevcut en güçlü silahtır (168). COVID-19 pandemisi sırasında hem kanser tarama oranları hem de meme polikliniklerine olan muayene sayıları düşüş göstermiştir (169). Tayvan'da yapılan bir çalışmada Tsai ve ark. karantina döneminde hastanelerdeki meme polikliniklerine

başvuruların %37, meme kanseri taramasının ise %22 oranında düşüş gösterdiğini açıklamışlardır (170). İngilterede yapılan bir çalışmada hastaların virüs bulaşı korkusu ile %97 oranında poliklinik randevularını iptal ettirdiği açıklanmıştır (171). A.S. İlgün ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada meme kanseri tanısı alan hastaların şikayetleri başladıktan sonra hastaneye başvuru süreleri pandemi öncesinde $1,82 \pm 1,4$ ay iken, pandemi döneminde $2,58 \pm 2,1$ ay olarak saptanmış olup istatistiksel olarak iki dönem arasında anlamlı fark olduğu açıklanmıştır ($p=0,001$) (172). Bu çalışmada kliniğimize pandemi öncesi bir yıllık dönemde (10.03.2019-10.03.2020) ve pandemi sırasındaki ilk bir yıllık dönemde (11.03.2020-11.03.2021) başvuran meme kanseri hastaları başvuru dönemlerine göre iki gruba ayrıldı ve ilk başvurudaki demografik ve klinik verileri ve patolojik evreleri karşılaştırıldı.

Çalışmamızda merkezimizde meme kanseri tanısı konulan 298 hastanın 186'sı (%62,4) Covid öncesi dönemine, 112'si (%37,6) Covid dönemine ait hastalardı. Çalışmamızda Covid sürecinde meme kanseri tanısı konulan kişi sayısında %39,7 lik bir düşüş olduğu görüldü. Gianluca Vanni ve ark. yapmış olduğu çalışmada pandemi döneminde meme kanseri tanısı konulan hasta sayısında %30,7 düşüş olduğu görülmüştür (173). Eduard Vrdoljak ve ark. yapmış olduğu çalışmada pandemi öncesindeki yıllık meme kanseri tanısı alan hasta sayısı ortalamasında pandemi döneminde anlamlı derecede düşüş olduğu görülmüştür (174). Kathryn Hawrot ve ark. yaptığı çalışmada pandemi döneminde meme kanseri tanısı alan hasta sayısında %18,8 lik bir düşüş olduğu görülmüş (175). Gathani ve ark. pandemi döneminin ilk altı ayını kapsayan çalışmasında ise meme kanseri tanısı konulan kişi sayısı %16 azalmıştır (176). Hastaneye başvuru oranında ve meme kanseri tanısı konulma oranındaki azalmanın nedeni insanların virüs bulaş korkusuyla izole kalması, poliklinik randevularının ertelenmesi, tarama programlarının durdurulması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastaların 295'i (%99,0) kadın, 3'ü (%1,0) erkekti. Bu oran literatür ile paralel olarak meme kanserleri içerisinde erkek meme kanserlerinin %1 ve daha az olduğu verileriyle benzer saptanmıştır (177).

Çalışmamızda yaş ortalaması $53,45 \pm 11,88$ saptandı. Covid öncesi hastaların ortalama yaşı $54,0 \pm 12,27$ iken, Covid dönemindeki hastaların ise $53,10 \pm 13,95$ idi. Yaş ortalamasında dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

gözlenmedi ($p>0,05$). Gianluca Vanni ve ark. 2020 yılında yaptığı çalışmada meme kanseri tanısı konulan hastaların pandemi öncesi yaş ortalaması 57,6 iken, pandemi sonrası 59,5 bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (178).

Çalışmamızda pandemi dönemi öncesinde hastaların 25'inde (%13,4), Covid döneminde ise hastaların 4'ünde (%3,6) aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p=0,005$). Aile öyküsünün anlamlı çıkması rastlantı olarak saptanmış olabilir. Covid-19 pandemisi ile bir ilişkisi olmadığı ve bu konuda daha fazla araştırma ve klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Gianluca Vanni ve ark. 2020 yılında yaptığı çalışmada pandemi dönemi ve pandemi dönemi öncesinde meme kanseri tanısı konulan hastalarda aile öyküsü açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (178).

Çalışmamızda pandemi dönemi öncesinde hastaların 55'inde (%29,6), Covid döneminde ise hastaların 14'ünde (%12,5) sigara kullanımı görüldü. Sigara kullanımının azaldığı ve sigara kullanımı ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Bunun sebebi olarak Covid-19 virüsünün solunum yoluyla bulaşıp akciğerlerde yapmış olduğu tahribatın pandemi döneminde halka etkili bir şekilde anlatılması ve sonuç olarak halkın virüs korkusu ile sigarayı bırakması olduğu düşünülmektedir.

Covid öncesinde hastaların 14'ünde (%7,5), Covid döneminde ise 4'ünde (%3,6) histopatolojik grade 1 bulundu. Covid döneminde histopatolojik grade'i 2 ile 3 arasında olan hasta yoktu. Covid öncesinde hastaların 50'sinin (%26,9), Covid döneminde ise hastaların 41'inin (%36,6) histopatolojik grade'i 3'tü. Covid döneminde histopatolojik grade'in arttığı görüldü. Histopatolojik grade ile Covid dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p=0,018$). Gianluca Vanni ve ark. 2020 yılında yaptığı çalışmada pandemi dönemi ve pandemi dönemi öncesi meme kanserleri kıyaslanmış ve pandemi dönemi meme kanserlerinde histolojik grade'in artış gösterdiğini saptamışlardır (178). A.S. İlgün ve ark. yapmış olduğu çalışmada pandemi dönemi ve öncesi arasında histolojik grade açısından anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır (172). Alessandro Fancellu ve ark. yapmış olduğu çalışmada da pandemi dönemi ve öncesi arasında meme kanserleri arasında histolojik grade açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (179). Bizim

çalışmamızda pandemi öncesi tanı konulan meme kanserleri daha çok grade 1 iken, pandemi döneminde daha çok grade 3 olduğu görüldü ve pandemi döneminde histolojik grade'in arttığı saptandı.

Çalışmamızda Covid öncesi hastaların 175'inde (%94,1) invaziv duktal karsinoma, 10'unda (%5,4) invaziv lobüler karsinoma, 1'inde (%0,5) nadir meme kanserleri (squamos hücreli karsinom) görüldü. Covid döneminde ise hastaların 101'inde (%90,2) invaziv duktal karsinoma, 9'unda (%8,0) invaziv lobüler karsinoma, 1'inde (%0,9) meme başı paget hastalığı, 1'inde (%0,9) inflamatuvar meme kanseri gözlemlendi. Dönemler arasında tümör tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$). Kathryn Hawrot ve ark. 2020 yılında yapmış olduğu ve pandemi dönemi ile pandemi öncesi dönemi karşılaştırdıkları bir çalışmada pandemi döneminde invaziv duktal karsinom oranı %81 invaziv lobüler karsinom oranı ise %12,7 olarak saptanmış. Pandemi öncesi dönemde bu oranlar İDK %73,8 İLK %12,1 olarak saptanmış (175). Hem bizim çalışmamızda hem de K. Hawrot'un çalışmasında meme kanseri tipi oranları literatür ile benzer sonuçlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Covid öncesi dönemde hastaların 26'sında (%14,0) T1 tümör boyutu, Covid döneminde ise 12'sinde (%10,7) T1 tümör boyutu mevcuttu. Covid öncesi dönemde hastaların 110'unda (%59,1) T2 tümör boyutu, Covid döneminde ise 64'ünde (%57,1) T2 tümör boyutu mevcuttu. Covid öncesi dönemde hastaların 20'sinde (%10,8) T4 tümör boyutu, Covid döneminde ise 19'unda (%17,0) T4 tümör boyutu vardı. Tümör boyutunun Covid döneminde artış gösterdiği T1 tümörlerin azaldığı T4 tümörlerin arttığı görüldü fakat tümör boyutu açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$). Gianluca Vanni ve ark. 2021 yılında yapmış oldukları ve pandemi öncesi ve sonrasındaki bir yılı kıyasladıkları, 435 hasta içeren çalışmada pandemi döneminde tümör çapının anlamlı olarak arttığını ortaya koymuşlardır (173). Mando D. Filipe ve ark. yapmış olduğu pandemi dönemindeki bir çalışmada T1 ve T2 tümörlerin sayısında kapanma döneminde azalma olduğu saptanmış ve bu durumun sebebini de Hollanda Ulusal Tarama Programlarının durdurulması, pratisyen hekimlerden uzman hekimlere azalan sevk oranı gibi nedenlere bağlamışlardır (180). Gianluca Vanni ve ark. pandemi dönemi üç ay ve pandemi öncesi üç ayı kıyasladıkları bir çalışmada;

pandemi döneminde T1 tümör oranı %64,5, T2 tümör oranı %15,3, T4 tümör oranı %1,5 iken pandemi öncesinde T1 tümör oranı %65,8, T2 tümör oranı %20,9, T4 tümör oranı %1,7 saptanmış (163). İki grup arasında tümör boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış. Fakat çalışma süresinin kısa olması nedeni ile daha uzun süreli çalışma olması durumunda tümör boyutunun anlamlı olarak daha yüksek çıkacağını öngörmüşler. Lee G. Wilke ve ark. Amerikan Meme Cerrahları Derneği ile birlikte yapmış oldukları 2021 yılındaki bir yıllık bir derlemede pandemi döneminde tümör çapının ortalama 2,1 cm olduğu saptanmış (181). Bizim çalışmamızda ise pandemi dönemindeki tümörlerin %57,1 ile çoğunluğu T2 tümör olarak bulundu. Meme kanseri için tahmini doubling time 45 ile 260 gün arasında değişiklik göstermektedir (182). İtalya'da yapılan bir çalışmada meme kanseri taramasında altı aylık gecikmede T1 tümörlerin %43,7'sinin (yaklaşık 6000 vaka) T2'ye, 600 T2 tümörün T3'e dönüşeceği tahmin edilmiştir (183). Bülent Koca ve ark. 2021 yılında yaptığı ve pandemi öncesi bir yıl ve pandemi dönemi bir yılı karşılaştırdıkları çalışmada prepandemik dönemde T1 tümör oranı %18,7 iken pandemi döneminde %5,1'e düşmüştür. Kabaca bu, prepandemik dönemde T1 evresinde teşhis edilebilecek hastaların %72,7'sinin pandemi döneminde T2 evresine ilerlediği anlamına gelir diye yorumlanmıştır. T2 tümör oranı %35,7'den %47,4'e ve T4 tümör oranı %5,7'den %12,8'e yükselmiştir. (184). İstatistiksel olarak pandemi döneminde tümör boyutunun anlamlı şekilde arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda pandemi döneminde pandemi öncesi döneme göre T0 tümör oranı %54,5, T1 tümör oranı %23,5 azalmış ve T4 tümör oranı %57,4 artmış olarak bulundu. Fakat bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı ($p>0,05$) Bunun nedeninin çalışmamızın tek merkezde yapılıyor oluşu, çalışmamızın süresinin kısa olması, merkezimizin pandemi döneminde pandemi öncesi dönemle aynı rutinde meme kanseri cerrahisini yürütmüş olması gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

A.S. İlgün ve ark. yapmış olduğu 2022 yılındaki bir çalışmada pandemi öncesi bir yıl ve pandemi dönemindeki bir yıl karşılaştırılmış tümör boyutunda artış olduğu saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ortaya konulamamıştır (172). Alessandro Fancellu ve ark. 2020 yılında yapmış oldukları pandemi dönemindeki üç ay ve pandemi öncesindeki üç ayı içeren bir çalışmada

tümör boyutları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmış (179). Pierre- Antoine Linck ve ark. 2022 yılında yapmış oldukları bir çalışmada pandemi öncesi dönemde ortalama tümör çapı 18 mm iken pandemi döneminde ortalama tümör çapı 25 mm olarak saptanmış ve istatistiksel olarak pandemi öncesi ve pandemi dönemi arasında tümör boyutu olarak anlamlı fark olduğu ortaya konulmuştur (185). Neden olarak tarama programlarının kesintiye uğraması ve tanı konulan hastaların klinik semptom ile hastaneye başvurmaları ve dolayısıyla semptom verecek seviye, tümörün boyutunun daha büyük olduğu seviye olacağı için tümör boyutu artmış olarak bulunmuştur, şeklinde yorumlanmıştır (185).

Çalışmamızda Covid öncesi dönemde hastaların 4'ünün (%2,2) tümör evresi 0, 22'sinin (%11,8) tümör evresi 1 iken Covid döneminde ise 1 hastanın (%0,9) tümör evresi 0, 6'sının (%5,4) tümör evresi 1 idi. Covid öncesi dönemde hastaların 27'sinin (%14,5) tümör evresi 4, Covid döneminde ise 26 hastanın (%23,2) tümör evresi 4'tü. Covid öncesi döneme göre Covid döneminde hastaların tümör evrelerinde artış olduğu izlendi. Tümör evresi ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,035$). Kathryn Hawrot ve ark. yapmış olduğu pandemi öncesi 3 ay ve pandemi dönemindeki 3 aylık süreci kıyasladıkları bir çalışmada Evre 0 meme kanserinin pandemi öncesi dönemde %26,2 pandemi döneminde ise %13,4 olduğu ve %48,8 azalma olduğu saptanmış (175). Bizim çalışmamızda ise pandemi öncesine göre pandemi döneminde Evre 0 tümör oranı %59 azalmış olarak bulundu. Anouk H Eijkelboom ve ark. 2021 yılında yaptıkları, pandemi öncesi ve pandemi sırasından meme kanseri tanısı alan hastaları karşılaştırdıkları bir çalışmada Tis, T1 tümörler ve Evre 0, Evre 1 tümörlerin pandemi döneminde azaldığı sonucuna ulaşmışlardır (186). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar çıkmıştır. Gianluca Vanni ve ark. 2021 yılında yapmış olduğu bir çalışmada ise pandemi döneminde ileri evre meme kanseri insidansında artış olduğu saptanmıştır (173). Pierre-Antoine Linck ve ark. pandemi öncesi ve pandemi dönemini kıyasladıkları bir çalışmada lokal ileri evre tümör oranı pandemi öncesi %64 iken, pandemi döneminde %80'e yükselmiştir (185). Bizim çalışmamızda ise evre 4 tümör oranı pandemi döneminde %60 artış göstermiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu pandemi döneminde meme kanseri tanısı konulan hastaların pandemi öncesine göre kanser evresinin artmasının tarama programlarının

durdurulması, meme cerrahisi polikliniklerine virüs bulaşı korkusu ile başvuruların azalması, polikliniklerimizde randevu sayılarının kısıtlanması, sağlık hizmetlerinin büyük bölümünün Covid-19 virüsü ile mücadeleye kaydırılması vs. nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Covid öncesi dönemde hastalardan çıkarılan ortalama lenf bezi sayısı $18,49 \pm 9,67$, Covid döneminde ise $15,90 \pm 12,0$ idi. Çıkarılan lenf bezi sayısının Covid öncesi dönemde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p=0,002$). Bu durum, kliniğimizde pandemi öncesinde aksiller disseksiyon yapılan hastaların fazlalığına bağlandı.

Çalışmamızda Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) yapılan hastalarda, Covid öncesi dönemde ortalama metastatik lenf bezi sayısı 3,5, Covid döneminde ise 6,36'ydı. MRM yapılan hastalarda Covid öncesi dönemde metastatik lenf bezi medyan değeri 2, Covid dönemindekilerde ise 4 taneydi. MRM yapılan hastalarda metastatik lenf bezi sayısının Covid döneminde yaklaşık %81,7 artmış olduğu görüldü. Fakat MRM yapılan hastalarda, Covid öncesi ve Covid döneminde, metastatik lenf bezi medyan değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptandı ($p>0,05$)($p=0,07$). Ayrıca çalışmamızda MRM yapılan hastalarda, Covid öncesi metastatik lenf bezi oranı ortalaması $17,22 \pm 23,7$ ve medyan değeri 6,40; Covid döneminde ise ortalama değer $28,45 \pm 28,9$ ve medyan değeri 16,30 idi. MRM yapılan hastalarda metastatik lenf bezi oranının Covid döneminde artmış olduğu görüldü. fakat MRM yapılan hastalarda metastatik lenf bezi medyan değerinin, Covid dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$)($p=0,185$). MRM yapılan hastalarda metastatik lenf bezi sayısı ve oranlarına ek olarak USG ile klinik olarak patolojik lenf nodu varlığına bakıldığında, Covid öncesi dönemde hastaların 75'inde (%40,3), Covid döneminde ise hastaların 55'inde (%49,1) USG'de aksillada patolojik lenf nodu pozitif saptandı. Covid döneminde USG'de aksillada patolojik lenf nodu görülme oranının arttığı saptandı. Fakat USG'de aksillada patolojik lenf nodu görülme oranı ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$)($p=0,139$). Gianluca Vanni ve ark. 2021 yılında yapmış oldukları çalışmada pandemi döneminde aksiller patolojik lenf nodu oranlarının anlamlı derecede arttığı açıklanmıştır (173). Mando D. Filipe ve ark. 2020 yılında yapmış oldukları 217 hastayı içeren bir çalışmada

pandemi döneminde özellikle N0 tümörlerin anlamlı derecede azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (180). Gianluca Vanni ve ark. 2020 yılında yapmış oldukları başka bir çalışmada ise pandemi döneminde N2 tümör oranı %8 iken, pandemi öncesi dönemde %2,3 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak lenf nodu metastazı açısından iki dönem arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur (163). Lee G. Wilke ve ark. pandemi döneminde yapmış oldukları meme kanseri tanısı alan 2791 hastayı içeren çalışmada, pandemi döneminde lenf nodu metastaz oranı %17,8 olarak saptanmıştır (181). A.S. İlgün ve ark. 2022 yılında yapmış oldukları pandemi öncesi dönem ve pandemi dönemini kıyasladıkları bir çalışmada, aksiller lenf nodu metastaz oranlarının arttığı fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı açıklanmıştır (172). Alessandro Fancellu ve ark. 2020 yılında yapmış oldukları ve pandemi öncesi ve sonrası 3 aylık periyodu karşılaştırdıkları bir çalışmada aksiller lenf nodu metastaz oranları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (179). Pierre-Antoine Linck ve ark. 2022 yılında Fransa’da yaptıkları pandemi öncesi bir yıl ve pandemi dönemindeki bir yılı karşılaştırdıkları bir çalışmada pandemi döneminde lenf nodu metastaz oranının %64 daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (185). Bülent Koca ve ark. 2021 yılında Türkiye’de yapmış oldukları ve pandemi öncesi bir yıl ile pandemi dönemindeki bir yılı kıyasladıkları bir çalışmada, aksiller lenf nodu pozitifliği prepandemik dönemde %20,7 iken, pandemi döneminde %56,4 olup daha yüksek saptanmıştır (184).

Çalışmamızda Covid öncesi dönemde hastaların 27’sinde (%14,5), Covid döneminde ise hastaların 24’ünde (%21,4) uzak metastaz görüldü. Covid öncesi döneme göre Covid dönemindeki hastalarda uzak metastaz oranı artmış olup, uzak metastaz oranı ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$)($p=0,153$). Anouk H. Eijkelboom ve ark. 2021 yılında yaptıkları pandemi öncesi ve pandemi dönemini kıyasladıkları çalışmada pandemi döneminde meme kanseri metastaz oranlarının arttığı saptanmıştır (186). Gianluca Vanni ve ark. 2020 yılında yapmış olduğu pandemi dönemi ve pandemi dönemi öncesini karşılaştıran bir çalışmada pandemi öncesi meme kanseri metastaz oranı %0,6 iken, pandemi döneminde bu oran %2 ye çıkmıştır (163). Pierre-Antoine Linck ve ark. 2022 yılında Fransa’da yaptıkları pandemi öncesi bir yıl ve pandemi dönemindeki bir yılı karşılaştırdıkları bir çalışmada pandemi öncesi meme kanseri metastaz oranı %3 iken, pandemi döneminde bu oran %8’e çıkmıştır. Fakat istatistiksel olarak bu artış

anlamli bulunmamıştır (185). Bülent Koca ve ark. 2021 yılında Türkiye’de yapmış oldukları ve pandemi öncesi bir yıl ile pandemi dönemindeki bir yılı kıyasladıkları bir çalışmada meme kanseri için metastaz açısından fark gözlenmemiştir (184). Bu sonucun takip sürelerinin kısa olmasından kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda metastaz oranında artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı artış olmamasının nedenini tek merkez çalışma ve takip süresinin kısalığı olarak düşünmekteyiz. İngiltere’de COVID-19 pandemisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, önümüzdeki 5-10 yıl içinde hastalısız sağkalım ve genel sağkalım konusunda daha kesin sonuçlara sahip çalışmaların yapılacağı ön görülmektedir (171). Bu nedenle takip süresini artırıp bu çalışmayı tekrarladığımızda uzak organ metastazlarında anlamlı farklılık olacağını tahmin ediyoruz.

Çalışmamızda Covid döneminde hastaların 56’sı (%50,0), Covid öncesi dönemde ise 77’si (%41,4) neoadjuvan tedavi almıştı. Covid döneminde neoadjuvan tedavi alma oranı Covid öncesi döneme göre artmış olup, neoadjuvan tedavi alma durumu ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$). Pandemi döneminde tanıdaki gecikmeye bağlı artan tümör boyutu ve aksiller lenf nodu metastazı oranının artışı sonucu neoadjuvan tedavi oranında artışa yol açmıştır. Pandemi sırasında meme kanseri tedavi algoritmaları için artan neoadjuvan kemoterapi ve ameliyat öncesi hormonal tedaviler gibi değişikliklere gidilmiştir (187). Kliniğimizde meme kanseri ameliyatları pandemi öncesinde olduğu gibi normal rutinde devam ettiğinden dolayı neoadjuvan tedavi oranı artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı düşünülmektedir. Bülent Koca ve ark. 2021 yılında Türkiye’de yapmış oldukları ve pandemi öncesi bir yıl ile pandemi dönemindeki bir yılı kıyasladıkları bir çalışmada meme kanseri için neoadjuvan kemoterapi oranlarının pandemi öncesinde %37, pandemi döneminde %53,8 olduğu ve pandemi döneminde anlamlı bir artışın olduğu açıklanmıştır (184).

Çalışmamızda Covid öncesi dönemde hastaların 19’una (%10,2) meme koruyucu cerrahi, 117’sine (%62,9) MRM, 13’üne (%7) simple mastektomi ameliyatı uygulandı. Covid döneminde hastaların 6’sına (%5,4) meme koruyucu cerrahi, 53’üne (%47,3) MRM, 28’ine (%25) simple mastektomi ameliyatı uygulandı. Covid dönemi ile ameliyat çeşitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,001$). Pandemi döneminde geciken tanı oranlarının artışı

sonucunda tümör boyutu artmış, aksiller lenf nodu metastazı artmış ve hastalığın evresi ilerlemiş olarak karşımıza çıktı. Bunun sonucunda merkezimizdeki meme koruyucu cerrahi oranı pandemi döneminde azalmış ve yerini simple mastektomi ve MRM'ye bırakmıştır. Gianluca Vanni ve ark. 2020 yılında yapmış oldukları bir çalışmada pandemi döneminde meme koruyucu cerrahi oranlarının azalıp mastektomi oranlarının arttığını açıklamıştır ve pandemi dönemi ile pandemi öncesi dönem kıyaslandığında iki dönem arasında cerrahi şekli açısından anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur (173). Piero Fregatti ve ark. 2020 yılında pandemi döneminde yaptıkları bir çalışmada meme koruyucu cerrahi oranını %71,8 olarak açıklamışlardır (188). A.S. İlgün ve ark. 2022 yılında yapmış oldukları pandemi öncesi dönem ve pandemi dönemini kıyasladıkları bir çalışmada meme kanseri için ameliyat edilen hastalar arasında ameliyat şekli açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (172).

Çalışmamızda Covid öncesi dönemde hastaların ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi yüzdesi $21,2 \pm 18,3$ iken, Covid döneminde ise $23,8 \pm 17,3$ 'tü. Ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi yüzdesinin, dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p > 0,05$). Gianluca Vanni ve ark. 2020 yılında yapmış olduğu, pandemi öncesi ve sonrası meme kanseri hastalarını kıyasladıkları çalışmada iki dönem arasında benzer oranlar gözlenmiş ve istatistiksel olarak iki dönem arasında ki-67 proliferasyon indeksi açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (163).

Çalışmamızda Covid öncesi dönemde hastaların 34'ünün (%18,3), Covid dönemindeki hastaların ise 9'unda (%8) C-ERB-B2 ekspresyonu +2'ydi. Covid öncesi dönemde hastaların %50,5'inin, Covid dönemindeki hastaların ise %50'sinin C-ERB-B2 ekspresyonu negatifti. Covid öncesi dönemde hastaların %24,2'sinde, Covid dönemindeki hastaların ise %31,3'ünde C-ERB-B2 ekspresyonu +3 olup Covid döneminde C-ERB-B2 ekspresyon oranının arttığı saptandı. C-ERB-B2 ekspresyonu ile Covid dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlandı ($p = 0,047$). C-ERB-B2 meme, over ve kolon kanserleri dahil bir çok tümörde ekprese olan HER-2 yi kodlayan, hücre büyümesi kontrolünde rol oynayan bir transmembran glikoproteindir. Tümör hücreleri büyüme ve metastaz yapmak için angiogenesis sürecini kullanırlar. HER-2 'nin insan tümör hücrelerinde

overekspresyonu artan angiogenezis ile yakın ilişkilidir (189). Çalışmamızda pandemi döneminde tanındaki gecikmelere bağlı meme kanseri hastalarının daha büyük tümör boyutu ve daha fazla uzak metastaz yapmış halde kliniğimize başvurmuş olmasının sonucunda C-ERB-B2 ekspresyonun artmış olabileceğini düşünmekteyiz. J Horiguchi ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada C-ERB-2 proteini ekspresyonu olan hastalarda, olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha kısa bir genel sağkalım elde edilmiştir (190). Çalışmamızın kısa süreli olması nedeni ile, daha uzun süreli çalışma yapılması durumunda sağkalım açısından anlamlı sonuçlar çıkabileceğine inanıyoruz.

Çalışmamızda Covid öncesi dönemde hastaların ortalama progesteron pozitiflik oranı yüzdesi $68,4 \pm 27,8$, Covid döneminde ise $61,1 \pm 34,6$ 'ydı. Ortalama progesteron pozitiflik oranı yüzdesinin, dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p > 0,05$). Çalışmamızda Covid öncesi dönemde hastaların ortalama östrojen pozitiflik oranı yüzdesi $84,6 \pm 17,8$, Covid döneminde ise $85,7 \pm 19,0$ 'dı. Ortalama östrojen pozitiflik oranı yüzdesinin, dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p > 0,05$). Kathryn Hawrot ve ark. pandemi dönemi ve pandemi öncesi döneminde meme kanseri tanısı alan hastaları kıyasladıkları bir çalışmada hormon reseptör pozitifliği her iki dönemde de benzer olup pandemi öncesi %66,4 iken, pandemi döneminde %69,7 saptanmıştır (175). Lee G. Wilke ve ark. Amerikan Meme Cerrahları Derneği ile birlikte yapmış oldukları 2021 yılındaki bir yıllık derlemede pandemi döneminde meme kanseri tanısı konulan hastaların %77,1'nde östrojen reseptör pozitifliği saptamışlardır (181). Gianluca Vanni ve ark. 2020 yılında pandemi öncesi dönemi ve pandemi dönemini kıyasladıkları bir çalışmada meme kanseri tanısı alan hastalar arasında östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği açısından iki dönem arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (163). Çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlara ulaştık ve her iki dönem arasında anlamlı bir fark saptamadık.

Çalışmamızda dönemler arasında karşılaştırılan CEA, CA 125, CA 15-3 tümör markerlarından CA 125'in pandemi dönemindeki vakalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p = 0,023$). Ancak bu sonucun izah edilebilmesi için daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar gerektiği kanaatine varıldı.

Kısıtlılıklar: Çalışmamızın tek merkezli ve tek şehirde yapılmış olması ilk kısıtlılığdır. Verilerimizin doğrulanabilmesi için daha geniş popülasyonlarda çalışma yapılmalıdır.

İkinci kısıtlılığımız çalışma süremizin kısa süreli olmasıdır.

Üçüncü kısıtlılığımız şehirde diğer hastaneler pandemi hastanesi iken hastanemizin pandemi öncesi döneme benzer şekilde hizmete devam etmesidir.

Bu durumun sonuçlarımızı etkilediği düşünülmüştür.



6. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışma sonucunda, sosyal hayattaki kısıtlılıklar ve bulaş korkusu sonucu hastalar sağlık merkezimize daha geç ve pandemi öncesine göre daha az sayıda başvurmuşlardır. Bu durumda tanıda gecikmelere yol açmıştır. Kaçınılmaz olarak, hastalar daha ileri evrede, daha büyük meme tümörleri ve artmış aksiller tutulum ile başvurduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda da neoadjuvan kemoterapi oranları artmış ve yapılan ameliyat şekli MKC'den Simple Mastektomi ve MRM' ye kaymıştır.

Pandemi sürecinde tanıda gecikmeleri önlemek için gerekli kontaminasyon önlemleri alınarak poliklinik faaliyetlerine devam edilmelidir. Tarama programlarının erken tanı açısından önemi hastalara mutlaka anlatılmalı ve hastaların tarama randevularına uymaları için gerekli bilinçlendirme çalışmaları özenle yapılmalıdır. Tarama programlarının devamlılığı için çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. WHO, C. and W.h. organization, Responding to community spread of COVID-19. Interim Guidance 7 March, 2020; 1-6.
2. Wang, C., et al., A novel coronavirus outbreak of global health concern. The lancet, 2020; 395: 470-473.
3. Singhal, T., A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr, 2020; 87: 281-286.
4. Chen, N., et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The lancet, 2020; 395: 507-513.
5. Cheng, Z.J. and J. Shan, 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. Infection, 2020; 48: 155-163.
6. Coronavirus, E., 13,968 Cases and 223 Deaths: [https://www. worldometers. info/coronavirus/country/ethiopia](https://www.worldometers.info/coronavirus/country/ethiopia). Accessed on, 2020; 27.
7. Francescangeli, F., M.L. De Angelis, and A. Zeuner, COVID-19: a potential driver of immune-mediated breast cancer recurrence? Breast Cancer Research, 2020; 22: 1-3.
8. Bakanlığı, T.S., Elektif işlemlerin ertelenmesi ve diğler alınacak tedbirler. Sağlık Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼ğ¼, 2020; 17.
9. Kowalczyk, L., Major Boston hospital finds dramatic drop in stroke, heart attack, and cancer patients during coronavirus pandemic. Boston Globe, 2020; 5.
10. Breasted, J.H., The Edwin Smith Surgical Papyrus: published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes. 1930.
11. Beenken, S., A history of breast cancer. The Lancet Oncology, 2005; 6: 458.
12. Kwok, A.C., et al., National trends and complication rates after bilateral mastectomy and immediate breast reconstruction from 2005 to 2012. The American Journal of Surgery, 2015; 210: 512-516.

13. Donegan, W., History of breast cancer. 2006; 1-14.
14. Sanders-Goebel, P., Crisis and controversy: historical patterns in breast cancer surgery. Canadian bulletin of medical history, 1991; 8: 77-90.
15. Moore, C.H., On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. Medico-chirurgical transactions, 1867; 50: 245.
16. Banks, W.M., On free removal of mammary cancer, with extirpation of the axillary glands as a necessary accompaniment. British medical journal, 1882; 2: 1138.
17. Halsted, W.S., I. A Clinical and Histological Study of certain Adenocarcinomata of the Breast: and a Brief Consideration of the Supraclavicular Operation and of the Results of Operations for Cancer of the Breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. Annals of surgery, 1898; 28: 557.
18. Lewison, E.F. Proceedings: Breast cancer surgery from Halsted to 1972. in Proceedings. National Cancer Conference. 1972.
19. Patey, D. and W. Dyson, The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. British journal of cancer, 1948; 2: 7.
20. Giuliano, A.E., et al., Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg, 1994; 220: 391-8
21. Burguin, A., C. Diorio, and F. Durocher, Breast cancer treatments: updates and new challenges. Journal of Personalized Medicine, 2021; 11: 808.
22. Kalaycı, G., et al., Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi, 2002; 1: 537-542.
23. Cooper, S.A., The Anatomy and Diseases of the Breast: With Numerous Plates Lea & Blanchard. 1845.
24. Brunicardi, F., et al., Schwartz's principles of surgery, 10e.: McGraw-hill. 2014.
25. Aydın, S. and T. Akça, Tüm yönleriyle meme kanseri. Nobel Kitabevi, Adana, 2011; 33-46.
26. Batson, O.V., The role of the vertebral veins in metastatic processes. Annals of internal medicine, 1942; 16: 38-45.

27. Hultborn, K., L.-G. Larsson, and I. Ragnhult, The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal AU198. *Acta Radiologica*, 1955; 43: 52-64.
28. Tanis, P.J., et al., Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *Journal of the American College of Surgeons*, 2001; 192: 399-409.
29. Wai, C.J., Axillary anatomy and history. *Current problems in cancer*, 2012; 36: 234-244.
30. Brunicki, F.C., et al., *Schwartz's Principles of Surgery 2-volume set 11th edition*. McGraw Hill Professional, 2019.
31. Ellis, H., G.L. Colborn, and J.E. Skandalakis, *Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures*. The Surgical clinics of North America, 1993; 73: 611-632.
32. Sabel, M.S., *Essentials of Breast Surgery: A Volume in the Surgical Foundations Series E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2009.
33. Kasper, D., et al., *Harrison's principles of internal medicine*, 19e. Vol. 1. Mcgraw-hill New York, NY, USA, 2015.
34. Zemni, I., et al., Breast cancer incidence and predictions (Monastir, Tunisia: 2002–2030): A registry-based study. *Plos one*, 2022; 17: 0268035.
35. Şencan, İ. and B. Keskinçilic, Türkiye kanser istatistikleri. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017; 19-44.
36. Sung, H., et al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021; 71: 209-249.
37. Islami, F., et al., National and state estimates of lost earnings from cancer deaths in the United States. *JAMA oncology*, 2019; 5: 191460-191460.
38. Sulu, S., D. Mashinda, and O. Mukuku, Epidemiology of cancers in women in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *J Cancer Prev Curr Res*, 2022; 13: 51-54.

39. Saadatmand, S., et al., Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. *Bmj*, 2015; 351.
40. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2016; 66: 7-30.
41. Richardson, L.C., et al., Patterns and trends in age-specific black-white differences in breast cancer incidence and mortality–United States, 1999–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2016; 65: 1093-1098.
42. Group, E.H.B.C.C., Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *journal of the National Cancer Institute*, 2003; 95: 1218-1226.
43. McCormack, V.A. and I. dos Santos Silva, Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2006; 15: 1159-1169.
44. Qu, X., et al., Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast cancer research and treatment*, 2013; 138: 261-271.
45. Dorgan, J.F., et al., Prospective case-control study of premenopausal serum estradiol and testosterone levels and breast cancer risk. *Breast Cancer Research*, 2010; 12: 1-8.
46. Hormones, T.E. and B.C.C. Group, Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The lancet oncology*, 2010; 11:530-542.
47. Cancer, C.G.o.H.F.i.B., Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The lancet oncology*, 2012; 13: 1141-1151.
48. Colditz, G.A. and A.L. Frazier, Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 1995; 4: 567-571.

49. Byrd, T.L., et al., Using intervention mapping as a participatory strategy: development of a cervical cancer screening intervention for Hispanic women. *Health Education & Behavior*, 2012; 39: 603-611.
50. Cancer, C.G.o.H.F.i.B., Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*, 2001; 358: 1389-1399.
51. Weiss, J.R., K.B. Moysich, and H. Swede, Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2005; 14: 20-26.
52. Morrow, M., S.J. Schnitt, and L. Norton, Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 2015; 12: 227-238.
53. Washbrook, E., Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Health Medicine*, 2006; 3: 8-14.
54. Baskan, S., et al., Meme kanserinde tarama ve tanı (İstanbul meme kanseri konsensuskonferansı 2010). *Meme Sağlığı Dergisi*, 2012; 8: 100-125.
55. Li, G., et al., Occipital anaplastic oligodendroglioma with multiple organ metastases after a short clinical course: a case report and literature review. *Diagnostic pathology*, 2014; 9: 1-16.
56. Charles, F., *Schwartz's Principles of Surgery Absite and Board Review*. McGraw-Hill Education. 2016.
57. Dunnwald, L.K., M.A. Rossing, and C.I. Li, Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast cancer research*, 2007; 9: 1-10.
58. Malyuchik, S. and R. Kiyamova, Medullary breast carcinoma. *Experimental oncology*, 2008.
59. André, S., et al., Mucinous carcinoma of the breast: a pathologic study of 82 cases. *Journal of surgical oncology*, 1995; 58: 162-167.

60. Yang, Y.L., et al., Invasive micropapillary carcinoma of the breast: an update. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2016; 140: 799-805.
61. Zandrino, F., et al., Tubular carcinoma of the breast: pathological, clinical, and ultrasonographic findings. A review of the literature. *La radiologia medica*, 2006; 111: 773-782.
62. Günhan-Bilgen, I. and A. Oktay, Tubular carcinoma of the breast: mammographic, sonographic, clinical and pathologic findings. *European journal of radiology*, 2007; 61: 158-162.
63. Mo, C.-H., et al., Invasive cribriform carcinoma of the breast: a clinicopathological analysis of 12 cases with review of literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017; 10: 9917.
64. Ertürk, T.F., Meme kanseri moleküler alt tiplerinin klinik ve histopatolojik değişkenlerle ilişkisi. 2021.
65. Middleton, L., et al., Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *The American journal of surgical pathology*, 2000; 24: 1650-1656.
66. Frei, K.A., et al., Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Investigative radiology*, 2005; 40: 363-367.
67. Mamouch, F., et al., Inflammatory breast cancer: a literature review. *World journal of oncology*, 2018; 9: 129.
68. Muzaffar, M., et al., The impact of locoregional therapy in nonmetastatic inflammatory breast cancer: a population-based study. *International Journal of Breast Cancer*, 2018.
69. Inic, Z., et al., Difference between luminal A and luminal B subtypes according to Ki-67, tumor size, and progesterone receptor negativity providing prognostic information. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 2014; 8: 18006.
70. Cardoso, F., et al., Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2019; 30: 1194-1220.

71. Vuong, D., et al., Molecular classification of breast cancer. *Virchows Archiv*, 2014; 465: 1-14.
72. Gradishar, W.J., et al., Invasive breast cancer version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2016; 14: 324-354.
73. Edition, S., S. Edge, and D. Byrd, *AJCC cancer staging manual*. *AJCC cancer staging manual*, 2017.
74. Saez, R.A., W.L. McGuire, and G.M. Clark. Prognostic factors in breast cancer. in *Seminars in surgical oncology*. 1989. Wiley Online Library.
75. Kim, J.-Y., et al., The prognostic significance of the lymph node ratio in axillary lymph node positive breast cancer. *Journal of breast cancer*, 2011; 14: 204-212.
76. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989; 63: 181-187.
77. Çermik, T.F., et al., Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2008; 35: 475-483.
78. Cabanas, R.M., An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 1977; 39: 456-466.
79. Morton, D.L., et al., Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of surgery*, 1992. 127: 392-399.
80. Duraes, M., et al., Sentinel lymph node biopsy and neoadjuvant treatment in breast cancer. *Bulletin du Cancer*, 2017; 104: 892-901.
81. Albertini, J.J., et al., Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama*, 1996; 276: 1818-1822.
82. Barth, R.J., et al., Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Archives of Surgery*, 1991; 126: 574-577.

83. Welch, H.G., et al., Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *New England Journal of Medicine*, 2016; 375: 1438-1447.
84. Gajdos, C., P.I. Tartter, and I.J. Bleiweiss, Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Annals of surgery*, 1999; 230: 692.
85. Narod, S., Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. *Current oncology*, 2012; 19: 249-253.
86. Casciato, D.A. and M.C. Territo, *Manual of clinical oncology*. Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
87. Bansal, C., et al., Comparative evaluation of the modified Scarff-Bloom-Richardson grading system on breast carcinoma aspirates and histopathology. *Cytojournal*, 2012; 9.
88. Zhang, S., et al., The relationship of lymphatic vessel density, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017; 8: 2863.
89. Viale, G., et al., Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Annals of oncology*, 2010; 21: 245-254.
90. Payandeh, M., et al., Comparison of IHC, FISH, ER and PR in breast cancer in Western Iran. *Am J Cancer Prevent*, 2014; 2: 37-41.
91. Ries, L.A., et al., *SEER cancer statistics review, 1975-2003*, 2006.
92. Grann, V.R., et al., Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2005; 103: 2241-2251.
93. Pfister, K., et al., Identification of drivers of aneuploidy in breast tumors. *Cell reports*, 2018; 23: 2758-2769.

94. Shoemaker, M.L., et al., Differences in breast cancer incidence among young women aged 20–49 years by stage and tumor characteristics, age, race, and ethnicity, 2004–2013. *Breast cancer research and treatment*, 2018; 169: 595-606.
95. Soerjomataram, I., et al., An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 2008; 107: 309-330.
96. Antoniou, A., et al., A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *British journal of cancer*, 2002; 86: 76-83.
97. Apostolou, P. and F. Fostira, Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed research international*, 2013.
98. Figueroa-Magalhães, M.C., et al., Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast*, 2014; 23: 128-136.
99. Hicks, D.G. and S. Kulkarni, HER2+ breast cancer: review of biologic relevance and optimal use of diagnostic tools. *American journal of clinical pathology*, 2008; 129: 263-273.
100. Goldhirsch, A., et al., Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*, 2013; 24: 2206-2223.
101. Senkus, E., et al., Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2015; 26: v8-v30.
102. Rapoport, B.L., et al., When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Current treatment options in oncology*, 2014; 15: 86-98.
103. An, J., et al., New advances in the research of resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22: 9644.

- 104.Solin, L., et al., Local Regional Recurrence After Breast Conservation Treatment or Mastectomy In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Os-borne CK, eds. The disease of breast, Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
- 105.Gerber, B., M. Freund, and T. Reimer, Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. *Deutsches Arzteblatt international*, 2010; 107: 85
- 106.Veronesi, U., et al., Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World journal of surgery*, 1994; 18: 70-75.
- 107.Law, T.T. and A. Kwong, Surgical margins in breast conservation therapy: how much should we excise? *Southern medical journal*, 2009; 102: 1234-1237.
- 108.Fajdic, J., et al., Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Informatica Medica*, 2013; 21: 16.
- 109.Lazaro, E.J., B.F. Rush, and A.P. Swaminathan, Changing attitudes in the management of cancer of the breast. *Surgery*, 1978; 84: 441-447.
- 110.Zollinger Jr, R.M., The Atlas of Surgical Operations: Elliott Carr Cutler and Robert Zollinger. *The American journal of surgery*, 2003; 186: 211-216.
- 111.Maddox, W.A., et al., A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Annals of surgery*, 1983; 198: 207.
- 112.Krag, D.N., et al., Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical oncology*, 1993; 2: 335-340.
- 113.Giuliano, A.E., et al., Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *Jama*, 2017; 318: 918-926.

- 114.Schwartz, G.F., A.E. Guiliano, and U. Veronesi, Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J*, 2002; 8: 124-38.
- 115.Bold, R.J., M. Schlieman, and B.N. Fahy, Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2001; 16: 347-357.
- 116.Bromham, N., et al., Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, 2017.
- 117.Moore, M.P. and D.W. Kinne, Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *Journal of surgical oncology*, 1997; 66: 2-6.
- 118.Van Dam, M., et al., Complications following axillary dissection for breast carcinoma. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 1993; 137: 2395-2398.
- 119.Siegel, B.M., K.A. Mayzel, and S.M. Love, Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer: an analysis of 259 consecutive patients. *Archives of Surgery*, 1990; 125: 1144-1147.
- 120.Rauch, P., et al., Axillary lymphoceles after breast cancer surgery. Pathogeny, prevention. *Journal de chirurgie*, 1996; 133: 448-452.
- 121.Aitken, D.R. and J.P. Minton, Complications associated with mastectomy. *Surgical Clinics of North America*, 1983; 63: 1331-1352.
- 122.Petrek, J.A. and M.M. Blackwood, Axillary dissection: current practice and technique. *Current problems in surgery*, 1995; 32: 257-323.
- 123.Falk, S., Radiotherapy and the management of the axilla in early breast cancer. *Journal of British Surgery*, 1994; 81: 1277-1281.
- 124.Senofsky, G.M., et al., Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. *Archives of Surgery*, 1991; 126: 1336-1342.
- 125.Hoe, A., et al., Incidence of arm swelling following axillary clearance for breast cancer. *British journal of surgery*, 1992; 79: 261-262.
- 126.Segerström, K., et al., Factors that influence the incidence of brachial oedema after treatment of breast cancer. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*, 1992; 26: 223-227.

- 127.Holm-Rasmussen, E.V., et al., Sentinel and non-sentinel lymph node metastases in patients with microinvasive breast cancer: a nationwide study. *Breast Cancer Res Treat*, 2019; 175: 713-719.
- 128.Locker, G.Y., et al., ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of clinical oncology*, 2006; 24: 5313-5327.
- 129.Mitry, E., et al., Improvement in colorectal cancer survival: a population-based study. *European Journal of Cancer*, 2005; 41: 2297-2303.
- 130.Gold, P. and S.O. Freedman, Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *The Journal of experimental medicine*, 1965; 121: 439-462.
- 131.Marchand, L.L., Combined influence of genetic and dietary factors on colorectal cancer incidence in Japanese Americans. *JNCI Monographs*, 1999; 1999: 101-105.
- 132.Karagöz, İ., Kolorektal kanserlerin tanı ve takibinde tümör markırlarından CEA ve CA 19-9un yeri.
- 133.Scott, N.A., et al., Colorectal cancer: Dukes' stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Archives of surgery*, 1987; 122: 1375-1379.
- 134.Topalak, O., et al., Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study. *Gynecologic oncology*, 2002; 85: 108-113.
- 135.Sevinc, A., et al., Elevated serum CA-125 levels in patients with nephrotic syndrome-induced ascites. *Anticancer research*, 2000; 20: 1201-1203.
- 136.Yin, B.W. and K.O. Lloyd, Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *Journal of Biological Chemistry*, 2001; 276: 27371-27375.
- 137.Zurawski, V., et al., Tissue distribution and characteristics of the CA 125 antigen. *Cancer Reviews*, 1988; 11: 102-118.

138. Perez, B.H. and I.K. Gipson, Focus on molecules: human mucin MUC16. *Experimental eye research*, 2008; 87: 400.
139. Sjövall, K., B. Nilsson, and N. Einhorn, The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecologic oncology*, 2002; 85: 175-178.
140. Miralles, C., et al., Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Annals of Surgical Oncology*, 2003; 10: 150-154.
141. Sekine, H., T. Ohno, and D. Kufe, Purification and characterization of a high molecular weight glycoprotein detectable in human milk and breast carcinomas. *The Journal of Immunology*, 1985; 135: 3610-3615.
142. Oncology, A.S.o.C., Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 2843-2877.
143. Yedema, K.A., et al., Carcinoma-associated mucin serum markers CA M26 and CA M29: Efficacy in detecting and monitoring patients with cancer of the breast, colon, ovary, endometrium and cervix. *International journal of cancer*, 1991; 47: 170-179.
144. Bon, G.G., et al., Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Human reproduction*, 1999; 14: 566-570.
145. Zotter, S., Tissue and tumor distribution of human polymorphic epithelial mucin. *Cancer Rev.*, 1988; 11: 55.
146. Surveyor, G.A., et al., Expression and steroid hormonal control of Muc-1 in the mouse uterus. *Endocrinology*, 1995; 136: 3639-3647.
147. Serdarević, N. and S. Mehanović, The possible role of tumor antigen CA 15-3, CEA and ferritin in malignant and benign disease. *Journal of Health Sciences*, 2012; 2: 138-143.
148. Harapan, H., et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of infection and public health*, 2020; 13: 667-673.

- 149.Fuat, İ. and F.Y. Evcil, Covid-19'un Türkiye'deki ilk üç haftası. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2020; 11: 236-241.
- 150.Bakanlığı, T.S., COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. Erişim: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (Erişim Tarihi: 16.07. 2020), 2020.
- 151.The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature microbiology, 2020; 5:536-544.
- 152.Maniloff, J. and H.-W. Ackermann, Taxonomy of bacterial viruses: establishment of tailed virus genera and the other Caudovirales. Archives of virology, 1998; 143: 2051-2063.
- 153.Malik, Y.A., Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. The Malaysian journal of pathology, 2020. 42: 3-11.
- 154.Zhou, P., et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. nature, 2020; 579: 270-273.
- 155.Coronavirus, W.N., Situation Report–11. 2020, 2019.
- 156.Gorbalenya, A.E., et al., Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. BioRxiv, 2020.
- 157.Bakanlığı, S., Bakan Koca:“Dışarı çıkmayalım, virüse fırsat tanımayalım”. Erişim adresi: <https://www.saglik.gov.tr/TR>, 2020; 64846.
- 158.Mehta, O.P., et al., Coronavirus disease (COVID-19): comprehensive review of clinical presentation. Frontiers in Public Health, 2021; 8: 582932.
- 159.Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet, 2020; 395: 497-506.
- 160.ÇOBANOĞLU, N., Koronavirüs salgınının etik boyutu: Bulaşırken ayırım yapmayan (2019nCoV), her tür ayrımcılığı belirginleştiren COVID-19 pandemisi. 2021.

161. Akat, M. and K. Karataş, Psychological effects of COVID-19 pandemic on society and its reflections on education. *Electronic Turkish Studies*, 2020; 15.
162. Sepúlveda-Loyola, W., et al., Impact of social isolation due to COVID-19 on health in older people: mental and physical effects and recommendations. *The journal of nutrition, health & aging*, 2020; 24: 938-947.
163. Vanni, G., et al., Delay in breast cancer treatments during the first COVID-19 lockdown. A multicentric analysis of 432 patients. *Anticancer research*, 2020; 40: 7119-7125.
164. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020; 69: 382-386.
165. Polkowski, W.P., K. Sędlak, and K. Rawicz-Pruszyński, Treatment of Gastric Cancer Patients During COVID-19 Pandemic: The West is More Vulnerable. *Cancer Management and Research*, 2020; 12: 6467.
166. Xu, Y., et al., The impact of COVID-19 pandemic on colorectal cancer patients: a single-center retrospective study. *BMC gastroenterology*, 2021; 21: 1-11.
167. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018; 68: 394-424.
168. Mandelblatt, J., et al., Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Effects of mammography screening under different screening schedules: Model estimates of potential benefits and harms (*Annals of Internal Medicine* (2009) 151,(738-747)). *Annals of internal medicine*, 2010; 152: 136.
169. Vanni, G., et al., Breast cancer diagnosis in coronavirus-era: alert from Italy. *Frontiers in Oncology*, 2020; 10: 938.
170. Tsai, H.-Y., et al., Effects of the COVID-19 pandemic on breast cancer screening in Taiwan. *The Breast*, 2020; 54: 52-55.

- 171.Sud, A., et al., Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *The Lancet Oncology*, 2020; 21: 1035-1044.
- 172.İlgün, A.S. and V. Özmen, The Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Patients. *European Journal of Breast Health*, 2022; 18: 85.
- 173.Vanni, G., et al., Advanced stages and increased need for adjuvant treatments in breast cancer patients: the effect of the one-year COVID-19 pandemic. *Anticancer Research*, 2021; 41: 2689-2696.
- 174.Vrdoljak, E., et al., COVID-19 Pandemic effects on breast cancer diagnosis in Croatia: a population-and registry-based study. *The Oncologist*, 2021; 26: 1156-1160.
- 175.Hawrot, K., et al., Time to treatment initiation for breast cancer during the 2020 COVID-19 pandemic. *JCO Oncology Practice*, 2021; 17: 534-540.
- 176.Gathani, T., et al., The COVID-19 pandemic and impact on breast cancer diagnoses: what happened in England in the first half of 2020. *British journal of cancer*, 2021; 124: 710-712.
- 177.Fox, S., V. Speirs, and A.M. Shaaban, Male breast cancer: an update. *Virchows Arch*, 2022; 480: 85-93.
- 178.Vanni, G., et al., Breast cancer and COVID-19: the effect of fear on patients' decision-making process. *in vivo*, 2020. 34: 1651-1659.
- 179.Fancellu, A., et al. The COVID-19 outbreak may be associated to a reduced level of care for breast cancer. A comparative study with the pre-COVID era in an Italian Breast Unit. in *Healthcare*. 2020.
- 180.Filipe, M.D., et al., Effect of the COVID-19 pandemic on surgical breast cancer care in the Netherlands: a multicenter retrospective cohort study. *Clinical breast cancer*, 2020; 20: 454-461.

181. Wilke, L.G., et al., Analysis of the impact of the COVID-19 pandemic on the multidisciplinary management of breast cancer: review from the American Society of Breast Surgeons COVID-19 and Mastery Registries. *Annals of surgical oncology*, 2021; 28: 5535-5543.
182. Bleicher, R.J., Timing and delays in breast cancer evaluation and treatment. *Annals of surgical oncology*, 2018; 25: 2829-2838.
183. Vanni, G., et al., Lockdown of breast cancer screening for COVID-19: possible scenario. *in vivo*, 2020; 34: 3047-3053.
184. Koca, B. and M. Yildirim, Delay in breast cancer diagnosis and its clinical consequences during the coronavirus disease pandemic. *Journal of Surgical Oncology*, 2021; 124: 261-267.
185. Linck, P.-A., et al., Impact of the COVID-19 lockdown in France on the diagnosis and staging of breast cancers in a tertiary cancer centre. *European Radiology*, 2022; 32: 1644-1651.
186. Eijkelboom, A.H., et al., Impact of the suspension and restart of the Dutch breast cancer screening program on breast cancer incidence and stage during the COVID-19 pandemic. *Preventive medicine*, 2021; 151: 106602.
187. Soran, A., M. Gimbel, and E. Diego, Breast cancer diagnosis, treatment and follow-up during COVID-19 pandemic. *European Journal of Breast Health*, 2020; 16: 86.
188. Fregatti, P., et al., Breast cancer surgery during the COVID-19 pandemic: an observational clinical study of the breast surgery clinic at ospedale policlinico San Martino–Genoa, Italy. *in vivo*, 2020; 34: 1667-1673.
189. Kumar, R. and R. Yarmand-Bagheri. The role of HER2 in angiogenesis. in *Seminars in oncology*. 2001.
190. Horiguchi, J., et al., Immunohistochemical study on the expression of c-erbB-2 oncoprotein in breast cancer. *Oncology*, 1994; 51: 47-51.