



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İNVAZİV LOBULER MEME KANSERİNDE AKSİLLER LENF NODU
METASTAZINI ÖN GÖRMEDE ETKİN PREDİKTİF FAKTÖRLER VE
AKSİLLER İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN
KARŞILAŞTIRILMALI DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÇAĞLAR KAZIM PEKUZ

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Pelin Basım

İSTANBUL-2023



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İNVAZİV LOBULER MEME KANSERİNDE AKSİLLER LENF
NODU METASTAZINI ÖN GÖRMEDE ETKİN PREDİKTİF
FAKTÖRLER VE AKSİLLER İMMUNOHİSTOKİMYASAL
BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÇAĞLAR KAZIM PEKUZ

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Pelin Basım

İSTANBUL-2023

Anabilim Dalı:

Metin girmek için burayı tıklatın.

Program:

Metin girmek için burayı tıklatın.

Tez Başlığı:

Metin girmek için burayı tıklatın.

Öğrencinin Adı-Soyadı:

Metin girmek için burayı tıklatın.

Savunma Sınavı Tarihi:

/ /

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Bir öge seçin. tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye (Jüri Başkanı)

Ünvanı, Adı-Soyadı

İmza

Kurumu

Üye (Tez Danışmanı)

Ünvanı, Adı-Soyadı

İmza

Kurumu

Üye

Ünvanı, Adı-Soyadı

İmza

Kurumu

Üye

Ünvanı, Adı-Soyadı

İmza

Kurumu

Üye

Ünvanı, Adı-Soyadı

İmza

Kurumu

BEYAN

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

Tarih

Dr. Çağlar Kazım Pekuz

İmza:

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tanıymış olmaktan ve beraber çalışmaktan gurur duyduğum, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren olumlu tavırlarıyla bana desteğini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Öncel olmak üzere tüm Genel Cerrahi AD öğretim üyelerine, Tez hazırlık sürecimde her zaman bilgisi ve birikimiyle yanımda olan, verdiği öğretilere ek olarak, eğitimime duyduğu sorumluluk, her şeyden öte arkadaşlığı, ilham veren çalışma tutkusuyla daha ileri gitmek için beni motive eden, kişiliğiyle hekimlik mesleğinin önemini ve kutsallığını öğreten, gerçekten önemli olan şeyin peşinden koşmam gerektiği konusunda beni yüreklendiren, sayın Doç. Dr. Pelin Basım' a,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım ve uzmanlarıma,

Beni şekillendiren ve bu günlere getiren başta ailem olmak üzere eğitimimde payı olan tüm kurum ve kişilere,

Beni her zaman destekleyen, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, beni sonsuz sevgi ile büyütüp yetiştiren başta sevgili annem Gülgün Pekuz, babam Hasan Pekuz, ağabeyim Çağdaş Pekuz' a

Uzmanlık eğitimim boyunca, her koşulda bana güvenen ve destek olan sevgili eşim Aysu Özge Yönetci Pekuz' a,

Hayatımıza dahil olduğu günden itibaren neşe kaynağımız olan ve varlığıyla hayatımıza anlam katan sevgili kızım Işık Pera Pekuz' a içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	Error! Bookmark not defined.x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2 GENEL BİLGİLER	8
2.1 Meme Kanseri.....	8
2.1.1 Meme Anatomisi.....	8
2.1.2 Meme Kanserinde Epidemiyoloji.....	10
2.1.3 Meme Kanserinde Risk Faktörleri.....	10
2.1.4 Meme Kanserinde Klinik Özellikler.....	15
2.1.4.1 Fizik Muayene.....	15
2.1.4.2 Belirti ve Semptomlar.....	17
2.1.4.3 Görüntüleme Bulguları.....	17
2.1.4.4 Meme kanserinde tarama.....	18
2.1.4.5 Meme Kanserinde Biyopsi.....	20
2.1.4.5.1 Biyopsi Endikasyonları.....	20
2.1.4.5.2 Biyopsi yöntemleri ve kullanım alanları.....	21
2.1.4.5.2.1 Palpabl Lezyonlarda Lokalizasyon.....	21
2.1.4.5.2.2 Non-Palpabl Lezyonlarda Lokalizasyon.....	24
2.1.4.6 Evreleme.....	25
2.1.5 MK'nde Histopatolojik ve Moleküler Sınıflama.....	28
2.1.6 MK'nde Prognostik Faktörler.....	32
2.1.7 MK'nde Tedavi.....	34

2.1.7.1	Cerrahi Tedavi.....	34
2.1.7.1.1	Erken Evre MK'nde Tedavi.....	34
2.1.7.1.2	MK'nde Cerrahi.....	34
2.1.7.1.3	Aksiller Bölge Cerrahi.....	35
2.1.7.1.4	Duktal Karsinoma İn situ Tedavisi.....	37
2.1.7.1.4.1	Duktal Karsinoma İn-situ Tedavi Seçenekleri.....	38
2.1.7.2	Postmastektomi Radyasyon Tedavisi.....	39
2.1.7.3	Sistemik Tedavi.....	40
2.1.7.3.1	Adjuvan Kemoterapi.....	40
2.1.7.3.2	Neoadjuvan Kemoterapi.....	43
2.1.7.4	Hormonal Tedavi.....	43
2.1.7.5	Hedefe Yönelik Tedaviler.....	44
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1	Çalışma Evreni.....	45
3.1.1	Çalışmada Oluşturulan Gruplar ve Çalışmanın Hedefleri.....	46
3.1.2	Sosyodemografik, Klinik ve Patolojik Veri Tabanı Oluşturma Yöntemi...46	
3.2	İstatiksel Yöntem.....	48
3.2.1	Araştırmanın Modeli.....	48
3.2.2	Veri Toplama Aracı ve Teknikleri.....	48
4	BULGULAR.....	49
4.1	Analizler.....	49
5	TARTIŞMA.....	68
6	KAYNAKLAR.....	76

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
ALNM	Aksiller lenf nodu metastazı
BI-RADS	Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
BMI	Vücut kitle indeksi
BRCA	Breast Cancer Susceptibility
CMF	Siklofosfamid- Metotreksat- Fluorourasil
DCIS	Duktal Karsinoma İn-Situ
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Colloborative Group (Erken Meme Kanseri Deneyimli Uzmanlar İşbirliği Grubu)
EGFR	Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü Estrogen Reseptörü
ER	Estrogen Reseptörü
GLOBOCAN	Küresel Kanser Gözlem Verisi
GSK	Genel Sağkalım
HER-2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
HSK	Hastaliksız Sağkalım
IHC	İmmünohistokimya
ILC	İnvaziv Lobüler Karsinom
İİAB	İnce iğne Aspirasyon Biyopsisi
LCIS	Lobüler Karsinoma İn-Situ
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LN	Lenf nodu

LVI	Lenfovasküler İnvazyon
MK	Meme kanseri
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MSRT	Mastektomi Sonrası Radyoterapi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NHT	Neoadjuvan Hormonoterapi
NIH	National Institutes of Health (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü)
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
PNI	Perinöral İnvazyon
PR	Progesteron Reseptörü
pCR	Patolojik Tam Yant
TNM	Tümör- Lenf Nodu- Metastaz
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
TC	Dosataksel-Siklofosfamid
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
USG	Ultrasonografi
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. BI-RADS Değerlendirme Sistemi.....	17
Tablo 2. Meme Kanseri AJCC TNM Evrelemesi (8. Baskı)	25
Tablo 3. Klinik Anatomik Evreleme.....	26
Tablo 4. DSÖ Meme Kanseri Sınıflandırması.....	27
Tablo 5. Çok Kullanılan Kemoterapi Rejimleri.....	41
Tablo 6. Kullanılan Antikörler ve Bilgileri.....	45
Tablo 7. Frekans Dağılımları-1.....	49
Tablo 8. Frekans Dağılımları-2.....	50
Tablo 9. Kolmogorov Smirnov Normallik Testleri.....	51
Tablo 10. KT Uygulamasına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	51
Tablo 11. Tarafa Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	52
Tablo 12. Klinik N Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	52
Tablo 13. Multifokalite Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	53
Tablo 14. Eşlik eden DCIS Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	53
Tablo 15. PET Tutulumuna Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	54
Tablo 16. PET AKSİLLA Tutulumuna Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	54
Tablo 17. Patolojik N Evresine Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/MedianRange).....	55
Tablo 18. HER-2 Durumuna Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	55
Tablo 19. Yapılan Operasyona Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	56

Tablo 20. Nekroz Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	56
Tablo 21. Mikrokalsifikasyon Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri(Mean±SD/Median-Range).....	57
Tablo 22. Lenfovasküler İnvazyon Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	57
Tablo 23. Dermal Lenfovasküler İnvazyon Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	58
Tablo 24. Perinöral İnvazyon Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	58
Tablo 25. Ekstranodal Yayılım Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	59
Tablo 26. Hasta Grubu ve Pat. N Evresine Göre KiKare Analizleri n (%).....	60
Tablo 27. Ekstranodal Yayılıma Göre KiKare Analizleri n (%).....	62
Tablo 28. Hasta Grubu ve Pat. N Evresine Göre Mann-Whitney U ve T Test Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	64
Tablo 29. Hasta Grubu ve Ekstranodal Yayılıma Göre Mann-Whitney U ve T Testi Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	65
Tablo 30. Memedeki Sayısal Değer Artışı ile Koltuk Altı İlişkisi (Spearman Korelasyon Testi).....	66
Tablo 31. Metastazlı Hastalarda Ekstrakapsüler İnvazyon Durumuna Göre Mann-Whitney U ve T Testi Analizleri (Mean±SD/Median-Range).....	66
Tablo 32. Memedeki Sayısal Değer Artışı ile Koltuk Altı İlişkisi (Spearman Korelasyon Testi).....	67
Tablo 33. Metastazlı Hastalarda Meme ve Lenf Nodu Wilcoxon Testi Analizleri (Mean±SD/MedianRange).....	67

ÖZET

İNVAZİV LOBULER MEME KANSERİNDE AKSİLLER LENF NODU METASTAZINI ÖN GÖRMEDE ETKİN PREDİKTİF FAKTÖRLER VE AKSİLLER İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı invazif lobüler alt tipli meme kanseri (ILC) hastalarında, hastalığın tanı anındaki demografik ve klinikopatolojik özelliklerin aksiller lenf nodu metastazını (ALNM) tayin etmedeki prediktif değerini incelemek ve ALNM saptanan hastalarda retrospektif olarak, sistemik tedavi öncesi ya da sonrası peroperatif saptanan metastatik lenf nodlarının (LN) immunohistokimyasal (IHC) özelliklerini saptamak ve bunların ana kitle ile ilişkisi üzerinden değerlendirme yaparak tedavisel yaklaşım üzerine etkisi olup olmayacağını analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Medipol Üniversitesi Medipol Mega Hastanesi Genel Cerrahi Meme Hastalıkları Kliniğine Aralık 2012- Aralık 2021 tarihleri arasında başvurarak gerekli incelemeler sonucu ILC tanısı almış evre I, II ve III toplam 108 kadın hasta çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi amacıyla iki ayrı seksiyon şeklinde inceleme yapılmış olup; ilk olarak tüm hastaların verileri LN metastazı ile prediktif özellik açısından ilişkilendirilmek üzere incelenmiş, çalışmanın ikinci bölümünde ise gruplar tedavi protokollerine göre, tedaviye sistemik neoadjuvan kemoterapi (NAKT) ile başlayan ve sistemik tedavi öncesi cerrahi uygulanan olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Her iki grupta, LN metastazı saptanan hastalarda, çalışma süresi boyunca tüm metastatik LN' larına ER, PR, HER-2 ve Ki67 % değerlerini içeren IHC boyamalar yapılmış ve meme tümöründe saptanan tümör biyolojisi ile ne denli paralellik gösterdiği incelenmiştir.

Bulgular: Klinik olarak LN varlığının saptanabildiği hasta grubunda hastaların meme ve aksiller LN biyopsilerindeki Ki67 yüzdeleri belirgin oranda yüksek

bulunmuştur (sırasıyla $p=0.016$ ve $p=0.020$). PET-CT' nin ILC' de meme tutulumunun klinikle korelasyonunda etkin hiçbir faktör saptanmazken, BMI' i yüksek hasta gruplarında PET-CT ile aksiller tutulum ve aksiller ektranodal invazyon arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0.011$ ve $p=0.009$). NAKT alan hastalarda Pat. N evresi ile değişkenler arası ilişki tespit edilemezken ($p>0.05$), NAKT almayan ve toplam kitlede Pat. N evresi ile Klinik N, PET-aksilla ve lenfovasküler invazyon (LVI) değişkenleri arasındaki ilişki anlamlı tespit edilmiştir ($p<0.05$). Klinik N, PET-aksilla ve LVI varlığında metastaz oranı yükselmektedir. Primer tümör ile ALNM'nin reseptör durumlarını ve Ki67 seviyeleri karşılaştırıldığında, her iki grupta ER, PR, HER-2 ve Ki67 seviyelerinin anlamlı derecede korele olduklarını yani aralarında pozitif yönlü güçlü bir ilişki olduğunu saptandı; ER ve PR başta olmak üzere her iki grupta da birim artışlar birbirleriyle anlamlı bir paralellik göstermektedir ($p=0.005$). Ayrıca Ki67 seviyeleri ALNM'nda, memedeki primer tümörle kıyaslandığında istatistiki olarak belirgin yüksek seyretmektedir ($p=0.005$).

Sonuç: Ektranodal yağlı doku infiltrasyonu gösteren ve LVI ile seyreden tümörlerde ve bu yağlı dokunun kısmi olarak fazla olduğu BMI' si yüksek hastalarda PET-CT aksiller metastazı öngörmede halen en güvenilir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilebilir. Öte yandan aksiller tutulum şüphesi olan ya da primer cerrahi sırasında aksillada metastaz saptanan tüm hastalara aksilladan alınan örneklerden de IHC incelemelerin yapılmasının önemini ısrarla vurgulamak isteriz. Memedeki tümoral doku ile kıyaslandığında tüm IHC parametreleri açısından istatistiki olarak anlamlı olmasa da farklı sonuçlar veren LN metastazlarında saptanabilecek IHC aykırılıkların, hem bahsi geçen hastaların tedavi programlarında farklılık yaratabileceği hem de prognoz açısından fark yaratabilecek sonuçlar ortaya koyabileceği göz ardı edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: İnvazif lobüler karsinom, prediktif faktörler, aksiller lenf nodu metastazı, immunhistokimyasal inceleme.

ABSTRACT

COMPARATIVE EVALUATION OF EFFECTIVE PREDICTIVE FACTORS AND AXILLARY IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN PREDICTION OF AXILLARY LYMPH NODE METASTASE IN INVASIVE LOBULAR BREAST CANCER

Objective: The aim of this study is to examine the predictive value of the demographic and clinicopathological features at the time of diagnosis of the disease in determining axillary lymph node metastasis (ALNM) in patients with invasive lobular subtype breast cancer (ILC), and to retrospectively evaluate the metastatic lymph nodes (perioperatively detected) in patients with axillary lymph node metastasis. LN immunohistochemical (IHC) features and to analyze whether they will have an effect on the therapeutic approach by evaluating their relationship with the main mass.

Materials and Methods: A total of 108 female patients in stage I, II and III who applied to Istanbul Medipol University Medipol Mega Hospital General Surgery Breast Diseases Clinic between December 2012 and December 2021 and were diagnosed with ILC after the necessary examinations constitute the population of the study. In order to evaluate the information obtained from the patients included in the study, two separate sections were examined; Firstly, the data of all patients were analyzed to correlate with predictive feature of LN metastasis. In both groups, in patients with LN metastases, IHC staining containing ER, PR, HER-2 and Ki67% values was performed on all metastatic LNs throughout the study period, and its parallelism with the tumor biology detected in the breast tumor was examined.

Results: The Ki67 percentages in the breast and axillary LN biopsies of the patients in the patient group in which the presence of LN could be detected clinically were significantly higher ($p=0.016$ and $p=0.020$, respectively). While no effective factor was found in the correlation of PET-CT with the clinical correlation of breast

involvement in ILC, a high level of positive correlation was found between PET-CT and axillary involvement and axillary extranodal invasion in patient groups with high BMI ($p=0.011$ and $p=0.009$, respectively). Pat. While the relationship between N stage and variables could not be determined ($p>0.05$), Pat. There was a significant correlation between N stage and the variables of Clinical N, PET-axilla and lymphovascular invasion (LVI) ($p<0.05$). Metastasis rate increases in the presence of clinical N, PET-axilla and LVI. When the receptor status and Ki67 levels of the primary tumor and ALNM were compared, it was found that ER, PR, HER-2 and Ki67 levels were significantly correlated in both groups, that is, there was a strong positive correlation between them; Unit increases in both groups, especially in ER and PR, show significant parallelism with each other ($p=0.005$). In addition, Ki67 levels are statistically significantly higher in ALNM compared to the primary tumor in the breast ($p=0.005$).

Conclusion: PET-CT can still be considered as the most reliable imaging method in predicting axillary metastases in tumors with extranodal fatty tissue infiltration and LVI, and in patients with high BMI in which this fatty tissue is partially excess. On the other hand, we would like to emphasize the importance of performing IHC examinations on samples taken from the axilla in all patients with suspected axillary involvement or who have metastases in the axilla during primary surgery. Although it is not statistically significant in terms of all IHC parameters when compared to the tumoral tissue in the breast, it should be kept in mind that IHC anomalies that can be detected in LN metastases, which give different results, may make a difference in the treatment programs of the aforementioned patients and may reveal results that may make a difference in terms of prognosis.

Key words: Invasive lobular carcinoma, predictive factors, axillary lymph node metastasis, immunohistochemical examination.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri (MK) Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda en sık görülen malign tümördür [1]. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedeni MK olarak bildirilmiştir [2]. GLOBOCAN'da yer alan Türkiye istatistiklerine bakıldığında 2020 yılı için MK tanısı koyulmuş kadın sayısı 24.175'dir ve bu kadınların 7.161'i ise MK sebebiyle hayatlarını kaybetmişlerdir [3].

MK ölüm oranları 1970'lerden beri azalmaktadır [4]. Mortalitedeki bu azalma, gelişmiş MK taramasından ve adjuvan tedavideki gelişmelerden kaynaklanmaktadır [5]. MK teşhisi konulduktan sonra, bu bilgi tedavi önerilerini etkileyeceğinden, hastalığın başlangıç derecesini doğru bir şekilde tanımlamak önemlidir.

MK'nin prognozu ve uygun olarak tedavi edilmesi östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2'nin (HER-2) ekspresyonları üzerinden yapılmaktadır [6]. Bu reseptörlerin ekspresyon durumlarına göre MK moleküler temelde 4 alt başlıkta toplanır;

- 1) Luminal A (ER ve PR pozitif, HER-2ekspresyonu negatif),
- 2) Luminal B (ER ve PR pozitif, HER-2 ekspresyonu negatif yada pozitif),
- 3) HER-2 zengin (ER ve PR negatif, HER-2 ekspresyonu pozitif)
- 4) Bazal benzeri (ER ve PR negatif, HER-2 ekspresyonu negatif – Triple negatif)

Yapılan araştırmalardan birinde Luminal A karakterindeki tümörler %70, Luminal B ve HER-2 zengin olan tümörler % 15-20, triple negatif olan tümörler %13-15 olarak saptanmıştır [7]. Triple negatif ve Luminal B alt gruplarının erken nüks etme ihtimali Luminal A'ya kıyasla çok daha fazla olduğu gösterilmiştir [8]. Luminal alt tipler diğer alt tiplere karşılaştırıldığında daha uzun sağ kalım göstermesine karşın, triple negatif ve HER-2 pozitif alt tiplerin ise kemoterapiye daha iyi cevap verdiği gösterilmiştir [9].

Lokorejyonel tedavilerdeki ilerlemeleri rağmen, MK bulunan kadınların önemli bir bölümünde, tanıdan sonra 5-10 yıl içerisinde metastatik hastalık gelişir. Metastatik MK gelişen hastaların çoğu hastalıkları nedeniyle kaybedilir.

Metastatik hastalık, MK'e bağlı ölümün en temel sebebidir [10]. Metastatik olmayan MK'nde temel tedavi hedefi memedeki ve aksiller bölge LN' larındaki tümör varlığının ortadan kaldırılması, gelişen nüksün metastatik olmasını engellemektedir. MK'nin lokorejyonel ve sistemik tedavilerini incelediğimizde lokal tedavi cerrahi rezeksiyonun yanında postoperatif radyoterapiden oluşmaktadır, sistemik tedavide ise preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) yada kombine tedaviler yer almaktadır [11].

Neoadjuvan tedavi inflamatuvar MK'nde, lokal ileri veya oligometastatik MK'ni opere edilebilir duruma getirmek için, agresif biyolojideki erken evre MK'nde ise uzak metastaz riskini azaltmak için kullanılan önemli bir tedavi şeklidir [12]. Neoadjuvan tedavinin dezavantajları olarak operasyon ile kür elde edilebilecek hastalar için bazen tedavi zamanında gecikmesi gösterilmiştir [12]. Adjuvan kemoterapinin amacı mikrometastazların mümkün olduğu ölçüde kontrol altında tutulmasıdır [13]. Adjuvant sistemik tedavinin hastalık nüksünü yıllık olarak %24, MK ilişkili ölümleri %15, tüm sebeplere bağlı ölümleri %14.9 oranlarında düşürdüğü bildirilmiştir [14].

MK tedavisinde NAKT giderek daha fazla kullanılmasıyla, patolojik tam yanıt (pCR) oranı neoadjuvant kemoterapi ile tedavi edilen MK vakalarında yaklaşık %22'ye kadar ulaşmaktadır [15]. Meme dokusunda ve aksiller LN' larında invaziv kanser rezidüsü saptanmaması pCR olarak tanımlanır. Hastaliksız sağ kalımın (HSK) ve genel sağ kalımın (GSK) pCR elde edilen vakalarda daha iyi olduğu gösterilmiştir [16].

MK alt grupları incelendiğinde invaziv lobüler karsinomlar (ILC), çeşitli yayınlarda bildirilen %5 - %15 arasında bir oranla invaziv duktal karsinomların (IDC) ardından en sık rastlanan ikinci subgrup olarak karşımıza çıkmaktadır. IDC'den ayrılan karakteristik klinik ve histopatolojik özellikleri nedeniyle, ILC'li hastalarda prognozu tayin etmede prediktif özellikler klinisyenlerin ilgisini çekmiş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Prognoz tayininde önemli yeri olan aksiller lenf nodu metastazının (ALNM) özellikle görüntüleme yöntemlerinde prediktif anlamda kesin sonuçlar vermemesi, tedavi planlamasında uygun yöntem sıralamasının belirlenmesinde zorluk yaratmaktadır.

MK tedavisi esas olarak cerrahi temele dayansa da, bu durum hastalığın evresi ve tedavi verilen merkezdeki imkanlara bağılı değişkenlik gösterebilir. Tümör boyutu büyük, kötü biyolojiye sahip ve aşikar ALNM olan olgular cerrahi öncesi dönemde neoadjuvan hormonoterapi (NHT) ve/veya neoadjuvan kemoterapi (NAKT) ile tedavi edilerek cerrahiye uygun hale getirilebilir. Aksiller metastaz saptanmamış ya da şüpheli olgularda per-operatif sentinel lenf bezi biyopsisi (SLNB), uygulanarak aksiller evreleme sağlanabilir. ILC'li hastalarda manyetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi (PET-CT) gibi görüntüleme yöntemlerinin aksiller nod pozitif hastaları IDC'ye oranla daha düşük oranlarda saptadığı, özellikle pozitif prediktif değerlerinin düşük olduğu bazı çalışmalarda tanımlanmıştır. Bu nedenle bu çalışma, ILC'li hastalarda hastalığın tanı anındaki demografik ve klinikopatolojik özelliklerin ALNM'yi tayin etmedeki prediktif değerini incelemeyi amaçladı.

Çalışmamızın ikincil amacı ise ALNM saptanan hastalarda retrospektif olarak, sistemik tedavi öncesi ya da sonrası peroperatif saptanan metastatik LN' larının immunohistokimyasal (IHC) özelliklerini saptamak ve bunların ana kitle ile ilişkisi üzerinden değerlendirme yaparak tedavisel yaklaşım üzerine etkisi olup olmayacağını analiz etmektir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri

2.1.1 Meme Anatomisi

Olgun yetişkin meme, dikey ekseninde ikinci ve altıncı kaburgalar arasında ve yatay ekseninde sternal kenar ile mid-aksiller çizgi arasında yer alır. Meme dokusu ayrıca Spence'in koltuk altı kuyruğu gibi aksillaya doğru uzanır. Meme üç ana yapıdan oluşur: cilt, deri altı doku ve hem epitelyal hem de stromal elemanlardan oluşan meme dokusu. Epitel bileşenleri, memenin yapısal ve fonksiyonel birimlerini (lobüller) meme ucuna bağlayan dallanma kanallarıdır [17].

Meme; adipoz dokunun subdermal tabakası ve süperfisiyal pektoral fasya arasında uzanır. Meme parankimi, çok sayıda lobüllerden oluşan loblar içerir. Cooper'ın asıcı ligamanı olarak adlandırılan fibröz bant memeye yapısal destek sağlar. Retromammarian boşluk meme ile pektoralis minör kası arasında bulunur içinde lenfatik damarlar ve küçük damarlar bulunur.

Aksiller LN'ları aksiller bölgede gevşek bağ dokusu içinde bulunur. Tipik olarak pektoralis minör kası ile olan ilişkisine göre üç anatomik seviyede tanımlanırlar. Level I nodlar, pektoralis minör kasının lateralinde yer alır. Level II nodlar, pektoralis minör kasının arkasında yerleşimlidir. Level III nodlar, pektoralis minör kasının medialinde yer alır ve bu anatomik bölgenin içine subklaviküler LN'larını da içerir. Aksillanın apeksi kostoklavikuler ligament ile (Halsted ligamanı), aksiller venin toraksa girerek subklavian ven haline geldiği nokta olarak tanımlanır. Pektoralis major ve minör arasındaki boşlukta bulunan LN'ları inter-pektoral grup veya Rotter nodları olarak adlandırılır. Meme parankiminde ve dermiste lenfatik kanallar oldukça çok sayıdadır. Özelleşmiş lenfatik kanallar meme başı ve areolanın hemen altında toplanır ve Sappey pleksusunu oluşturur. Lenfatik akım, ciltten subareolar pleksusa ve daha sonra meme parankiminin interlobüller lenfatiklerine drene olur [17].

Meme lenfatik akımının %75'i aksiller LN'larına doğrudur. Meme lenfatik akımının az bir miktarı ise pektoral kasa ve daha mediyal LN gruplarına

doğrudur. Lenfatik akım ayrıca hastaların %5'inde baskın drenaj yolu ile intermammarian LN'ları aracılığıyla olur. Hastaların yaklaşık %20'sinde aksiller drenaj ile kombine olarak ikincil bir yolak gibi çalışır. MK metastazının ana rotası lenfatik kanallar aracılığıyla'dır. Kanserin bölgesel yayılım paterninin anlaşılması, hastalığın optimal lokorejyonel kontrolünün sağlanabilmesi için önemlidir [17].

Göğüs duvarına oldukça yakın olarak aksillanın medial tarafında uzun torasik sinir ilerler, Bell'in eksternal respiratuar sinini olarak bilinir ve serratus anterior kasını innerve eder. Bu sinir yaralanması kanat skapula deformitesi neden olur. Bu nedenle aksiller cerrahi sırasında uzun torasik sinir korunur. Aksiller diseksiyon sırasında karşılaşılan ikinci ana sinir ise latissimus dorsi kasını innerve eden torakodorsal sinirdir. Bu sinir brakiyal pleksus posterior kordonundan çıkar ve aksiller venin altından uzun torasik sinirin girişine yakın olarak aksiller boşluğa girer. Torakodorsal sinir ve damarlar aksiller LN'larının diseksiyonu sırasında korunur. Mediyal pektoral sinir pektoralis major kasını innerve eder ve pektoralis minör kasının lateral kenarını saran nörovasküler demet içerisinde uzanır. Nörovasküler demetin yukarısında ve derininde bulunan aksiller ven bulunur [17].

İnterkostal brakiyal ve brakiyal kutanöz sinirler aksiller boşluktan geçer ve kolun üst kısmının alt kenarı ve aksillanın posterior sınırı boyunca göğüs duvarı cildinin duyusunu sağlar. Meme hacminin çoğunluğunu stroma, yağ ve fibröz bağ doku oluşturur. Memenin derisi incedir ve kıl folikülleri, yağ bezleri ve ekzokrin ter bezleri içerir. Meme ucunda bol miktarda duyuşal sinir uçları, yağ ve apokrin ter bezleri bulunur; ancak kıl folikülleri yoktur. Areola, 15 - 60 mm çapında, dairesel ve pigmentlidir. Areolanın çevresine yakın bir yerde bulunan Montgomery (Morgagni olarak da bilinir) tüberkülleri, ter ve meme bezleri arasında bir ara aşamayı temsil eden büyük yağ bezleri olan Montgomery bezlerinin kanallarının açıklıkları tarafından oluşturulan yapılardır.

2.1.2 MK'nde Epidemiyoloji

2020 yılındaki küresel kanser incelemesinde en sık tanı konulan kanser türü MK'dir (hastaların %11,7'si); takiben akciğer (% 11,3), kolorektal (% 10,1), prostat (% 7,2) ve mide (% 5,5) kanserleri sıralaması şeklinde görülmüştür. Dünya üzerinde 685.000 ölümlle kanser kaynaklı ölümlerin sıralamasında beşinci sıraya yerleşmiştir [3]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2018 yılındaki istatistiklerinde ülkemiz kadınlarında MK insidansı 100.000'de 45,6'dır. Ülkemiz için Doğu ve Batı Anadolu Bölgelerinde MK insidansı 20/100.000 ve 50/100.000 olarak saptanmıştır. Bu aradaki farklılığın, yaşam tarzlarındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir [18].

2.1.3. MK'nde Risk Faktörleri

MK'ni meydana getiren genetik ve çevresel birden çok faktör rol almaktadır ve kabaca 'değiştirilebilir risk faktörleri' ve 'değiştirilemeyen risk faktörleri' olarak iki başlıkta incelenebilir:

Değiştirilemez Risk Faktörleri: Yaş, cinsiyet, ırk, ailede MK öyküsü, erken menarş ve geç menopoz, genetik yatkınlık, meme dansitesindeki yoğunluk artışı, benign meme hastalıkları [19].

Değiştirilebilir Risk Faktörleri: Alkol kullanımı, emzirme, diyet, obezite, fiziksel aktivitenin azalması, iyonize radyasyon, oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi [19].

İleri yaş: Yaşlandıkça MK riski artar. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanından elde edilen verileri kullanarak, 2013 ve 2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kadının MK geliştirme olasılığı; 49 yaşına kadar yüzde 2,1 (49 kadında 1), 50 ile 59 yaş arası yüzde 2,4 (42 kadında 1), 60 ile 69 yaş arası yüzde 3,5 (28 kadında 1), 70 yaş ve üzerinde yüzde 7,0 (14 kadında 1), doğumdan ölüme kadar yüzde 12,9 (8 kadında 1) [20].

Cinsiyet: MK kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 280.000'den fazla kadına invaziv MK teşhisi konulmasına karşılık, erkeklerde yılda 3000'den az vaka görülür [20].

İrk/etnik köken: Amerika Birleşik Devletleri'nde en yüksek MK riski beyaz kadınlar arasında görülür, ancak MK her büyük etnik/ırksal gruptaki kadınlar arasında en yaygın kanser olmaya devam etmektedir [20].

MK oranlarındaki ırk farklılıklarının çoğu, yaşam tarzıyla ilişkili faktörlere atfedilebilir. Menopoz sonrası 156.000'den fazla kadından oluşan bir kohortta yapılan analizlerde, beyaz kadınlar için yaşa göre düzeltilmiş MK insidansı diğer gruplardan daha yüksek bulunmuş [21]. Ulusal Kanser Kayıtları Programı ve SEER'den alınan nüfusa dayalı kanser kayıtları kullanılarak yapılan ayrı bir analizde, yeni teşhis edilen MK oranı (100.000 kadın başına) Beyaz ve Siyah kadınlar için sırasıyla 124 ve 122'dir [22]. Buna rağmen, siyah kadınların daha yaygın olarak bölgesel veya ilerlemiş hastalıkla (yüzde 46'ya karşı yüzde 36) başvurduğu görülmektedir ve MK'ne özgü ölüm oranı %41 daha yüksek olarak görülmektedir (100.000 kadın başına 30'a karşı 21 ölüm). Başka bir analizde ayrıca 40 yaşın altındaki kadınlarda MK'nin ve triple negatif MK'lerinin Afrika kökenli Amerikalılar arasında Beyaz Amerikalılardan daha yaygın olduğunu ileri sürmüştür [23].

Obezite: Obezite (vücut kitle indeksi [BMI] ≥ 30 kg/m² olarak tanımlanır) morbidite ve mortalitede genel bir artış ile ilişkilidir [24]. Bununla birlikte, BMI ile ilişkili MK riski menopoz durumuna göre farklılık gösterir.

Postmenopozal dönem: Daha yüksek bir BMI ve/veya perimenopozal kilo alımı, menopoz sonrası kadınlar arasında daha yüksek MK riski ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir [25-27]. Ek olarak, hiperinsülinemi obezite-MK ilişkisine de katkıda bulunabilir çünkü yüksek bir BMI daha yüksek insülin seviyeleri ile ilişkilidir [28].

Uzun boy: Hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınlarda daha yüksek MK riski ile ilişkilidir [29-30]. Bir çalışmada, 175 cm (69 inç) boyunda olan kadınların MK geliştirme olasılığı, 160 cm (63 inç) uzunluğundaki kadınlara göre yüzde 20 daha fazlaydı [31]. Bu ilişkinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir ancak çocukluk ve ergenlik dönemindeki beslenme maruziyetlerinin etkisini yansıtır olabilir [32].

Benign meme hastalığı: Benign meme hastalığı kategorisine geniş bir patolojik varlık yelpazesi dahildir. Bunlar arasında proliferatif lezyonlar (özellikle histolojik atipi olanlar) artmış MK riski ile ilişkilidir.

Meme dansitesi: Meme dokusunun yoğunluğu, glandüler ve bağ dokusunun (parankim) yağ dokusuna göreli miktarını yansıtır [33]. Mamografik olarak dens meme dokusuna sahip olan ve genellikle memenin % 75'ini oluşturan dens memeye sahip olan kadınlar, aynı yaştaki dens memesi olmayan veya daha az yoğun olan kadınlara kıyasla daha yüksek MK riskine sahiptir [33-37]. Ek olarak, meme yoğunluğundaki artışlar veya azalmalar, sırasıyla artan veya azalan MK riski ile ilişkilidir [38].

Meme yoğunluğu: Büyük ölçüde kalıtsal bir özellik olmasına rağmen, diğer faktörler yoğunluğu etkileyebilir [39]. Örneğin, daha düşük yoğunluk, daha yüksek düzeyde fiziksel aktivite [40] ve yağdan fakir, yüksek karbonhidratlı bir diyetle [41] ilişkilendirilmiştir. Menopoz sonrası kadınlarda östrojen ve progesteron meme yoğunluğunu artırır [42], ER antagonisti tamoksifen ise meme yoğunluğunu azaltır [43]. Eksojen hormonların meme yoğunluğu ile ilişkisine rağmen, meme dokusu yoğunluğu endojen hormon seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkili değildir [44].

Kemik mineral yoğunluğu: Kemik ER'ler içerdiğinden ve dolaşımdaki östrojen seviyelerine oldukça duyarlı olduğundan, kemik mineral yoğunluğu (BMD), endojen ve eksojen östrojene uzun süreli maruz kalmanın göstergesi olarak kabul edilir. Birden fazla çalışmada, kemik yoğunluğu daha yüksek olan kadınların MK riski daha yüksek olarak bulunmuştur [45].

Yüksek endojen östrojen seviyeleri: Daha yüksek endojen östrojen seviyeleri, hem postmenopozal hem de premenopozal kadınlarda daha yüksek MK riski (özellikle hormon reseptörü pozitif hastalık) ile ilişkilidir. Menopoz sonrası kadınlar için, daha yüksek MK riski ile daha yüksek hormon seviyeleri (örn., estradiol, estron) arasındaki korelasyon tutarlı olmuştur [46]. Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri ile östrojen düzeylerinin düşürülmesinin MK riskini azalttığı bulgusu bu kavramı destekler niteliktedir.

Menopozal Dönem Hormon Tedavisi: Histerektomi yapılmamış kadınlarda kombine östrojen/progesteron replasmanının, ER pozitif MK riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, önceden histerektomi geçirmiş kadınlarda, tek ajan

östrojen replasmanı MK riskinde artışla ilişkilendirilmemiştir (ve aslında risklerin azalmasıyla ilişkilidir).

Kontraseptifler: Kombine oral kontraseptiflerin mevcut veya yakın zamanda kullanımını ile MK riski geçici olarak artar, ancak bu ilişki tedavi kesildikten iki ila beş yıl sonra ortadan kalkar.

Androjenler: Klinik öncesi veriler androjenlerin (özellikle testosteron), ER'nin aracılık ettiği proliferatif bir etki ve androjen reseptörünün aracılık ettiği bir antiproliferatif etki ile meme tümörü gelişimi üzerinde ikili etkiler sergilediğini göstermektedir [47]. Yüksek androjen (yani testosteron) seviyeleri, menopoz sonrası ve menopoz öncesi MK riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir [48].

İnsülin: Diyabet bir MK risk faktörü olarak kabul edilmese de [49], 17 prospektif çalışmadan elde edilen geniş bir toplu analiz, insülin büyüme faktörü-1'in hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda MK riski ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür [50].

Erken Menarş veya Geç Menopoz: Erken menarş yaşı, daha yüksek MK riski ile ilişkilidir [51]. 15 yaşında veya sonrasında adet gören kadınların HR pozitif MK geliştirme olasılığı 13 yaşından önce adet gören kadınlara kıyasla daha az olduğu gösterilmiştir [52]. Yapılan bir çalışmada, menarş başlangıcındaki her bir yıllık gecikme için MK riski % 5 daha az olarak saptanmıştır [51]. Ek olarak, daha geç menopoz yaşı, daha yüksek MK riski ile ilişkilidir.

Nulliparite: Nullipar kadınlar, doğum yapmış kadınlara kıyasla MK için daha yüksek risk altındadır [53]. Multiparitenin MK'ne karşı koruma sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır, çünkü multiparitenin etkilerini erken ilk tam dönem gebelikten ayırmak zordur; bununla birlikte, çalışmalar artan gebelik sayısı ile birlikte riskin azaldığını öne sürmektedir [53].

Geçirilmiş meme kanseri öyküsü: Kişisel bir invaziv veya in-situ MK öyküsü, karşı memede invaziv MK geliştirme riskini artırır. Primer MK olan yaklaşık 340.000 kadını içeren SEER verilerini kullanan bir 2010 araştırması, ortalama 7.5 yıllık takip sırasında invaziv kontralateral MK insidansının % 4 olduğunu bulmuştur [54]. Ayrı bir çalışmada, hormon reseptörü pozitif MK olanlar arasında kontralateral MK riskleri, tanıdan sonraki ilk beş yıl için (adjuvan endokrin tedavisi sırasında) yılda yaklaşık % 0,2, sonraki beş yıl için (endokrin tedavisinden sonra) yılda % 0,5

idi. Ve sonraki 5 ila 10 yıl için % 0,2 ile % 0,5 arasında olduğu görülmüştür [55]. Kişisel bir MK öyküsü olması durumunda, ailede MK öyküsü olması, kontralateral MK riskini daha da artırır. Örneğin, tek taraflı MK'li kadınlarla kontrol grubu olarak eşleştirilmiş kontralateral MK 'li kadınlarla ilgili bir vaka kontrol çalışmasında, birinci derece akrabada MK olması, kontralateral MK riskini neredeyse iki kat arttırmıştır [56]. Birinci derece akrabada <40 yaşında teşhis konulması durumunda risklerin daha da arttığı görülmüştür.

Aile öyküsü ve genetik mutasyonlar: Pozitif bir aile MK öyküsü ile ilişkili risk, kanserli ve kansersiz kadın birinci derece akrabaların sayısından ve teşhis edildiği yaştan güçlü bir şekilde etkilenir.

Etkilenen birinci derece akrabanın tanı yaşı da MK riskini etkiler [57]. Birinci derece akrabaya 30 yaşından önce tanı konmuşsa kadınlar üç kat daha yüksek risk taşıyor, etkilenen akrabaya 60 yaşından sonra tanı konmuşsa risk yalnızca 1.5 kat daha yüksektir. Bununla birlikte, tanı yaşı daha geç olan akrabalarda bile aile öyküsü hala önemli bir risk faktörüdür. 400.000'den fazla kadının katıldığı prospektif bir kohort çalışmasında, birinci derece akrabada ailede MK öyküsü olması, akrabaya 50 yaşından önce veya sonra tanı konmuş olup olmadığına bakılmaksızın, daha yüksek MK riski ile ilişkilendirilmiştir [58]. MK 'ne yatkınlık oluşturan spesifik genetik mutasyonlar nadirdir; örnek olarak, tüm MK'lerinin yalnızca yaklaşık %6'sı, bir BRCA1/2 patojenik varyantın kalıtımına doğrudan bağlanabilir.

Alkol kullanımı ve sigara: Alkol tüketimi daha yüksek MK riski ile ilişkilidir. Bu konu başka bir yerde ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Sonuçlar tek tip olmamasına rağmen, birçok çalışma sigara içenlerde MK riskinde orta derecede bir artış olduğunu öne sürmektedir [59]. Örneğin, 27 prospektif gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, herhangi bir sigara öyküsü olan kadınlarda MK riski daha yüksek olarak görülmüştür [59]. Sigara içimi ile MK arasındaki ilişki karmaşıktır; Sigara içen kadınların %50 kadarı aynı zamanda bilinen bir MK risk faktörü olan alkol tüketir [59]. Bununla birlikte, alkol kullanmayan kadınlarda bile sigarayla ilişkili MK riski hala daha yüksekti [59]. Pasif içicilik ve MK riski ile ilgili çalışmalar sonuçsuz kalmıştır, ancak pasif içicilikle riskin arttığına dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır[60].

Terapötik iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma: Hodgkin lenfoma tedavisinde veya atom bombası veya nükleer santral kazalarından kurtulanlarda olduğu gibi genç yaşta göğüste iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, MK riskinin artmasıyla ilişkilidir [61]. Aşırı risk 45 yaşına kadar maruz kalan kadınlarda görülmesine rağmen, en savunmasız yaşlar 10 - 14 yaş (puberte öncesi) arasında görünmektedir [62]. 45 yaşından sonra risk azalmaktadır.

2.1.4 Meme Kanserinde Klinik Özellikler

2.1.4.1 Fizik muayene

Fizik muayene hasta, oturur pozisyonda iken başlar nokta her iki meme görünür kitleler asimetri ve cilt değişiklikleri açısından dikkatli bir şekilde gözlenmelidir [63]. Meme uçlarında görülen retraksiyon varlığı, meme başı inversiyonu veya Paget hastalığında görüldüğü gibi süperfisiyal epidermisin soyulması açısından incelenir. İndirekt ışığın kullanımı, cooper ligamanına yerleşerek onu geren karsinoma nedeniyle ciltte veya meme başında meydana gelen gizli çöküntüleri ortaya çıkarabilir.

Kolların baş yukarı doğru uzatılması veya pektoralis kaslarının gerilmesi gibi manevralar asimetri ve çöküntüleri belirginleştirebilir. Eğer dikkatle aranır, cilt çöküntüleri veya meme başı retraksiyonu altta yatan kanserin sensitif veya spesifik bulgularıdır. Cilt ödemi, peau d'orange olarak bilinen klinik bulguyu verir. Peau d'orange ve hassasiyet, ısı artışı ve memede şişkinlik inflamatuvar karsinomun ayırıcı bulgularıdır ancak akut mastit ile karışabilir. Termal lenfatik kanalların karsinoma hücreleri ile emboli sonucu obstrüksiyonu ile inflamatuvar değişiklikler ve ödem meydana gelir. Bazen, iri bir tümörde lenf kanallarında obstrüksiyona neden olarak üzerindeki ciltte ödem oluşmasını sağlayabilir. Bu tipik olarak inflamatuvar karsinomu buluna bir vaka değildir, çünkü inflamatuvar karsinoma da belirgin palpabl kitle genellikle bulunmaz. MK'nde, özellikle primer tümörün süperiyor pozisyonda lokalize olduğu durumlarda, meme başı ve areola tutulabilir. Direk tutulum meme başında retraksiyona neden olabilir. Belirli benign durumlarda özellikle subareolar duktal ektazide, fibrozis nedeniyle meme başında düzleşme veya inversiyon

izlenebilir. Bu vakalarda bulgular sıklıkla bilateraldir ve hastanın öyküsü durumun yıllardır olduğunu doğrular. Unilateral retraksiyon veya haftalar ile aylar içinde gelişen retraksiyon daha çok karsinomu düşündürür. Uzun zamandır saptanamamış santral yerleşimli tümörler direkt olarak areola cildini veya meme başını tutabilir ve ülsera edebilir. Periferik tümörler, cooper ligamanında traksiyon yaparak meme başının normal simetrisini bozabilir.

Paget hastalığı sıklıkla altta yatan MK ile ilişkili bir meme başı hastalığıdır. Meme başının dermisi içerisinde histolojik olarak belirgin değişikliklere neden olur. Sıklıkla meme başının hemen altındaki büyük sinüslerin içerisinde yatan intraduktal karsinom mevcuttur. Bu karsinom hücreleri epidermal ve duktal epitelyal hücrelerin birleşme yerini invaze eder ve meme başı cildinin epidermal tabakasına girer. Klinik olarak egzamatoid ve nemli ya da kuru ve psöriatik görünen dermatit ortaya çıkar. Egzama gibi memeyi etkileyen çoğu benign cilt durumları sıklıkla areoladan başlarken Paget hastalığı meme başından köken alır ve sekonder olarak areolayı tutar.

İnspeksiyondan sonra bölgesel LN' larının ve meme dokusunun palpasyonu yapılmalıdır. Hasta halen oturur pozisyondayken muayene eden kişi hastanın kolunu destekler ve büyümüş aksiller LN' larının varlığını saptamak için her iki aksillayı palpe eder. Supraklaviküler ve infraklaviküler alanlarda benzer şekilde büyümüş LN' ları için palpe edilir. Memenin palpasyonu her zaman hasta supin pozisyonda yatarken ve eller başın üzerine kaldırılmış şekilde yapılır. Palpabl kitleler, boyutlarına, şekillerine, kıvrımlarına ve lokalizasyonlarına göre ayrıca cilde veya altta yatan kas dokusuna fikse olup olmamalarına göre karakterize edilir. Fibroadenomlar ve kistler gibi benign tümörler, karsinomlar kadar sert olabilir; çoğunlukla bu benign durumlar ayırt edilebilir, iyi sınırlı ve hareketlidirler. Karsinoma tipik olarak serttir ancak daha kötü sınırlıdır ve bir karsinom hareket ettirildiğinde komşu dokunun da sürüklendiği görülür. Kistler ve fibrokistik değişiklikler, memenin palpasyonu ile hassas olabilirler; ancak hassasiyet nadiren yardımcı olabilecek tanısal bulgudur.

Fizik muayenede görülen kitle veya kontur değişikliği, ciltte çekilme olması, meme başı çökmesi, genişlemiş damarlar, ülserasyon, Paget hastalığı, ödem veya

peau d'orange bulgularıyla beraber palpe edilebilen bir kitle bulunursa ve bu kitlede sertlik, düzensizlik, deri veya kaslara fikse olması durumunda MK'nden şüphelenilir.

2.1.4.2 Belirti ve semptomlar

Standart MK tarama programlarına sahip ülkelerde, çoğu hasta anormal bir mamogram bulgusu nedeniyle başvurur. Bununla birlikte, kadınların %15 kadarına mamogramda tespit edilmeyen bir meme kitlesi (mamografik olarak gizli hastalık) ve %30 kadarında ise mamogramlar arasındaki aralıkta bir meme kitlesi nedeniyle MK teşhisi konur [64]. Ek olarak, tarama mamogramlarına erişimi olmayan kadınlar ve rutin tarama mamogramları almayan 40 yaşın altındaki daha genç kadınlar, cilt değişiklikleri olan veya olmayan bir meme veya koltuk altı kitlesi ile başvurabilirler.

Meme kitlesi: Malign bir kitlenin "klasik" özellikleri, düzensiz sınırları olan sert, hareketsiz bir lezyon olmasıdır. Bununla birlikte, bu özellikler iyi huylu bir tümörü kötü huylu bir tümörden güvenilir bir şekilde ayırt edemez.

Lokal ileri hastalık: Daha ileri bölgesel hastalık belirtileri arasında aksiller adenopati (bölgesel hastalığı düşündürür) veya inflamatuvar MK düşündüren eritem, kalınlaşma veya deride çukurlaşma (peau d'orange) gibi cilt bulguları bulunur.

Metastatik hastalık: Metastatik MK belirtileri, metastaz yaptığı organlara bağlıdır ve en yaygın tutulum bölgeleri kemik, karaciğer ve akciğerlerdir.

2.1.4.3 Görüntüleme bulguları

MK'nin klasik mamografik bulguları, yumuşak doku kitlesi veya dansite varlığı ve kümelenmiş mikrokalsifikasyonlardır. En belirgin özellik, yaklaşık yüzde 90'ı invaziv bir kanseri temsil eden spiküle, yüksek yoğunluklu bir kitledir. Meme ultrasonu genellikle iyi huylu ve kötü huylu bir lezyonu ayırt etmek için kullanılır. Malignitenin sonografik özellikleri arasında hipoekojenite; internal kalsifikasyonlar; gölgeleme; genişliğinden daha uzun bir lezyon; ve spiküler olması, belirsiz veya açısal kenar boşluklarıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tipik olarak yüksek MK riski taşıyan kadınları taramak için kullanılır. Neredeyse tüm invaziv MK'leri, gadolinyum kontrastlı MRG'nin imaj kalitesini iyileştirse de, halen günümüzde MRG biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıracak kadar spesifik değildir. MK'nin MRG özellikleri,

düzensiz veya sivri kitle marjlarını, heterojen iç büyütme ve iç bölme güçlendirmeyi içerir [65]. Kontrastlı MRG'de kitlesel olmayan kontrastlanma, özellikle kontrastlanma bir fokal lezyonla ilişkiliyse veya segmental dağılım sergiliyorsa, invaziv bir lezyon şüphesini artırabilir [65].

2.1.4.4 Meme kanserinde tarama

Erken teşhis, MK 'ni önlemede en önemli basamaktır [66]. Tarama yöntemleri olarak kendi kendine meme muayenesi, klinik meme muayenesi, mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme kullanılır. Meme görüntülemesi için öncelikle mamografi, sonra ultrasonografi (USG) daha sonra manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılan yöntemlerdendir. MK'nin saptanması ve tanısında mamografi birinci basamak radyolojik tetkik olarak kullanılmaktadır [67]. Klinik bulgular meydana gelmeden önce MK'ni yakalayıp buna bağlı ölümlerin azalmasını sağlayabilmiş kanıtlanmış görüntüleme yöntemi sadece tarama mamografisidir [68]. Tarama mamografisinde saptanan ve/veya klinik bulgu eşlik eden meme patolojilerinin değerlendirilmesinde tanısal mamografi kullanılır [68]. Tanısal mamografi için duyarlılık (%85-93) tarama mamografisinden daha yüksek saptanmaktadır. Tanısal mamografide saptanan tümörün boyutu ve nod pozitifliği durumu tarama mamografisi ile saptanan hastalara kıyasla daha fazladır [67].

MK olan hastaların yaklaşık %10'luk kısmını fizik muayenede saptanmasına rağmen mamografide görülemeyebilir. Dansitesi yoğun bir meme için mamografide duyarlılık %68'e kadar düşmektedir [67]. Ailesinde MK öyküsü olan 50 yaşından küçük kadınlar için mamografik duyarlılık neredeyse %69'a düşmüştür [69].

USG ve MRG, yaşsız meme dokusunda invaziv kanser için mamografiden daha duyarlıdır. Genç kadınlarda ve dansitesi yoğun memeye sahip kadınlarda USG seçilmektedir. Modena ve ACRIN 6666 araştırmalarında tek mamografi duyarlılığı %78 saptanmışken, mamografi ve USG ikisi beraber incelendiğinde duyarlılık sırayla %97 ve %91 olarak tespit edilmiştir [68]. Meme USG için MK taramasında kullanıldığında mortalitede azalma saptanan bir randomize kontrollü çalışma

bulunmamaktadır [69]. MRG ile mamografi ile kıyaslandığında MK'ni tespit etmekte daha duyarlıdır ve yoğun dansiteli memeden de etkilenmemektedir. Bu bulgu ışığında dansitesi yoğun memeli kadınlar için daha etkin radyolojik yöntemdir [70]. Mamografi, klinik muayene ve MRI, diğer tüm bireysel testlerden veya test kombinasyonlarından daha duyarlıdır.

BRCA mutasyonuna sahip kadınlar, birinci derece akrabalarında BRCA mutasyonu saptanan ancak genetik test yaptırmamış ve MK geliştirme riski hayatı boyunca %20-25'den fazla olan kişilere yılda bir kez MRG ile tarama tavsiye edilmektedir [71].

Memede kitle görüntülemeye tespit edildikten sonra Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi'ne (BI-RADS) göre raporlanır. BI-RADS değerlendirme sistemi Tablo 1'de sunulmuştur [72].

Tablo 1: BI-RADS Değerlendirme Sistemi

Kategori	Değerlendirme	Yönetim	Kanser olasılığı
0	Tam olmayan değerlendirme, ek yöntemlere ihtiyaç var	Ek görüntüleme ve önceki muayeneler ile karşılaştırma için geri çağırın	N/A
1	Negatif	Rutin mamografik tarama	Malignite olasılığı %0
2	Benign bulgular	Rutin mamografik tarama	Malignite olasılığı %0
3	Olası Benign bulgular	Kısa süreli takip (6 ay)	> 0%, ≤ 2%
4	Şüpheli bulgular	Doku tanısı – biyopsi önerilir.	>%2, <%95
5	Büyük olasılıkla Malign bulgular	Doku tanısı – biyopsi önerilir.	≥% 95
6	Biyopsi ile kanıtlanmış malign	Klinik olarak uygun olduğunda cerrahi eksizyon	N/A

Memede saptanan malign olasılıklı ve şüpheli kitlenin histopatolojik incelemesinin yapılması gerekir. İnce iğne aspirasyon biyopsi (İİAB), kalın iğne, vakum yardımı ile biyopsi ve cerrahi biyopsi ile örnekleme yapılabilir. Güncel dönemde perkutan uygulanabilmesi, minimal invaziv oluşu hem ucuz hem de kolay

olması sebebiyle perkutan iğne örneklemeleri tercih edilmektedir. Perkütan iğne biyopsisi ultrasonografi, MRG ve mamografi ile desteklenerek yapılması başarı şansını arttırmaktadır [18].

2015 yılında Amerikan Kanser Cemiyeti Rehberi'nde MK öyküsü bulunmayan, genç yaşta göğüse radyoterapi almamış ve genetik mutasyonu olmayan 40-54 yaş kadınlarda yılda bir kez, 54 yaş üzerinde iki yılda bir kez mamografi taraması tavsiye edilmektedir. Yine aynı rehberin içinde 10 yıl ve üzerinde hayat beklentisi varsa taramaya devam edilmesi tavsiye edilmektedir [73]. United States Preventive Services Task Force' nin (USPSTF) önerileri ise 40-49 yaş kişiye özgü inceleme yapılması ve yüksek riskli ise taramaya başlanması, 50-74 yaş iki yılda bir mamografiyle tarama yapılması tavsiye edilmektedir [74]. Kanada kılavuzunda ise 40-49 yaş tarama tavsiye edilmezken, 50-69 yaş 2-3 yıl arayla mamografik tarama önerilmiştir [75]. Ülkemizde 40-69 yaş 2 yılda bir mamografiyle tarama yapılması önerilmektedir [76].

2.1.4.5 Meme Kanseri Biyopsi

Tek tedavi yöntemi olarak mastektominin kullanıldığı yıllarda, meme biyopsi ile ameliyat arasında geçen sürenin hastalığın yayılmasında olumsuz etkisi olacağı düşünüldüğünden peroperatif frozen-section biyopsi sonrası mastektomi yapılırdı [77]. Bugün preoperatif biyopsi sonrasında hastanın da özellikleri göz önüne alınarak meme koruyucu cerrahi (MKC) yöntemine karar verilebilir [78]. Preoperatif biyopsi yapılan hasta grubuyla, peroperatif biyopsi yapılan hasta grubu arasında prognoz açısından fark olmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca yapılan preoperatif yapılan biyopsi ile ameliyat arasında geçen sürenin prognoz üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [79].

2.1.4.5.1 Biyopsi Endikasyonları

Lezyonun palpabl olup olmamasına göre farklılık gösterebilir. Basit kistler haricinde palpabl lezyonların hepsi biyopsi adayıdır. Kadınlarda yeni gelişen meme kitlesi radyolojik özelliklerden bağımsız olarak biyopsi için endikasyon oluşturabilir. Memede ele gelen kitlesi olup radyolojik açıdan şüpheli bulgulara (solid kitle, distorsiyon, mikrokalsifikasyon kümesi) sahip hastalar biyopsi adayı olarak

değerlendirilmelidir. Ayrıca şüpheli fizik muayene bulguları (ciltte çekilme, peau d'orange, palpe edilebilen aksiller LN' ları, areolada egzama), MK sebebiyle tedavi alması, ailede MK öyküsü olması biyopsi alınmasını zorunlu kılar. Gençlerde saptanan meme kitleleri genellikle benign karakterde olması sebebiyle aralıklı kontroller yeterli görülmektedir [80]. Radyolojik olarak şüpheli olan (küme yapmış lineer mikrokalsifikasyonlar, yapısal distorsiyon, parankimde yumuşak doku kitlesi) fakat fizik muayenede tespit edilemeyen hastalarda radyoloji rehberliğinde biyopsi endikasyonu doğar [80]. Seçilecek olan biyopsi yöntemi kitlenin tipine, yerleşimine, palpabl olmasına, boyutuna, biyopsi gerçekleştirenin tecrübe ve tercihine göre belirlenir [77]. Her bir biyopsi yönteminin avantajlı ve dezavantajlı olduğu durumlar bulunmaktadır. Palpabl kitlelerde direkt smear, İİAB, kor (kesici iğne, tru-cut) biyopsi, eksizyonel biyopsi, insizyonel biyopsi türleri uygulanabilir [80]. Non-palpabl lezyonlarda görüntüleme eşliğinde biyopsi yapılır. Mamografi (stereotaktik biyopsi), duktografi, BT, USG ya da MRG eşliğinde gerçekleştirilebilir [81]. Palpabl lezyonlarda ayrıca vakum yardımcı biyopsi de kullanılabilir. Ayrıca 'tel ile işaretleme' ile lokalizasyon desteği sağlanarak yapılan açık biyopsi ve 'radyonüklid okült lezyon lokalizasyonu' sık kullanılan girişimsel yöntemlerdir.

2.1.4.5.2 Biyopsi yöntemleri ve kullanım alanları

2.1.4.5.2.1 Palpabl Lezyonlarda Lokalizasyon:

Direkt Smear: Paget hastalığı şüphesinde ve meme akıntılarında kullanılır. Bu tetkikle sitolojik inceleme uygulanır.

İİAB: Bu yöntem İlk defa Martin ve Ellis tarafından uygulanmaya başlanmıştır [82]. Palpabl lezyonlarda oldukça etkilidir. Kolay, hızlı uygulanabilen, ucuz, güvenli ve ağrısız bir yöntemdir [77]. Non-palpabl lezyonlarda da uygulanabilir; uygulama esnasında genellikle 18 Gauge ve daha ince iğneler (genellikle 22-25 gauge) kullanılır [83]. Sensitivitesi %65-98, spesifitesi %34-100 arasında; duyarlılığı %65-98, özgülüğü %34-100 arasında değişmektedir [84]. Yanlış negatiflik oranı %0-4 arasında bildirilmiştir, bu durum örnekleme hatalarıyla yakından ilişkili olduğu ve küçük iyi diferansiye karsinomlarda ve lobüler karsinomlarda daha sık izlendiği saptanmıştır [85]. Örnekleri inceleyen

sitopatoloğun deneyimi arttıkça yanlış pozitiflik oranında azalma olduğu görülmüştür [86]. Güvenilir sitopatolojik inceleme gerektirmesinin yanında HR durumunu ve histolojik tanıyı veremeyebilir, bunun sonucu olarak in situ ve invaziv karsinom ayrımını yapamayabilir [80]. Fizik muayene, radyolojik bulgular ve İİAB sonuçlarının hepsi negatif veya hepsi pozitif ise sonuç eksizyonel biyopsi kadar güvenlidir. Eğer tetkik sonuçlarında uyumsuzluk varsa İİAB'nin yanlış olma ihtimalini doğurduğundan core ya da eksizyonel biyopsi yapılması gerekli hale gelir [87]. İİAB uygulanması sırasında teorik olarak ekime neden olduğu düşünülse de 12-16 G iğneler kullanılmadıkça bu risk azdır [88]. Bazı çalışmalar tümör ekimi ve tümör hücrelerinin lenfatik ya da vasküler sisteme ekim olabildiğini saptamış olsa da bunun klinik önemi belirlenememiştir [89]. İİAB sonucu malign geldiğinde biyopsi hattını da içine alacak şekilde lumpektomi ya da mastektomi planlanmalıdır [80].

Kor İğne Biyopsi: Tru-cut ya da kesici iğne olarak da adlandırılır. Tek seferde daha fazla doku örnekleme yapılabilmesi için histopatolojik inceleme olanağı sağlar. 12-14 gauge kalın iğnelerle güvenli bir şekilde uygulanabilir, İİAB ve eksizyonel biyopsiye alternatif bir yöntemdir [90]. İİAB'nden daha fazla doku örnekleme yapılabilmesi için lezyonun histolojisi daha ayrıntılı belirlenip invaziv karakterde olup olmadığının belirlenmesini sağlar. İİAB'sinde sitopatolojik yorumlama gerekir fakat kor biyopside patolojik yorumlama yeterlidir. İİAB'ye göre duyarlılık ve hassasiyet daha yüksek orandadır. Elle palpe edilerek, USG rehberliğinde ya da stereotaktik olarak uygulanabilir [77]. Stereotaktik kor biyopsinin yanlış negatiflik oranı telle işaretleme yapılan biyopsiye göre daha düşüktür. Yöntemin uygulanmasında tecrübeli kişilerde yüksek güvenilirlik oranı (%99) mevcuttur [80]. Stereotaktik kor iğne biyopsi sırasında, sıklıkla hasta stereotaktik kor iğne biyopsi masasında pozisyonda yatarken, meme sıkıştırılır [91]. Eğer patoloji sonucunda şüphe mevcutsa bir sonraki aşama da eksizyonel biyopsi yapılmalıdır [80]. En önemli dezavantajı her örnekleme sonrası iğne çıkarılmak zorundadır. Tekrar örnekleme gerektiğinde iğne giriş yerleri değiştirileceği için dokunun travma riski artmaktadır [81]. Bazı çalışmalar, kullanılan iğne çapının artmasına bağlı olarak kor biyopsi sonrası tümör ekiminden ve lokal nüks riskinin arttığını belirtirken

bazı çalışmalar böyle risk artışı olmadığını belirtmiştir [92]. Görüntüleme anormalliğın boyutuna bağımlı olarak, kor iğne biyopsisinde DCIS tanısı alan hastaların yaklaşık olarak %10-20'sinde cerrahi sonrasında invaziv karsinom tespit edilmektedir.

Vakum Biyopsi: Mamatom adı verilen bir cihaz yardımıyla örnekleme yapılır. Probun 360 derece dönebilmesi tek giriş deliğiyle çevredeki hücrelerin adım adım örneklenmesine olanak sağlar. Tek giriş deliğinin kullanılması dokudaki travma oranını azaltmaktadır [93]. İğne biyopsi yöntemleri arasında doğruluk oranı en yüksek olan yöntemdir. Bu durum fazla miktarda doku örnekleme yapabilmesine bağlıdır. Pahalı bir yöntem olduğu için, diğer yöntemlerle tanı konulamayan mikrokalsifikasyon, parankimal distorsiyon gibi durumlarda uygulanır [94]. İşlem sonrası lezyon tamamen kaybolursa da olguların %73-80 kadarında rezidü kanser dokusu saptanabilir. Eğer biyopsi malign olarak sonuçlanırsa cerrahi işlem gereklidir [95]. Bu sebeple vakum biyopsi bitiminde alana metal klipsler yerleştirilmelidir [81]. Diğer iğne biyopsi yöntemlerinde olduğu gibi epitel hücrelerinin yer değiştirme riski mevcuttur. Bu risk diğer iğne biyopsi yöntemlerine göre daha düşüktür [81]. Epitel hücrenin yer değişimi bu işlem sırasında tümöral hücrelerin yayıldığı anlamına gelmez. Yapılan çalışmalar iğne biyopsi yöntemleriyle açık biyopsi yöntemiyle tanı konan malignitelerde sağkalım oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat İİAB, kor biyopsi de olduğu gibi vakum biyopsi sonrası cerrahi yapılan hastalarda önlem olarak biyopsi hattı çıkarılmalıdır [95].

Gelişmiş Meme Biyopsi Enstrümantasyonu (ABBI): 2 cm çaplı kanüller kullanılarak sterotaktik görüntü desteğiyle yapılır. Lezyonun bütün olarak çıkarılması hedeflenir. Olguların yaklaşık %64-100'ünde sınırda tümöral hücreler görülür. Bu nedenle daha çok biyopsi yöntemi olarak kullanılır. İğne biyopsi yöntemlerine göre daha pahalı ve travmatiktir, ayrıca kozmetik açıdan daha kötü sonuçları mevcuttur. İğne biyopsi komplikasyon oranları %1.1 iken ABBI de komplikasyon oranları %6' ya ulaşmaktadır. Bu yöntemin avantajı, dezavantajına üstün değildir [81].

İnsizyonel Biyopsi: Lezyonun parsiyel olarak çıkarılması işlemidir ve genellikle lokal ileri tümörler dışında kullanımı yoktur. Ancak kor biyopsi yöntemi

uygulamadığında bu yöntem alternatif bir seçenek olarak akılda bulundurulmalıdır [80]. İnsizyonel biyopsi sırasında uygulanacak kesi, kozmetik prensipler göz önünde bulundurularak ileride yapılacak bir cerrahi girişime göre şekillendirilmelidir [96].

Eksizyonel Biyopsi: Lezyonun tamamının sağlam cerrahi sınır (0.5-1 cm) ile çıkarılması işlemidir. Hem teşhis hem de lokal tedavi (benign kitlelerde ve MKC yapılacak MK'lerinde) seçeneği sunar [80]. Fakat patoloji sonucu malign olarak rapor edilirse aksillanın değerlendirilmesi için ek cerrahi girişimler gerekir [80]. İğne yöntemi başarısızlığı, meme boyutunun sterotaktik görüntülemeye uygun olmaması, şüpheli patolojik sonuçların olması, kitlenin yüzeysel ya da göğüs duvarına bitişik olması, hasta isteği (kitlenin çıkarılma isteği) eksizyonel biyopsinin temel endikasyonlarıdır [80]. Yapılacak insizyon, daha sonraki muhtemel operasyonlar göz önünde bulundurularak kozmetik prensiplere uygun seçilmelidir [96]. Başarılı bir işlem için telin lezyonun 5 mm yakınına yerleştirilebilmesi gerekir [97]. Çıkarılan dokunun da kontrol görüntülemesi (spesimen grafisi) alınır. Eksize edilen doku direkt grafi kullanılarak ele gelmeyen mikrokalsifikasyon gibi lezyonlarda oldukça önemlidir [81]. Telle işaretlemenin operasyon gününde yapılması fiziksel etkenler sebebiyle telin yer değiştirmesini önlemek açısından önemlidir. Operasyon için yapılan cerrahi alan boyanması sırasında dikkatli olunmalıdır [97].

2.1.4.5.2.2 Non-Palpabl Lezyonlarda Lokalizasyon:

Telle İşaretleme: Eğer lezyon USG ile görüntülenebiliyorsa, USG eşliğinde yapılır. USG ile yapılan işlemlerin avantajları arasında kısa işlem süresi, eş zamanlı görüntü alınabilmesi, telin yüzey ile lezyon arası daha kısa mesafede ilerletilebilmesi, radyasyon içermemesi ve supin pozisyonu itibari ile vazovagal yan etkinin daha az olması sayılabilir. USG'nin tespit edemediği mikrokalsifikasyon, distorsiyon, asimetrik opasite gibi lezyonlarda mamografi, steotaktik görüntü (üç boyutlu mamografik görüntü), MRG desteği alınabilir. Mamatom adı verilen cihaz sterotaktik görüntü için kullanılan özel bir alettir. MRG yardımıyla yapılan işlemlerde telin görülebilmesi ve palpe edilebilmesi cerraha kolaylık sağlar [96]. Başarılı bir işlem için telin lezyonun 5 mm yakınına

yerleştirilebilmesi gerekir [97]. Çıkarılan dokunun da kontrol görüntülemesi (spesimen grafisi) alınır. Eksize edilen doku direkt grafi kullanılarak ele gelmeyen mikrokalsifikasyon gibi lezyonlarda oldukça önemlidir [81]. Telle işaretlemenin operasyon gününde yapılması fiziksel etkenler sebebiyle telin yer değiştirmesini önlemek açısından önemlidir. Operasyon için yapılan cerrahi alan boyanması sırasında dikkatli olunmalıdır [97].

Radyonüklid Okült Lezyon Lokalizasyonu (ROLL): İşlem esnasında radyoaktivitenin ölçülebilmesi için radyoaktif gamma prob kullanılmalıdır. Tc99m ile bağlı albümin görüntü desteğinde şüpheli lezyon alanına enjekte edilir. SLNB’de de kullanılabilen bu yöntem her iki işlemin yapılacağı hastalar için uygun seçimdir. ROLL, tel ile işaretleme yöntemine göre daha hızlıdır, lezyonun santralize edilmesi daha kolaydır, gereksiz doku eksizyonu daha azdır [98]. Telle işaretleme gibi operasyon günü uygulanması gerekmez, operasyon gününden önce uygulanabilir. Fiziksel etkenlerle işaretlenmiş lokalizasyonda değişiklik olmaz.

2.1.4.6 Evreleme

MK tanısı konulduktan sonra tedaviye başlanmadan hemen önce klinik olarak evrelemek gerekir. MK tanısı almış olan hastaların başvurduğu dönemde hastalıkların yaygınlık derecesini tespiti için kullanılan sınıflamaya evreleme denilmektedir. evreleme klinik ve patolojik olarak ikiye ayrılabilir klinik evreleme de palpasyon, inspeksiyon ve radyolojik bulgular kullanılarak tümör ve lenf bezlerinin durumu göz önüne alınır patolojik evrelemede tümörün boyutu ve aksiller diseksiyonda çıkarılan metastatik LN sayısı değerlendirmeye alınır. Bugün evrelemede en sık kullanılan sistem Amerikan Birleşik Kanser Komitesi(AJCC) tarafından benimsenmiş olan TNM sınıflamasıdır. TNM evreleme kuralları ilk olarak AJCC tarafından 1959 senesinde oluşturulmuştur. Evreleme düzeni hastalık için prognozunun belirlenmesinde ve tedavi kararında kullanılmaktadır. T primer invazif tümörün boyutları, N bölgesel olarak LN’ larının tutulumları, M ise uzak organ metastazı olup olmadığını gösterir. MK’nde 20 yıllık sağkalım oranlarına ilişkin en önemli göstergelerden bir tanesi metastatik hastalığın tuttuğu aksiller LN sayısıdır. Santral ve i kadran tümörlerinin büyüklüğü ile orantılı olarak internal mammarian

LN metastazı sıklığı artmakta birlikte, bütün olarak internal mammarian LN biyopsisi yapılması tavsiye edilmemektedir.

Mamografinin yaygınlaşması, SLNB ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi invaziv MK'lerinin daha erken evrelerde saptanmasına yol açmıştır. MK'nin doğal seyirinde gözlenen değişimler, evreleri ve sisteminde yenilik gereksinimini doğurmuştur. AJCC'nin son evreleme sistemindeki farklılıklar şu şekilde özetlenebilir: Mikrometastazların izole tümör hücrelerinden ayrımı boyut faktörüne dayandırılmıştır. 0.2 milimetre ile 2 milimetre arası lezyonlar mikrometastaz, 0.2 milimetreden küçük lezyonlar ise izole tümör hücreleri olarak kabul edilmiştir. İzole tümör hücrelerinin bu hastalarla ilgili yeni veriler elde edilene kadar nod negatif grupta ele alınmasına karar verilmiştir. AJCC tarafından 2017'de yayınlanan TNM evreleme düzeninin 8. versiyonu tablo 2'de sunulmuştur [99].

Tablo 2: Meme Kanseri AJCC TNM Evrelemesi (8. Baskı)

Primer Tümör –T	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörle ilgili kanıt yok
Tis (DKİS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	İnvaziv duktal karsinom ve/veya invaziv lobüller karsinom ile ilgili olmayan meme başı Paget Hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm
T1a	Tümörün en büyük çapı > 1 mm ama ≤ 5 mm (>1-1.9 mm'e kadar herhangi bir ölçümü 2'ye yuvarlayın)
T1b	Tümörün en büyük çapı > 5 mm ama ≤ 10 mm
T1c	Tümörün en büyük çapı > 10 mm ama ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı > 20 mm ama ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük çapı > 50 mm
T4	Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde yayılım gösteren (ülserasyon veya makroskopik nodüller); sadece dermise invazyon T4 olarak nitelendirilmez.
T4a	Göğüs duvarına invazyon; göğüs duvarına invazyon olmadan pektoral kasa invazyon veya yapışma T4 olarak nitelendirilmez
T4b	İnflamatuvar karsinom özelliklerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodül ve/veya ödem (peau d'orange dahil)
T4c	T4a ve T4b birlikteliği
T4d	İnflamatuvar karsinom

Klinik Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu - Cn	
cNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok (görüntüleme veya klinik muayene ile)
cN1	İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketli lenf nodları
cN1mi	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
cN2	İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketsiz lenf nodları veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz
cN2a	İpsilateral aksiller seviye I ve II lenf nodlarında birbirine veya diğer yapılarla yapışık lenf nodları
cN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz
cN3	Aksiller seviye I-II lenf nodlarının tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikuler (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller I ve II lenf nodu tutulumu ile beraber internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller lenf nodu veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
cN3a	İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı
cN3b	İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı
cN3c	İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

Patolojik Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu - pN	
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok veya sadece izole kanser hücreleri
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'i geçmeyen izole kanser hücre kümesi
pN0(mol+)	Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, izole kanser hücresi yok
pN1	Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya klinik negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar
pN1mi	Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
pN1a	En az 1 metastazın 2 mm'den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı
pN1b	İpsilateral sentinel mammarian lenf nodunda izole kanser hücreleri hariç metastaz
pN1c	pN1a ve pN1b kombinasyonu
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya görüntüleme ile aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz
pN2a	Aksiller 4-9 lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı)
pN2b	Patolojik negatif aksiller lenf nodu ile beraber mikroskopik olarak doğrulama ile beraber veya doğrulama olmaksızın klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu
pN3	10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz veya seviye I ve II'de 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastaz varlığında pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodları veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda ve klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları
pN3a	10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı) veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a
pN3c	İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz –M	
M0	Klinik veya radyolojik uzak organ metastazı yok
cM0(i+)	Metastaz semptom ve işaretleri olmayan hastalarda mikroskopik olarak tespit edilebilen 0,2 mm'den büyük birikim olmadan veya moleküler yöntemlerle kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında tümör hücreleri varlığında klinik veya radyolojik uzak organ metastazı olmaması
M1	Klinik ve radyolojik uzak organ metastazı (cM) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik metastaz (pM)

TNM evreleme düzenine göre hastalığın hangi evrede yer aldığı Tablo-3’de sunulmuştur.

Tablo 3: Klinik Anatomik Evreleme

Evre	TNM
Evre 0	Tis N0M0
Evre 1A	T1N0M0
Evre 1B	T0-1 NmicM0
Evre 2A	T0-1N1M0 ya da T2N0M0
Evre 2B	T2N1M0 ya da T3N0M0
Evre 3A	T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0
Evre 3B	T4N0-2M0
Evre 3C	T1-4N3M0
Evre 4	T1-4N0-3M1

2.1.5 MK’nde Histopatolojik ve Moleküler Sınıflama

MK’nde patoloji kriterleri göz önünde bulundurularak yapılan histolojik tanımlamadır. MK, sağ koltuk altında şişlik ve sağ memede ağrı tanısı, malign epitel hücrelerinin (karsinom) varlığı ile tanımlanır [100]. Biyopsi yapılan kadınlar için patolojik ayırıcı tanı, invaziv MK’nin ötesinde diğer meme lezyonlarını da içermelidir. İnvaziv MK’nin sunumundaki heterojenlik ve patolojik özellikler göz önüne alındığında, invaziv karsinomu diğer meme lezyonlarından ayırt etmek için meme patolojisinde uzmanlık gerekir. MK temelde invaziv karsinom ve in situ karsinom şeklinde ikiye ayrılmaktadır. İn situ karsinom da duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobuler karsinom in situ (LCIS) şeklinde iki alt başlığa ayrılır. DCIS toplum temelli mamografi taramalarıyla tespit edilmiş meme kanserlerinin %20-25’ni oluşturmaktadır. Benign kor biyopsiler değerlendirildiğinde LCIS için insidans %0.5- 3.6 olduğu görülmüştür. MK’nde en yaygın histolojik alt tip IDCdir (%50-75), ikinci sırada ILC gelmektedir (%5-15) [18].

2019 yılında yayımlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tümör sınıflaması 5. baskısına göre MK’ndeki invaziv ve non- invaziv karsinom sınıflaması Tablo-4’de sunulmuştur [101].

Tablo 4: DSÖ Meme Kanseri Sınıflaması

Non-İnvaziv Lobüler Neoplazi
Atipik lobüler hiperplazi
Lobüler karsinoma in situ
Klasik lobüler karsinoma in situ
Florid lobüler karsinoma in situ
Pleomorfik lobüler karsinoma in situ
Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)
İnfiltrasyon göstermeyen intraduktal karsinom
DCIS, düşük nükleer dereceli
DCIS, orta nükleer dereceli
DCIS, yüksek nükleer dereceli
İnvaziv Meme Karsinomları
İnfiltratif duktal karsinom
Onkositik karsinom
Lipidden zengin karsinom
Glikojenden zengin karsinom
Sebase karsinom
Lobüler karsinom
Tubuler karsinom
Kribriform karsinom
Müsinöz adenokarsinom
Müsinöz kistadenokarsinom
Memenin invaziv mikropapiller karsinomu
Apokrin adenokarsinom
Metaplastik karsinom

Gen ekspresyon profillerine dayalı olarak 4 moleküler alt tipler tanımlanmıştır. Bu moleküler alt tipler: Luminal A ve B, Bazal benzeri (Triple negatif) ve HER-2 zengin sınıftan oluşur. "Luminal" adı, bu tümörler ve memenin luminal epiteli arasındaki gen ekspresyonundaki benzerlikten türemiştir. Tipik olarak sitokeratin 8 ve 18'i eksprese ederler. Bu alt tiplerin kendileri arasında tedaviye cevabı, sağ kalımı, insidansı, hastalığın progresyonu ve görüntüleme özellikleri açısından farklılıklar gösterir [102].

Luminal tümörlerde temelde ER ekspresyonu gözlenir. Alt tipler arasındaki en geniş grubu luminal A ve B oluşturur. İnvaziv MK'nin %30-40'ı Lüminal A ve %20-30'u Luminal B olarak karşımıza çıkar. Luminal A'nın gen profilinde GATA3, FOXA1, PIK3CA, MAP3KI genleri mutant, XBP1 ve ESR1'in yüksek ekspresyonu bulunmuş ve Luminal B' de ise daha çok PIK3CA, TP53 mutant, Cyclin D1, MDM2 amplifikasyonu ve ATM kaybı görülmektedir.

Luminal A tipinin IHC' sal profili incelemesinde ER pozitifliği, PR'nin yüksek ekspresyonu (\geq %20), HER-2'nin negatif olması ve KI-67 indeksinin düşük olması beklenir. Luminal B tipinin IHC' sal profili incelemesinde ise ER pozitifliğinin yanısıra daha düşük bir PR ekspresyon düzeyi (<%20), HER-2'nin

negatif olması ve KI-67 indeksinin daha yüksek (>% 14 veya -%20) olması beklenir. Çalışmalarda luminal A'yı luminal B'den ayırmak için %14 Ki67 cut-off değeri, %20 olarak değiştirilmiştir [103].

Luminal B tip tümör daha agresif tedavi gerektirdiği için Luminal A ve B'yi birbirlerinden ayırmak gereklidir. Luminal A'da daha az LN tutulumu saptanırken luminal B'de genellikle tanı esnasında aksiller tutulum görülür. Luminal A ve B tiplerin mamografisinde yaygın olarak non-kalsifiye düzensiz bir kitle saptanır [65, 66]. Tüm alt gruplar içinde luminal A en iyi prognozlu, luminal B tipi ise daha kısa GSK ve HSK ilişkili olduğu görülür.

HER-2'den zengin alt tipi invaziv MK'nin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. HER-2 zengin alt sınıfta ER ve PR reseptörlerinin negatif veya pozitif olduğu fenotipleri mevcuttur. HER-2 pozitif MK'nin HER-2 negatif MK'ne kıyasla daha kötü prognoza sahip olmasının yanında, anti HER-2 tedavisinin gelişimiyle prognozda daha yüz güldürücü hale gelmiştir. HER-2'nin artmış ekspresyonunun yüksek dereceli tümör, kötü diferansiyasyonla ilişkili ve LN tutulumunda artış, kısmi kemoterapi direnci ile bağlantılı, kötü prognostik özelliklere sahip bir faktör olduğu görülmüştür [102].

Bazal-benzeri (triple negatif) tümörlerin çoğu, ER, PR ve HER-2 negatif oldukları için TNMK kategorisine girer. İnvaziv MK'nin neredeyse % 15-20 'sini kapsar. TNMK diğer alt grup MK'ne göre prognoz daha kötüdür, TNMK alt grupta tanı konduğunda daha ileri boyuttadır ve yüksek grade ve yüksek nüks oranına sahiptir. Yapılan çalışmalar en çok nüksün ilk 1-3 yılda olduğu gözlenmiştir [104].

DCIS: Meme kanalları ve lobülleri ile sınırlı kanser öncesi lezyonların heterojen bir spektrumunu temsil eder ve potansiyel olarak invaziv MK'nin öncü lezyonudur. DCIS lezyonun boyutu, nükleer derece, komedon nekrozunun varlığı ve kapsamı ile karakterize edilir.

Mikroinvaziv MK (veya mikroinvazyonlu DCIS): Tipik olarak ele gelen bir kitle olarak ortaya çıkar. Patolojik incelemede, en büyük odağın 1 mm'den fazla olmadığı, memenin invaziv bir karsinomudur. Yüksek dereceli DCIS ve komedo tipi nekroz ile ilişkili olma eğilimindedir.

Diğer Kanserler: Meme, birincil MK'nden ayrı olarak diğer invaziv malignitelere yol açabilir. Bu nadir tümörler arasında sarkom, Paget hastalığı, malign

filloides tümör ve lenfoma bulunur. Bu tümörleri primer MK'nden ayırt etmek için biyopsi gereklidir.

Meme sarkomu: Meme sarkomları, meme içindeki bağ dokusundan kaynaklanan nadir, histolojik olarak homojen tümörlerdir. Radyasyon tedavisini takiben veya lenfödem bağlamında de novo ortaya çıkabilirler.

Paget hastalığı: Memenin Paget hastalığı tipik olarak meme ucunda başlayan ve areolaya yayılan ham, pullu, veziküler veya ülserli bir lezyon olarak ortaya çıkar. Vakaların % 80'inden fazlası altta yatan bir MK ile ilişkilidir ve genellikle insan epidermal büyüme faktörü 2 pozitifdir.

Filloides tümörler: Filloides tümörler, çeşitli şekillerde davranabilen ve histolojik kriterlere (hücrel atipi, mitotik aktivite, sınırlar ve stromal aşırı büyüme) göre iyi huylu, sınırdan veya kötü huylu olarak sınıflandırılan nadir fibroepitelyal meme tümörleridir.

Lenfoma: Meme lenfoması tipik olarak yaşlı bir kadında ağrısız tek taraflı meme kitlesi olarak ortaya çıkar. Büyük çoğunluğu Hodgkin olmayan lenfomalardır, en yaygın olarak B hücre soyundandır. Mikroskopik görünüm ve biyolojik davranış bakımından histolojik olarak farklılık gösteren çeşitli MK türleri vardır.

Epitelyal MK'nin en yaygın histolojik tipleri:

IDC: İnvaziv MK'nin en yaygın türüdür ve invaziv lezyonların %70-80'ini oluşturur. Bu lezyonlar, değişen miktarlarda bez oluşumu ve yumuşaktan çok kötü huyluya kadar değişen sitolojik özelliklere sahip hücre kordonları ve yuvaları ile karakterize edilir.

ILC: Küçük hücrelerin lineer büyüme paterni şeklinde karakterize olan ILC tüm invaziv MK'nin %0.7-14'ünü oluşturur. Diğer MK'nde olduğu gibi kadınların büyük çoğunluğunda palpabl kitle mevcuttur. Daha geniş tümörler üzerindeki deriye infiltre olabilir veya meme başı retrakte olabilir. İlginç olanı, ILC, Paget hastalığı ile birlikte görülmez. Sellüler infiltratın diffüz büyüme paterni nedeniyle iyi sınırlı bir kitle oluşturmadığından, bazı lobüler karsinomların saptanması güç olabilir. Bazen lezyonlar klinik olarak dansite gösteren bir alan olarak palpe edilebilir ancak mamografik olarak görüntülenemeyebilir. Mamografik incelemedeki diğer engeller:

kalsifikasyon yokluğu, sınırlarının belirgin olmayışı ve multifokalitedir. vakaların %6-28'i bilateraldir. sonradan kontralateral karsinom gelişimi vakaların %9-14'ünde gözlenir, bunların %50'si invazivdir. Makroskopik olarak; düzensiz, infiltrate veya iyi sınırlı bir kitle şeklinde görülmesinin yanı sıra, lezyon bazen çıplak gözle görülemeyebilir. Mikroskopik olarak ise, klasik patern; koheziv ve genellikle küçük hücrelerin stromayı diffüz olarak infiltrasyonu ile karakterlidir. Tümör hücreleri meme stromasını diffüz bir şekilde infiltrate eder, normal yapıları ortadan kaldırır ve duktusların çevresinde girdapvari (targetoid) büyüme paterni gösterir. ILC sonradan tanımlanan diğer paternleri ise solid, alveoller, pleomorfik ve bunların karışımından oluşan mikst paterndir. Bu patern'de %40-60 oranında LN metastazı ile birliktelik tanımlanmıştır. Alveoller patern, benzer hücrelerin oluşturduğu, 20 veya daha fazla hücrenin bir araya gelerek, aralarında az miktarda stroma ile birbirinden ayrılmış adalar şeklindedir. Pleomorfik patern nükleer grade III olarak değerlendirilirken, Pleomorfik nükleus ve belirgin nükleer atipi ile karakterlidir. Prognozu daha kötü olan bu grupta hormon reseptör negatifliği, HER-2 aşırı ekspresyonu ve e-cadherin pozitifliği gösterilebilmektedir. Mikst tip, bu paternlerin karışımıdır. Tubulolobüler patterned ise, hücre kordonları ile bunun etrafında birbirine yakın ve sık şekilde tübüler yapılar mevcuttur.

Mikst duktal/lobüler karsinom: Hem duktal hem de lobüler özellikler içeren karışık bir histolojik görünüm, mikst invaziv karsinom olarak tanımlanır. Bunlar invaziv MK'nin % 7'sini oluşturur. Diğer histolojik MK türleri arasında metaplastik, müsinöz, tübüler, medüller ve papiller karsinomlar bulunur ve invaziv kanserlerin % 5'inden daha az görülür.

2.1.6 MK'nde Prognostik Faktörler

Yapılan çalışmalarda MK'nde sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler tespit edilmiştir. Aksiller LN'nda tutulum, tümörün büyüklüğü ve bunların dahil olduğu TNM evrelemesi en değerli prognostik faktörlerdir. Bunun yanında histolojik tipi ve derecesi, yaş, hormon reseptörü, lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, HER-2 ekspresyon hali ve mitotik indeks MK sağ kalımını etkileyen diğer prognostik faktörlerdir [105].

MK'nde 5 yıllık GSK VE HSK hastalık evresiyle yakın ilişkilidir. Ulusal kanser veri tabanı kullanılarak elde edilmiş veriler incelenerek elde edilen sonuçlarda 5 yıllık sağ kalım Evre I hastalarda %86.8, Evre IIA'da %77.9, Evre IIB'de %67.6, Evre IIIA'da %50.7 ve Evre IIIB'de %41.6 şeklinde saptanmıştır [105]. En değerli prognostik faktör, LN'nun tutulumudur. Patolojik LN sayısının artması prognozda kötüleşme olur. Nodal tutulum olan hastalarda nodal tutulum olmayan hastalara göre ölüm oranı 5-8 kat artmaktadır. Sürveyans, epidemiyoloji ve son Sonuçlar (SEER) verilerine göre 5 yıllık genel sağ kalım patolojik LN tutulumu olmayan hastalarda %92, 1-3 patolojik LN tutulumu olanlarda %81.2dir, 4 ve üzerinde LN tutulumu bulunanlarda %57 tespit edilmiştir. 10 ve üzerinde patolojik LN tutulumu bulunanlar, 1-3 patolojik LN tutulumu bulunanlara kıyasla 10 yıl içinde %70 daha mortal seyretmiştir [105].

SEER veritabanına göre 1 cm'in altı tümörü olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım %99'a yakınken, tümör boyutu 1-3 cm olanlar için bu oran %88'e, 3-5 cm tümör boyutu olanlar için %86'ya gerilemektedir. Yirmi yıllık takiplerde bile tümör büyüklüğünün en güçlü prognostik faktörlerden olduğu, bu konuda benzer sonuçların gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Tümör boyutu LN invazyonundan bağımsız prognostik faktördür.

İnvaziv MK'nde ER ve PR pozitifliği hem prognostik hem de prediktif öneme sahiptir. NSABP B-06 çalışmasında, ER pozitif hastalarda 5 yıllık hastaliksız ve genel sağ kalım sırasıyla %74 ve %92 iken, ER negatif hastalarda 5 yıllık hastaliksız ve genel sağ kalım sırasıyla %66 ve %82'dir. [106].

LVI lokal ve uzak rekürrens için önemli bir prognostik faktördür. Evre I hastalığı olan ve LVI 'u olan hastalarda nüks %38 iken, LVI 'u olmayanlar hastalarda nüks %22 tespit edilmiştir [107].

Histolojik grade yüksek olması düşük sağ kalım süresiyle ilişkilendirilirken, tübüler, modüller, kribriiform, müsinöz ve papiller kanserlerde prognoz daha iyidir [106].

2.1.7. MK'nde Tedavi

2.1.7.1. Cerrahi Tedavi

2.1.7.1.1 Erken Evre MK'nde Tedavi

MK'nde uygun sistemik ya da bölgesel tedavinin uygulanabilmesi için evleme yapılması şarttır. MK, erken, lokal ileri, ve metastatik olmak üzere üç gruba ayrılmıştır [108]. Erken evre MK'nde primer tedavi cerrahidir. Gerçekleştirilecek olan cerrahi tedavi meme ve aksillaya yönelik olmalıdır.

2.1.7.1.2 MK'nde Cerrahi

Total Mastektomi: Basit mastektomi olarakta bilinir, cilt ile beraber tüm meme dokusunun ve pektoral fasyanın çıkarılması işlemidir. DCIS olan ve profilaksi amacıyla mastektomi isteyen hasta grubunda, MKC sonrası nüks görülen hasta grubunda, lokal ileri kanserlerde palyatif amaçlı (tuvalet mastektomi) uygulanabilir. Radyoterapinin veya MKC nin kontrendike olduğu koşullarda ya da gerekli bilgilendirmeler ardından hasta isteği ile uygulanır [109]. Cilt koruyucu mastektomide (CKM) meme başı areola kompleksi hariç tüm cilt korunur, eş zamanlı planlanan rekonstrüksiyon için yeterli cilt flebi sağlanmış olur. Total mastektomi ile aynı endikasyonlara sahiptir kozmetik açıdan daha iyi sonuçları mevcuttur [109].

Modifiye Radikal Mastektomi (MRM): Total mastektomi işlemiyle beraber yapılan aksiller diseksiyon işlemi modifiye radikal mastektomi (MRM) olarak adlandırılır. Pektoralis kasları korunur ve I./II. seviye aksiller LN diseksiyonunu içeririr [109].

MKC: Evre I ve II meme kanserinde MKC ile MRM'nin benzer başarı oranına sahip olduğu gösterilmiştir [110]. Genellikle çıkarılması hedeflenen tümoral kitlenin 1 cm lik sağlam sınırlarla eksize edilmesi hedeflenir. Çıkarılan meme dokusunun genişliğine bağlı olarak farklı isimlendirmeler kullanılabilir (tümörektomi, lumpektomi, tyelektomi, segmental mastektomi, kardanektomi). Eğer tümoral doku çok yüzeysel değilse cilt ve ciltaltı dokunun çıkarılması gerekmez [109]. Standart olarak MKC sonrası malign özellikteki kitlelerde lokal nüksü azalttığı için radyoterapi (RT) uygulanmaktadır [111]. Kitle negatif cerrahi sınır ile çıkarılabiliyorsa, işlem sonrası iyi kozmetik sonuç elde edilebiliyorsa ve hasta RT alabileceksen MKC uygulanabilir. MKC için rölatif konsrendikasyonlar; multisentrik tümoral lezyon, malign görünümlü mikrokalsifik odakların olması, tümoral lezyonun

5 cm'den büyük olması, memenin küçük olması, hastanın daha önceden aynı bölgeye RT almış olması gebelik olması, kollajen/vasküler hastalıklar sayılabilir [109].

2.1.7.1.3 Aksiller Bölge Cerrahi:

ALND: Erken evre meme kanserinde prognozu etkilenen en önemli etkenler aksiller LN tutulumu ve tutulan LN sayısıdır. ALND, lokal kontrol sağlanması, evreleme yapılabilmesi ve sağ kalım üzerine olan etkisi sebebiyle MK cerrahi tedavisinin önemli bir kısmını oluşturur [109]. ALND sadece birinci ve ikinci düzey LN'larını içerirse parsiyel, birinci, ikinci ve üçüncü düzey LN'larını içerirse komplet olarak yapıldığı kabul edilir [112]. Günümüzde standart olarak yapılan aksiller diseksiyonda birinci ve ikinci düzey LN'larının çıkarılması yeterli olarak kabul edilir. ALND'nun amacı evreleme yapılması ve klinik olarak belirgin LN'larının çıkarılmasıdır. I. ve II. düzey LN diseksiyonunun ötesinde yapılan ALND morbiditeyi arttırdığı için önerilmemektedir. III. düzey LN diseksiyonu klinik olarak belirgin LN tutulumu varsa yapılabilir [113]. ALND sonrasında görülen bazı komplikasyonlar görülebilir [114]. Lenfödem, seroma, interkostobrakiyal sinir yaralanmasına bağlı kolun medialinde uyuşma, ağrı, omzun hareket kısıtlılığı, aksiller ven trombozu bunlardan birkaçıdır [114]. Morbiditesi en fazla olan komplikasyonlar lenfödem ve tekrarlayan selülit olup, lenfödem insidansı %2-51 arasında değişmektedir [115]. Tutulan nodül sayısı, yapılan cerrahi tipi, RT, sistemik kemoterapi, obezite, yara enfeksiyonu, ileri yaş, hipertansiyon, kolun aşırı kullanımına bağlı lenfödem oluşumunda etkili faktörlerdir [127]. Yapılan çalışmalarla sistemik tedavi ve RT'nin yararlı sonuçları göz önünde bulundurulduğunda yüksek morbiditeye sahip ALND'un aksiller LN tutulumu olanların tedavisindeki yeri sorgulanmaya başlanmıştır [116]. ALND 'na bağlı morbiditenin en önemli belirleyicisi çıkarılan LN sayısı olduğu için daha az morbiditesi olan SLNB geliştirilmiştir [117]. MK'nde bölgesel kontrol sağlanması sağ kalımın artmasına katkıda sağlamaktadır [118]. ALND sonrası aksiller nüks %1-2.3 arasındadır, SLNB yapılanlarda aksiller lüks oranı ALND yapılan hastalara göre artmamış ve yaşam süresinde azalma saptanmamıştır [119]. Klinik olarak LN negatif olan grupta SLN tutulumu yoksa bölgesel kontrol yapılması, GSK ve HSK oranları ALND yapılan grupla benzer bulunmuştur [120].

SLNB: Tümöral dokunun drene olduğu ilk LD'ü anlamına gelmektedir. SLN tümöral hücre içermiyorsa, diğer LN'larının de tümöral hücre içermediği kabul edilir [121]. Bu grupta ALND'na gerek olmadığı düşünülür. SLN tümöral hücre tutulumu varsa diğer LN'nda tümöral hücre olma ihtimali %40'tır [122]. SLN tutulumu olan hasta grubunda ALND'nun yapılması gerektiği düşünülür. Preoperatif yapılan tetkiklerde malign tutulum tespit edilen aksiller LN'ları için ALND, malign tutulum göstermeyen LN'ları için SLNB 'nin uygun olduğu düşünülür [123]. T1 tümörlerde yapılan ALND sonrasında %75'e varan oranda tümöral hücre tespit edilmemesi bu gruptaki hastaların %75 lik kısmına gereksiz ALND yapıldığını gösterir. Dolayısıyla T1 tümörlerde SLNB mantıklı bir yaklaşımdır. T2 tümörlerin %45'inde LN tutulumu mevcut olduğundan SLNB düşük morbiditesi sebebiyle bu grup için uygulanabilir bir yaklaşım olarak görülmektedir [124]. Klinik olarak palpabl LN olmayan T1-T2 hastalarda SLNB standart yöntem olarak kabul edilir [125]. LN biyopsinde malign tutulum olan hastalarda da ALND standart olarak uygulanır. Peroperatif yapılan biyopside malign LN tutulumu olan hastalarda ALND standart olarak uygulansa da non-sentinel lenf nodülü (NSLN) tutulumunun sık olmadığı bilinmektedir [126].

Pozitif SLN bulunan hastaların yaklaşık %50 sinde, saptanan tek pozitif noddur. Pozitif SLN varlığında, tedavi rehberleri tamamlayıcı ALND'nu standart olarak dikte ederler; Bu da çoğunlukla tamamlayıcı level 1 ve 2 ALND'u ile sağlanır. Pozitif SLN'ları olan hastalarda ALND standart olsa da, pozitif SLN'u olan tüm hastalarda ALND ihtiyacı sorgulanmaktadır. Çünkü birçok hastanın küçük hacimli metastazları mevcuttur ve SLN sıklıkla tek pozitif noddur. Bu grup hastaların değerlendirildiği çalışmaların bir meta-analizi, hastaların %53'ünde ALND'da ek pozitif nodların saptandığını göstermiştir. SLN'unda mikrometastatik hastalık varlığında, NSLN oranı %20'dir ve izole tümör hücresi bulunan hastalarda bu oran %12'den azdır. Bu bulgular, pozitif SLN bulunan seçilmiş hastalarda ALND'nun atlanabilmesine neden olmuştur. 1998-2005 yılları arasında National Cancer Data Base verilerinin bir derlemesi, sentinel nod pozitif hastalığı olan hastaların %20.8'inde ALND yapılmamıştır. Aksiller rekürrens oranları veya sağkalım açısından sadece SLN cerrahisi geçiren ve ALND yapılan hastalar arasında fark izlenmemiştir.

Pozitif SLN’u bulunan hastalarda ALND’nun azalması ile ilişkili bir faktör de disseke edilmemiş NSLN’larında hastalık yükü olasılığını ön görebilen nomogramların kullanıma girmesi olabilir. Birkaç SLN’nun birinde mikrometastaz bulunan hastalar için veya hastalığı sadece IHC ile saptanmış hastalar için, kalan aksillada tahmin edilen ek pozitif nod riski düşüktür.

ACOSOG 1999’da, Özellikle erken evre MK bulunan hastalarda ALND’nun lokorejyonel rekürrens ve sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirmek için dizayn edilen bir prospektif randomize çalışma başlatılmıştır. Çalışmaya ACOSOG Z0011, bir veya iki pozitif SLN’u bulunan, klinik olarak T1 veya T2 MK’ne sahip ve MKC ve RT planlanan hastalar da dahil edilmiştir. Hastalara rastgele yöntemle, tamamlayıcı ALND yapılmış veya daha fazla cerrahi uygulanmamıştır. Z0011 çalışmasının primer son noktası GSK olarak belirlenmiştir: Sekonder son nokta ise lokorejyonel rekürrens olmuştur. Medyan 6.3 yıllık izleme sonunda lokal ve ALND grubunun % 3.6’sında izlenirken sadece-SLNB grubunun % 1.8’inde görülmüştür. Aksiller rekürrens, ALND grubundaki hastaların %0.5 inde bildirilirken sadece-SLNB grubundaki hastaların %0.9’unda bildirilmiştir. 5 yılda GSK arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Z0011 çalışmasının araştırmacıları tarafından, ALND rutin kullanımının, pozitif SLN’na sahip erken evre MK’li hastaların hepsinde gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır.

ACOSOG Z0011 çalışmasının sonuçları tedavi uygulamalarını değiştirmiştir. Günümüzde büyük oranda, ALND’nun klinik olarak nod negatif olan ancak pozitif SLN’u bulunan seçilmiş hastalarda ve Z0011 çalışmasına benzer katılımcılarda nod negative, MKC ve RT yapılan ve bir veya iki pozitif SLN saptanıp adjuvan tedavi planlanan hastalarda güvenle uygulanabileceğine inanılmaktadır. ALND halen lokal ileri MK veya inflamatuvar MK olan hastalarda, pozitif SLN saptanıp mastektomi planlanan ya da parsiyel RT planlanan hastalarda ve NAKT sonrası pozitif SLN’u bulunan hastalarda standart tedavi yöntemidir.

2.1.7.1.4 Duktal Karsinoma İn situ Tedavisi

DCIS veya intraduktal kanser, tüm yeni tanı meme kanserlerinin yaklaşık %25 oluşturmaktadır. Çoğu DCIS vakası tarama mammografisinde ilişkili palpabl anormallik olmadan, küme yapan kalsifikasyon bölgeleri şeklinde saptanır. DCIS

nadiren palpabl bir kitle veya unilaterale tek-kanal meme başı akıntısı Şeklinde kendini gösterir.

DCIS bulunan hastalarda mammografi bulguları, hastaların %75'i nde ilişkili dansite olmadan küme yapan kalsifikasyonlar, %15'inde ilişkili dansite ile birlikte bulunan kalsifikasyonlar ve %10'unda tek başına dansitedir. Mamografide görülen kalsifikasyonlar genellikle, iÇinde sıklıkla nekroz ve deri bulunan merkezi tutulmuŐ kanalın iÇindeki alanlara karşılık gelir. DCIS kalsifikasyonları yakın küme yapma eŐilimindedir, pleomorfiktir ve duktal kaynaŐını gösterir Şekilde lineer veya dallı yapıdadır. DCIS, invazif duktal kanserin prekürsörü olarak görülür. Tedavi ise invazif hastalıŐa progresyonu önlemek iÇin DCIS'in Őıkarılmasını amaŐlar.

Gösterilebilir invazyon olmadan DCIS bulunan hastalarda metastatik hastalık prevalansı düşük olduğundan sistemik kemoterapiye gerek duyulmaz. Yeni primer tümörlerin önlenmesi ve MKC sonrası lokal kontrolün iyileŐtirilmesi iÇin HT kullanılabilir ancak sadece DCIS, IHC' de ER pozitif olarak saptanırsa önerilir.

DCIS bulunan hastalarda tedavi nerileri hastanın memedeki yaygınlıŐına, histolojik grade'e, ER durumuna ve mikroinvazyon varlıŐına ve beraberinde hasta yaşı ve tercihinine dayandırılır. DCIS iÇin tedavi seÇenekleri mastektomi, MKC + RT ve tek başına MKC'dir. Hasta MKC veya unilaterale mastektomi ile tedavi edilirse, gelecekteki MK riskini azaltmak iÇin tamoksifen ile adjuvan HT seŐeneĐi de mevcuttur.

2.1.7.1.4.1 Duktal Karsinoma İn-situ Tedavi SeÇenekleri

Mastektomi: Total mastektomi ile DCIS tedavisi sonrası MK mortalite oranı %1'dir. Lokal rekürrens nadirdir ve rezidüel glandüler dokuda malign transformasyonu düşündürür. Saf DCIS bulunan hastada metastatik hastalık, mastektomi piyesinde histolojik olarak saptanamamış invazif karsinomu veya kontralateral primer tümör geliŐimine düşündürür. DCIS tedavisinde total mastektomi seŐilmesi iÇin gereken nedenler: Yaygın hastalıŐı düşündüren Şüpheli mamografik kalsifikasyonlar, MKC ile temiz cerrahi sınırın sağlanamaması, MKC sonrası kötü kozmetik sonuÇ olasılıŐı, hastanın MKC yanlıŐı olmaması, radyasyon tedavisi iÇin kontrol endikasyonlar bulunması gibi sebeplerdir.

Meme Koruyucu Cerrahi: İnvaziv MK 'nde olduğu gibi, DCIS için meme koruyucu tedavide mikroskobik olarak temiz sınırlarda rezeksiyon yapılmasına ihtiyaç vardır. Prospektif randomize çalışmalarda tüm meme radyasyon tedavisinin lokal rekürrens riskini azalttığı gösterilmiştir. ER-pozitif DCIS bulunan hastalarda hormonal tedavi kullanımı, daha sonra lokal rekürrens riskini azaltır ve yeni kontralateral ve ipsilateral MK gelişimi riskini azaltır.

Hangi DCIS alt gruplarında radyoterapi olmadan geniş rezeksiyonun yeterli lokal kontrol sağlayacağı belirlemek için bazı girişimler yapılmıştır. DCIS bulunan hastaların çoğuna lumpektomi sonrası tüm meme radyoterapisi verilmesi gerektiği önerilmektedir.

Tamoksifen Kullanımı: ER pozitif DCIS bulunan kadınlarda yeni MK gelişimi riskini azalttığı gösterilmiştir. Lokal rekürrens için en yüksek risk bulunan hastalar ve tamoksifen tedavisinden en fazla fayda görecektir hasta grubu, pozitif cerrahi sınıra sahip, komedo nekrozu mevcut olan, fizik muayenede kitlesi olanlar ve 50 yaşından genç olan hasta grubudur. Hastalar için tamoksifenin yararları yanında endometrial karsinom riski, tromboembolik olaylar, sıcak basmaları ve katarakt gibi yan etkiler mevcuttur.

2.1.7.2. Postmastektomi Radyasyon Tedavisi

T1N0 veya T2N0 MK olan hastalarda, mastektomi ve SLND etkili lokal kontrol sağlar ve radyasyon tedavisine gerek duyulmaz [128]. Aksine, evre III MK olan hastalarda modifiye radikal mastektomi ve adjuvan veya NAKT sonrası lokorejyonel rekürrens oranları oldukça yüksektir. Klinik çalışma verileri göstermektedir ki postmastektomi radyasyon tedavisi, radyasyon tedavisi verilmeden %20-40 lokorejyonel rekürrens riskine sahip olması beklenen hastaların sonuçlarını anlamlı derecede iyileştirmektedir.

Üç prospektif çalışma, postoperatif radyoterapinin etkisini araştırmayı hedeflemiştir. Danimarka Çalışmasında evre II veya evre III MK bulunan premenopozal kadınlara rastgele tek başına kemoterapi veya kemoterapi ile birlikte göğüs duvarı ve nodal radyoterapi ; postmenopozal kadınlara rastgele tek başına tamoksifen veya tamoksifen ile birlikte radyasyon tedavisi verildi [129]. British Columbia çalışmasında, nod pozitif MK bulunan premenopozal kadınlara rastgele tek başına kemoterapi veya kemoterapi ile birlikte göğüs duvarı ve nodal radyoterapi

verildi [130]. Lokorejyonel rekürrense ek olarak, beklenildiği üzere, postmastektomi radyoterapi anlamlı olarak ortalama sağalım süresini iyileştirmiştir.

Postmastektomi radyasyon tedavisi bir-üç pozitif LN olan hastalarla, dört veya daha fazla LN bulunan hastalar arasında benzer olduğu görülmüştür [131]. Dört veya daha fazla pozitif LN olan veya evre III hastalığa sahip hastaların radyoterapi alması konusunda bir konsensus mevcuttur. Ancak, evre II hastalığı bulunan hastalar için postmastektomi radyasyon tedavisinin kullanımı tartışmalıdır; çünkü bir çok ABD serisi, standart modifiye radikal mastektomi ve adjuvan kemoterapi sonrası lokorejyonel rekürrens oranlarının, post mastektomi radyoterapi ile ilgili klinik çalışmalar ve EBCTCG metaanalizi bulgularından daha düşük oranlarda olduğunu işaret etmektedir. Bu farklılık temelinde, postmastektomi radyasyon tedavisi sadece evre II hastalığı bulunan ancak ektrakapsüller uzanımı LVI, 40 veya daha genç yaşta, yakın cerrahi sınıra sahip veya %20 ve daha fazla nodal pozitifite oranı (pozitif nodların incelenen total nodlara oranı) olan hastalar ve standart level I veya II aksiller diseksiyondan daha azı yapılan hastalar gibi secilmiş hastalara uygulamak mantıklı gözükmemektedir.

2.1.7.3. Sistemik Tedavi

Sistemik tedavide plan tümörün patoloji, moleküler özellikleri ve hastaya ait risk faktörleri incelenerek yapılmalıdır. MK 'nin sistemik tedavisinde mikroskopik metastatik meme kanserini tedavi etmek ve rekürrensini önlemek için antineoplastik kemoterapiler, hormonoterapiler ve biyolojik ajanlar uygulanır. Sistemik tedavi preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) olmak üzere uygulanabilir. Adjuvan kemoterapide amaç mikrometastazları ortadan kaldırmak ve rekürrensi önlemektir. NAKT' deki amaç ise mümkünse MKC 'ye uygun hale getirmek, tümörün evresini azaltmak, aksiller cerrahinin hastaya yüklediği morbiditeyi azaltmak ve tümörün in-vivo kemoterapiye cevabını incelemektir [19].

2.1.7.3.1. Adjuvan Kemoterapi

Triple negatif meme kanserinde (TNMK) adjuvan kemoterapi standart tedavidir. Hormonoterapi ve anti- HER-2 tedavilerin yeri yoktur. Sistemik ve lokorejyonel nüks riski yüksek olduğu için tümörün çapı 0,5 cm'den büyük (pT1b-

pN0) veya LN tutulumu varlığında adjuvan kemoterapi önerilmektedir [132]. St. Gallen 2019'daki konsensusda TNMK hastaları tümörün 0.5 cm'den küçük ve LN negatif (pT1a- pN0) durumlarda adjuvan kemoterapi için vaka düzeyinde karar verilmesi tavsiye edilmektedir [133].

HER-2 pozitif MK tedavisinde Anti- HER-2 ajanlarıyla kombine edilen kemoterapi tedavisi temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Trastuzumab, HER-2 reseptörünün ekstraselüler alanını hedeflemesi için geliştirilen bir insan monoklonal antikorudur. HER-2 gen amplifikasyonu veya protein aşırı sunumu meme kanserlerinin yaklaşık %20-25'inde meydana gelir. Amplifikasyon, protein aşırı sunumuna neden olur, klinik olarak immunhistokimya ile ölçülür ve 0'dan +3'e bir skala ile skorlanır. Alternatif olarak floresan in situ hibridizasyon direkt olarak HER-2 gen kopyalarının miktarını ölçer; normal kopya sayısı 2'dir. Trastuzumab, metastatik meme kanserinin tedavisinde tek ajan olarak kullanıldığında tedaviye yanıt yaklaşık olarak hastaların %30 kadarında görülür. Kemoterapi ile kombine trastuzumab daha etkilidir ve sinerji çoklu ajanlarda daha iyi görülür. Trastuzumab bazlı kemoterapi rejimleri metastatik hastalığı olan hastalardaki ortalama sağkalımı uzatır. Trastuzumab ile 2 sene tedavi, 1 yıllık tedaviden üstün değildir. Bu nedenle 1 yıllık tedavi, standart tedavi haline gelmiştir. Çeşitli araştırmalarda 3-6 aylık daha kısa zamanlı adjuvan trastuzumab tedavisi incelenmiş, 12 aylık trastuzumab kullanımının diğer kısa tedavilere göre nüksü çok daha fazla azalttığı saptanmıştır [134]. Tümör büyüklüğü 1cm'den büyük veya LN tutulumu olan hastalar grubunda trastuzumab + kemoterapi tavsiye edilmektedir [133]. LN pozitif olan vakalarda trastuzumab ile beraber pertuzumab kullanılabilir. Pertuzumab tedaviye eklendiğinde hastaliksız sağ kalımın daha uzun ve daha düşük lüks oranı tespit edilmiştir [135].

ER-PR pozitif olan ve HER-2 negatif vakalarda hormonoterapi standart tedavidir. Tümör çapı 0.5 cm'den küçük olan hasta grubunda endokrin tedavinin yeterli olduğu gösterilmiştir. St. Gallen 2019'daki konsensusunda 4'den fazla LN tutulumu olan ve evre III vakalarda endokrin tedaviye anti-neoplastik ajanların eklenmesi önerilmektedir. LN' nu tutulumu bulunmayan, 1-3 arası LN tutulumu, tümör çapı 0.5 cm'den fazla (T1/T2 N0 tümör, T3 N0 tümör ve TxN1 (1-3 pozitif

LN)) olan hastalar için genetik testlerin değerlendirilmesi ve risk skorunun hesaplanmasını tavsiye etmektedir [133].

Erken evre meme kanserinin tedavisinde kullanılan terapötiklerin ana sınıfları antrasiklinler ve taksanlardır. Adjuvan tedaviye operasyondan 4-8 hafta içinde başlanması gerekir. Tedaviye geç başlanması sağ kalım zamanını azaltmaktadır. Kardiyak komorbiditeye sahip hastalarda antrasiklin kullanımı için ekokardiyografi değerlendirilmesi tavsiye edilir [136].

Taksanların (mikrotübül inhibitörleri) metastatik MK tedavisinde önemli bir etkinliği mevcuttur ve sadece daha önceden kemoterapi verilmemiş tümörlerde değil, antrasiklin dirençli tümörlerde aktiftir. Birçok klinik çalışma erken evre meme kanserinin tedavisi için taksan kullanımını değerlendirmiştir. Paklitakselin daha sık uygulanması sonuçları iyileştirir. Dosetaksel aktivitesi tedavi sıklığının azaltılmasına olanak tanır ve dosetaksel genellikle her 3 haftada bir uygulanır. İki taksan, optimal doz ve zamanlarda verildiğinde, eşit sonuçlar sağlar. Taksanlar, periferik nöropati şeklinde potansiyel kalıcı toksik etkilerle ilişkilidir; ancak uzun dönem kardiyak disfonksiyon riskine veya ikinci kanserlere neden olmazlar. Çok kullanılan kemoterapi rejimleri Tablo 5’te sunulmuştur.

Tablo 5: Çok Kullanılan Kemoterapi Rejimleri

Dokсорubisin/Siklofosfamid (AC)
Dosetaksel/ Siklofosfamid (TC)
Dokсорubisin/ siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel (AC,T)
Dokсорubisin/Siklofosamid sonrası Dosetaksel ya da paklitaksel(AC,T) ardından 1 yıl Herceptin
Siklofosfamid/Metotreksat/ 5-Flourourasil (CMF)
Dosetaksel / Dokсорubisin / Siklofosfamid (TAC)
5-Flourourasil /Epirubin /Siklofosfamid sonrası Dosetaksel Ya da Paklitaksel (FEC sonrası T)

2.1.7.3.2. Neoadjuvan Kemoterapi

Lokal ileri ve inflamatuvar meme kanserinde neoadjuvan sistemik kemoterapi tercih edilir. NAKT 'nin avantajı opere edilemeyecek olan hastayı cerrahi rezeksiyon için uygun hale getirmektir. Opere edilebilir vakalarda ise tümör büyüklüğünde küçülme sağlayarak hastaların MKC 'ye uygun hale getirilmesi amaçlanır [137].

2.1.7.4. Hormonal Tedavi

Meme kanserinin %70'i ER bağımlıdır. Hormon tedavisine cevabın asıl belirleyicisi östrojen reseptör varlığıdır [103]. ER, PR pozitif meme kanserinde verilen endokrin tedavinin; tümör boyutu, yaş, HER-2 hali, LN tutulumu, menopoz durumundan bağımsız şekilde sistemik ve lokorejyonel nüksü azalttığı saptanmıştır [138]. Mevcut bilgi ışığında hormon reseptörü pozitif olan hastalar için endokrin tedavi önerilmektedir. Hormonoterapi için kullanılan ilaçlar Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)'dir, aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, eksemestan) ve luteinize edici hormon salgılatıcı hormon(LHRH) analogları olarak sınıflandırılmaktadır [138]. SERM olarak tamoksifen, fulvestran, raloksifen, toremifen gibi ajanlar kullanılmaktadır [139]. Tamoksifen premenopozal ve postmenopozal dönemlerde kullanılabilir. Tamoksifen, ER pozitif MK hastalarında yaş, kemoterapi kullanımına bakılmadan MK ölümlerini yıllık %31 azalttığı gösterilmiştir [140]. Beş yıl boyunca tamoksifen tedavisinin kullanılması hormonoterapi kullanmayan hormon reseptör pozitif MK hastalarıyla kıyaslandığında tanı anından sonraki 5 yıl içinde nüks ihtimalini %50 azaltmıştır [141]. Hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda nüks riski söz konusudur. Optimal tamoksifen kullanım süresi için bazı araştırmalar gerçekleştirilmiştir. 5 yıllık ve 10 yıllık tamoksifen tedavisinin karşılaştırıldığı iki randomize çalışmada 10 yıl boyunca tamoksifen alanlarda MK mortalitesi için küçük ama kayda değer bir iyileşme (%2.8) saptanmıştır. Fakat tedavi süresinde uzamaya yan etkilerin daha yüksek oranda görülmüştür. Yüksek riskli hastalarda uzamış hormonoterapi tedavisinin getirdiği yan etkiler göz önünde bulundurularak karar verilmelidir [142]. Tamoksifen kullanımının vajinal kanama, menstrüel düzensizlik, endometrial hiperplazi, sıcak basması ve benzeri yan etkileri söz konusudur. Tamoksifen

tedavisiyle ilişkili endometrial kanser, pulmoner emboli, derin ven trombozu riskindeki yükselme araştırmalarda tespit edilmiştir [140].

Günümüzde 3. kuşak Aromataz inhibitörleri letrozol, anastrazol, eksemestan tercih edilmektedir. Aromataz inhibitörlerin postmenopozal dönem tedavide tercih edilmektedir. Premenopozal dönemde kullanılırsa gonadotropin sekresyonunu arttırıp dolaşımdaki östrojen seviyesini artırabilmektedirler. Avusturya Meme ve Kolorektal Kanser Çalışma Grup(ABSCG-12) araştırması, goserelin ve tamoksifen birlikteliğinde hastalıksız sağ kalımın, goserelin ve anastrazol birlikteliğindeki benzer olduğunu bulmuş. Bir başka çalışmada goserelin ve anastrazol birlikteliğiyle tedavi edilen grupta goserelin ve tamoksifen birlikteliğine göre tam ve parsiyel yanıtların daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir [143].

2.1.7.5. Hedefe Yönelik Tedaviler

Meme kanserinin % 15-20 'sinde HER-2 artmış ekspresyonu mevcuttur. Artmış HER-2'nin ekspresyonu hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkiler. Pertuzumab, trastuzumab, neratinib, lapatinib ve trastuzumab emtansin (T-DM1) gibi birçok ajan HER-2 pozitif MK tedavisi için onay almıştır [144].

HER-2 ekspresyonu olan meme kanserlerinde 1 yıl adjuvan trastuzumab tedavisi genel ve hastalıksız sağ kalımı arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir [144].

Trastuzumab için optimal tedavi süresi 1 yıldır. HERA (Herceptin Adjuvan Trial) araştırmasında 1 ve 2 yıllık trastuzumab tedavilerinin birbirlerinden daha etkili olmadıkları tespit edilmiştir [145]. Trastuzumab tedavisinin en önemli yan etkilerinden biri kardiyomyopatidir. Trastuzumabla birlikte antrasiklin içerikli kemoterapi protokolü uygulanan vakalarda antrasiklin içerikli kemoterapi uygulanmayanlara göre kardiyak disfonksiyon daha fazla görölmüştür.

CLEOPATRA (The phase III Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab) araştırmasında Her-2 pozitif metastatik MK vakalarında tedavilere eklenen pertuzumabla beraber hastalıksız sağ kalımda kayda değer iyileşme saptanmıştır (12.4 aydan 18.5 aya).

EMILIA temellendirilerek Trastuzumab-emtansin (T-DM1), taksan ve trastuzumab kullanmış HER-2 pozitif metastatik MK hastalarının tedavisi için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onay almıştır. EMILIA çalışmasından

önce taksan ve trastuzumab kullanılmış ileri evre vakalarda kapesitabin ve lapatinib birlikteliği ile yapılan kıyaslamalarda T-DM1'in progresyonsuz ve ortalama sağ kalımda artış oluşturduğu saptanmıştır. T-DM1 protokolünün en önemli ve en sık karşılaşılan yan etkisi transaminaz yüksekliği ve trombositopenidir. T-DM1'in kardiyak riski artırmadığı gösterilmiştir [146].

Lapatinib, HER-2 ve EGFR (epidermal büyüme faktör reseptörü) üzerlerine dual etkili tirozin kinaz inhibitörüdür. HER-2 pozitif metastatik MK vakalarında uygulanan kapesitabin ve lapatinib birlikteliği tek başına kapesitabine kıyaslandığında progresyonsuz sağ kalımın daha uzun olduğu saptanmıştır. Beyin metastazı bulunan HER-2 pozitif meme kanserli vakalarda lokal tedavi başarısız veya radyoterapi kullanılamıyorsa kapesitabin ve lapatinib birleşik tedavisi kullanılabilir [147].

Pan-HER tirozin kinazın geri dönüşümsüz inhibitörü oral olarak uygulanan Neratinib'dir. Sistemik trastuzumab ve kemoterapi kullanıldıktan sonra 1 yıl verilen günlük neratinib tedavisiyle 5 yıl süresince nükslerin azaldığı görülmüştür [148]. Neratinib kullanımında ileri derece kardiyotoksikite gözlenmemiştir [148]. Neratinib kullanımında en sık doz azaltılmasını gerektiren yan etki diyaredir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Evreni:

Bu çalışma T.C. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.02.2022 tarihli 77 Karar sayısı ile onay alınarak retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmamızın evrenini, İstanbul Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi-Meme Hastalıkları Kliniği'ne Aralık 2012-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran hastalarda yapılan ileri incelemeler sonrasında ILC teşhisi konulan Evre 1,2 ve 3 hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya 35-75 yaş arası toplam 121 kadın hasta dahil edilmiş olup meme biyopsi işlemini dış merkezde yaptıranlar, tanı esnasında Evre IV MK saptanan ve verilerin kullanılmasına rıza göstermeyen, çalışmaya dahil olmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar; sosyodemografik bulgular, fizik muayene ve radyolojik bulguları, meme ve aksiller biyopsi sonuçları, nihai cerrahi patoloji sonuçları ve çalışmanın alt kolu olan aksiller metastazlı

hastalara çalışma süresi boyunca uygulanan aksiller LN ‘ndan İHK incelemeleri ile değerlendirilmiş ve veritabanı oluşturulmuştur. ILC tanısı konulan hastalar; tümör boyutu ve İHK boyama sonucuna göre uygun tedavi protokollerine göre cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi metodları ile tedavi edilmiştir. Tedavideki sıralama; hastanın tümör boyutu, aksiller tutulum durumu ve tümör biyolojisine göre şekillenmiştir. Tedavi protokolüne göre uygun zamanda meme cerrahisi geçiren hastaların meme cerrahisi esnasında alınan SLNB veya aksiller diseksiyon ile elde edilen LN’ ları immunohistokimyasal yöntemlerle retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu kriterleri karşılayan 108 sayıda hasta ile çalışma dizayn edilerek veriler incelenmiştir.

3.1.1 Çalışmada Oluşturulan Gruplar ve Çalışmanın Hedefleri:

Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi amacıyla iki ayrı seksiyon şeklinde inceleme yapılmış olup; ilk olarak tüm hastaların verileri LN metastazı ile ilişkilendirilmek üzere incelenmiş, çalışmanın ikinci bölümünde ise gruplar cerrahinin kemoterapi öncesi ya da sonrası uygulanmış oluşuna göre, adjuvan ya da NAKT alan hastalar olmak üzere iki grup halinde oluşturulmuştur. Cerrahi sırasında LN metastazı saptanan hasta gruplarında, NAKT tedavisi almış ve almamış hastaların, metastatik LN’ larına ikinci kez İHK boyama yapılmış ve meme tümöründe saptanan tümör biyolojisi ile ne denli paralellik gösterdiği incelenmiştir. Çalışma için hastaların hastane veri tabanındaki sosyodemografik ve klinikopatolojik bilgilerinden ve operasyon öncesi yapılmış olan görüntüleme yöntemlerinden yararlanılarak ILC’li MK hastalarında aksiller LN metastazını öngören non-invaziv yöntemlerin başarı oranları incelenecektir. Öte yandan çalışmanın ikinci bölümünde ise ana hedef, memedeki tümör ile aksilladaki metastatik LN ‘nun biyolojilerinde saptanabilecek istatistiki anlamlı farklılıkların hasta tedavisi üzerine etkisi olup olmayacağının irdelenmesidir.

3.1.2 Sosyodemografik, Klinik ve Patolojik Veri Tabanı Oluşturma Yöntemi:

Hastalığın tanı anındaki hasta yaşı, sigara kullanım öyküsü, menapoz durumu, meme ve over kanserine ait aile hikayesi, BRCA mutasyon varlığı, tümör grade, klinik ve patolojik tümör boyutu (birden fazla tümör varlığında en büyük

tümör çapı), klinik ve patolojik LN evresi, yapılan operasyon tipi, patolojik değerlendirme verileriyle elde edilen; ER, PR, Ki67 yüzdesi, HER-2(pozitif veya negatif), in-situ komponent varlığı, nekroz varlığı, mikrokalsifikasyon varlığı, LVI varlığı, dermal LVI varlığı, PNI varlığı, ektranodal yayılım durumu, metastatik LN çapı, çalışmanın sürdürüldüğü üniversitesi hastanesi otomasyon veri tabanından elde edilmiştir. Çalışmanın 2. seksiyonunu oluşturan LN metastazını değerlendirmek üzere çalışmanın yürütüldüğü patoloji kliniğince olguya ait 51 H&E ile boyalı preparat Medipol Mega Hastanesi Patoloji laboratuvarı arşivinden çıkartıldı ve tekrar incelendi. IHC' sal boyama için seçilen preparatlara ait parafin bloklardan 3,5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler pozitif yüklü lamlara alındı ve etüvde 60 o C'de 30 dakika bekletildi. IHC' sal boyama Ultraview Universal DAB Detection Kit, Hematoxylin, Bluing Reagent, EZ Prep, LCS, SSC, Reaction Buffer, CC1, solüsyonları kullanılarak, Ventana Benchmark® Ultra cihazı (Ventana, Roche, USA) ile otomatik olarak yapıldı. İki aşamalı çalışma sistemine sahip olan cihazda birinci basamakta deparafinizasyon ve hücre iyileştirme işlemleri ikinci basamakta ise; antikor inkübasyonu, kromojen (diamino benzoik asit, DAB), arka plan boyama (hematoksilin) ve mavileştirme (bluing) işlemleri yapıldı.

Kullanılan Antikorlar ve Bilgileri Tablo: 6'da belirtilmiştir.

ANTİKOR ADI	KLON	TÜR	KLON	MARKA	FİRMA ADI	ÜLKE	DİLÜSYON
ER	SP1	Tavşan	Monoklonal	Ventana	Roche	USA	Kullanıma Hazır
PR	1E+02	Tavşan	Monoklonal	Ventana	Roche	USA	Kullanıma Hazır
Her-2/neu	4B5	Tavşan	Monoklonal	Ventana	Roche	USA	Kullanıma Hazır
Ki67	30-9	Tavşan	Monoklonal	Ventana	Roche	USA	Kullanıma Hazır

Pozitif kontrol dokuları antikorların data sheetlerindeki bilgilere göre seçildi. Her çalışmada 1 adet negatif kontrol lamı kullanıldı. Negatif kontrol kesitlerine primer antikor uygulanmadı. Boyama bittiğinde, kesitler artan alkol serilerinden (%80, %90, %96) geçirildi ve iki farklı ksilende 2'şer dakika bekletilerek kimyasallardan arındırıldı. Lam üzerlerine otomatik kapatma cihazı (Tissue Tek Film, Sakura, Japan) ile film kapatıldı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Eclipse Ni, Nikon, Japan) analiz edildi.

3.2 İstatiksel Yöntem

Bu bölümde, araştırmanın klinik çalışma ile elde edilen verileri incelenmekte ve araştırmanın yöntemine ilişkin bilgiler yer almaktadır. Ayrıca bilgi sistemlerine giriş yoluyla elde edilen veriler, çeşitli istatistik yöntemleriyle test edilmektedir.

3.2.1 Araştırmanın Modeli

Araştırmada 34 KT alan, 74 KT almayan olmak üzere toplam 108 katılımcının gruplarına göre ilişkilerini incelemek amaçlanmaktadır. Araştırmada herhangi bir sınırlılık bulunmamaktadır.

3.2.2 Veri Toplama Aracı ve Teknikleri

Veriler ilgili araştırmacı tarafından klinik çalışmayla toplanarak Microsoft Excel programına aktarılarak düzenlenip temizlenerek analize uygun hale getirilmiştir. Analizlerde Chi Square Testi, Fisher Exact Test, T Test ve Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Veri analizleri IBM SPSS Statistic 26.0 (Statistical Package for Social Science) paket programları aracılığıyla test edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 Analizler

Tablo 7: Frekans Dağılımları-1

	N (%)
Taraf	
Sağ	50 (46.3)
Sol	58 (53.7)
Klinik N	
Yok	85 (78.7)
Var	23 (21.3)
Multifokalite	
Yok	73 (67.6)
Var	35 (32.4)
Eşlik eden DCIS	
Yok	76 (70.4)
Var	32 (29.6)
PET	
Tutulum yok	19 (17.6)
Tutulum var	89 (82.4)
PET AKSİLLA	
Tutulum yok	59 (54.6)
Tutulum var	49 (45.4)
MR	
4	37 (34.3)
5	45 (41.7)
6	26 (24.1)
US	
3	8 (7.4)
4	49 (45.4)
5	46 (42.6)
6	5 (4.6)
NEOKT	
Almadı	74 (68.5)
Aldı	34 (31.5)
MAMOGRAFİ BIRADS	
2	1 (0.9)
3	4 (3.7)
4	50 (46.3)
5	46 (42.6)
6	7 (6.5)

Tablo 8: Frekans Dağılımları-2

	N (%)
GRADE	
1	28 (25.9)
2	64 (59.3)
3	16 (14.8)
Pat. N EVRESİ	
Metastaz olmayan	57 (52.8)
Metastaz olan	51 (47.2)
Pat.T EVRESİ	
1	27 (25.0)
2	65 (60.2)
3	16 (14.8)
HER-2	
Negatif	97 (89.8)
Pozitif	11 (10.2)
HER-2 LN 0-negatif, 1 pozitif	
Negatif	41 (80.4)
Pozitif	10 (19.6)
yapılan operasyon	
0	76 (70.4)
1	32 (29.6)
Nekroz	
Yok	93 (86.1)
Var	15 (13.9)
Mikrokalsifikasyon	
Yok	47 (43.5)
Var	61 (56.5)
LVI	
Yok	51 (47.2)
Var	57 (52.8)
Dermal LVI	
Yok	98 (90.7)
Var	10 (9.3)
PNI	
Yok	67 (62.0)
Var	41 (38.0)
Ekstranodal yayılım	
Yok	81 (75.0)
Var	27 (25.0)

Tablo 9: Kolmogorov Smirnov Normallik Testleri

Değişken	Toplam	KT aldı	KT almadı
Hasta Yaşı	0.027	0.200*	0.015
BMI	0.000	0.200*	0.000
Klinik T	0.000	0.000	0.000
Patolojik Tümör boyutu	0.000	0.200*	0.000
ER	0.000	0.000	0.000
ER LN	0.000	0.000	0.000
PR	0.000	0.001	0.000
PR LN	0.002	0.024	0.064*
Ki67 %	0.000	0.000	0.000
Ki67 LN	0.072*	0.017	0.200*

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

KT uygulanmasına göre değişkenlere hem genel hem de gruplar ayrımında uygulanan normallik sınavasında toplamda yalnızca Ki67 LN normal dağılırken ($p>0,05$), KT alan grupta Hasta Yaşı, BMI ve Patolojik Tümör boyutu normal dağılıyor ($p>0,05$), KT almayan grupta ise PR LN ve Ki67 LN normal dağılırken ($p>0,05$) diğer değişkenlerin normal dağılmadığı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Bu sonuçlara göre normal dağılım sergileyen değişkenlerin analizinde parametrik testler, normal dağılmayan değişkenlerin analizinde ise parametrik olmayan testler kullanılmıştır.

Tablo 10: KT Uygulamasına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	KT almadı	KT aldı	Total	p
Hasta Yaşı	57.82 ± 12.17 / 55.5-52	56.94 ± 13.48 / 56-61	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.871
BMI	27.35 ± 4.14 / 27-25	27.71 ± 3.61 / 27.5-18	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.330
Klinik T	2.67 ± 1.52 / 2-7.8	3.63 ± 1.46 / 3.25-5.8	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.001*
Patolojik Tümör boyutu	3.36 ± 1.99 / 3-11.2	2.92 ± 1.57 / 2.65-6.7	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.327
ER	89.93 ± 18.03 / 95-95	87.34 ± 20.16 / 95-100	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.387
ER LN	82.87 ± 26.14 / 90-99	86.67 ± 23.04 / 95-100	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.553
PR	67.16 ± 38.08 / 90-100	47.79 ± 36.83 / 50-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.007*
PR LN	58.83 ± 36.07 / 70-100	36.29 ± 38.18 / 20-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.042*
Ki67 %	19.61 ± 15.42 / 15-76	17.88 ± 15.23 / 10-58	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.359
Ki67 LN**	25.53 ± 17.15 / 22-59	24.14 ± 18.22 / 30-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.782

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

KT alan ve almayan hasta grupları arasında Klinik T, PR ve PR LN değişkenlerinde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).

KT almayan grubunun Klinik T değerleri KT alan gruba göre daha düşüktür, KT alan grubun PR ve PR LN değerleri KT almayan gruba göre daha düşüktür.

Tablo 11: Tarafa Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Sağ	Sol	Total	p
Hasta Yaşı	61.62 ± 13.11 / 61-53	54.03 ± 10.98 / 53.5-55	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.002*
BMI	27.36 ± 4.49 / 27-25	27.55 ± 3.5 / 27-18	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.635
Klinik T	2.84 ± 1.5 / 2.65-5.7	3.09 ± 1.61 / 2.85-7.6	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.406
Patolojik Tümör boyutu	3.12 ± 1.58 / 2.75-6.7	3.31 ± 2.1 / 3-11.2	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.817
ER	89.69 ± 21.22 / 95-95	88.71 ± 16.37 / 90-100	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.101
ER LN	84.85 ± 26.76 / 92.5-99	84 ± 23 / 90-100	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.471
PR	60.8 ± 40.94 / 80-100	61.29 ± 36.81 / 72.5-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.766
PR LN	52.46 ± 36.69 / 65-100	46.52 ± 40.34 / 50-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.697
ki67 %	19.46 ± 16.34 / 15-78	18.72 ± 14.51 / 14-58	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.936
Ki67 LN**	21.5 ± 15.45 / 17-49	28.56 ± 18.92 / 30-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.150

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Tarafa göre hasta grupları arasında yalnızca Hasta Yaşı değişkeninde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

Sol tarafın hasta yaşı sağ tarafa göre anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 12: Klinik N Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Yok	Var	Total	p
Hasta Yaşı	57.85 ± 12.9 / 56-57	56.43 ± 11.34 / 56-44	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.916
BMI	27.33 ± 4.24 / 27-25	27.96 ± 2.75 / 27-11	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.208
Klinik T	2.83 ± 1.51 / 2.5-7.8	3.5 ± 1.64 / 4-6.4	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.051
Patolojik Tümör boyutu	3.21 ± 1.76 / 3-8.2	3.27 ± 2.28 / 2.6-10.7	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.752
ER	88.31 ± 19.88 / 95-100	92.17 ± 13.13 / 95-60	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.305
ER LN	84.49 ± 24.9 / 95-100	84.29 ± 25.26 / 90-85	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.991
PR	63.53 ± 38.52 / 80-100	51.96 ± 38.31 / 50-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.176
PR LN	50.43 ± 39.95 / 60-100	47.21 ± 34.63 / 50-90	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.477
ki67 %	17.32 ± 14.66 / 10-78	25.52 ± 16.24 / 27-55	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.016*
Ki67 LN**	21.51 ± 15.13 / 18-49	34.07 ± 20.28 / 37.5-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.020*

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Klinik N varlığına göre hasta grupları arasında ki67 % ve Ki67 LN değişkenlerinde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

Klinik N olmayan grubun ki67 % ve Ki67 LN değerleri olan gruba göre daha düşüktür.

Tablo 13: Multifokalite Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Yok	Var	Total	p
Hasta Yaşı	58.26 ± 12.98 / 57-57	56.06 ± 11.63 / 55-53	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.516
BMI	27.66 ± 4.27 / 27-25	27.06 ± 3.28 / 27-14	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.642
Klinik T	3.18 ± 1.66 / 3-7.7	2.53 ± 1.25 / 2.5-4.3	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.064
Patolojik Tümör boyutu	3.37 ± 1.77 / 3-7.7	2.91 ± 2.05 / 2.5-11.2	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.082
ER	87.32 ± 21.21 / 95-100	92.86 ± 11.2 / 95-60	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.157
ER LN	83.12 ± 26.85 / 92.5-100	87.06 ± 20.39 / 90-85	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.934
PR	56.78 ± 38.04 / 70-100	70 ± 38.75 / 95-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.026*
PR LN	47 ± 36.57 / 50-100	54.65 ± 42.11 / 80-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.463
ki67 %	18.95 ± 15.33 / 15-78	19.31 ± 15.49 / 10-58	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.924
Ki67 LN**	24.79 ± 17.64 / 22-59	25.29 ± 17.53 / 25-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.924

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Multifokalite varlığına göre hasta grupları arasında yalnızca PR değişkeninde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

Multifokalite olan grubun PR değerleri olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 14: Eşlik eden DCIS Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Yok	Var	Total	p
Hasta Yaşı	58.08 ± 12.8 / 57-61	56.28 ± 12.03 / 55-55	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.439
BMI	27.58 ± 4.36 / 27-25	27.19 ± 2.9 / 27-16	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.815
Klinik T	3.03 ± 1.54 / 3-7.8	2.83 ± 1.63 / 2.25-5.4	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.326
Patolojik Tümör boyutu	3.39 ± 2.01 / 3-11.2	2.82 ± 1.45 / 2.55-5.3	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.190
ER	88.51 ± 19.28 / 95-100	90.63 ± 17.26 / 95-95	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.572
ER LN	82.09 ± 27.68 / 90-100	89.12 ± 17.25 / 95-60	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.256
PR	59.21 ± 38.24 / 72.5-100	65.47 ± 39.68 / 85-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.287
PR LN	51.56 ± 36.87 / 55-100	45.53 ± 41.74 / 50-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.725
ki67 %	18.55 ± 14.27 / 15-58	20.28 ± 17.73 / 10-75	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.733
Ki67 LN**	24.85 ± 17.5 / 24.5-59	25.18 ± 17.82 / 20-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.951

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Eşlik eden DCIS varlığına göre hasta grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 15: PET Tutulumuna Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Tutulum yok	Tutulum var	Total	p
Hasta Yaşı	55.11 ± 9.26 / 55-55	58.07 ± 13.12 / 57-61	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.553
BMI	26.89 ± 2.38 / 27-10	27.58 ± 4.23 / 27-25	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.861
Klinik T	2.6 ± 1.54 / 2-5.6	3.05 ± 1.56 / 3-7.8	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.195
Patolojik Tümör boyutu	2.69 ± 0.86 / 3-3.4	3.34 ± 2.01 / 3-11.2	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.417
ER	85.53 ± 28.96 / 95-100	89.94 ± 15.65 / 95-95	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.676
ER LN	78.89 ± 37.56 / 100-100	85.62 ± 21.52 / 90-99	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.371
PR	61.58 ± 38.44 / 80-100	60.96 ± 38.84 / 75-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.829
PR LN	44.67 ± 45.06 / 50-100	50.6 ± 37.17 / 55-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.794
ki67 %	19.47 ± 15.11 / 15-55	18.98 ± 15.44 / 12-78	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.724
Ki67 LN**	28.33 ± 17.9 / 30-59	24.24 ± 17.47 / 22-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.528

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

PET tutulumuna göre hasta grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 16: PET AKSİLLA Tutulumuna Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Tutulum yok	Tutulum var	Total	p
Hasta Yaşı	56.34 ± 12.38 / 54-56	59 ± 12.71 / 57-61	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.186
BMI	26.71 ± 3.86 / 26-18	28.37 ± 3.95 / 28-25	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.011*
Klinik T	2.75 ± 1.59 / 2.4-7.8	3.24 ± 1.5 / 3-6.1	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.059
Patolojik Tümör boyutu	3.34 ± 1.96 / 3-11.2	3.08 ± 1.77 / 2.6-7.7	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.431
ER	90.59 ± 17.15 / 95-100	87.34 ± 20.4 / 95-95	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.411
ER LN	81.71 ± 28.24 / 90-100	86.33 ± 22.28 / 95-85	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.272
PR	66.36 ± 38.1 / 90-100	54.69 ± 38.6 / 70-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.072
PR LN	49.52 ± 37.5 / 60-100	49.57 ± 39.4 / 50-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.969
ki67 %	18.68 ± 15.23 / 13-76	19.53 ± 15.56 / 15-58	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.914
Ki67 LN**	19.48 ± 15.09 / 17-49	28.8 ± 18.16 / 30-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.059

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

PET AKSİLLA tutulumuna göre hasta grupları arasında yalnızca BMI değişkeninde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

PET AKSİLLA tutulumu olan grubun BMI değerleri olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 17: Patalojik N Evresine Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Metastaz olmayan	Metastaz olan	Total	p
Hasta Yaşı	56.25 ± 11.23 / 54-55	59 ± 13.84 / 57-57	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.340
BMI	26.93 ± 3.26 / 27-16	28.06 ± 4.6 / 27-25	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.347
Klinik T	2.81 ± 1.53 / 2.5-7.8	3.15 ± 1.59 / 2.9-6.4	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.272
Patolojik Tümör boyutu	3.05 ± 2.01 / 2.9-11.2	3.41 ± 1.7 / 3-7.6	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.162
ER	89.82 ± 16.06 / 95-95	88.37 ± 21.39 / 95-100	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.909
ER LN	75 ± 30.41 / 90-55	85.02 ± 24.62 / 92.5-100	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.351
PR	61.49 ± 38.74 / 75-100	60.59 ± 38.8 / 80-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.933
PR LN	24.67 ± 39.27 / 3-69	51.1 ± 38.06 / 55-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.398
ki67 %	19.93 ± 16.71 / 15-78	18.1 ± 13.68 / 13-58	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.919
Ki67 LN**	29.33 ± 26.86 / 18-50	24.69 ± 17.07 / 24.5-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.659

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Patalojik N evresine göre hasta grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 18: HER-2 Durumuna Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Negatif	Pozitif	Total	p
Hasta Yaşı	57.76 ± 12.45 / 56-57	55.64 ± 13.84 / 55-48	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.726
BMI	27.53 ± 3.99 / 27-25	26.91 ± 3.96 / 27-15	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.919
Klinik T	2.96 ± 1.6 / 2.6-7.8	3.07 ± 1.22 / 3-4.1	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.572
Patolojik Tümör boyutu	3.16 ± 1.87 / 2.8-11.2	3.81 ± 1.84 / 3.2-6.7	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.143
ER	93.13 ± 7.86 / 95-40	51 ± 40.19 / 55-100	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.000*
ER LN	88.8 ± 16.61 / 95-85	44.2 ± 48.04 / 30-100	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.049*
PR	64.33 ± 37.86 / 80-100	32.27 ± 34.09 / 30-95	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.007*
PR LN	54.07 ± 37.45 / 60-100	8.00 ± 10.95 / 0-20	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.011*
ki67 %	18.55 ± 15.49 / 12-78	23.64 ± 13.43 / 20-40	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.071
Ki67 LN**	24.26 ± 17.68 / 20-59	31.4 ± 14.96 / 30-37	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.390

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

HER-2 durumuna göre hasta grupları arasında ER, ER LN, PR ve PR LN değişkenlerinde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

HER-2 negatif olan grubun ER, ER LN, PR ve PR LN değerleri HER-2 pozitif olan gruba göre daha yüksektir.

Tablo 19: Yapılan Operasyona Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	0	1	Total	p
Hasta Yaşı	59.92 ± 11.78 / 57.5-60	51.91 ± 12.68 / 48.5-57	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.001*
BMI	27.57 ± 4.35 / 27-25	27.22 ± 2.93 / 27-12	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.960
Klinik T	2.84 ± 1.55 / 2.5-6.4	3.29 ± 1.56 / 3-7.2	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.159
Patolojik Tümör boyutu	2.89 ± 1.56 / 2.7-7.7	4.02 ± 2.3 / 3.6-11.2	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.009*
ER	90.74 ± 16.38 / 95-90	85.47 ± 22.91 / 90-100	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.025*
ER LN	87.17 ± 21.58 / 90-99	78.44 ± 30.48 / 87.5-100	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.407
PR	62.11 ± 38.75 / 80-100	58.59 ± 38.71 / 75-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.376
PR LN	54.29 ± 39.14 / 70-100	39.19 ± 35.17 / 40-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.198
ki67 %	20.78 ± 16.76 / 15-78	15 ± 10.28 / 10-40	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.260
Ki67 LN**	26 ± 17.49 / 30-59	22.69 ± 17.65 / 22-49	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.534

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Yapılan operasyona göre hasta grupları arasında Hasta Yaşı, Patolojik Tümör boyutu ve ER değişkenlerinde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

Operasyon 0 olan grubun Hasta Yaşı ve ER değerleri operasyon 1 olan gruba göre daha yüksekken, patolojik tümör boyutu daha düşüktür.

Tablo 20: Nekroz Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Yok	Var	Total	p
Hasta Yaşı	57.98 ± 12.82 / 56-61	54.87 ± 10.65 / 54-33	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.379
BMI	27.23 ± 3.72 / 27-18	28.93 ± 5.16 / 28-22	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.189
Klinik T	3 ± 1.58 / 2.8-7.8	2.83 ± 1.47 / 2.4-5.4	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.789
Patolojik Tümör boyutu	3.25 ± 1.94 / 3-11.2	3.05 ± 1.43 / 3-5.4	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.975
ER	88.96 ± 19.87 / 95-100	90.33 ± 8.12 / 90-25	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.269
ER LN	85.72 ± 23.43 / 95-100	77.5 ± 31.85 / 90-85	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.529
PR	61.72 ± 38.27 / 80-100	57 ± 41.7 / 70-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.638
PR LN	49.44 ± 39.05 / 60-100	50.13 ± 36.06 / 50-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.938
ki67 %	17.55 ± 13.67 / 12-58	28.47 ± 21.29 / 30-75	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.078
Ki67 LN**	22.86 ± 16.94 / 18-59	36.25 ± 16.64 / 40-55	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.045*

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Nekroz varlığına göre hasta grupları arasında yalnızca Ki67 LN değişkeninde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

Nekroz olmayan olan grubun Ki67 LN değerleri olan gruba göre anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 21: Mikrokalsifikasyon Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Yok	Var	Total	p
Hasta Yaşı	58.94 ± 12.11 / 58-45	56.48 ± 12.87 / 55-61	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.292
BMI	28.09 ± 4.34 / 27-25	26.98 ± 3.62 / 27-17	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.186
Klinik T	3.12 ± 1.59 / 2.8-7.8	2.86 ± 1.54 / 2.5-6.4	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.310
Patolojik Tümör boyutu	3.12 ± 1.84 / 2.7-7.5	3.3 ± 1.9 / 3-11.2	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.429
ER	90.22 ± 14.88 / 95-90	88.36 ± 21.07 / 95-100	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.817
ER LN	90.24 ± 15.53 / 90-70	80.37 ± 29.12 / 92.5-100	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.337
PR	69.36 ± 32.76 / 80-100	54.67 ± 41.68 / 70-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.108
PR LN	47.24 ± 36.63 / 50-100	51.17 ± 39.88 / 65-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.700
ki67 %	19.64 ± 16.42 / 15-78	18.62 ± 14.53 / 10-48	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.638
Ki67 LN**	25.57 ± 18.08 / 24-59	24.53 ± 17.26 / 22.5-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.837

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Mikrokalsifikasyon varlığına göre hasta grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 22: Lenfovasküler İnvazyon Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Yok	Var	Total	p
Hasta Yaşı	59.59 ± 11.28 / 58-49	55.72 ± 13.41 / 54-61	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.065
BMI	27.14 ± 3.54 / 27-16	27.75 ± 4.33 / 27-24	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.870
Klinik T	3.11 ± 1.58 / 3-7.8	2.86 ± 1.54 / 2.5-6.4	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.369
Patolojik Tümör boyutu	3.11 ± 2.14 / 2.5-11.2	3.33 ± 1.6 / 3-7.7	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.140
ER	92.65 ± 14.9 / 95-95	86.14 ± 21 / 95-100	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.016*
ER LN	95.71 ± 5.14 / 100-10	80.16 ± 27.8 / 90-100	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.032*
PR	63.82 ± 38.45 / 80-100	58.6 ± 38.89 / 70-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.442
PR LN	48.64 ± 34.5 / 50-100	49.89 ± 40.02 / 60-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.992
ki67 %	19.88 ± 17.06 / 15-76	18.33 ± 13.67 / 13-58	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.995
Ki67 LN**	28.21 ± 18.41 / 30-55	23.73 ± 17.14 / 20-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.418

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Lenfovasküler İnvazyon varlığına göre hasta grupları arasında ER ve ER LN değişkenlerinde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

Lenfovasküler İnvazyon olmayan grubun ER ve ER LN değerleri olan gruba göre daha yüksektir.

Tablo 23: Dermal Lenfovasküler İnvazyon Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-

Range)

	Yok	Var	Total	p
Hasta Yaşı	57.86 ± 12.81 / 56-61	54.5 ± 9.49 / 53-31	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.430
BMI	27.47 ± 4.01 / 27-25	27.4 ± 3.72 / 26.5-11	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.869
Klinik T	2.97 ± 1.61 / 2.65-7.8	3.01 ± 1.05 / 2.85-3.4	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.584
Patolojik Tümör boyutu	3.17 ± 1.73 / 2.95-8.2	3.75 ± 2.98 / 3.05-10.6	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.660
ER	89.17 ± 19.33 / 95-100	89 ± 10.49 / 92.5-30	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.334
ER LN	84.5 ± 25.33 / 92.5-100	83.33 ± 15.28 / 80-30	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.494
PR	61.48 ± 38.42 / 77.5-100	57 ± 42.11 / 75-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.567
PR LN	51.38 ± 38.06 / 55-100	20.33 ± 34.36 / 1-60	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.177
ki67 %	19.39 ± 15.86 / 15-78	15.9 ± 7.95 / 14-22	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.974
Ki67 LN**	25.21 ± 17.73 / 24.5-59	21 ± 13.53 / 20-27	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.689

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Dermal Lenfovasküler İnvazyon varlığına göre hasta grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 24: Perinöral İnvazyon Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Yok	Var	Total	p
Hasta Yaşı	57.37 ± 12.49 / 57-61	57.83 ± 12.79 / 55-47	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.960
BMI	27.49 ± 4.22 / 27-25	27.41 ± 3.58 / 27-18	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.957
Klinik T	3.02 ± 1.59 / 2.7-7.8	2.9 ± 1.53 / 2.5-5.3	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.678
Patolojik Tümör boyutu	2.88 ± 1.57 / 2.7-8.2	3.79 ± 2.18 / 3.5-10.7	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.020*
ER	90.31 ± 15.63 / 95-100	87.32 ± 22.7 / 95-95	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.888
ER LN	87.07 ± 21.73 / 95-100	80.95 ± 28.39 / 90-99	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.420
PR	64.03 ± 35.79 / 75-100	56.22 ± 42.79 / 80-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.585
PR LN	50.93 ± 37.15 / 60-100	47.73 ± 40.47 / 50-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.422
ki67 %	20.93 ± 17.26 / 15-78	16.02 ± 10.98 / 12-43	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.373
Ki67 LN**	25.59 ± 18.15 / 20-59	24.14 ± 16.83 / 24.5-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.772

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Perinöral İnvazyon varlığına göre hasta grupları arasında yalnızca Patolojik Tümör boyutu değişkeninde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

Perinöral İnvazyon olmayan olan grubun Patolojik Tümör boyutu olan gruba göre anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 25: Ekstranodal Yayılım Varlığına Göre Değişkenlerin Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Yok	Var	Total	p
Hasta Yaşı	56.9 ± 11.64 / 55-60	59.48 ± 15.01 / 57-57	57.55 ± 12.54 / 56-61	0.491
BMI	26.94 ± 3.72 / 26-25	29.04 ± 4.35 / 28-18	27.46 ± 3.97 / 27-25	0.009*
Klinik T	2.87 ± 1.5 / 2.5-7.8	3.3 ± 1.7 / 3-6.4	2.97 ± 1.56 / 2.7-7.8	0.284
Patolojik Tümör boyutu	3.17 ± 1.93 / 3-11.2	3.39 ± 1.68 / 3-7.2	3.22 ± 1.87 / 3-11.2	0.437
ER	87.9 ± 20.72 / 95-100	93.2 ± 8.15 / 95-30	89.15 ± 18.64 / 95-100	0.397
ER LN	79.27 ± 29.1 / 90-100	89.8 ± 18.28 / 95-85	84.43 ± 24.74 / 90-100	0.119
PR	61.17 ± 39.81 / 80-100	60.74 ± 35.4 / 70-100	61.06 ± 38.59 / 77.5-100	0.949
PR LN	45.42 ± 36.87 / 50-100	53.84 ± 39.93 / 70-100	49.55 ± 38.25 / 50-100	0.437
ki67 %	19.72 ± 16 / 15-78	17.11 ± 13.11 / 12-58	19.06 ± 15.31 / 15-78	0.571
Ki67 LN**	25.58 ± 18.48 / 22-59	24.32 ± 16.63 / 25-59	24.96 ± 17.43 / 24-59	0.800

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** T Testi

Ekstranodal Yayılım varlığına göre hasta grupları arasında yalnızca BMI değişkeninde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

Ekstranodal Yayılım olmayan olan grubun BMI değerleri Ekstranodal Yayılım olan gruba göre anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 26: Hasta Grubu ve Pat. N Evresine Göre KiKare Analizleri n (%)

	KT almadı			KT aldı			Toplam		
	Metastaz olmayan	Metastaz olan	p	Metastaz olmayan	Metastaz olan	p	Metastaz olmayan	Metastaz olan	p
Taraf									
Sağ	20 (55.6)	16 (44.4)	0.334	5 (35.7)	9 (64.3)	0.544	25 (50)	25 (50)	0.366
Sol	24 (63.2)	14 (36.8)		8 (40)	12 (60)		32 (55.2)	26 (44.8)	
Klinik N									
Yok	40 (65.6)	21 (34.4)	0.023*	9 (37.5)	15 (62.5)	0.594	49 (57.6)	36 (42.4)	0.043*
Var	4 (30.8)	9 (69.2)		4 (40)	6 (60)		8 (34.8)	15 (65.2)	
Multifokalite									
Yok	30 (60)	20 (40)	0.544	9 (39.1)	14 (60.9)	0.591	39 (53.4)	34 (46.6)	0.504
Var	14 (58.3)	10 (41.7)		4 (36.4)	7 (63.6)		18 (51.4)	17 (48.6)	
Eşlik eden DCIS									
Yok	29 (58)	21 (42)	0.456	12 (46.2)	14 (53.8)	0.094	41 (53.9)	35 (46.1)	0.434
Var	15 (62.5)	9 (37.5)		1 (12.5)	7 (87.5)		16 (50)	16 (50)	
PET									
Tutulum yok	9 (69.2)	4 (30.8)	0.320	1 (16.7)	5 (83.3)	0.237	10 (52.6)	9 (47.4)	0.593
Tutulum var	35 (57.4)	26 (42.6)		12 (42.9)	16 (57.1)		47 (52.8)	42 (47.2)	
PET AKSİLLA									
Tutulum yok	36 (67.9)	17 (32.1)	0.019*	3 (50)	3 (50)	0.416	39 (66.1)	20 (33.9)	0.002*
Tutulum var	8 (38.1)	13 (61.9)		10 (35.7)	18 (64.3)		18 (36.7)	31 (63.3)	
MR									
4	15 (65.2)	8 (34.8)	0.127	5 (35.7)	9 (64.3)	0.456	20 (54.1)	17 (45.9)	0.230
5	12 (44.4)	15 (55.6)		8 (44.4)	10 (55.6)		20 (44.4)	25 (55.6)	
6	17 (70.8)	7 (29.2)		0 (0)	2 (100)		17 (65.4)	9 (34.6)	
US									
3	3 (50)	3 (50)	0.617	1 (50)	1 (50)	0.366	4 (50)	4 (50)	0.113
4	23 (60.5)	15 (39.5)		4 (36.4)	7 (63.6)		27 (55.1)	22 (44.9)	
5	18 (62.1)	11 (37.9)		8 (47.1)	9 (52.9)		26 (56.5)	20 (43.5)	
6	0 (0)	1 (100)		0 (0)	4 (100)		0 (0)	5 (100)	

Nekroz									
Yok	38 (61.3)	24 (38.7)	0.338	12 (38.7)	19 (61.3)	0.678	50 (53.8)	43 (46.2)	0.407
Var	6 (50)	6 (50)		1 (33.3)	2 (66.7)		7 (46.7)	8 (53.3)	
Mikrokalsifikasyon									
Yok	19 (57.6)	14 (42.4)	0.476	5 (35.7)	9 (64.3)	0.544	24 (51.1)	23 (48.9)	0.453
Var	25 (61)	16 (39)		8 (40)	12 (60)		33 (54.1)	28 (45.9)	
LVI									
Yok	31 (83.8)	6 (16.2)	0.000*	5 (35.7)	9 (64.3)	0.544	36 (70.6)	15 (29.4)	0.000*
Var	13 (35.1)	24 (64.9)		8 (40)	12 (60)		21 (36.8)	36 (63.2)	
Dermal LVI									
Yok	39 (58.2)	28 (41.8)	0.401	11 (35.5)	20 (64.5)	0.322	50 (51)	48 (49)	0.210
Var	5 (71.4)	2 (28.6)		2 (66.7)	1 (33.3)		7 (70)	3 (30)	
PNI									
Yok	29 (65.9)	15 (34.1)	0.130	10 (43.5)	13 (56.5)	0.301	39 (58.2)	28 (41.8)	0.106
Var	15 (50)	15 (50)		3 (27.3)	8 (72.7)		18 (43.9)	23 (56.1)	
HER-2									
Negatif	40 (90.9)	27 (90)	0.599	11 (84.6)	19 (90.5)	0.498	51 (89.5)	46 (90.2)	0.579
Pozitif	4 (9.1)	3 (10)		2 (15.4)	2 (9.5)		6 (10.5)	5 (9.8)	

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** Pearson Chi-Square, Others Fisher's Exact Test

Pat. N evresi ile değişkenler arası ilişki için Ki Kare analizi uygulanmıştır. Buna göre KT alan hastalarda Pat. N evresi ile değişkenler arası ilişki tespit edilemezken ($p>0.05$), KT almayan ve toplam kitlede Pat. N evresi ile yalnızca Klinik N, PET AKSİLLA ve LVI değişkenleri arasındaki ilişki anlamlı tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Klinik N, PET AKSİLLA ve LVI varlığında metastaz oranı yükselmektedir.

Tablo 27: Ekstranodal Yayılıma Göre KiKare Analizleri n (%)

	KT almadı			KT aldı			Toplam		
	Yok	Var	p	Yok	Var	p	Yok	Var	p
Taraf									
Sağ	32 (88.9)	4 (11.1)	0.403	6 (42.9)	8 (57.1)	0.364	38 (76)	12 (24)	0.501
Sol	32 (84.2)	6 (15.8)		11 (55)	9 (45)		43 (74.1)	15 (25.9)	
Klinik N									
Yok	54 (88.5)	7 (11.5)	0.241	12 (50)	12 (50)	0.646	66 (77.6)	19 (22.4)	0.170
Var	10 (76.9)	3 (23.1)		5 (50)	5 (50)		15 (65.2)	8 (34.8)	
Multifokalite									
Yok	44 (88)	6 (12)	0.414	12 (52.2)	11 (47.8)	0.500	56 (76.7)	17 (23.3)	0.357
Var	20 (83.3)	4 (16.7)		5 (45.5)	6 (54.5)		25 (71.4)	10 (28.6)	
Eşlik eden DCIS									
Yok	42 (84)	8 (16)	0.304	15 (57.7)	11 (42.3)	0.112	57 (75)	19 (25)	0.602
Var	22 (91.7)	2 (8.3)		2 (25)	6 (75)		24 (75)	8 (25)	
PET									
Tutulum yok	12 (92.3)	1 (7.7)	0.439	3 (50)	3 (50)	0.672	15 (78.9)	4 (21.1)	0.455
Tutulum var	52 (85.2)	9 (14.8)		14 (50)	14 (50)		66 (74.2)	23 (25.8)	
PET AKSİLLA									
Tutulum yok	49 (92.5)	4 (7.5)	0.026*	4 (66.7)	2 (33.3)	0.328	53 (89.8)	6 (10.2)	0.000*
Tutulum var	15 (71.4)	6 (28.6)		13 (46.4)	15 (53.6)		28 (57.1)	21 (42.9)	
MR									
4	22 (95.7)	1 (4.3)	0.180	8 (57.1)	6 (42.9)	0.776	30 (81.1)	7 (18.9)	0.096
5	21 (77.8)	6 (22.2)		8 (44.4)	10 (55.6)		29 (64.4)	16 (35.6)	
6	21 (87.5)	3 (12.5)		1 (50)	1 (50)		22 (84.6)	4 (15.4)	
US									
3	5 (83.3)	1 (16.7)	0.839	1 (50)	1 (50)	0.181	6 (75)	2 (25)	0.016*
4	34 (89.5)	4 (10.5)		7 (63.6)	4 (36.4)		41 (83.7)	8 (16.3)	
5	24 (82.8)	5 (17.2)		9 (52.9)	8 (47.1)		33 (71.7)	13 (28.3)	
6	1 (100)	0 (00)		0 (0)	4 (100)		1 (20)	4 (80)	

Nekroz									
Yok	54 (87.1)	8 (12.9)	0.511	15 (48.4)	16 (51.6)	0.500	69 (74.2)	24 (25.8)	0.452
Var	10 (83.3)	2 (16.7)		2 (66.7)	1 (33.3)		12 (80)	3 (20)	
Mikrokalsifikasyon									
Yok	29 (87.9)	4 (12.1)	0.515	6 (42.9)	8 (57.1)	0.364	35 (74.5)	12 (25.5)	0.543
Var	35 (85.4)	6 (14.6)		11 (55)	9 (45)		46 (75.4)	15 (24.6)	
LVI									
Yok	36 (97.3)	1 (2.7)	0.007*	5 (35.7)	9 (64.3)	0.148	41 (80.4)	10 (19.6)	0.158
Var	28 (75.7)	9 (24.3)		12 (60)	8 (40)		40 (70.2)	17 (29.8)	
Dermal LVI									
Yok	57 (85.1)	10 (14.9)	0.345	15 (48.4)	16 (51.6)	0.500	72 (73.5)	26 (26.5)	0.230
Var	7 (100)	0 (0)		2 (66.7)	1 (33.3)		9 (90)	1 (10)	
PNI									
Yok	40 (90.9)	4 (9.1)	0.158	12 (52.2)	11 (47.8)	0.500	52 (77.6)	15 (22.4)	0.282
Var	24 (80)	6 (20)		5 (45.5)	6 (54.5)		29 (70.7)	12 (29.3)	
HER-2									
Negatif	57 (89.1)	10 (100)	0.345	14 (82.4)	16 (94.1)	0.301	71 (87.7)	26 (96.3)	0.182
Pozitif	7 (10.9)	0 (0)		3 (17.6)	1 (5.9)		10 (12.3)	1 (3.7)	

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ** Pearson Chi-Square, Others Fisher's Exact Test

Ekstranodal Yayılıma ile değişkenler arası ilişki için Ki Kare analizi uygulanmıştır.

Buna göre KT alan hastalarda Ekstranodal Yayılıma ile değişkenler arası ilişki tespit edilememiştir ($p>0.05$).

KT almayanlarda Ekstranodal Yayılıma ile yalnızca PET AKSİLLA ve LVI değişkenleri arasındaki ilişki anlamlı tespit edilmiştir ($p<0.05$). KT almayanlarda PET AKSİLLA tutulumu ve LVI varlığı arttıkça Ekstranodal Yayılıma oranı da yükselmektedir. Toplam kitlede Ekstranodal Yayılıma ile yalnızca PET AKSİLLA ve US değişkenleri arasındaki ilişki anlamlı tespit edilmiştir ($p<0.05$). PET AKSİLLA tutulumu ve US derecesi arttıkça Ekstranodal Yayılıma oranı da yükselmektedir.

Tablo 28: Hasta Grubu ve Pat. N Evresine Göre Mann-Whitney U ve T Testi Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	KT almadı			KT aldı			Toplam		
	Metastaz olmayan	Metastaz olan	p	Metastaz olmayan	Metastaz olan	p	Metastaz olmayan	Metastaz olan	p
Hasta Yaşı	56.32 ± 10.8 / 54.5-47	60.03 ± 13.84 / 5752	0.298	56 ± 13.03 / 53-44	57.52 ± 14.04 / 5757	0.754	56.25 ± 11.23 / 5455	59 ± 13.84 / 57-57	0.340
BMI	26.32 ± 3.18 / 2616	28.87 ± 4.92 / 2724	0.027*	29 ± 2.71 / 29-8	26.9 ± 3.92 / 27-18	0.101	26.93 ± 3.26 / 2716	28.06 ± 4.6 / 27-25	0.347
Klinik T	2.57 ± 1.53 / 2-7.8	2.82 ± 1.51 / 2.3-5.3	0.391	3.63 ± 1.24 / 3.3-3.3	3.63 ± 1.61 / 3.2-5.8	0.749	2.81 ± 1.53 / 2.5-7.8	3.15 ± 1.59 / 2.9-6.4	0.272
Patolojik Tümör boyutu	3.22 ± 2.07 / 3-11.2	3.57 ± 1.87 / 3-7.3	0.374	2.5 ± 1.73 / 2.3-6.2	3.18 ± 1.44 / 3-6.6	0.225	3.05 ± 2.01 / 2.9-11.2	3.41 ± 1.7 / 3-7.6	0.162
ER	91.02 ± 15.83 / 9595	88.33 ± 21.02 / 9590	0.732	85.77 ± 16.81 / 9060	88.42 ± 22.55 / 95100	0.316	89.82 ± 16.06 / 9595	88.37 ± 21.39 / 95100	0.909
ER LN	75 ± 30.41 / 90-55	83.74 ± 26.14 / 9099	0.455		86.67 ± 23.04 / 95100		75 ± 30.41 / 90-55	85.02 ± 24.62 / 92.5-100	0.351
PR	66.14 ± 38.24 / 85100	68.67 ± 38.44 / 90100	0.631	45.77 ± 37.63 / 50100	49.05 ± 37.2 / 50100	0.722	61.49 ± 38.74 / 75100	60.59 ± 38.8 / 80100	0.933
PR LN	24.67 ± 39.27 / 369	62.63 ± 34.39 / 70100	0.084		36.29 ± 38.18 / 20100		24.67 ± 39.27 / 369	51.1 ± 38.06 / 55100	0.398
Ki67 %	19.43 ± 17 / 13.5-76	19.87 ± 13.04 / 2055	0.314	21.62 ± 16.23 / 1548	15.57 ± 14.49 / 1058	0.300	19.93 ± 16.71 / 1578	18.1 ± 13.68 / 1358	0.919
Ki67 LN	29.33 ± 26.86 / 1850	25.11 ± 16.45 / 2459	0.693		24.14 ± 18.22 / 3059		29.33 ± 26.86 / 1850	24.69 ± 17.07 / 24.5-59	0.659

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

KT alan ve almayan hasta grupları ayrımında Patolojik N evresine göre hasta grupları arasında yalnızca KT almayan grupta BMI değişkeninde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05).

KT almayan grupta metastaz olmayanların vücut kitle indeksi metastaz olanlara göre anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 29: Hasta Grubu ve Ekstranodal Yayılıma Göre Mann-Whitney U ve T Testi Analizleri

(Mean±SD/Median-Range)

	KT almadı			KT aldı			Toplam		
	Yok	Var	p	Yok	Var	p	Yok	Var	p
Hasta Yaşı	56.89 ±11.36 / 5552	63.8 ±15.93 /62.5-45	0.203	56.94 ± 13.03 / 56-44	56.94 ± 14.32 / 56-57	1.000	56.9 ± 11.64 / 55-60	59.48 ± 15.01 / 57-57	0.491
BMI	26.83 ± 3.87 / 2625	30.7 ± 4.45 / 30.5-14	0.004*	27.35 ± 3.12 / 2712	28.06 ± 4.12 / 2818	0.577	26.94 ± 3.72 / 2625	29.04 ± 4.35 / 2818	0.009*
Klinik T	2.72 ± 1.54 / 2.25-7.8	2.34 ± 1.42 / 2-4.3	0.436	3.41 ± 1.27 / 3-3.8	3.86 ± 1.63 / 4-5.8	0.469	2.87 ± 1.5 / 2.5-7.8	3.3 ± 1.7 / 3-6.4	0.284
Patolojik Tümör boyutu	3.34 ± 1.98 / 3-11.2	3.5 ± 2.12 / 2.9-7.2	0.918	2.52 ± 1.64 / 2.3-6.2	3.32 ± 1.44 / 3-5.9	0.137	3.17 ± 1.93 / 3-11.2	3.39 ± 1.68 / 3-7.2	0.437
ER	89.3 ± 19.19 / 9595	94 ± 6.15 / 95-20	0.780	82.65 ± 25.69 / 90-100	92.67 ± 9.42 / 9530	0.158	87.9 ± 20.72 / 95-100	93.2 ± 8.15 / 9530	0.397
ER LN	82.43 ± 26.43 / 9099	83.89 ± 27.02 / 9585	0.834	66 ± 39.12 / 70-100	93.13 ± 10.63 / 97.5-40	0.057	79.27 ± 29.1 / 90100	89.8 ± 18.28 / 95-85	0.119
PR	67.5 ± 37.75 / 90100	65 ± 42.16 / 92.5-100	0.898	37.35 ± 39.34 / 10-100	58.24 ± 31.91 / 60-95	0.087	61.17 ± 39.81 / 80-100	60.74 ± 35.4 / 70100	0.949
PR LN**	52.38 ± 36.48 / 60100	73.89 ± 31.99 / 80100	0.137	16.2 ± 22.85 / 150	42.56 ± 40.35 / 35-100	0.225	45.42 ± 36.87 / 50-100	53.84 ± 39.93 / 70-100	0.437
ki67 %	19.08 ± 15.38 / 1576	23 ± 16.05 / 25-55	0.309	22.12 ± 18.45 / 15-58	13.65 ± 10.01 / 10-28	0.252	19.72 ± 16 / 15-78	17.11 ± 13.11 / 12-58	0.571
Ki67 LN**	25.9 ± 19.36 / 2059	24.67 ± 11.28 / 2532	0.860	24.2 ± 15.99 / 30-39	24.13 ± 19.36 / 20-59	0.967	25.58 ± 18.48 / 22-59	24.32 ± 16.63 / 25-59	0.800

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

KT alan ve almayan hasta grupları ayrımında Ekstranodal Yayılıma göre hasta grupları arasında yalnızca Toplam ve KT almayan grupta BMI değişkeninde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05).

Ekstranodal Yayılım olmayanların vücut kitle indeksi yayılım olanlara göre anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 30: Metastazlı Hastalarda Neoadjuvan Alma Durumuna Göre Mann-Whitney U ve T Testi

Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	KT almadı	KT aldı	Total	p
ER	88.33 ± 21.02 / 95-90	88.42 ± 22.55 / 95-100	88.37 ± 21.39 / 95-100	0.966
ER LN	83.74 ± 26.14 / 90-99	86.67 ± 23.04 / 95-100	85.02 ± 24.62 / 92.5-100	0.697
PR	68.67 ± 38.44 / 90-100	49.05 ± 37.2 / 50-100	60.59 ± 38.8 / 80-100	0.062
PR LN	62.63 ± 34.39 / 70-100	36.29 ± 38.18 / 20-100	51.1 ± 38.06 / 55-100	0.026*
HER-2	0.10 ± 0.31 / 0-1	0.10 ± 0.3 / 0-1	0.10 ± 0.30 / 0-1	0.956
HER-2 LN	0.22 ± 0.42 / 0-1	0.19 ± 0.4 / 0-1	0.21 ± 0.41 / 0-1	0.790
ki67 %	19.87 ± 13.04 / 20-55	15.57 ± 14.49 / 10-58	18.1 ± 13.68 / 13-58	0.088
Ki67 LN	25.11 ± 16.45 / 24-59	24.14 ± 18.22 / 30-59	24.69 ± 17.07 / 24.5-59	0.848

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

KT alan ve almayan metastazlı hasta grupları arasında yalnızca PR LN değişkeninde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05).

KT alan metastazlı hastaların PR LN değerleri KT almayan hastalara göre anlamlı derecede daha düşüktür.

Tablo 31: Metastazlı Hastalarda Ekstrakapsüler İnvazyon Durumuna Göre Mann-Whitney U ve T Testi

Analizleri (Mean±SD/Median-Range)

	Yok	Var	Total	p
ER	82.8 ± 28.4 / 95-100	94.17 ± 6.7 / 95-20	88.37 ± 21.39 / 95-100	0.162
ER LN	79.83 ± 29.59 / 90-100	89.8 ± 18.28 / 95-85	85.02 ± 24.62 / 92.5-100	0.176
PR	60.8 ± 42.22 / 85-100	60.38 ± 36.05 / 65-100	60.59 ± 38.8 / 80-100	0.985
PR LN	48.13 ± 36.59 / 50-100	53.84 ± 39.93 / 70-100	51.1 ± 38.06 / 55-100	0.561
HER-2	0.16 ± 0.37 / 0-1	0.04 ± 0.20 / 0-1	0.10 ± 0.30 / 0-1	0.149
HER-2 LN	0.26 ± 0.45 / 0-1	0.16 ± 0.37 / 0-1	0.21 ± 0.41 / 0-1	0.395
ki67 %	19.64 ± 14.36 / 15-55	16.62 ± 13.11 / 11-58	18.1 ± 13.68 / 13-58	0.368
Ki67 LN	25.09 ± 17.89 / 24-59	24.32 ± 16.63 / 25-59	24.69 ± 17.07 / 24.5-59	0.878

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

KT alan ve almayan metastazlı hasta grupları arasında hiçbir değişkende anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 32: Memedeki Sayısal Değer Artışı ile Koltuk Altı İlişkisi (Spearman Korelasyon Testi)

Değişken	r / p
ER-ER LN	r=0.48 / p=0.000*
PR-PR LN	r=0.57 / p=0.000*
HER-2-HER-2 LN	r=0.34 / p=0.016*
Ki67-Ki67 LN	r=0.32 / p=0.022*

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Memedeki sayısal değer artışıyla koltuk altındaki değerler arasındaki ilişki pozitif yönlü ve anlamlıdır ($p<0.05$). Değerler artarken koltuk altı değerleri de artmaktadır. ER ve PR değişkenlerinin koltuk altı ile ilişkisi HER-2 ve Ki67 değişkenlerine göre daha güçlüdür.

Tablo 33: Metastazlı Hastalarda Meme ve Lenf Nodu Wilcoxon Testi Analizleri

(Mean±SD/MedianRange)

	Total	p
ER	88.37 ± 21.39 / 95.0-100	0.135
ER LN	85.02 ± 24.62 / 92.5-100	
PR	60.59 ± 38.8 / 80.0-100	0.072
PR LN	51.1 ± 38.06 / 55.0-100	
HER-2	0.10 ± 0.30 / 0-1	0.096
HER-2 LN	0.21 ± 0.41 / 0-1	
ki67 %	18.10 ± 13.68 / 13.0-58.0	0.005*
Ki67 LN	24.69 ± 17.07 / 24.5-59.0	

*0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Metastazlı hastalarda meme ve LN karşılaştırmalarında yalnızca meme ve LN' ndaki Ki67 değişkenleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). LN' ndaki Ki67 değerleri memedeki değerlere göre anlamlı derecede daha yüksektir.

5 TARTIŞMA

ILC ilk olarak 1941'de Foot ve Stewart tarafından tanımlandı ve ardından 1970-1980 yılları arasında alveolar, solid, pleomorfik, taşlı yüzük, histiyositoid ve apokrin alt tipler dahil olmak üzere birkaç farklı ILC varyantı tespit edildi [149-150]. Genel olarak ILC ve varyantları tüm invazif meme kanserlerinin %5 ile %15' ini temsil eder ve kendine özgü klinikopatolojik özellikler gösterir. Mamografi ve ultrasonografide tanımlanması zor olabilen ve genellikle multisentrisite gösteren, her iki memeyi tutabilen, radyolojik görünümünden çok daha büyük çaplara ulaşabilen, küçük tümör hücreleri adacıkları şeklinde meme içinde belirsiz bir dağılım gösterebilen yapıları nedeniyle teşhis ve tedavi aşamalarında güçlükler yaratabilir. Genellikle ER ve PR farklı yüzdelerde dahi olsa pozitif olup, HER-2/net geninin aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu yoktur[151]. ILC' nin prognozu halen tartışmalıdır, çoğu çalışma evre ve derece eşleştirmeli invaziv duktal karsinomlarla benzer prognoza sahip olduklarını öne sürerken[151-154], IDC' ye oranla daha iyi [155-156] ya da daha kötü [157-158] prognoz bildiren vaka serileri de literatürde yer bulmuştur.

Aksiller LN' larının metastaz açısından preoperatif değerlendirilmesi, hastanın prognozunu tahmin etmek, aksillanın cerrahi yönetimini ve memedeki rekonstrüksiyon seçeneklerini planlamak ve kemoterapi ve/veya radyoterapi ihtiyacını değerlendirmek bakımlarından oldukça önemlidir. Amerikan College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 çalışması sonuçlarına göre, alt tipi ne olursa olsun, seçilmiş erken evre MK hastalarında sentinel lenf bezi biyopsisi sırasında 1 ya da 2 LN pozitifliği saptanan hastalarda aksiller diseksiyondan kaçınılması ne lokal hastalık kontrolünü ne de genel sağkalımı etkilememektedir [159-160]. Ancak metastatik LN sayısı 3 veya daha fazla olan hastalarda lokorejyonel nüks insidansı yükselmekte ve bu hasta gruplarında cerrahi öncesi sistemik neoadjuvan tedavi ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle aksiller tümör yükünün belirlenmesi meme kanserlerinde teşhis aşamasında en temel ihtiyaçlardan biri haline gelmiştir. Literatürde tanımlanan görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, mammografi, MRI ve PET-CT farklı çalışmalarda, farklı tümör alt grupları için prediktif özellikleri bakımlarından incelenmiş, ILC tüm altgruplar içerisinde, LN içindeki infiltratif tarzda tümör yayılma pateni nedeniyle aksiller tümör yükünün

saptanmasının en zorlu olduğu histolojik alt tip olarak tanımlanmıştır [161-163]. Farklı çalışmalarda görüntüleme yöntemlerinin birbirine üstünlüğü sorgulanmış, ancak aksiller metastazı ön görmede en etkin yöntem olarak nitelendirilebilecek bir görüntüleme aracı üzerinde bir konsensusa varılamamıştır [161-164]. Bu nedenle bu görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra, hastalığa ait klinikopatolojik özelliklerin lokorejyonel metastaz üzerindeki prediktif değeri büyük önem kazanmaktadır. Yüksek riskli hasta gruplarının belirlenerek, bu grup hastalarda ayrıntılı inceleme yapılması, hatta aksiller biyopsilerin seçilmiş hasta grupları için teşhis rutinine girmesi söz konusu olabilir.

Çalışmanın bir sonraki bacağı ise ILC tanısı almış hastalarda bu denli güç tanı alan ve olağandışı bir yayılım paterni gösteren LN metastazlarında IHC incelemelerin meme biyopsilerinden farklılık gösterebileceği ve tedavi planlamasında değişikliğe yönlendirebileceği hipotezi üzerine kurulmuştu, bu nedenle tüm metastatik LN' larına yeniden ER, PR, HER-2 ve Ki67 % değerlerini içeren IHC boyamalar yapıldı.

Çalışmamızda hastalar, NAKT alan ve almayanlar ve tüm hasta gruplarında ortak olmak üzere kategorik ve non-kategorik klinikopatolojik değişkenler açısından LN metastazını öngörme amaçlı değerlendirilmiştir. NAKT alan grupta tüm şüpheli bulunan LN' larına KT öncesi tru-cut biyopsi uygulanmıştır. İki grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında NAKT alan gruptaki hastaların klinik tümör çapının daha yüksek olduğu, hem meme hem de LN PR değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuç tümör çapının tedavi planlamasındaki önemine değinen benzer literatür verileri ile uyumludur. Her ne kadar ILC, IDC ile karşılaştırıldığında NAKT' ye yanıt oranları daha düşük olarak bildirilse de özellikle onkoplastik meme cerrahisinin yükselişte olduğu tümör çapı büyük seçilmiş vakalarda MKC oranlarını yükselttiği gerçeği de göz ardı edilemez [165-166]. Wu ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımladıkları çalışmalarına paralel olarak PR düşüklüğünün hem IDC hem de ILC için bir kötü prognoz göstergesi olduğu da göz önünde tutularak, bizim sonuçlarımızda saptanan düşük meme ve LN PR yüzdelerinin cerrahi öncesi sistemik tedavi ile başlayan grupta anlamlı yüksek bulunması literatürle uyumludur [167].

Klinik olarak LN varlığının saptanabildiği hasta grubunda hastaların meme ve aksiller LN biyopsilerindeki Ki67 yüzdeleri belirgin oranda yüksek bulunmuştur.

Yine literatür ışığında Narbe ve ark.nin 2014 yılında, Shokouh ve ark.nin ise 2015 yılında yayımladıkları veri analiz sonuçlarına göre yüksek Ki67% seviyeleri aksiller tümör yükünde ve lokorejyonel nüks riskinde artma ile sonuçlanmaktadır [168-169]. Bu durum hem meme hem de varsa tutulu aksiller LN 'larındaki Ki67 seviyelerindeki yükselmenin, neoadjuvan tedaviye karar verme aşamasında belirgin yardımcı bir faktör olduğunu gözler önüne sermektedir. Tümörün saldırganlık derecesi, aksiller tutulumu öngörmede etkin rol oynamakta, ILC gibi aksiller tutulum konusunda belirsizliğin hakim olduğu bir tümör subgrubunda tüm parametreler içinde ön sırada yerini almaktadır. Olaya ters bir bakış açısıyla bakıldığında ise, Ki67 seviyelerindeki düşüklük, tümörün lokal yaygınlığının tanınmasında olumsuz bir parametre olarak görünmekte, düşük Ki67 düzeyleri tanı anında klinik N varlığını saptamayı güçleştirmektedir.

Çalışmanın bir diğer değişkeni olan multifokalite varlığı ise yine yalnızca PR değerleri ile ilişki içinde saptanmıştır. Wu ve ark.larının çalışmalarına benzer şekilde kötü prognoz göstergesi olan PR düşüklüğü, ILC' de multifokalite için de belirgin bir risk faktörü oluşturmakta, lokal agresif bir yayılımın belirteci olarak cerrahi tedavi metodunun belirlenmesinde de rol oynamaktadır [167]. Multifokalite varlığında, MKC oranları multisentrisitedeki kadar belirgin olmasa da bir miktar düşüş yaşamaktadır; çalışmamızda da multifokalite saptanan hastaların %27,9' u MKC' ye uygun bulunmamıştır. Bu veriden de yola çıkarak PR düşüklüğü ile seyreden ILC vakalarında lokal yayılımın daha hızlı ve yüksek oranda gerçekleştiği ve tedavi amaçlı uygulanan total mastektomilerin oranlarının yükseldiği söylenebilir.

Yürüttüğümüz çalışmanın bir diğer dikkat çekici sonucu ise, PET-CT' nin ILC' de meme tutulumunun klinikle korelasyonunda etkin hiçbir faktör saptanmazken BMI' i yüksek hasta gruplarında PET-CT ile aksiller tutulum arasında saptanan pozitif yönlü ilişkidir. Bu minvalde, BMI' i yüksek hasta gruplarında PET-CT' de aksiller tutulumun daha yüksek oranlarda saptanabildiğini söylemek mümkündür. Bu sonucu değerlendirirken. BMI' i yüksek hastalarda aksilla tutulumunun daha yüksek olduğu sonucuna varılmamalıdır, aksine BMI' nin aksiller tutulum üzerinde belirleyici bir rolü saptanmamıştır; saptanan ise aksiller tutulum varlığında BMI' i yüksek grubun PET-CT ile daha yüksek doğruluk oranlarına ulaşılma halidir. Bu durum, aksiller yağ dokusunun fazla olduğu hasta gruplarında,

LN metastazının neden olduğu yağlı doku infiltrasyonunun daha kolay saptanabileceği öngörüsü ile açıklanabilir. Çalışmamızın bir diğer araştırma konusu olan parametresi de ektranodal yayılım varlığıdır, ektranodal yayılım yine BMI' i yüksek olan hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu da öngörümüzü doğrular nitelikte bir çıkarım olup, ektranodal yağlı doku infiltrasyonunun, PET-CT' nin ILC' deki aksiller tutulumu öngörme oranlarını yükselttiğini ifade etmektedir. Literatürde PET-CT' nin MK evrelemesi ve tedavi planlamasındaki yerini tanımlamayı amaçlayan ve diğer görüntüleme yöntemleri ile kıyaslayan pek çok çalışma mevcuttur [63,163-164]. Bunların içinde, yağlı doku infiltrasyonu varlığında PET-CT tanı etkinliğinin arttığına dair bazı veriler de yer almaktadır. Tüm bu elde edilmiş sonuçlar ışığında aksiller yağ dokusunun fazla olduğu hasta gruplarında PET-CT' nin mevcut olan aksiller metastazı ön görmede etkin bir görüntüleme yöntemi olduğudur.

Çalışma evrenimizin IHC' sal çalışmalar sonucu elde edilen verileri kıyaslandığında elde edilen bir çarpıcı sonuçta, HER-2 yolağı üzerinden saptanan hormon profil değişkenliğidir. HER-2 pozitivitesi ILC' de diğer subgruplara göre daha az rastlanan bir durumdur, öte yandan hormon reseptör pozitifliği ise neredeyse vakaların tamamına yakınında görülmektedir [150-158]. Burada önemli olan bir nokta ise, hormon reseptörü pozitif dahi olsa yüzdelerin HER-2 ile orantısıdır. Çalışma verilerimiz değerlendirildiğinde görülmektedir ki, HER-2 negatif olan grubun ER, ER LN, PR ve PR LN değerleri HER-2 pozitif olan gruba göre daha yüksektir. Yüksek hormon reseptör yüzdelerinin iyi prognozla yakın olarak ilişkilendirildiğini göz önünde tuttuğumuzda, aslında diğer bir kötü prognoz göstergesi olan HER-2 pozitifliğinde saptanan bu düşük yüzdeli hormon profili tez okuyucuları için hiç de şaşırtıcı olmayacaktır. Burada esas dikkate değer nokta aksilla pozitifliği olan hastalarda da hormon reseptörlerinin HER-2 pozitif grupta benzer şekilde, hatta daha yüksek bir istatistiki oranla düşük saptanmış olmasıdır. Aksiller HR incelemelerinde HER-2 pozitif grupta, neredeyse HR negatif kabul edilen %5'lik yüzdelerine yakın değerler saptanmış olsa da, hasta sayısının azlığı nedeniyle bu durum istatistiki olarak anlamlandırılmamıştır. Daha fazla hasta sayısına ulaşılan serilerde, HER-2 pozitif grupta HR negatifliğinin de anlamlı ölçülere ulaşabileceği kanaatindeyiz.

Tüm Meme kanserlerinde olduğu gibi ILC' de, tümörün LVI göstermesi, bir kötü prognoz belirteçidir [16,22,29]. Çalışmamızda LVI 'un ilişki içinde bulunduğu tek faktör ER olarak saptanmıştır. Düşük ER profili ile seyreden hasta grubunda LVI 'un daha sık görülmesi tesadüfi değildir. HR yolaklarının prognozun önemli bir belirteci olduğu gerçeği göz önüne alındığında hem meme hem de LN tümör hücrelerinde eksprese edilen ER değerlerindeki düşüklüğün LVI ile paralellik göstermesi şaşırtıcı bulunmamalıdır. Belki de esas şaşırtıcı olan, LVI 'un PR ile ilişkisinin saptanamamış oluşudur. PR düşüklüğü ve negatifliğinin aslında ER ile büyüme hormonu (GH) yolakları arasındaki hiperaktif etkileşimin bir sonucu olduğunu bildiren yayımların ışığında değerlendirildiğinde, PR değerlerinin, GH değerleri belirlenmemişken oransal olarak bir belirteç olamayabileceği de söylenebilir [138-139,170]. Elbette bu tüm parametreler için geçerli olmayacaktır, LVI gibi tümör yayılımının belirteci olan bir parametrede GH etkin rol oynarken, PR değeri GH değerleri ile bağıntılanarak incelendiğinde elde edilen sonuçlar fark yaratabilir.

Çalışılan tüm klinik ve histopatolojik parametrelerin, aksiller LN metastazı üzerindeki belirleyici etkinliğini saptamaya yönelik analizlerin sonucunda ise, ILC' de aksiller LN metastazı üzerine etkin 3 ana parametre saptanmıştır: Bunlar klinik N, PET-aksilla ve LVI varlığıdır. Kısaca klinik olarak aksiller tutulumun ön planda olduğu, PET-CT' de aksiller tutulumun istisnasız gösterilebildiği ve LVI u mevcut hasta gruplarında, aksiller LN metastazı daha sık görülmektedir. Bu durum hasta grupları teker teker ele alındığında, totalde ve NAKT almayan grupta geçerliiyken, NAKT alan grupta hiçbir alt parametre LN metastazı ile ilişkilendirilememiştir. Buradaki bias ise NAKT alan grupta aksiller LN negatif hasta sayısının çok düşük olması ve LN' nin IHC' sal çalışmalarının KT sonrası alınan örneklerde incelenmiş olması olabilir. Öte yandan ektranodal yayılım ile ilişkilendirilebilecek parametreler incelendiğinde tüm hastaları içeren analizlerde, PET-CT' nin pozitifliği saptayabildiği ve USG ile belirlenebilmiş aksiller tutulum varlığı durumlarında ektranodal yayılım da sık görülmektedir. Daha önce de üzerinde durulduğu üzere ektranodal yayılım aslında bir nevi PET-CT' nin öngörü yeteneğini arttıran bir faktör rolü oynamaktadır. NAKT almayan grupta bu değişkenlere LVI da eklenirken, neoadjuvan alan grupta yine ektranodal yayılım ile ilişkili hiçbir faktör

bulunmamıştır. Burada yine aksiller tutulumun bu grubun büyük bir yüzdesini oluşturmasına bağlı bir biasdan bahsedilecek, ayrıca örneklemin kemoterapi sonrası yapılmasının histopatolojik ve IHC' sal değerler üzerindeki etkisi de göz ardı edilmeyecektir.

Çalışmamızın ayaklarından bir diğerini ise, meme ve tümör tutulumu saptanan aksiller LN' larının IHC' sal analizlerinin tutarlılık derecesinin belirlenmesi oluşturmaktaydı. Özellikle tedaviye cerrahi ile başlanan ve kemoterapi planlaması tümörün histopatolojik özelliklerine göre değişkenlik gösteren hasta grubunda meme ve aksiller IHC' sal tutarlılık büyük önem arz etmektedir. Tümör çapı, histolojik grade ve skorun yanı sıra HR ve HER-2 durumu ile Ki67 seviyeleri tedavi planlamasında en belirleyici rolü üstlenmektedir. Bu nedenle, bu parametrelerin tümürlü dokuların tamamında paralellik göstermesi ya da varsa aradaki farklılıklara göre yeni tedavi planlamalarının göz önüne alınması hastalıksız ve genel sağ kalıma sağlayacağı katkı bakımından önemlidir. Çalışmamızda, memedeki primer tümör ile aksiller LN metastazının reseptör durumlarını ve Ki67 seviyelerini karşılaştırdığımızda her iki grupta ER, PR, HER-2 ve Ki67 seviyelerinin anlamlı derecede korele olduklarını yani aralarında pozitif yönlü güçlü bir ilişki olduğunu saptadık; ER ve PR başta olmak üzere her iki grupta da birim artışlar birbirleriyle anlamlı bir paralellik göstermekteydi. Bu durum tümörün doğasına uygun olmakla beraber, tedavi yaklaşımında bir değişikliğe yol açmamakta, literatürde etki yaratacak bir sonuca varmamaktaydı. Öte yandan, bir diğer karşılaştırmalı analizde esas tedavisel yaklaşım üzerine direkt etki gösterecek değişkenlik analizi uygulandığında, meme tümörü ve aksiller LN metastazı arasında anlamlı tek farkın Ki67seviyeleri düzeyinde kaldığı görülmüştür. Ki67 seviyeleri aksiller LN metastazında memedeki primer tümörle kıyaslandığında istatistiki olarak belirgin yüksek seyretmektedir, ki bu durum aslında tümörün gerçek proliferasyon indeksini varsa aksiller metastazın belirleyeceği hipotezini destekler niteliktedir. Her ne kadar ER ve PR yüzdeleri de metastatik LN' larında memedeki primer tümöre göre sayısal olarak düşük saptanmış ve durum yine prognostik açıdan aksiller metastazın daha kıymetli bir belirteç olduğunu varsaydırsa da istatistiki anlamlılık ifade gösterilemediğinden tartışma konusu varsayılmayacaktır. Çalışmanın en büyük hipotezlerinden biri olan meme ve aksiller HER-2 pozitivitesi değişkenliği ise

anlamlılık sınırını küçük bir farkla ıskalamakta ve istatistiki olarak anlamlılık kazanmamaktadır. Öncelikle şunu belirtmek gerekir ki, memedeki tümörün aksi yönünde HER-2 pozitivitesinin saptanması tedavi planlamasını tabanından değiştirebileceğinden, bu anlamlılık istatistiki bir ispat bulamamış olsa da aksiller LN' larında IHC' sal inceleme yapmanın önemini vurgulamaktan kaçınmamalıyız. Günümüzde büyük miktarlarda HER-2 üreten tümörlü hastalarda kullanılan bir grup hedefe yönelik ilacın kullanılmasından fayda görebilecek bir hasta popülasyonunun gözden kaçırılmaması amacıyla biz ILC' li tüm hastalarda aksiller metastaz üzerinde de IHC' sal incelemelerin yapılmasını öneriyoruz. Öte yandan şu da bir gerçek olarak kabul görmelidir ki çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları da mevcuttur. Birincisi çalışma evrenimiz kısıtlı olduğundan özellikle geniş hasta serileriyle tekrarlanacak benzer çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılabileceği bu sayede aksiller IHC uygulamalarının rutine binebileceği inancındayız. İkincil olarak hasta grubumuzun bir kolunu oluşturan neoadjuvan KT almış hastalarda aksiller IHC' sal inceleme KT sonrası uygulanmış olduğundan sonuçlar KT öncesine göre farklılık göstermiş olabilir ve bu da çalışmanın bu kolu üzerinde bias yaratmış olabilir. Her ne kadar, neoadjuvan KT alan ve almayan iki hasta grubunda benzer sonuçlar elde edilmiş olsa da, tedavi öncesi aksiller örnekleme ile daha kesin yargılara varmanın mümkün olabileceği öngörüsü taşımaktayız.

Sonuç olarak, çalışmamızın en belirleyici sonuçları, ILC' li hastalarda aksiller metastazın gerek klinik, gerek histopatolojik gerekse görüntüleme yöntemleri ile öngörülmesinin zorluğu literatürle ahenkli bir uyum göstermesidir. Klinik N pozitifliğinin, aksiller metastazın neredeyse en belirleyici faktörü olması şaşırtıcı gibi görünse de palpasyonla sert ve düzensiz saptanmış bir LN varlığının güvenilir bir parametre olduğu gerçeği yadsınamaz. Özellikle ektranodal yağlı doku infiltrasyonu gösteren tümörlerde ve bu yağlı dokunun kısmi olarak fazla olduğu BMI' si yüksek hastalarda PET-CT halen tüm görüntüleme yöntemleri arasında en güvenilir olanı olarak kabul edilebilir. Öte yandan aksiller tutulum şüphesi olan ya da primer cerrahi sırasında aksillada metastaz saptanan tüm hastalara aksilladan alınan örneklerden de IHC' sal incelemelerin yapılmasının önemini ısrarla vurgulamakta fayda görüyoruz. Memedeki tümöral doku ile kıyaslandığında tüm IHC parametreleri açısından istatistiki olarak anlamlı olmasa da farklı sonuçlar veren LN metastazlarında

saptanabilecek aykırılıkların, hem bahsi geçen hastaların tedavi programlarında farklılık yaratabileceği hem de prognoz açısından fark yaratabilecek sonuçlar ortaya koyabileceği göz ardı edilmemelidir. MK' nin tüm alt gruplarında olduğu gibi, ancak çok daha benzersiz hastalık seyriyle fark yaratan ILC' lerin multifaktöryel çıkarımlı patolojik değerlendirmelerle daha etkin tedavi edilebileceği ve bu durumun geniş hasta serileri üzerinde yapılacak aksiller metastazın biyolojisine yoğunlaşmış ayrıntılı çalışmalarla pekiştirilmesin literatürde hakettiği şekilde yer bulabileceği kanaatindeyiz.



6 KAYNAKLAR

- 1- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2893-2917.
- 2- Viale, Pamela Hallquist, The American Cancer Society's facts & figures: 2020 edition. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 2020.
- 3- Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin*, 2021. 71(3): p. 209-249.
- 4- Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retèl VP, Mook S, Glas AM, Moore DH, Linn S, van Leeuwen FE, van 't Veer LJ *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec;130(3):725-34. Epub 2011 Sep 4.
- 5- Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA *Radiology*. 1995;196(1):123.
- 6- DeVita, Vincent T., Theodore S. Lawrence, and Steven A. Rosenberg, *Cancer: principles & practice of oncology*, 2019. 11th edition.
- 7- Nadia Howlader, Sean F. Altekruze, Christopher I. Li, Vivien W. Chen, Christina A. Clarke, Lynn A. G. Ries, Kathleen A. Cronin, *US incidence of Breast cancer Subtypes Defined by Joint Hormone receptor and Her2 Status. Journal of the National Cancer Institute*, 2014.
- 8- Network, *The Cancer Genome Atlas, Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. NATURE*, 2012.
- 9- Roman Rouzier, Charles M. Perou, W. Fraser Symmans, Nuhad Ibrahim, Massimo Cristofanilli, Keith Anderson, *Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. Human Cancer Biology*, 2005.
- 10- Sabiston - *Textbook of Surgery - 20th Edition - 2016-sayfa 833*
- 11- Adrienne G. Waks, Eric P. Winer, *Breast Cancer Treatment. JAMA*, 2019.
- 12- Tufia C. Haddad, Matthew P. Goetz, *Landscape of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology*, 2015.

- 13- Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg, Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell, 2011.
- 14- Ross D Dolan, Barry JA Laird, Paul G Horgan, Donald C McMillan, The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: A systematic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2018.
- 15- Patricia Cortazar, Charles E. Geyer Jr., Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology, 2015.
- 16- Salvatore Del Prete, Michele Caraglia, Amalia Luce, Liliana Montella, Gennaro Galizia, Pasquale Sperlongano, Clinical and pathological factors predictive of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A single center experience. Oncology Letters, 2019. 18(4): p. 3873-3879.
- 17- Sabiston - Textbook of Surgery - 20th Edition - 2016- sayfa 820
- 18- TC Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. "TC Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1170 ISBN: 978-975-590-771-0."
- 19- Sheetal Parida, Dipali Sharma, Microbial Alterations and Risk Factors of Breast Cancer: Connections and Mechanistic Insights. Cells, 2020.
- 20- Cancer Statistics, 2021. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7. Epub 2021 Jan 12.
- 21- Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D, Dolan NC, Paskett ED, McTiernan A, Hubbell FA, Adams-Campbell LL, Prentice RJ Natl Cancer Inst. 2005;97(6):439.
- 22- Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality - United States, 1999-2014. Richardson LC, Henley SJ, Miller JW, Massetti G, Thomas CC MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(40):1093. Epub 2016 Oct 14.
- 23- Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC JAMA. 2006;295(21):2492.

- 24- Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. Apovian CM *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl): s176.
- 25- Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, Berrino F, Tjønneland A, Bigaard J, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Nagel G, Boeing H, Trichopoulos D, Economou G, Bellos G, Palli D, Tumino R, Panico S, Sacerdote C, Krogh V, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Ardanaz E, Amiano P, Pera G, Quirós JR, Martínez C, Tormo MJ, Wirfält E, Berglund G, Hallmans G, Key TJ, Reeves G, Bingham S, Norat T, Biessy C, Kaaks R, Riboli E *Int J Cancer*. 2004;111(5):762.
- 26- Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE *JAMA*. 2006;296(2):193.
- 27- Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KL, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A *Cancer Causes Control*. 2002;13(8):741.
- 28- Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, Li J, Ho GY, Xue X, Anderson GL, Kaplan RC, Harris TG, Howard BV, Wylie-Rosett J, Burk RD, Strickler HD *Natl Cancer Inst*. 2009;101(1):48. Epub 2008 Dec 30.
- 29- Growth patterns and the risk of breast cancer in women. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sørensen TIN *Engl J Med*. 2004;351(16):1619.
- 30- Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V, Million Women Study collaborators *Lancet Oncol*. 2011;12(8):785. Epub 2011 Jul 22.
- 31- Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ *Am J Epidemiol*. 2000;152(6):514.

- 32- Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, Fagherazzi G, Dossus L, Teucher B, Steindorf K, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Grioni S, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Buckland G, Molina-Montes E, Chirlaque MD, Ardanaz E, Amiano P, Bueno-de-Mesquita B, van Duijnhoven F, van Gils CH, Peeters PH, Wareham N, Khaw KT, Key TJ, Travis RC, Krum-Hansen S, Gram IT, Lund E, Sund M, Andersson A, Romieu I, Rinaldi S, McCormack V, Riboli E, Kaaks R *Int J Cancer*. 2013;132(11):2619. Epub 2012 Nov 14.
- 33- Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. McCormack VA, dos Santos Silva I *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159.
- 34- Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ *N Engl J Med*. 2007;356(3):227.
- 35- Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, Paterson AD *Lancet Oncol*. 2005;6(10):798.
- 36- Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. Wong CS, Lim GH, Gao F, Jakes RW, Offman J, Chia KS, Duffy SW *Br J Cancer*. 2011;104(5):871. Epub 2011 Jan 18.
- 37- Association of Breast Density With Breast Cancer Risk Among Women Aged 65 Years or Older by Age Group and Body Mass Index. Advani SM, Zhu W, Demb J, Sprague BL, Onega T, Henderson LM, Buist DSM, Zhang D, Schousboe JT, Walter LC, Kerlikowske K, Miglioretti DL, Braithwaite D, Breast Cancer Surveillance Consortium *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2122810. Epub 2021 Aug 2.
- 38- Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, Buist DS, Vacek PM, Smith-Bindman R, Yankaskas B, Carney PA, Ballard-Barbash R, National Institutes of Health Breast Cancer Surveillance Consortium *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(5):386.

- 39- Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, Giles GG, Trichler D, Chiarelli A, Yaffe MJ, Hopper JL *N Engl J Med.* 2002;347(12):886.
- 40- Physical activity, body mass index, and mammographic density in postmenopausal breast cancer survivors. Irwin ML, Aiello EJ, McTiernan A, Bernstein L, Gilliland FD, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Ballard-Barbash R *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1061. Epub 2007 Jan 29.
- 41- Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group. Boyd NF, Greenberg C, Lockwood G, Little L, Martin L, Byng J, Yaffe M, Trichler D *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(7):488.
- 42- Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski RT, Pisano ED, Wang CY, Brunner RL, Johnson KC, Manson JE, Lewis CE, Kotchen JM, Hulka BS, Women's Health Initiative Mammogram Density Study Investigators *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(18):1366.
- 43- Effect of tamoxifen on breast tissue density in premenopausal breast cancer. Slanetz PJ, Grandpre LE, Yeh ED, Kopans DB, Mendel JB *Breast J.* 2004;10(1):27.
- 44- Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(15):1178. Epub 2007 Jul 24.
- 45- Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Cupples LA, Ellison RC, Dorgan JF, Schatzkin A, Levy D, Felson DT *N Engl J Med.* 1997;336(9):611.
- 46- Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Brinton LA, Helzlsouer KJ, Dorgan JF, Gapstur SM, Gaudet MM, Kaaks R, Riboli E, Rinaldi S, Manjer J, Hallmans G, Giles GG, Le Marchand L, Kolonel LN, Henderson BE, Tworoger SS, Hankinson SE, Zeleniuch-Jacquotte A, Koenig K, Krogh V, Sieri S, Muti P, Ziegler RG, Schairer C, Fuhrman BJ, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Grant

EJ, Cologne J, Ohishi W, Hida A, Cauley JA, Fourkala EO, Menon U, Rohan TE, Strickler HD, Gunter MJ, Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group Steroids. 2015;99(Pt A):49. Epub 2014 Oct 7.

47- Dual effects of androgens on mammary gland]. Brettes JP, Mathelin C Bull Cancer. 2008;95(5):495.

48- Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, Barricarte A, Berrino F, Krogh V, Sieri S, Brinton LA, Dorgan JF, Dossus L, Dowsett M, Eliassen AH, Fortner RT, Hankinson SE, Helzlsouer KJ, Hoffman-Bolton J, Comstock GW, Kaaks R, Kahle LL, Muti P, Overvad K, Peeters PH, Riboli E, Rinaldi S, Rollison DE, Stanczyk FZ, Trichopoulos D, Tworoger SS, Vineis P Lancet Oncol. 2013;14(10):1009. Epub 2013 Jul 24.

49- Diabetes mellitus and breast cancer. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B Lancet Oncol. 2005;6(2):103.

50- Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW Lancet Oncol. 2010;11(6):530. Epub 2010 May 14.

51- Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Lancet Oncol. 2012;13(11):1141. Epub 2012 Oct 17.

52- Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, Fagherazzi G, Dossus L, Teucher B, Steindorf K, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Grioni S, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Buckland G, Molina-Montes E, Chirlaque MD, Ardanaz E, Amiano P, Bueno-de-Mesquita B, van Duijnhoven F, van Gils CH, Peeters PH, Wareham N, Khaw KT, Key TJ, Travis RC, Krum-Hansen S,

Gram IT, Lund E, Sund M, Andersson A, Romieu I, Rinaldi S, McCormack V, Riboli E, Kaaks R SO
Int J Cancer. 2013;132(11):2619. Epub 2012 Nov 14.

53- Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. Colditz GA, Rosner B Am J Epidemiol. 2000;152(10):950.

54- Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, Rosenberg PS, Anderson WF J Clin Oncol. 2011;29(12):1564. Epub 2011 Mar 14.

55- 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF, EBCTCG N Engl J Med. 2017;377(19):1836.

56- Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women: An Update From the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study.
Reiner AS, Sisti J, John EM, Lynch CF, Brooks JD, Mellemkjær L, Boice JD, Knight JA, Concannon P, Capanu M, Tischkowitz M, Robson M, Liang X, Woods M, Conti DV, Duggan D, Shore R, Stram DO, Thomas DC, Malone KE, Bernstein L, WECARE Study Collaborative Group, Bernstein JL J Clin Oncol. 2018;36(15):1513. Epub 2018 Apr 5.

57- 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Lancet. 2001;358(9291):1389.

58- Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, Tice JA, Onega T, Henderson LM, Buist DSM, Ziv E, Walter LC, Kerlikowske K, Breast Cancer Surveillance Consortium JAMA Intern Med. 2018;178(4):494.

- 59- Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, Le Marchand L Am J Epidemiol. 2015 Dec;182(11):917-25. Epub 2015 Oct 22.
- 60- Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P Breast Cancer Res Treat. 2015;154(2):213. Epub 2015 Nov 6.
- 61- Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, Diller LR, Constone LS, Smith RA, Mahoney MC, Morris EA, Montgomery LL, Landier W, Smith SM, Robison LL, Oeffinger KC Ann Intern Med. 2010;152(7):444.
- 62- Radiation and other environmental exposures and breast cancer. John EM, Kelsey JL Epidemiol Rev. 1993;15(1):157.
- 63- Sabiston - Textbook of Surgery - 20th Edition - 2016-sayfa 826
- 64- Dizon DS, Tejada-Berges T, Steinhoff MM, et al. Breast Cancer. In: Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 5th ed, RR Barakat, M Markman, ME Randall (Eds), Lippincott, Williams, & Wilkins, Baltimore 2009. p.910.
- 65- Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V Breast J. 2009 Nov;15(6):593-602. Epub 2009 Sep 17.
- 66- Sabiston - Textbook of Surgery - 20th Edition - 2016-sayfa 828
- 67- Lia Bartella, Clare S. Smith, D. David Dershaw, Laura Liberman, Imaging Breast Cancer. Radiologic Clinics of North America, 2007.
- 68- TRD Yeterlilik Kurulu, Rehber ve Standartlar Komitesi, 15.09.2021 tarihinde erişildi.Erişim adresi:<https://www.turkrad.org.tr/assets/standartlar/meme-tarama-rehberi.pdf>.
- 69- Berg, Wendie A., Rationale for a Trial of Screening Breast Ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. American Journal of Roentgenology, 2003. [SEP]

- 70- Monica Morrow, Janet Waters, Elizabeth Morris, MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *The Lancet*, 2011.
- 71-Debbie Saslow, Carla Boetes, Wylie Burke, Steven Harms, Martin O. Leach, Constance D. Lehman, American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2007.
- 72- ACR BI-RADS Atlas-Reporting System,15.09.2021 tarihinde erişildi. Erişim adresi: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>.
- 73- Kevin C. Oeffinger, Elizabeth T. H. Fontham, Ruth Etzioni, Abbe Herzig, James S. Michaelson, Ya-Chen Tina Shih, Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*, 2015.
- 74- Siu, Albert L., Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*, 2016.
- 75- Scott Klarenbach, Nicki Sims-Jones, Gabriela Lewin, Harminder Singh, Guylène Thériault, Marcello Tonelli Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40–74 years who are not at increased risk for breast cancer. *Canadian Medical Association Journal*, 2018.
- 76- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları.15.09.2021 tarihinde erişildi. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>.
- 77- Hansen NM, Ye X, Grube BJ, Giuliano AE. Manipulation of the Primary Breast Tumor and the Incidence of Sentinel Node Metastases From Invasive Breast Cancer. *Arch Surg* 2004; 139: 634-640.
- 78- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232.
- 79- Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, et al. US guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 1993; 187: 507-511.
- 80- Gazioglu E. Surgical biopsy. In: Gazioglu E, ed. *Essentials in the management of breast diseases*. Celcius Medical Publications. Bucharest,

2005; p. 51-60.

81- Esen G. Image-guided biopsy. In: Gazioglu E, ed. Essentials in the management of breast diseases. Celcius Medical Publications. Bucharest, 2005; p. 39-50.

82- Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia Histochemica Et Cytobiologica* 2009; 47 (2): 191-197.

83- Wanebo ELT, Feldman PS, Wilhelm MC, et al. Fine needle aspiration cytology in lieu of open biopsy in management of primary breast cancer. *Ann Surg* 1984; 199: 569-579.

84- Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast: a statistical review of the medical literature. *Cancer* 1992; 69: 2104-2110.

85- Wollenberg NJ, Caya JB, Clowry LF. Fine needle aspiration cytology of the breast: a review of 321 cases with statistical evaluation. *Acta Cytol* 1985; 29: 425-429.

86- Smallwood J, Herbert A, Guyer P, et al. Accuracy of aspiration cytology in the diagnosis of breast disease. *Br J Surg* 1985; 72: 841-843.

87- Hamensen C, Poulsen HS, Jensen J, et al. Diagnostic reliability of combined physical examination, mamography, and fine-needle puncture (triple test) in breast tumors. *Cancer* 1987; 60: 1866-1871.

88- Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy: a review. *Radiology* 1991; 178: 253-258.

89- Sneige N, Singletary SE. Fine-needle aspiration of the breast: diagnostic problems and approaches to surgical management. *Pathol Annu* 1994; 29: 281-301.

90- Fentiman I, Millis R, Hayward J. Value of needle biopsy in outpatient diagnosis of breast cancer. *Arch Surg* 1980; 115: 652-653.

91- Sabiston - Textbook of Surgery - 20th Edition - 2016-sayfa 827

92- Chen AM, Haffty BG, Lee CH. Local recurrence of breast cancer after breast conservation therapy in patients examined by means of stereotactic core-needle biopsy. *Radiology* 2002; 225: 707-712.

93- Dershaw DD. Equipment, technique, quality assurance and accreditation for

imaging-guided breast biopsy procedures. *Radiol Clin N Am* 2000; 38: 773-789.

94- Reynolds HE, Poon CM, Goulet RJ, Lazaridis CL. Biopsy of breast microcalcifications using an 11-gauge directional vacuum assisted device. *AJR* 1998; 171: 611-613.

95- Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core biopsy. *Radiol Clin N Am* 2000; 38: 791-807.

96- Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I, eds. Diagnostic breast imaging: mamography, sonography, magnetic resonance imaging and interventional procedures. 2nd ed. Thime. Stuttgart/New York, 2001; p.481.

97- Junkermann H, von Fournier D. Prebiopsy localization of nonpalpable breast lesions. In: Friedrich M, Sickles EA, eds. Radiological diagnosis of breast diseases. Springer. Berlin-Heidelberg, 2000; p. 283-290.

98- Luini A, Zurrída S, Paganelli G, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86(4): 522-525.

99- Armando E. Giuliano, James L. Connolly, Stephen B. Edge, Elizabeth A. Mittendorf, Hope S. Rugo, Lawrence J. Solin, Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017. [SEP]

100- Fluoroestradiol F-18 injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212155s0001bl.pdf (Accessed on May 26, 2020).

101- Burstein, Harold J., The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *The New England Journal of Medicine*, 2005.

102- Simona Maria Fragomeni, Andrew Sciallis, Jacqueline S. Jeruss, Molecular [SEP]Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics*, [SEP]2018.

103- Maggie C. U. Cheang , Stephen K. Chia , David Voduc, Dongxia Gao , Samuel Leung , Jacqueline Snider, Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2009.

- 104- Karen S Johnson, Emily F Conant, Mary Scott Soo, Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *Journal of Breast Imaging*, 2020.
- 105- Daniel F. Hayes, Claudine Isaacs, and Vered Stearns, Prognostic Factors in Breast Cancer: Current and New Predictors of Metastasis. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2001.
- 106- Mary Cianfrocca, Lori J. Goldstein, Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist*, 2004.
- 107- P Rosen , S Groshen , P E Saigo, David W. Kinne, Samuel Hellman, Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *Journal of Clinical Oncology*, 1989.
- 108- Çerçel A. Lokal ileri meme kanseri. Göksoy E, ed. Genel Cerrahi Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi Yayınları. İstanbul, 2010; s. 394-399.
- 109- Gazioglu E. Surgical management of invasive breast cancer. In: Gazioglu E, ed. Essentials in the management of breast diseases. Celcius Medical Publications. Bucharest, 2005; p. 243-264.
- 110- NIH Concensus conference. Treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391-395.
- 111- Uras C. Erken evre meme kanseri. Göksoy E, ed. Genel Cerrahi Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi Yayınları. İstanbul, 2010; s. 387-393.
- 112- Krontiras H, De Los Santos J, Bland KI. Breast conservation therapy in invasive breast cancer. In: Bland KICI, Copeland EM, eds. The breast: comprehensive management of benign and malignant disorders. Saunders. St. Louis, 2004; p. 885-898.
- 113- National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: Breast Cancer 2010. (Accessed March 27, 2012). Available from: http://www.nccn.org/professional/physician_gls/pdf/breast/pdf.
- 114- Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3657-3663.

- 115- Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 675-689.
- 116- Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg* 2001; 136: 688-692.
- 117- Schulze T, Mucke J, Markwardt J, Schlag PM, Bembenek A. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2006; 93: 109-119.
- 118- Clarke M, Collins R, Darby S, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503): 2087-2106.
- 119- Collins CD. The sentinel node in breast cancer. *Cancer Imaging* 2008; 8: 10-18.
- 120- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 927-933.
- 121- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Sur* 1992; (127): 392-399.
- 122- Jakub JW, Cox CE, Pippas AW, Gardner M, Pendas S, Reintgen DS. Controversial topics in breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004; 31: 324-332.
- 123- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7703-7720.

- 124- Yip CH, Taib NA, Tan GH, Ng KL, Yoong BK, Choo WY. Predictors of axillary lymph node metastases in breast cancer: is there a role for minimal axillary surgery? *World J Surg* 2009; 33(1): 54-57.
- 125- Kuehn T, Bembenek A, Decker T, et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103: 451-461.
- 126- Cerni G, Gregori D, Merletti F, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1245-1252.
- 127- Kocak Z, Overgaard J. Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta Oncol* 2000; 39: 389-392.
- 128- Clarke M, Collins R, Darby S, et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087–2106, 2005.
- 129- Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, et al: Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radio-therapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 24:2268– 2275, 2006.
- 130- Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al: Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97:116–126, 2005.
- 131- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 383:2127–2135, 2014.
- 132- Harold J. Burstein, Giuseppe Curigliano, Sibylle Loibl, Peter Dubsy, Michael Gnant, Philip Poortmans, Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*, 2019.

- 133- Gunter von Minckwitz, Marion Procter, Evandro de Azambuja, Dimitrios Zardavas, Mark Benyunes, Giuseppe Viale, Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2017
- 134- Heikki Joensuu, Judith Fraser, Hans Wildiers, Riikka Huovinen, Päivi Auvinen, Meri Utriainen, Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer The SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 2018.
- 135- Heikki Joensuu, Judith Fraser, Hans Wildiers, Riikka Huovinen, Päivi Auvinen, Meri Utriainen, Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer The SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 2018.
- 136- Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Anthracyclines and early breast cancer: the end of an era? *Journal of Clinical Oncology*, 2009.
- 137- Luca Gianni, Wolfgang Eiermann, Vladimir Semiglazov, Alexey Manikhas, Ana Lluch, Sergey Tjulandin, Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet*, 2010.
- 138- Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J, LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women (Review). *The Cochrane Collaboration*, 2009.
- 139- F. Lumachi, A. Brunello, M. Maruzzo, U. Basso, S.M.M. Basso, Treatment of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Current Medicinal Chemistry*, 2013.
- 140- Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J, LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women (Review). *The Cochrane Collaboration*, 2009.
- 141- (EBCTCG), Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 2011.

- 142- Sahar M.A. Mahmoud, Emma Claire Paish, Desmond G. Powe, R. Douglas Macmillan, Matthew J. Grainge, Andrew H.S. Lee, Tumor-Infiltrating CD8 Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* Volume 29, Number 15, 2011.
- 143- Norikazu Masuda, Yasuaki Sagara, Takayuki Kinoshita, Hiroji Iwata, Seigo Nakamura, Yasuhiro Yanagita, Noadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2012.
- 144- Do-Youn Oh, Yung-Jue Bang, HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2019.
- 145- Dennis Slamon, Wolfgang Eiermann, Nicholas Robert, Tadeusz Pienkowski, Miguel Martin, Michael Press, Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2011.
- 146- Sunil Verma, David Miles, Luca Gianni, Ian E. Krop, Manfred Welslau, José Baselga, Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2012.
- 147- Fausto Petrelli, Michele Ghidini, Veronica Lonati, Gianluca Tomasello, Karen Borgonovo, Mara Ghilardi, The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *European Journal of Cancer*, 2017.
- 148- Harold J. Burstein, Yan Sun, Luc Y. Dirix, Zefei Jiang, Robert Paridaens, Antoinette R. Tan, Neratinib, an Irreversible ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced ErbB2-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010.
- 149- Foote FWjr, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ : a rare form of mammary cancer
- 150- Martinez V, Azzopardi JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants.
- 151- Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome.

- 152- Molland JG, Donnellan M, Janu NC, Carmalt HL, Kennedy CW, Gillett DJ. Infiltrating lobular carcinoma-a comparison of diagnosis, management and outcome with infiltrating duct carcinoma.
- 153- Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns.
- 154- Mersin H, Yıldırım E, Gulben K, Berberoglu U. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma?
- 155- Toikkanen S, Pylkkänen L, Joensuu H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long term survival than invasive ductal carcinoma
- 156- Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma.?
- 157- Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, Robbins GF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast
- 158- Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes
- 159- Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M (2017) 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 318:918–926. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
- 160- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 305:569–575. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.90>
- 161- Caudle AS, Kuerer HM, Le-Petross HT, Yang W, Yi M, Bedrosian I, Krishnamurthy S, Fornage BD, Hunt KK, Mittendorf EA (2014) Predicting the extent of nodal disease in early-stage breast cancer. Ann Surg Oncol 21:3440–3447
- 162- Morrow E, Lannigan A, Doughty J, Litherland J, Mansell J, Stallard S, Mallon E, Romics L (2018) Population-based study of the sensitivity of axillary ultrasound

imaging in the preoperative staging of node-positive invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 105:987–995

163- Jung NY, Kim SH, Kim SH, Seo YY, Oh JK, Choi HS, You WJ (2015) Effectiveness of breast MRI and (18)F-FDG PET/CT for the preoperative staging of invasive lobular carcinoma versus ductal carcinoma. *J Breast Cancer* 18:63–72.

164- Groheux, D., Cochet, A., Humbert, O., Alberini, J. L., Hindié, E., & Mankoff, D. (2016). 18F-FDG PET/CT for staging and restaging of breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(Supplement 1), 17S-26S.

165- Mathieu, M. C., Rouzier, R., Llombart-Cussac, A., Sideris, L., Koscielny, S., Travagli, J. P., ... & Spielmann, M. (2004). The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *European journal of cancer*, 40(3), 342-351.

166- O'Connor, D. J., Davey, M. G., Barkley, L. R., & Kerin, M. J. (2022). Differences in sensitivity to neoadjuvant chemotherapy among invasive lobular and ductal carcinoma of the breast and implications on surgery—A systematic review and meta-analysis. *The Breast*, 61, 1-10.

167- Wu, S. G., Zhang, W. W., Wang, J., Lian, C. L., Sun, J. Y., Chen, Y. X., & He, Z. Y. (2019). Progesterone receptor status and tumor grade predict the 21-gene recurrence score of invasive lobular breast cancer. *Biomarkers in medicine*, 13(12), 1005-1012.

168- Narbe, U., Bendahl, P. O., Grabau, D., Rydén, L., Ingvar, C., & Fernö, M. (2014). Invasive lobular carcinoma of the breast: long-term prognostic value of Ki67 and histological grade, alone and in combination with estrogen receptor. *Springerplus*, 3, 1-11.

169- Shokouh, T. Z., Ezatollah, A., & Barand, P. (2015). Interrelationships between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR status and their associations with tumor grade and lymph node involvement in breast carcinoma subtypes: retrospective-observational analytical study. *Medicine*, 94(32).

170- Cui, X., Schiff, R., Arpino, G., Osborne, C. K., & Lee, A. V. (2005). Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *Journal of clinical oncology*, 23(30), 7721-7735.