

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLİ HASTALARDA AKSİLLER LENF
NODU ORANININ PROGNOZ VE PROGNOZU BELİRLEYEN RİSK
FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nejla BAHADIR RAKICI

Trabzon 2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLİ HASTALARDA AKSİLLER LENF
NODU ORANININ PROGNOZ VE PROGNOZU BELİRLEYEN RİSK
FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nejla BAHADIR RAKICI

Tez Danışmanı Prof. Dr. Evren FİDAN

Trabzon 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesiyle bana ışık tutan; sabrını, yardımını ve desteğini benden esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Evren FİDAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı yakaladığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma;

Her zaman benim yanımda olan, güzel kalbini örnek aldığım, çok değerli eşim Dr. Halil İbrahim RAKICI'ya, hayatımın anlamı güzel oğlum Mehmet Çağhan RAKICI'ya;

Hayatımın her anını onlara layık olabilmek için geçirdiğim, sevgilerini ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim, canım annem Fatma BAHADIR, canım babam Osman Nuri BAHADIR ve benim için çok kıymetli olan ablalarım ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nejla BAHADIR RAKICI

Trabzon 2022

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri hem prognoz hem de sağkalım üzerine etkilidir. Bu çalışmada triple negatif meme kanserinde genel sağkalım durumunu, hastalıksız sağkalım durumunu, aksiller lenf nodu oranının genel sağkalım ve prognoz üzerine etkisini, prognozu etkileyen tümörün histolojik alt tipi, tümörün lokalizasyonu, tümörün patolojik greydi, tümörün çapı, lenfovasküler invazyon varlığı, deri invazyonu varlığı gibi diğer prognostik faktörlerle aksiller lenf nodu oranının ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 2010 ile 2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde triple negatif meme kanseri tanısı koyulup opere olan ve aksiller diseksiyon yapılan 115 hastadan, kayıtların eksik olması ve bazı hastaların birimimizde takibi bırakması nedeniyle 85 triple negatif meme kanseri tanılı hasta dahil edildi. 2010-2020 yılları arasında meme kanseri tanı tarihlerine, nüks-metastaz tarihlerine, ölüm durumları ve eğer ölüm durumu varsa ölüm tarihlerine hastane verileri ve ÖBS (ölüm bildirim sistemi) veri tabanından ulaşıldı. Bunlara istinaden genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım durumları incelendi. İncelenen dosyalardan ameliyatta çıkarılan metastatik ve metastatik olmayan aksiller lenf nodu sayısı bulundu. Ayrıca patoloji verilerinden aksiller lenf nodu dışında prognozu etkileyen diğer faktörler yani tümörün histolojik alt tipi, tümörün lokalizasyonu, tümörün patolojik greydi, tümörün çapı, lenfovasküler invazyon olup olmadığı, duktal karsinoma insitu varlığı, deri invazyonu varlığı, mikrokalsifikasyon durumu, cerrahi sınır durumu kaydedildi. Aksiller lenf nodu oranı ile bu prognostik faktörlerin ilişkisine ve bu prognostik faktörlerle sağkalım ilişkisine de bakıldı. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve aksiller lenf nodu oranı ve diğer prognostik faktörlerle sağkalım için tanımlayıcı istatistikler belirtilirken sağkalım süreleri ortalamaları ay cinsinden hesaplanmıştır. Prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan- Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların minimum tanı yaşı 32, maksimum tanı yaşı 85, ortalama tanı yaşı $51,24 \pm 12,29$ olarak bulundu. Çalışmamızda hastalar aksiller lenf nodu oranı 0,25'ten küçük olanlar, 0,25-0,6 arasında olanlar ve 0,6'dan büyük olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve aksiller lenf nodu oranı ile sağkalım ilişkisine bakıldı. Bu 3 grupta sağkalım süreleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu bulundu ve bunu asıl belirleyen aksiller lenf nodu oranının 0,25 ten küçük olup olmamasıydı. Aksiller lenf nodu oranı 0,25 ten küçük olanlar 0,25 ten büyük olanlardan daha uzun yaşamaktaydı. Aksiller lenf nodu oranı triple negatif meme kanserli hastalarda oldukça önemli bir prognostik belirteçtir ve 0,25 değeri de çalışmamızda eşik değer olarak bulunmuştur. Çalışmamızda katılımcıların yaşam süresi en uzun 102,65 ay, en kısa 79,3 ay, ortalama yaşam süresi $91 \pm 5,93$ ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda katılımcıların en uzun hastalıksız sağkalımı 91,98 ay, en kısa 61,69 ay, ortalama $76,8 \pm 7,72$ ay olarak bulunmuştur. Deri invazyonu varlığı ve operasyon sonrası nüks-metastaz olması ile GSK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Aksiller lenf nodu oranı ile diğer bir prognostik faktör olan lenfovasküler invazyon varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Aksiller lenf nodu oranı ile operasyon sonrası nüks-metastaz olması arasında anlamlı ilişki vardır ayrıca aksiller lenf nodu oranı ile tümör çapı arasında korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: TNMK'li hastalarda aksiller lenf nodu oranı sağkalımı ve operasyon sonrası nüks-metastaz olmasını belirleyen önemli bir prognostik faktördür. İlerleyen yıllarda aksiller lenf nodu oranının ve eşik değeri olarak da 0,25 'in TNMK'li hastalarda tek başına bağımsız bir risk faktörü ve prognostik faktör olarak kullanılacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Triple negatif meme kanseri, Aksiller lenf nodu oranı, Genel sağkalım, Hastalıksız sağkalım, Prognostik faktörler

SUMMARY

Aim: Breast cancer is the most common cancer in women. The clinical and pathological features of the patients are effective on both prognosis and survival. In this study, we aimed to examine overall survival in triple negative breast cancer, disease-free survival, the effect of axillary lymph node ratio on overall survival and prognosis, the histological subtype of the tumor affecting the prognosis, the localization of the tumor, the pathological grade of the tumor, the diameter of the tumor, the presence of lymphovascular invasion, the presence of skin invasion and the relationship between prognostic factors and axillary lymph node ratio.

Materials and Methods: This study was performed, in Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Medical Oncology between 2010 and 2020 out of 115 patients who operated and axillary dissection and were diagnosed with triple-negative breast cancer, applied and followed-up in the outpatient, 85 patients with triple negative breast cancer could be included due to the incomplete records and some patients leaving our unit under follow-up. Patients with triple negative breast cancer were included. Between 2010 and 2020, breast cancer diagnosis dates, recurrence-metastasis dates, death status and, if any, death dates were obtained from hospital data and OBS (death notification system) database. Based on these, overall survival and progression-free survival were examined. The number of metastatic and non-metastatic axillary lymph nodes removed during surgery was found from the files examined. In addition, other factors affecting the prognosis other than the axillary lymph node, the histological subtype of the tumor, the localization of the tumor, the pathological grade of the tumor, the diameter of the tumor, the presence of lymphovascular invasion, the presence of ductal carcinoma in situ, the presence of skin invasion, microcalcification status, and surgical margin status were also recorded from the pathology reports. The relationship between axillary lymph node ratio and these prognostic factors and the relationship between these prognostic factors and survival were also examined. Descriptive statistics for overall survival, disease-free survival, and survival with axillary lymph node ratio and other prognostic factors were specified, while mean survival times were calculated in months. The effects of prognostic factors on survival were analyzed using the log rank

test. Survival rates were calculated using Kaplan-Meier survival analysis and a p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: The minimum age at diagnosis was 32, the maximum age at diagnosis was 85, and the mean age at diagnosis was 51.24 ± 12.29 . In our study, patients were divided into 3 groups as those with axillary lymph node ratio less than 0.25, between 0.25-0.6 and greater than 0.6, and the relationship between axillary lymph node ratio and survival was examined. A statistically significant difference was found in terms of survival times in these 3 groups, and the main determining factor was whether the axillary lymph node ratio was less than 0.25. Those with an axillary lymph node ratio less than 0.25 lived longer than those with a ratio greater than 0.25. Axillary lymph node ratio is a very important prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer, and a value of 0.25 was found as the threshold value in our study. In our study, the longest life expectancy of the participants was 102.65 months, the shortest 79.3 months, and the mean life expectancy was 91 ± 5.93 months. In our study, the longest disease-free survival of the participants was 91,981 months, the shortest was 61.69 months, and the mean was 76.8 ± 7.72 months. A significant correlation was found between the presence of skin invasion and postoperative recurrence-metastasis and GCC. It was concluded that there is a significant relationship between the axillary lymph node ratio and the presence of lymphovascular invasion, which is another prognostic factor. There is a significant correlation between axillary lymph node ratio and postoperative recurrence-metastasis, and a correlation was found between axillary lymph node ratio and tumor diameter.

Conclusion: Axillary lymph node ratio is an important prognostic factor that determines survival and postoperative recurrence-metastasis in patients with TNBC. We think that the axillary lymph node ratio and the threshold value of 0.25 will be used as an independent risk factor and prognostic factor in patients with TNBC in the coming years.

Key words: Triple negative breast cancer, Axillary lymph node ratio, Overall Survival, Disease-free Survival, Prognostic factors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Anatomisi	3
2.2. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.4. Meme Kanseri Prognostik Faktörler	6
2.5. Triple Negatif Meme Kanseri.....	8
2.6. Histopatoloji	9
2.7. Klinik ve Değerlendirme	11
2.8. Evreleme.....	14
2.9. Tedavi.....	17
2.9.1. Cerrahi Tedavi.....	17
2.9.2. Radyoterapi	18
2.9.3. Kemoterapi	19
2.9.4. Hormonoterapi (Endokrin Tedavi).....	21
2.9.5. Hedefe Yönelik Tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24

3.1. Hastalar.....	24
3.2. Çalışma Protokolü	24
3.3. Etik Kurul	25
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR VE KISITLILIKLAR	43
7. KAYNAKLAR.....	45



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC	: Doksorubisin-Siklofosfamid
AC→T	: Doksorubisin / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel
AJCC	: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
BI-RADS	: Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
CEF	: Siklofosfamid- Epirubisin-Fluorourasil
CMF	: Siklofosfamid- Metotreksat- Fluorourasil
DKIS	: Duktal Karsinoma İn-Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBCTCG	: Early Breast Cancer Trialists Colloborative Group (Erken Meme Kanseri Denemeleri İşbirlikçi Grubu)
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
ER	: Östrojen Reseptörü
FEC	: 5-Fluorouracil-Epirubicin-Siklofosfamid
GLOBOCAN	: Global Burden Of Disease Cancer Collaboration
GA	: Güven Aralığı
GSK	: Genel Sağkalım
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
İDK	: İnvaziv Duktal Kanser
İLK	: İnvaziv Lobüler Kanser
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KT	: Kemoterapi
LKIS	: Lobüler Karsinoma İn-Situ
LVİ	: Lenfovasküler İnvazyon
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NCCN	: Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NCIC CTG	: Klinik Araştırmalar Grubu Ulusal Kanser Enstitüsü
NIH	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
OKS	: Oral Kontraseptif
ÖBS	: Ölüm Bildirim Sistemi
ÖR	: Östrojen Reseptörü
PR	: Progesteron Reseptörü
RT	: Radyoterapi
SBRT	: Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
SEER	: Sürveyans Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programı
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TAC	: Dosetaksiel-Doksorubisin-Siklofosfamid
TC	: Dosetaksiel-Siklofosfamid
T-DM1	: Trastuzumab emtansin
TMRT	: Tüm Meme Radyoterapisi
TNMK	: Triple Negatif Meme Kanseri
TNM	: Tümör- Lenf Nodu- Metastaz
USG	: Ultrasonografi
ÜDK	: Üst Dış Kadran

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. BI-RADS Değerlendirme Sistemi.....	13
Tablo 2. Klinik Anatomik Evreleme	17
Tablo 3. Sık Kullanılan Kemoterapi Rejimleri	21
Tablo 4. Tümörün Patolojik Özellikleri	26
Tablo 5. Aksiller Lenf Nodu Oranı -GSK.....	27
Tablo 6. 2'li Gruplar Halinde Aksiller Lenf Nodu Oranının Karşılaştırılması; p Değerleri.....	28
Tablo 7. Aksiller Lenf Nodu Oranı Operasyon Sonrası Nüks Veya Metastaz İlişkisi	36
Tablo 8. Aksiller Lenf Nodu Oranı Lenfovasküler İnvazyon Varlığı.....	37
Tablo 9. Aksiller Lenf Nodu Oranı DKİS Varlığı.....	37
Tablo 10. Aksiller Lenf Nodu Oranı Grade	37
Tablo 11. Aksiller Lenf Nodu Oranı Histolojik Alt Tip.....	38
Tablo 12. Aksiller Lenf Nodu Oranı Tümör Çapı.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 3 Grup Halinde Aksiller Lenf Nodu Oranı ile GSK İlişkisi	28
Şekil 2. Triple Negatif Meme Kanserli Hastalarda 2010-2020 Yılları Arasında Genel Sağkalım	29
Şekil 3. Triple Negatif Meme Kanserli Hastalarda 2010-2020 Yılları Arasında Hastalısız Sağkalım	29
Şekil 4. Deri invazyonu Varlığı Sağkalım İlişkisi.....	30
Şekil 5. Operasyon Sonrası Nüks Metastaz Varlığı Sağkalım İlişkisi	31
Şekil 6. Lenfovasküler İnvazyon Varlığı Sağkalım İlişkisi	31
Şekil 7. DKİS Varlığı Sağkalım İlişkisi	32
Şekil 8. Mikrokalsifikasyon Varlığı Sağkalım İlişkisi	33
Şekil 9. Cerrahi Sınır Sağlamlığı Sağkalım İlişkisi.....	33
Şekil 10. Histolojik Alt Tıp Sağkalım İlişkisi	34
Şekil 11. Grade Sağkalım İlişkisi	35
Şekil 12. Tümör Çapı Sağkalım İlişkisi	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünya çapında akciğer kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci kanserdir (1). Kadınlarda en sık görülen kanserdir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir (3). Kanser istatistikleri 2022 verilerine göre, 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.918.030 yeni kanser vakası ve 609.360 kanser ölümünün meydana geleceği öngörülmektedir. 2022 yılında kadınlar için meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser tüm kanser vakalarının %51'ini oluşturmaktadır. Tek başına meme kanseri ise tüm yeni vakaların üçte birini oluşturmaktadır (4). Yedi kadından birinde tüm yaşamı boyunca meme kanseri gelişmektedir. Erkeklerde ise meme kanseri %1 sıklıkta görülmektedir ve kadınlarda görülen meme kanserine benzer özellikler gösterir (2).

Meme kanseri farklı klinik ve moleküler özellikler gösteren birçok immunohistolojik alt tipi olan heterojen bir hastalıktır. Erken evre meme kanseri için prognozun en önemli iki belirleyicisi patolojik lenf nodu durumu ve tümör boyutudur (2). Prognoz durumunu belirlemede ayrıca ER, PR, HER2 reseptörlerinin ekspresyonu dikkate alınmaktadır (2). Meme kanseri bu reseptörlerin ekspresyonuna göre moleküler olarak 5 alt gruba ayrılır. Bu grupları: 1. Luminal A (ER-pozitifliği, yüksek PR ekspresyonu ($\geq$ %20), Her2 –negatifliği ve düşük KI-67 indeksi ($<$ %14), düşük derece nükleer polimorfizm ve düşük histolojik derece), 2. Luminal B (ER-pozitifliği, daha düşük PR ekspresyonu ($<$ %20), Her2-negatifliği ve daha yüksek KI-67 indeksi ($>$ %14 veya %20) yüksek histolojik derece, yüksek proliferasyon oranı), 3. HER2 overekspresyonu (ER ve PR negatif, HER2 pozitif, yüksek KI-67 indeksi), 4. bazal benzeri (ER/PR/HER2 negatif, sitokeratin 5/6 pozitif ve/veya epidermal büyüme faktörü reseptörü pozitif, KI-67 oranı yüksek) ve 5. Null tip (5 markerda negatif) oluşturur (5–8).

Triple negatif meme kanserleri (TNMK) steroid hormon reseptörü olan östrojen (ÖR) ve progesteron reseptörlerinin (PR) negatif, insan epidermal growth faktör reseptörü (HER2) over ekspresyonu göstermeyen alt gruptur. TNMK, invaziv meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturur (9).

Diğer meme kanseri alt tipleri ile karşılaştırıldığında TNMK tipik olarak agresif, invaziv (duktal, medüller veya metaplastik), yüksek mitotik bölünme oranlarına sahip, yaklaşık yarısı yüksek oranda p53 mutasyonu içeren alttıptir (10).

TNMK tanılı hastalarda bölgesel nüks paterni tanı anından itibaren hızla yükselerek 2-3 yılda tepe noktasına ulaşır, ardından sonraki 5 yıl içinde nüks riskinde bir düşüş görülür ve sonrasında çok düşük bir tekrarlama riski taşır (11).

Meme kanserinde ailede meme kanseri öyküsü olması, cinsiyet, vücut ağırlığı, sosyoekonomik düzey, yaş, egzersiz, diyet, alkol, sigara, radyasyon, karşı memede kanser, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, menarş, menapoz yaşı klinik olarak prognozu etkileyen risk faktörleridir. Patolojik verilere göre de aksiller lenf nodu tutulumu, tümörün histolojik alt tipi, tümörün lokalizasyonu, tümörün patolojik greydi, tümörün çapı, lenfovasküler invazyon olup olmadığı, duktal karsinoma insitu varlığı, deri invazyonu varlığı, mikrokalsifikasyon durumu, cerrahi sınır prognozu belirleyen risk faktörleridir.

Bu çalışmada triple negatif meme kanserinde genel sağkalım, hastalıksız sağkalım durumunu, aksiller lenf nodu oranının genel sağkalım ve prognoz üzerine etkisini, prognozu etkileyen tümörün histolojik alt tipi, tümörün lokalizasyonu, tümörün patolojik greydi, tümörün çapı, lenfovasküler invazyon varlığı, deri invazyonu varlığı gibi diğer prognostik faktörlerle aksiller lenf nodu oranının ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarında süperfisyal pektoral fasyanın, süperfisyal ve derin tabakaları arasında 2. kaburgadan 6. kaburgaya uzanır. Memenin üçte ikisi pektoralis majör kasının üzerinde bulunur ve geri kalanı serratus anterior kası ve vücudun üst kısmı ile temas eder ve aksillaya uzanır. Meme dokusu epitelyal parankimal elemanlar ve stromadan oluşur. Epitelyal parankimal elemanlar meme hacminin %10-15'inin oluştururken geri kalanını stroma oluşturur. Meme 20-40 lobüle bölünen, 15-20 lobdan oluşur. Lobüller tubuloalveolar glandlara dallanır, her lob majör süt kanalına boşalır. Süt kanalları süt sinüslerine ordan da meme ucuna açılır ve loblar arası boşluk yağ doku ile doldurulur. Meme üst iç, üst dış, alt iç ve alt dış olmak üzere 4 kadrandan oluşur. Meme hacminin büyük bir kısmı üst dış kadranda ve meme tümörlerinin çoğu bu kadranda yer alır (12).

Memenin beslenmesi internal mammarian arter ve lateral torasik arterden olurken lenfatik drenajının yaklaşık %95'i aksiler lenf nodlarına, geri kalanı internal mamarian lenf nodlarına olur.

2.2. Tanım ve Epidemiyoloji

Kanser istatistikleri 2022 verilerine göre, 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.918.030 yeni kanser vakası ve 609.360 kanser ölümünün meydana geleceği öngörülmektedir (4). Kadınlarda teşhis edilen kanserlerin %30'unu meme kanseri oluşturmakta iken meme kanseri insidansı her yıl %0,5 artmaktadır. Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerine en yaygın ikinci nedenidir (3).

Meme kanserine bağlı insidans giderek artmaktadır ancak 1990 yıllarından beri mortalite oranları ise giderek azalmaktadır. Bu durum muhtemelen mamografi görüntülemelerinin geniş kullanımı, daha iyi yapılan cerrahi ve radyoterapi ve sistemik adjuvan kemoterapi kullanımı gibi birçok faktöre bağlıdır.

2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişimiyle ilgili çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak sınıflandırılmıştır (13).

Değiştirilemez risk faktörleri arasında cinsiyet, yaş, ırk, genetik yatkınlık, ailede veya kişide meme kanseri öyküsü, yüksek meme yoğunluğu, benign meme hastalığı, erken menarş, geç menopoz ve steroid hormon seviyeleri bulunurken, fiziksel aktivite eksikliği, alkol, oral kontraseptif kullanımı/hormon replasman tedavisi, doğum sayısı, emzirme ve periodontal hastalık değiştirilebilir risk faktörleri olarak kabul edilir (13).

Cinsiyet: Meme kanseri kadınların hastalığıdır, erkeklerde de görülmekle birlikte neredeyse %1'den daha azdır (2).

Yaş: Meme kanseri vakalarının %75'i kadınlarda 50 yaşından sonra tespit edilir ve mortalite oranları yaşla birlikte artış gösterir (2). Kadınlarda teşhis edilen tüm kanserlerin 40 yaşına kadar %40'ı, 30 yaşına kadar %20'si, 20 yaşına kadar %2'si meme kanseridir. Bir kadının meme kanserine yakalanma riski 30 yaşında 1/1523, 40 yaşında 1/173 iken 55 yaşında 1/30 'dur (14). 10 yıllık yaş gruplarına göre meme kanseri tanısı kadınlarda en yüksek 70'li yaşlarda (%4.1) koyulurken, meme kanserinden ölüm en çok 80'li yaşlarındaki kadınlardır (%1) (15).

İrk: Meme kanseri insidans ve mortalite oranları ırk ve etnik kökene bağlı değişiklik göstermektedir. Genel olarak meme kanseri insidansı beyaz ırkta daha fazla olsada 40 yaş altında non-hispanik siyahlarda insidans daha fazladır. Mortalite oranı ise non-hispanik siyahlarda her yaşta daha fazladır. Amerikan Kanser Derneğinin 2019 kanser istatistik raporunda non-hispanik beyazlarda meme kanseri insidansı 100.000 kadında 130.8, non-hispanik siyahlarda 100.000 kadında 126.7 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte mortalite oranı non-hispanik siyahlarda 100.000 kadında 28.4 ile en yüksek düzeyde iken, Asya ve pasifik adalı 100.000 kadında 11.5 ile en düşük düzeydedir (15).

Genetik yatkınlık: BRCA1, BRCA2 ve TP53, CDH1, STK11, ATM, CHEK2, PALB2 genlerindeki mutasyonlarında meme kanseri riskini artırdığı tespit edilmiştir (16).

Meme kanserlerinin %3-5'inin kalıtsal bir mutasyondan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. BRCA lokusları uzun yıllar önce tanımlanmıştır ve daha ileri analizler, BRCA1 ve BRCA2'deki mutasyonların dört veya daha fazla meme kanseri vakası olan ailelerin %85'ini oluşturduğunu göstermiştir. Fakat BRCA genleri büyük olduğundan ve mutasyonlar hem çok sayıda hem de yaygın olduğundan, genetik lezyonun tanımlanması her zaman kolay değildir.

Antoniou ve meslektaşları tarafından yapılan 22 çalışmanın meta-analizi, BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcılarında 70 yaşına kadar meme kanseri kümülatif riskinin sırasıyla %65 ve %45 olduğunu bulmuştur (17).

Ailede veya kişide meme kanseri öyküsü: Meme kanseri için aile öyküsü olması kanıtlanmış önemli risk faktörlerindendir. Meme kanseri vakalarının %5-8'i yüksek riskli ailelerde görülür (2).

Birinci derece yakınında meme kanseri olan kadınlarda risk 2 kat artırmaktadır. Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmıştır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu riskin %50'ye ulaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Yüksek meme yoğunluğu: Yüksek meme yoğunluğu daha çok genç kadınlarda görülür, meme yoğunluğu genellikle menopoza yaklaştıkça azalır. Yüksek meme yoğunluğu, bugüne kadar bilinen en güçlü meme kanseri risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle, birçok araştırmacı yüksek meme yoğunluğu olan kadınlar için daha sık tarama yapılmasını önermektedir (18).

Meme dansitesi %75'den daha fazla olan kadınlarda meme dansitesi %10'un altında olan kadınlara kıyasla meme kanseri riski 4,7 kat artmıştır (19).

Benign meme hastalığı: Benign meme hastalıkları fibroadenom, kistler, fibrokistik hastalık, tipik duktal hiperplazi, atipik duktal hiperplazi ve lobüler karsinoma insitu dan oluşur. Sadece birkaçının klinik olarak anlamlı premalign

potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. Bunlar duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma insitudur. Premalign lezyonların ortalama 10,3 yıllık bir takip süresi boyunca %4,5'inin meme kanseri geliştirdiği bir çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca yaşla birlikte özellikle 50 yaş üzeri kadınlarda bening meme lezyonlarının kansere ilerleme riski artış gösterir (20).

Erken menarş, geç menopoz, nulliparite, geç ilk doğum: Bu faktörler memenin uzun süre östrojene maruz kalması ile ilişkilidir (2). Meme kanseri riski menarşın geciktiği her yıl için %10-20 oranında azalmaktadır. Ayrıca menopoza geç girmenin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (21). Meme kanseri riski ilk doğumunu 20 yaş ve öncesinde yapan kadınlarda 30 yaş ve sonrasında ilk doğumunu yapan kadınlara göre yaklaşık iki kat daha azdır (18).

Fiziksel aktivite eksikliği: Fiziksel aktivite arttıkça meme kanseri riski azalmaktadır.

Alkol: Alkol, meme kanseri ilişkisinin en tutarlı olduğu ve biyolojik mekanizmaların daha net bir şekilde tanımlandığı diyet faktörüdür. Birçok prospektif çalışma, artan alkol tüketiminin, günde 10 gr ilave içecek için meme kanseri riskinde %3 ile %9 arasında değişen bir artış olduğunu bildirmektedir (22).

Oral kontraseptif kullanımı/hormon replasman tedavisi: HRT'nin meme kanseri riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (23).

Emzirme: Emzirme gebelik sonrası ovulatuar siklusun başlamasını geciktirir ve östrojene maruziyeti azalttığı için meme kanserine karşı koruyucudur.

2.4. Meme Kanseriinde Prognostik Faktörler

Meme kanserinde klinik prognostik faktörlerin yanında patoloji verilerini içeren prognostik faktörler de mevcuttur. Aksiller lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve bunları içeren TNM evrelemesi en önemli prognostik faktörler olarak görölmektedir. Ayrıca tümörün histolojik alt tipi, tümörün patolojik greydi,

lenfovasküler invazyon durumu, DKİS varlığı, mikrokalsifikasyon durumu, cerrahi sınır sağlamlığı da diğer prognostik faktörler arasında sayılabilir.

Lenf nodu tutulumu: Lenf nodu tutulumu, uzun süreli sağkalımın en değerli göstergelerinden biridir. Lenf nodu tutulumu olanlar olmayanlara göre yaklaşık 4-8 kat daha yüksek mortaliteye sahiptir. Yapılan çalışmalarda 10 yılda aksiller lenf nodu tutulumu 10 veya daha fazla olan hastalar, 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalara göre %70 daha fazla mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (24).

Tümörün çapı: Tümör boyutunun, 20 yıllık izlemde en güçlü prognostik göstergelerden biri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca daha büyük bir tümör daha fazla pozitif lenf nodlarıyla ilişkilendirilmiştir, bu nedenle etkileşimleri meme kanserinde sağkalımı daha da etkiler (24).

Tümörün histolojik alt tipi: Histolojik alt tip duktal, lobüler, medüller, papiller, tübüler mikst, mikst duktal, atipik medüller ve alveolar lobüler karsinom olarak sınıflandırılabilir. Çoğu popülasyonda duktal karsinom tüm teşhislerin yaklaşık %70'ini kapsar. Tübüler mikst, mikst duktal, atipik medüller olanlarda 10 yıllık sağkalım %60-80 ile iyi bir prognoza sahiptir. İnvaziv papiller, klasik lobüler ve medüller kanserleri olanlar daha kötü prognoza sahiptir. Duktal, solid lobüler, mikst duktal ve lobüler karsinomu olanlarda 10 yıllık sağkalım %50'nin altındadır (24).

Tümörün patolojik greydi: Daha yüksek gradeler daha düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (24). Teşhisten yıllar sonra bile, tanı anında 1. derece hastalığı olan bir kadının 2. derece hastalığı olan birine göre mortalitesi önemli ölçüde düşüktür (25).

Lenfovasküler invazyon: 2005 yılında yapılan St.Gallen toplantısında LVI prognostik faktörlere eklenmiştir. LVI pozitif lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, LVI negatif meme kanseri hastalarına göre %60 daha yüksek mortalite izlenmiştir (24).

Tümör lokalizasyonu: Tümör yerleşimine göre kıyaslandığında iç kadran yerleşimli tümörlerin daha küçük olduğu ve anlamlı olarak daha az lenf nodu tutulumu gösterdiği bulunmuştur. ÜDK tümör yerleşimi olanların diğer olgulardan daha iyi prognoza sahip oldukları, sağkalımın %15-20 daha iyi olduğu bulunmuştur.

2.5. Triple Negatif Meme Kanseri

Triple negatif meme kanseri (TNMK) östrojen, progesteron reseptörleri negatif ve HER-2 eksprese etmeyen meme kanserini tanımlamaktadır. TNMK tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturur. Türkiye'de TNMK ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, vakalarının %10,6'sı triple negatif olarak saptanmıştır (26).

TNMK; %75 bazal benzeri tümörlerden oluştuğu için bazı yayınlarda bazal benzeri olarak da isimlendirilir. Perou et. al. Yaptığı çalışmada bazal benzeri meme kanserinin diğer meme kanseri türlerine göre daha kısa nüksüz sağkalım süreleri olduğunu bildirmiştir. Ayrıca genel sağkalım süreleri de daha kısadır (11).

TNMK Afrika-Amerika ırkında, daha genç yaşlarda, daha yüksek grade ve mitotik indeks ve tanı anında daha ileri evreye sahip olma gibi kötü karakteristik özelliklere sahiptir. Genellikle meme kanseri tarama programlarının başlatıldığı yaştan daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve bu nedenle hastaların çoğu ele gelen kitle ile başvurur (11).

Triple negatif meme kanserlerinin, Afrikalı-Amerikalı kadınlarda ve BRCA1 mutasyonu olanlarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (11).

TNMK, tanı anında büyük boyutlarda olmasına rağmen %18 kadarı ilk mamografide atlanır. Vakaların %20-24'ünde belirli sınırı olmayan, %49-100'ünde kalsifikasyonların olmadığı bir kitle olarak ortaya çıkar ve meme kanserinin tipik şüpheli mamografik özelliklerini taşımazlar (27,28).

Bazı TNMK'leri çok kemosenstiftir ve neoadjuvan kemoterapi, artık TNMK'li hastalar için tercih edilen yaklaşımdır. Neoadjuvan kemoterapiden sonra yüksek patolojik tam yanıt oranları gösterilmiştir (9).

Metastaz genellikle ameliyattan sonraki 5 yıl içinde olur. Metastazı olanlarda sağkalım diğer alt tiplere göre daha kısadır, tedavi seçenekleri ve tedaviye verilen yanıt azdır.

Lokorejyonel rekürrens ve uzak metastaz gelişme riski diğer meme kanserleri ile karşılaştırıldığında TNMK da daha yüksektir (29).

Tümör boyutu ile lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişkinin olmaması, yüksek distal nüks oranları ve lokal nükslerin göreceli olarak nadir olması, bu hastaların erken dönemlerde visseral metastaz geliştirme eğiliminde olduklarını düşündürür (11). Ayrıca hematojen yayılım da sık olup en çok beyin ve akciğerlere metastaz yapar (9).

TNMK için yeni ilaçlar denenmekte ve hedefe yönelik tedaviler araştırılmaktadır (9).

2.6. Histopatoloji

Meme kanseri histopatolojik olarak invaziv karsinom ve in situ karsinom olarak sınıflandırılır. İn situ Karsinom da duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) olarak ikiye ayrılır.

DCIS morfolojik olarak LCIS'dan daha heterojendir ve patologlar kabaca dört geniş DCIS türünü tanımlar: papiller, kribriform, solid ve komedo. Papiller ve kribriform tipler daha düşük dereceli lezyonlar iken solid ve komedo tipler daha yüksek dereceli lezyonlardır.

İnvaziv kanserleri başta duktal ve lobüler olmak üzere tübüler, müsinöz, medüller, tubulolobüler, mikropapiller, adenoid kistik, sekretuar ve apokrin karsinom oluşturur (30,31).

İnvaziv duktal kanser (IDK) meme kanserinin en yaygın şeklidir, tüm meme kanserlerinin %50- %70'ini oluştururken İnvaziv lobüler kanser (ILK) ise yaklaşık olarak tüm meme kanserlerinin %10'unu oluşturur (32,33).

Meme kanseri gen ekspresyon profiline göre 5 moleküler alt tipe ayrılır. Bu moleküler gruplar: Luminal A, Luminal B, Bazal benzeri, HER2 zengin tip ve Null tipi içerir (29–32) .

Luminal alt tipleri Luminal A ve luminal B ile eksprese edilen genler, normal meme dokusunun lümen epitel hücreleri ile ilişkilidir ve klinik deneylerle tanımlanan ER-pozitif meme kanserleriyle örtüşür. Lümen adı bu tümörler ile memenin lümen epitelyumu arasındaki gen ekspresyonundaki benzerlikten türemiştir; tipik olarak luminal sitokeratinler 8 ve 18'i eksprese ederler. Bunlar en yaygın alt tiplerdir, ER pozitif meme kanserinin çoğunluğunu oluştururlar ve ER (östrojen reseptörü),

progesteron reseptörü (PR) ve ER aktivasyonu ile ilişkili diğer genlerin ekspresyonu ile karakterize edilirler.

ER pozitif meme kanserlerinin çoğunluğunu oluşturmalarına rağmen, lüminal A ve lüminal B alt tipleri bazı önemli moleküler ve prognostik farklılıklara sahiptir. Muhtemelen tüm meme kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturan Luminal A tümörleri, genellikle ER ile ilgili genlerin yüksek ekspresyonuna, HER2 gen kümesinin düşük ekspresyonuna ve proliferasyonla ilgili genlerin düşük ekspresyonuna sahiptir (34).

Luminal A tümörleri en sık görülen alt tiptir ve genel olarak tüm meme kanseri alt tipleri arasında en iyi prognozu taşır (35–37). Buna rağmen, meme kanseri ölümlerinin çoğu ER-pozitif, HER2-negatif hastalıktan kaynaklanmaktadır ve sonuçlarda ırksal eşitsizlik özellikle bu alt kümede bulunmaktadır (38). Daha az yaygın (yaklaşık %20) luminal B tümörleri, ER ile ilgili genlerin hala mevcut olmasına rağmen nispeten daha düşük ekspresyonuna, HER2 kümesinin değişken ekspresyonuna ve proliferasyon kümesinin daha yüksek ekspresyonuna sahiptir. Luminal B tümörleri, luminal A tümörlerinden daha kötü bir prognoza sahiptir (36).

Çoğu Luminal B tümörü, 21 gen nüks skoru tahlili ve 70 gen zayıf prognostik imza ile değerlendirildiği üzere yüksek nüks skorlarına sahiptir (34).

Luminal tipler mamografide genelde kalsifikasyonun eşlik etmediği düzensiz kitleler olarak saptanırlar. Luminal A tipinde daha az lenf nodu tutulumu varken luminal B tipinde genelde tanı anında aksiler tutulum mevcuttur. Luminal B daha agresif tedavi gerektirir (6–8).

HER-2 zengin tip ise invaziv meme kanserlerinin %12-20'sini oluşturmaktadır. HER-2 zengin alt tipte ER ve PR reseptörü negatif veya pozitif olan fenotipler vardır. HER-2 pozitif meme kanserleri HER-2 negatif meme kanserlerine göre daha kötü prognoza sahiptir fakat anti-HER2 tedavilerinin gelişmesiyle sonuçlar daha iyi hale gelmeye başlamıştır. Retrospektif çalışmalar analiz edildiğinde HER-2 aşırı ekspresyonunun kötü diferansiasyon, yüksek dereceli tümörler ve lenf nodu tutulumu gibi kötü karakteristik özellikleri mevcuttur (5,6).

Basal-like/bazal/bazaloid (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği): İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %10-20'sini oluşturur. Bazal/miyoepitel hücreler heterojen özellik gösterirler. Cytokeratin

(CK)5/6, CK14, CK17, düz kas aktini, S-100 pozitifler. CK5/6 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler, bazal tabaka hücrelerinde saptandığı için bazal sitokeratinler olarak bilinmektedirler. Bu nedenle meme kanserinin bu grubu bazal/miyoepitelyal fenotip gösteren grup olarak adlandırılır. Bu alt grubun diğer özelliği hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif olmasıdır. Ayrıca CK5/6 pozitif tümörlerin hormon reseptör ve HER-2 pozitif tümörlerden farklı bir grup olduğu gösterilmiştir. Bu grubun p53, EGFR-1 ve yüksek proliferatif indeks eksprese ettikleri saptanmıştır (39,40).

TNMK alttipleri doğrudan tek bir moleküler meme kanseri alttipine karşılık gelmez. En çok bazal-benzeri kanser kategorisine uymasına rağmen, bazı ER pozitif ve HER2 pozitif tümörlerin de bazal-benzeri belirteçleri eksprese edebilmesi nedeniyle bu grupla eş anlamlı olduğu değil örtüştüğü düşünülmektedir. TNMK'ların %55-80'i bazaloid fenotiptedir. Bazaloid tip triple negatif tümörler, bazaloid olmayan triple negatif tümörlere göre daha kötü prognozludur. Lenf nodu ve kemik metastazları nadir olup, daha çok hematogen yayılım ile akciğer ve beyinde metastaz yapma eğilimindedir (41,42). Diğer meme kanseri alt tiplerinin (yani ER-pozitif, HER2 pozitif alt tipleri) aksine, onaylanmış hedefe yönelik tedaviler mevcut değildir, ancak programlanmış hücre ölümü ligandı 1'i (PD-L1) eksprese eden gelişmiş TNMK'si olanlar için immünoterapi (kemoterapi ile kombinasyon halinde) mevcuttur. Triple negatif immünohistokimya (IHC) ile belirlenen %1'den az ER ve PR ekspresyonuna sahip olan ve HER2 için IHC ile belirlendiği üzere %0 ile 1 pozitif veya Amerikan Klinik Onkoloji Derneği/Amerikan Patologlar Koleji (ASCO/CAP) kılavuzlarına göre IHC %2 pozitif ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) negatif olarak tanımlanır.

2.7. Klinik ve Değerlendirme

Meme kanserlerinin yarısından fazlası tarama sonucu tespit edilirken, yaklaşık üçte biri ise memede kitle ile başvuru sonrasında tanı almaktadır ve en sık başvuru şikayeti de memede kitledir. Bunun dışında ağrı, meme başı akıntısı, meme başı çekintisi, meme asimetrisi, meme cildinde eritem, portakal kabuğu görünümü, lenf bezlerinde şişlik ve kolda ödem gibi daha az belirtiler de görülmektedir (43).

Bu gibi şikayet ve semptomlarla başvuran hastalarda klinik değerlendirme, laboratuvar değerlendirmesi, görüntüleme yöntemleri ve doku biyopsisi kullanılarak tanıya doğru gidilir.

Meme kanseri teşhisinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi mamografidir. Asemptomatik vakaların çoğu, mamografi taraması sırasında teşhis edilir. Mamografi hem tarama hem tanısal amaçlı yapılabilir. Genç kadınlarda ve dens memeye sahip kadınlarda USG tercih edilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), meme dahil yumuşak dokulardaki anormallikleri tanımlamak için iyi bir duyarlılığa sahiptir. Özellikle multifokal, bilateral kitlelerin değerlendirilmesinde ve neoadjuvan kemoterapi yanıtının değerlendirilmesinde endikedir (44-46).

Mamografi, asemptomatik kadınlarda klinik bulgu ortaya çıkmadan meme kanserini saptayarak meme kanserinden ölümlerin azalmasını sağlayabilen tek kanıtlanmış görüntüleme yöntemidir. Yapılan çalışmalarda mamografi ile taranan 50 yaş ve üzeri kadınlarda 14 yıllık gözlemlerde meme kanseri mortalite oranında %22 azalma, 40-49 yaş arası kadınlarda ise %15 azalma olduğu kaydedilmiştir (43,44,47) .

Meme kanserlerinin yaklaşık %10'luk kısmı palpe edilmesine rağmen mamografide saptanamayabilir. 50 yaş altındaki ve ailesinde meme kanseri olan kadınlarda mamografik duyarlılığın %68'e düştüğü çalışmalarda gösterilmiştir. Dens memelerde mamografinin duyarlılığı %68'lere kadar düştüğü için USG ile birlikte değerlendirme tercih edilir. Modena ve ACRIN 6666 çalışmalarında tek başına mamografi duyarlılığı %78 olarak bulunurken, mamografi ve USG birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık sırasıyla %97 ve %91 olduğu görülmüştür (44,46,47).

MRG, mamografi ile karşılaştırıldığında meme yoğunluğundan etkilenmemektedir ve meme kanserinin saptanmasında daha duyarlıdır. Özellikle dens memeye sahip kadınlarda daha çok tercih edilecek bir yöntemdir. BRCA mutasyonu olanlar, birinci derece akrabasında BRCA mutasyonu olup test edilmemiş olanlar ve meme kanseri gelişme riski tüm yaşam boyunca %20-25 olan kişilere yıllık mamografi yerine MRG ile taramanın önerildiği çalışmalar mevcuttur (44).

Memedeki lezyon görüntülemeler ile saptandıktan sonra Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) 'ne göre raporlanır (Tablo 1) ve malign olasılıklı ve şüpheli lezyonlardan histopatolojik tanıya gidilebilmesi için biyopsi alınır. Bunun için ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB), kalın iğne biyopsi, vakum yardımcı

biyopsi ve açık cerrahi biyopsi teknikleri ile örnekleme gibi yöntemler tercih edilebilir (48).

Günümüzde perkutan uygulanabilmesi, kolay ve ucuz olması, minimal invaziv olması nedeniyle perkutan iğne biyopsileri açık cerrahi biyopsilere tercih edilir. Ve genelde perkütan iğne biyopsileri USG, MRG ve mamografi ile desteklenerek görüntüleme eşliğinde yapılarak başarı şansı artırılır (48).

Meme kanseri yayılımını kan ve lenf yolu ile yapar. En sık metastaz yaptığı organlar; kemik (%71), akciğer (%69), karaciğer (%65), plevra (%51), adrenal bezler (%49), deri (%30), beyin (%20) dir.

Amerikan Kanser Cemiyeti'nin 2015 rehberine göre meme kanseri öyküsü olmayan, erken yaşta toraksa radyoterapi almayan ve genetik mutasyon olmayan 40-54 yaş arası kadınlarda yıllık tarama önerilirken, 54 yaş sonrasında ise iki yılda bir mamografi ile tarama önerilmektedir. Ayrıca 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olduğu sürece taramaya devam edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (49).

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)	Malignite olasılığı > 0%, ≤ 2%
4	Şüpheli bulgular	Doku tanısı –biyopsi önerilir.	Malignite olasılığı >%2, <%95
5	Büyük olasılıkla Malign bulgular	Doku tanısı –biyopsi önerilir.	Malignite olasılığı ≥%95
6	Biyopsi ile kanıtlanmış malign	Klinik olarak uygun olduğunda cerrahi eksizyon	N/A

2.8. Evreleme

Meme kanseri tanısı konulan hastaları tedaviye başlanmadan önce klinik olarak evrelemek gerekir. TNM evreleme sistemi, Amerikan Kanseri Ortak Komitesi (AJCC) tarafından 1959 yılında tanımlanmıştır. Evreleme sistemi hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavisine karar vermede kullanılır. T primer invaziv tümör boyutunu, N bölgesel lenf nodu tutulumunu, M uzak metastaz varlığını ifade eder. 2017’de AJCC tarafından yayınlanan TNM evreleme sistemi aşağıdaki gibidir (50).

Primer Tümör –T

TX- Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0- Primer tümörle ilgili kanıt yok.

Tis- Karsinoma in situ

Tis (DKİS)- Duktal karsinoma in situ

Tis (LKİS)- Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget)- İnvaziv duktal karsinom ve/veya invaziv lobüler 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 yapılara 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

M0 (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)

Hastanın TNM evreleme sistemine göre hangi evrede olduğu Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Klinik Anatomik Evreleme

Evre	TNM
Evre 0	TisN0M0
Evre 1A	T1N0M0
Evre 1B	T0-1 NmicM0
Evre 2A	T0N1M0 -T1N1M0- T2N0M0
Evre 2B	T2N1M0 ya da T3N0M0
Evre 3A	T0N2M0-T1N2M0-T2N2M0 ya da T3N1M0 -T3N2M0
Evre 3B	T4N0M0 -T4N1M0- T4N2M0
Evre 3C	T1-4N3M0
Evre 4	T1-4N0-3M1

2.9.Tedavi

Meme kanserinde tedaviyi; cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi (endokrin terapi) ve hedefe yönelik tedavi oluşturmaktadır.

2.9.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi hastalığın lokal kontrolünü sağlamanın temel yoludur. Günümüzde meme kanseri cerrahi tedavisinde mastektomi ve meme koruyucu cerrahi seçenekleri mevcuttur. Radikal mastektomi uzun yıllardır meme kanseri cerrahi tedavisinin temelini oluştururken bugün nadiren yapılır. Çünkü meme koruyucu cerrahi + radyoterapi, evre I ve II meme kanseri olan kadınlar için modifiye radikal mastektomi ile aynı sağkalım oranlarını sağlar. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Evre 1 ve 2 meme kanserli hastalarda meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapi uygulanmasını standart tedavi yöntemi olarak önermektedir (2,51–53).

TNMK' de cerrahi tedavide diğer invaziv meme kanserlerine benzer şekilde mastektomi veya MKC+RT kullanılmaktadır (9,54).

Meme koruyucu cerrahi: Tümörün cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde ve en az 1 cm' lik sağlıklı dokuyu da içerecek şekilde çıkarılması işlemidir. Meme koruyucu cerrahi yerine segmenter mastektomi,kadranektomi, lumpektomi, parsiyel mastektomi, geniş lokal eksizyon gibi isimler de tercih edilmektedir. MKC sonrası mutlaka radyoterapi (RT) eklenir (51,52,55).

MKC’ de mutlak kontrendikasyonlar; multifokal hastalık, toraksa önceki radyoterapi öyküsü, gebelik, hasta tercihidir (2). Aktif bağ doku hastalığı, pozitif aile öyküsü ve >5 cm tümör rölatif kontrendikasyonları oluşturur (55).

Mastektomi: Meme dokusunun üzerindeki deri, meme başı ve areolayla birlikte çıkarılması işlemidir. Aksilla klinik olarak negatif ise mastektomi işlemi sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile birlikte yapılır. Mastektomi, MKC yapılamayan durumlarda tercih edilir (51,55).

Radikal mastektomi: Günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir. Tüm meme dokusu,pektoralis major ve minör kası ile birlikte aksiller dokunun çıkarılması işlemidir.

Modifiye radikal mastektomi: Klinik ve patolojik olarak aksillaya metastaz saptanmış olgularda ve SLNB sonucu mestastaz gelen hastalarda mastektomiyle birlikte aksiller lenf nodlarının çıkarılması işlemidir (51).

Uzak metastaz olasılığı patolojik olarak tutulan aksiller lenf nodlarının sayısı ile yüksek oranda ilişkili olduğundan, aksiller diseksiyon geleneksel olarak prognostik bilgi sağlamak için kullanılmıştır ve postoperatif lenfödem insidansını en aza indirmek için aksiller cerrahiyi sınırlamaya yönelik olarak SLNB’nin gelişimine yol açmıştır (2).

2.9.2. Radyoterapi

RT lokal hastalık kontrolünde önemli bir yere sahip olup küratif amaçlı ve metastatik hastalıkta palyatif amaçlı kullanılır. Kemoterapi, hormonoterapi ve immünoterapi ile eş zamanlı uygulanabilir.

RT, MKC sonrası adjuvan tedavinin temel dayanağını oluşturur. Potansiyel fiziksel ve psikolojik morbiditesinin yanı sıra, nüks oranını yarıya indirir ve ölüm oranını yaklaşık altıda bir oranında azaltır (56).

Ancak, yaşlı hastalarda MKC sonrası RT'nin etkisini değerlendirmek için yeterli klinik çalışma kanıtı yoktur ve yararı sorgulanmıştır. Bazı randomize çalışmalar RT ile lokal nükste bariz bir azalma olduğunu gösterse de hiçbirisi yaşlı hastalarda genel sağkalım veya diğer sonuçlarda anlamlı farklılıklar bulmamıştır (46).

RT, yaşlı hastalar haricinde lenf nodu negatif, hormon reseptör (HR) pozitif olan hastalarda da gerekli görülmemektedir. Daha çok 5 cm’den büyük, lenf nodu

pozitif, cilt ya da göğüs duvarına invazyon, pozitif cerrahi sınır, aksillada ekstrakapsüler yayılım varlığı, gross reziduel hastalık, pektoralis fasya invazyonu olan kanserlerde tercih edilir (56,57).

Ayrıca meme kanserinde palyatif amaçlı da tercih edilebilir. Toraks duvarına, aksiler bölgeye veya supraklaviküler fossaya radyoterapi uygulanabilir. Palyatif amaçlı uygulanan radyoterapi genellikle kanama, ülserle açık yaralar ve ağrı palyasyonu nedeniyle kullanılır.

Ayrıca metastatik meme kanserinde stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) kullanılmakta olup ve beyin ve kemik metastazlarında lokal kontrolde başarılıdır (56,57)

Radyoterapi TNMK 'de de benzer şekilde uygulanır (9).

2.9.3. Kemoterapi

Meme kanserinde sistemik terapi; kemoterapi, endokrin terapi veya hormonoterapi ve hedefe yönelik tedaviden oluşur (2). KT preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) olarak verilebilir.

Adjuvan kemoterapinin amacı klinik olarak gizli mikrometastazları küçültmek veya yok etmektir. Neoadjuvan kemoterapinin amacı ise meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak, tümörün evresini küçültmek, aksiller cerrahi ile ilişkili morbiditeyi azaltmaktır.

Adjuvan KT ile erken evre meme kanserinde %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağkalım sağlanabilmektedir. Özellikle hormon reseptör negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir(48). Adjuvan kemoterapiden elde edilen fayda lenf nodu durumundan da etkilenmektedir. Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir (59).

Adjuvan tedavide verilebilecek etkili ajanlar arasında antrasiklinler, taksanlar, antimetabolitler ve siklofosfamid bulunur ve adjuvan kemoterapiye postoperatif 4-8 hafta içinde başlanması önerilmektedir. Çünkü tedaviye erken başlamanın sağkalım oranını artırdığı gösterilmiştir (60).

Adjuvan tedavide genel yaklaşım olarak Doksorubisin-Siklofosfamid sonrası Paklitaksel ya da Docetaksel kullanılmaktadır.

Tablo 3’te sık kullanılan kemoterapi rejimleri görülmektedir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aksiller lenf nodu tutulumu olan veya HER2 pozitif ve triple negatif alt grup için 0,6 cm'den büyük tümörü olan ve ER, PR pozitif ve HER2 negatif alt grup için 0,6 cm'den büyük ve rekürrens skoru yüksek olan her hastaya adjuvan kemoterapi önermektedir. Yine prognozu daha iyi olan tubular ve müsinöz tip meme kanserli hastalara ER, PR pozitif ve aksiller lenf nodu tutulumu yoksa kemoterapi önermemektedir (61).

TNMK’de kullanılan sistemik tedavi şu an için kemoterapi ve immünoterapidir. Ne yazık ki, sistemik tedaviye verilen yanıtlar dayanıklılıktan yoksundur ve prognoz diğer alt tiplere göre daha düşüktür (62,63).

TNMK 'de tek ajanlı kemoterapi seçenekleri antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin, vb.), takсанlar (paklitaksel, docetaxel, vb.), anti-metabolitler (kapesitabin, gemsitabin) ve mikrotübül inhibitörleri ve/veya stabilizatörler (vinorelbin, iksabepilon, eribulin) veya platinum ajanları (sisplatin, karboplatin) olabilir. Öncelikle antrasiklin ile tedavi edilmiş hastalarda kombine kemoterapi rejimleri arasında paklitaksel + gemsitabin ve dosetaksel +kapesitabin bulunur. İksabepilon (bir antitübülün ajanı) ekleyerek kapesitabin yanıt oranlarını iyileştirir ve hastalıksız sağ kalım artar (9,64).

TNMK için hücre iskeletini, hücre göçünü, damar sistemini, yüksek proliferasyon gösteren gen yollarını hedef alan immünoterapi ve aşılarda şu anda araştırılmaktadır (9,65).

KT ile kanser mortalitesi 50 yaşından daha genç kadınlarda %42'den %32'ye düşerken, 50 ila 69 yaş arası kadınlar için %50'den %47'ye düşmüştür (2).

Erken Meme Kanseri Denemeleri İşbirlikçi Grubu (EBCTCG) tarafından yapılan meta-analizlerde, ER negatif meme kanseri olan ve KT alan hastalar KT almayan hastalar ile karşılaştırıldığında; KT alanlarda 10 yıllık nüks %33'ken ve kemoterapi almayanlarda %45 bulunmuştur (65).

Kemoterapinin akut yan etkileri bulantı ve kusmadır. Modern antiemetiklerin kullanımı ile bu semptomlar hafiflemiştir. G-CSF sonrası nötropeni komplikasyonları en aza indirilmiştir, ancak mevcut kanıtlar kemoterapinin neden olduğu anemi için eritroid uyarıcı ajanların kullanımını desteklememektedir (2).

Kardiyak komorbiditesi olan hastaların antrasiklin kullanımı açısından ekokardiyografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (66).

Tablo 3. Sık Kullanılan Kemoterapi Rejimleri

Doksorubisin / Siklofosfamid (AC)
Dosetaksel / Siklofosfamid (TC)
Doksorubisin / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel (AC→T)
Siklofosfamid / Metotreksat/5 – Florourasil (CMF)
Dosetaksel / Doksorubisin / Siklofosfamid (TAC)

2.9.4. Hormonoterapi (Endokrin Tedavi)

Hormonoterapi, HR (+) olan hastalarda kullanılır. Hormonoterapi olarak üretilen östrojenin azaltılması veya ER’yi hedefleyen tedaviler mevcuttur.

Östrojen üretiminin azaltılması için LHRH (luteinize edici hormon salgılatıcı hormon) agonist ve antagonistleri veya Aromataz İnhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan) kullanılır. ER hedefleyen ilaçlar ise tamoksifen,raloksifen, toremifen gibi SERM (Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri)’ler ve fulvestrant gibi Östrojen reseptör down regülatörleri (SERDs)’dir.

Meme kanseri östrojen bağımlı bir kanser olup meme kanserinin yaklaşık %70’inde östrojen reseptörü pozitifdir (57).

Hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda endokrin tedavinin; yaş, tümör boyutu, lenf nodülü tutulumu, menopoz durumu ya da HER-2 durumundan bağımsız olarak lokorejyonel ve sistemik nüksü azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle hormon reseptörü pozitif tüm hastalarda endokrin tedavi önerilmektedir (67–69).

Bu tedavilerden TMX (tamoksifen) adjuvan tedavide ve metastatik hastalıkta en yaygın olarak kullanılan endokrin tedavisi olmuştur (5-10 yıl boyunca 20 mg/gün). Hem premenopozal hem de postmenopozal kullanılmaktadır. TMX ER veya PR pozitif meme kanseri olan her yaştan kadında prognozu iyileştirir (2). Meme kanserinden ölümleri yıllık %31 oranında düşürmektedir(67) .

Tamoksifenin 5 veya 10 yıllık kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır, iki randomize çalışmada 5 yıllık ve 10 yıllık tamoksifen tedavisi karşılaştırılmıştır ve 10 yıllık tedavi alanlarda meme kanseri mortalitesinde küçük ama anlamlı bir iyileşme

(%2 mutlak iyileşme) olduğu görülmüştür. Ancak 10 yıllık tamoksifen kullanımında yan etkiler artmıştır. (67,68).

Tamoksifenin yan etkileri olarak, östrojen agonist özellikleri nedeniyle sıcak basması,menstrüel düzensizlikler, özellikle postmenopozal dönemde tromboembolik olaylar (derin ven trombozu, pulmoner emboli) ve rahim kanseri riskinde artış sayılabilir (2,67). Bunun yanında gösterilebilen yararları kemik yoğunluğunun artması ve kolesterolün düşmesidir (2).

Aromataz inhibitörlerinden 3. kuşak olan anastrozol, letrozol, eksemestan kullanılmaktadır. Aromataz inhibitörleri premenopozal over fonksiyonu aktif hastalarda kullanıldığında gonadotropin sekresyonunu artırarak dolaşımdaki östrojen düzeyini artırabildiği için postmenopozal tedavide kullanılır (68). Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri tamoksifenden daha yararlıdır.

GNRH agonistleri sadece premenopozal kadınlarda etkilidir (69).

TNMK’de HR negatif olduğu için hormonoterapi kullanılamamaktadır.

2.9.5. Hedefe Yönelik Tedavi

Meme kanseri biyolojisinin daha iyi anlaşılması, meme kanserinde hedefe yönelik ajanların geliştirilmesini kolaylaştırmıştır.

HER-2 proteini EGFR ailesinin bir üyesidir ve meme kanserinde önemli terapötik hedeflerden birisidir. Her-2/neu eksprese eden tümörü olan hastalarda kanser diğer hastalara göre daha agresiftir ve sağkalım daha kısadır. Klinik pratiğe getirilen ilk ajan; transmembran HER2/neu’ya karşı aktif olan monoklonal antikor trastuzumab (Herceptin)’dır (70,71).

Yapılan çalışmalarda yeni tanı konmuş, metastatik ve HER2 overekspresyonu gösteren meme kanserli hastalarda paklitaksel+trastuzumab kombinasyonun sadece paklitasel verilen hastalara göre kısmi veya tam tedavi edilmeyen kadınların yaklaşık %30’unda tümör gerilemesi ve sağkalımı artırdığı görülmüştür (2).

Erken evre meme kanserinde tek başına KT ve KT+Transtuzumab karşılaştıran bir çalışmada nüks ve ölüm oranı KT +Transtuzumab ile sadece KT ye göre nerdeyse 2 kat daha fazla azalma göstermektedir (72).

Trastuzumab dışında pertuzumab, lapatinib, neratinib ve trastuzumab emtansin (T-DM1) dahil olmak üzere çeşitli ajanlar HER2 pozitif meme kanseri tedavisi için onay almıştır.

TNMK, diğer alttıplere göre daha immünojenik olup tümör infiltre eden lenfositler daha fazladır. Combine Positive Score $\geq$ %10 PDL-1 ekspresyonu olan hastalarda 1.tercih Pembrolizumab + KT (paklitaksel, nabpaklitaksel, gemsitabin, karboplatin)'dir. İmmünoterapi metastatik triple negatif hastalıkta PDL-1 bağımlıdır (73).

PD-L1 ve germline BRCA mutasyonu olup muhtemel organ yetmezliği yapabilecek olanlarda tercihen antrasiklin-taxan kombinasyonu alternatif olarak taxan-bevacizumab ya da kapasitabine-bevacizumab, olmayanlarda taxan ya da antrasiklinli monoterapi tercih edilmektedir. 2. basamakta sacituzumab govitekan ya da KT, 3. basamak tedavi şekli olarak da eribulin, kapasitabine ya da vinorelbin içeren KT rejimleri kullanılmaktadır (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2010 ile 2020 yılları arasında triple-negatif meme kanseri tanısı koyulan, başvuran ve takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinik dosyaları retrospektif olarak incelendi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2010-2020 yılları arasında başvuran 3550 meme kanseri hastasının 115 tanesi triple negatif meme kanseri tanısı almıştı. 2010- 2020 yılları arasında triple meme kanseri tansıyla dosya açılmış 115 hastanın kayıtların eksik olması ve bazı hastaların birimimizde takibi bırakması nedeniyle toplamda 85 triple negatif meme kanseri tanılı hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışma Protokolü

Hastaların yaş, cinsiyet ve tümörlerinin patolojik özellikleri dosya kayıtlarından retrospektif olarak tarandı.

2010-2020 yılları arasında meme kanseri tanı tarihlerine, nüks-metastaz tarihlerine, ölüm durumları ve eğer ölüm durumu varsa ölüm tarihlerine hastane verileri ve ÖBS (ölüm bildirim sistemi) veri tabanından ulaşıldı. Bunlara istinaden genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım durumları incelendi.

İncelenen dosyalardan ameliyatta çıkarılan metastatik ve metastatik olmayan aksiller lenf nodu sayısı bulundu. Metastatik olan aksiller lenf nodu sayısı çıkarılan aksiller lenf nodu sayısına bölünerek aksiller lenf nodu oranı bulundu. Aksiller lenf nodu oranı 0,25'ten küçük olanlar, 0,25-0,6 arasında olanlar ve 0,6'dan büyük olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve çalışmamızın ana amacı olan aksiller lenf nodu oranı ile sağkalım ilişkisine bakıldı.

Ayrıca patoloji verilerinden aksiller lenf nodu dışında prognozu etkileyen diğer faktörler yani tümörün histolojik alt tipi, tümörün lokalizasyonu, tümörün patolojik grade i, tümörün çapı, lenfovasküler invazyon olup olmadığı, duktal karsinoma insitu varlığı, deri invazyonu varlığı, mikrokalsifikasyon durumu, cerrahi sınır durumu

kaydedildi. Aksiller lenf nodu oranı ile bu prognostik faktörlerin ilişkisine ve bu prognostik faktörlerle sağkalım ilişkisine de bakıldı.

3.3. Etik Kurul

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan 24.11.2021 tarihinde 24237859-857 sayısı ile onayı alındı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 23.0 istatistik programına aktarılarak analiz edilmiştir. Niteliksel verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzde, ölçümsel verilerin özetlenmesinde ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğunun test edilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak, normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Student-t Testi, normal dağılım uymayan verilerin analizinde Mann Whitney-U testi kullanılmıştır ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve aksiller lenf nodu oranı ve diğer prognostik faktörlerle sağkalım için tanımlayıcı istatistikler belirtilirken sağkalım süreleri ortalamaları ay cinsinden hesaplanmıştır. Prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan- Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 2010 ile 2020 yılları arasında triple negatif meme kanseri tanısı konulan 85 hasta dahil edildi. Hastaların minimum tanı yaşı 32, maximum tanı yaşı 85, ortanca tanı yaşı 51,24 olarak hesaplandı. Ayrıca hastaların 18'i neoadjuvan, 67'si adjuvan olmak üzere, 25'i AC (Adriamisin-Siklofosfamid), 24'ü FEC (5-Fluorouracil-Epirubicin-Siklofosfamid), 27'si Taxoter, 18'i Taxol içeren kemoterapi rejimi almıştır.

Hastaların patoloji raporlarından tümörlerin özelliklerine ulaşıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Tümörün Patolojik Özellikleri

	Sayı	Yüzde
Histolojik Alt Tip		
Duktal	52	61,2
Lobüler	6	7,1
Medüller	11	12,9
Papiller	4	4,7
Spesifik Olmayan Tip	12	14,1
Tümör Lokalizasyonu		
Alt iç	5	5,9
Üst iç	19	22,4
Üst dış	50	58,8
Alt dış	8	9,4
Orta iç	2	2,4
Orta dış	1	1,2
Grade		
1	5	5,9
2	33	38,8
3	47	55,3
Lenfovasküler İnvazyon varlığı		
LVI var	29	34,1
LVI yok	55	64,7
DKIS Varlığı		
DKIS var	26	30,6
DKIS yok	48	56,5
Deri İnvazyonu Varlığı		
Deri invazyonu var	3	3,5
Deri invazyonu yok	81	95,3
Mikrokalsifikasyon Varlığı		
Mikrokalsifikasyon var	4	4,7
Mikrokalsifikasyon yok	67	78,8
Cerrahi Sınır		
Cerrahi sınır sağlam	84	98,8
Cerrahi sınır sağlam değil	1	1,2

Sağkalım analizleri

Aksiller lenf nodu oranı-Sağkalım ilişkisi

Aksiller lenf nodu oranı minimum 0, maksimum 1, ortalama 0,15 olarak hesaplandı. Aksiller lenf nodu oranı 0,25'ten küçük olanlar, 0,25-0,6 arasında olanlar ve 0,6'dan büyük olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve bu gruplardaki aksiller lenf nodu oranı ile sağkalım ilişkisine bakıldı. Aksiller lenf nodu oranı <0,25 olanlarda ortalama sağkalım süresi 105,75±5,65 ay, 0,25-0,6 arasında olanlarda 53,32±10,42 ay, >0,6 olanlarda 27,3±9,56 ay olarak hesaplandı. Bu 3 grupta sağkalım süreleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0,000$) (Tablo 5).

Tablo 5. Aksiller Lenf Nodu Oranı -GSK

Aksiller lenf nodu oranı; 3 grup	GSK (AY)	GSK %95 GA Alt sınır	GSK %95 GA Üst sınır
<0,25	105,758 +- 5,655	94,675	116,842
0,25-0,6	53,325 +- 10,421	32,901	73,750
>0,6	27,302+- 9,569	8,546	46,057
Tüm gruplar	91,018 +- 5,939	79,378	102,659

Aslında bu farkı belirleyen aksiller lenf nodu oranının 0,25 ten küçük olup olmamasıydı. Aksiller lenf nodu oranı 0,25 ten küçük olan grupta en düşük sağkalım süresi 94,67 ay, en yüksek sağkalım süresi 116,84 ay olarak saptandı. Ortalama sağkalım süresi 105,75±5,65 ay olarak saptandı. Aksiller lenf nodu oranı 0,25-0,6 arası olan grupta en düşük sağkalım süresi 32,9 ay, en yüksek sağkalım süresi 73,7 ay olarak saptandı. Ortalama sağkalım süresi 53,32±10,42 ay olarak saptanmıştır. Aksiller lenf nodu oranı 0,25 ten küçük olan grupla 0,25-0,6 arası olan grup sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında p değeri 0,006 olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı olarak sonuçlandı (Tablo 6).

Aksiller lenf nodu oranı >0,6 olan grupta en düşük sağkalım süresi 8,54 ay, en yüksek sağkalım süresi 46,05 ay olarak saptandı. Ortalama sağkalım süresi 27,3±9,56 ay olarak saptandı. Aksiller lenf nodu oranı <0,25 olan grupla >0,6 olan grup sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında p değeri 0,000 olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı olarak sonuçlandı. Aksiller lenf nodu oranı 0,25 ten küçük olan grubun sağkalım süresi aksiller lenf nodu oranı >0,6 olan gruba göre daha uzundu (Tablo 6).

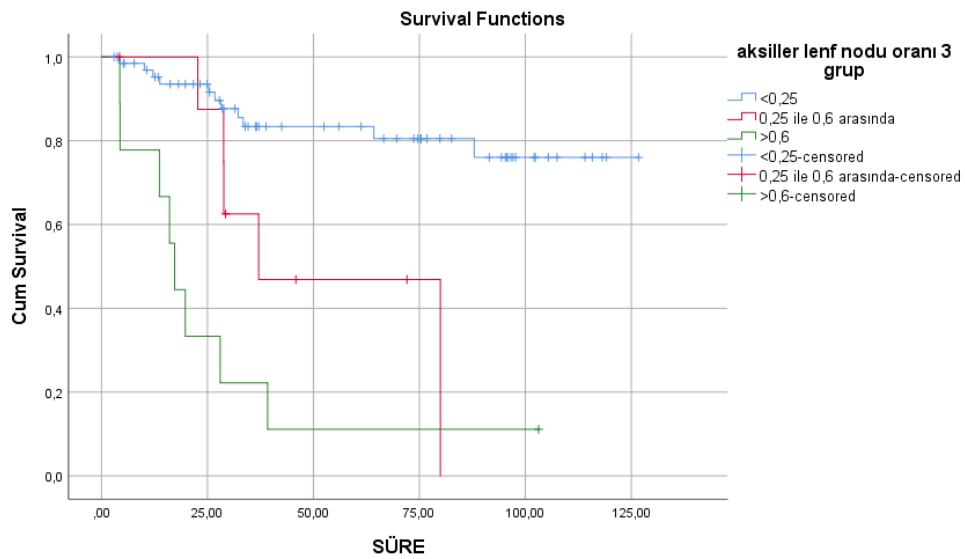
Aksiller lenf nodu oranı 0,25-0,6 arasında olan grupta en düşük sağkalım süresi 32,9 ay, en yüksek sağkalım süresi 73,75 ay olarak saptandı. Ortalama sağkalım süresi

53,3±10,42 ay olarak saptandı. Aksiller lenf nodu oranı 0,25-0,6 arası olan grupla >0,6 olan grup sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında p değeri 0,072 olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 6).

Sonuç olarak aksiller lenf nodu oranı 0,25 ten küçük olan hastaların sağkalım süresi daha uzunken, aksiller lenf nodu oranı 0,25 ten büyük olan hastaların sağkalım süreleri daha kısadır. Aksiller lenf nodu oranı arttıkça sağkalım sürelerinin kısaldığı sonucuna ulaştık (Şekil 1).

Tablo 6. 2'li Gruplar Halinde Aksiller Lenf Nodu Oranının Karşılaştırılması; p Değerleri

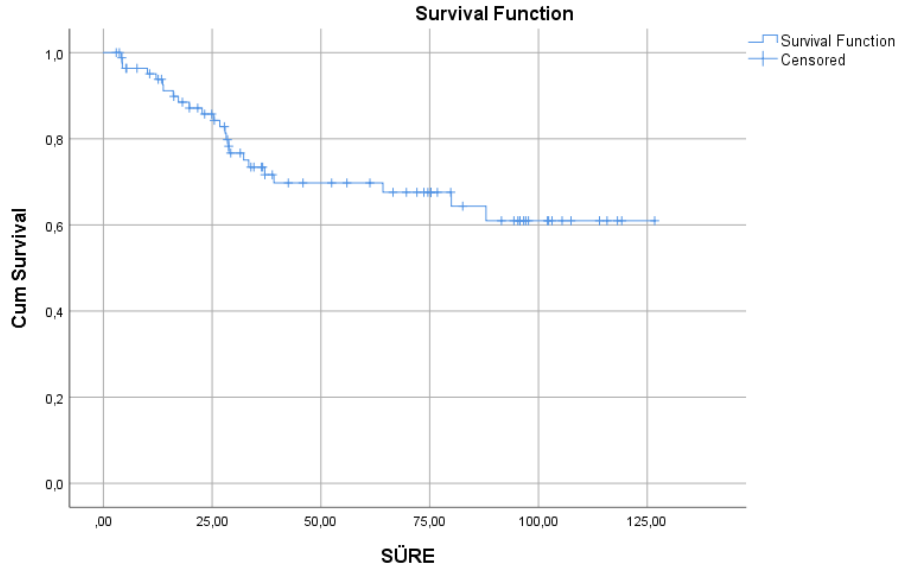
Aksiller lenf nodu oranı; 3 grup	0,25-0,6 arasında P değeri	>0,6 P değeri
<0,25	0,006	0,000
0,25-0,6		0,072
>0,6	0,072	



Şekil 1. 3 Grup Halinde Aksiller Lenf Nodu Oranı ile GSK İlişkisi

Genel Sağkalım

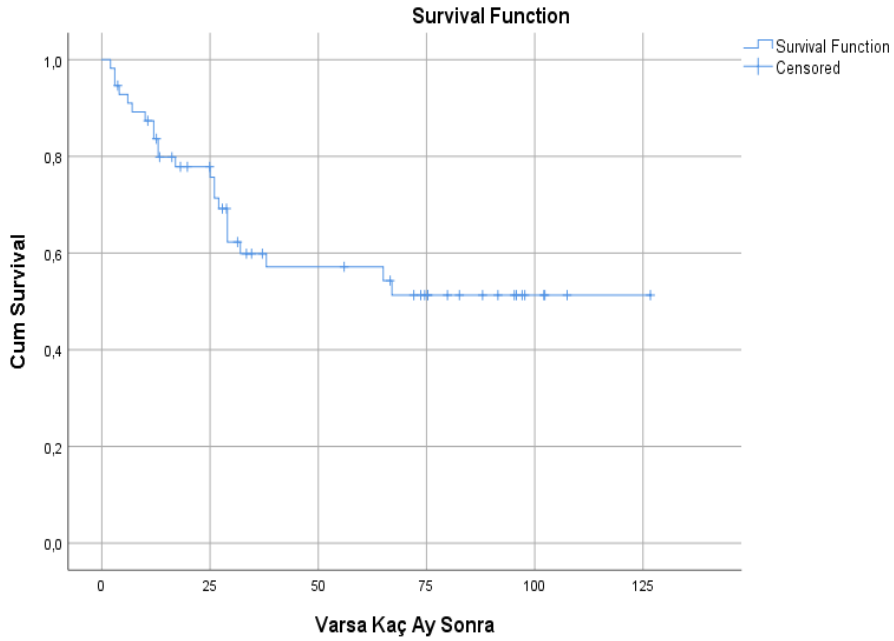
2010-2020 yılları arasında genel sağkalım; 1.yıl %95, 3.yıl %73, 5.yıl %70, 10.yıl %61 olarak bulunmuştur. Tüm katılımcıların yaşam süresi en uzun 102,659 ay, en kısa 79,378 ay, ortalama yaşam süresi 91±5,93 ay olarak bulunmuştur (GA %95) (Şekil 2).



Şekil 2. Triple Negatif Meme Kanserli Hastalarda 2010-2020 Yılları Arasında Genel Sağkalım

Hastalıksız Sağkalım

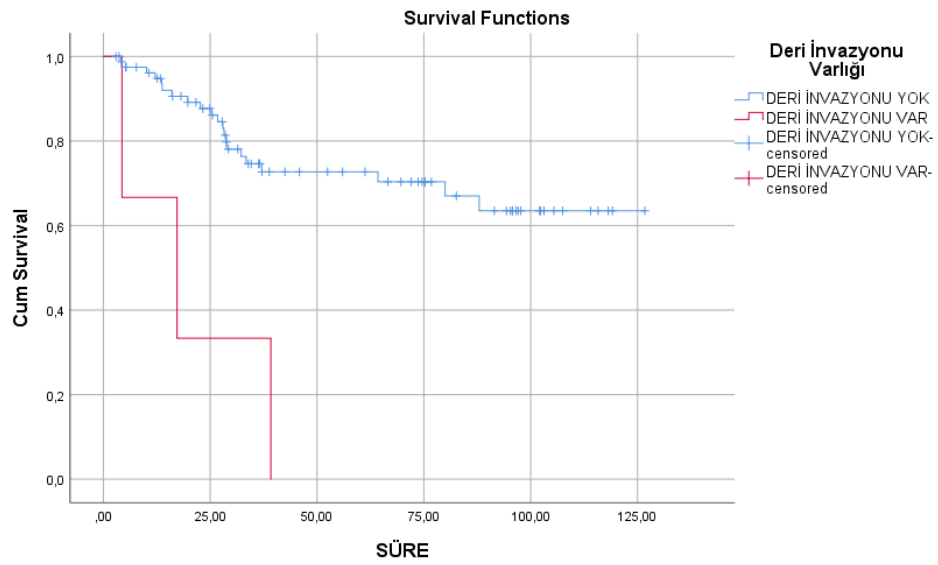
2010-2020 yılları arasında hastalıksız sağkalım 1.yıl %87, 3.yıl %59, 5.yıl %57, 10 yıllık hastalıksız sağkalım %51 olarak bulunmuştur. Tüm katılımcıların en uzun hastalıksız sağkalımı 91,981ay, en kısa 61,696 ay, ortalama $76,8 \pm 7,72$ ay olarak bulunmuştur (GA %95) (Şekil 3).



Şekil 3. Triple Negatif Meme Kanserli Hastalarda 2010-2020 Yılları Arasında Hastalıksız Sağkalım

Deri İnvazyonu Varlığı- Sağkalım

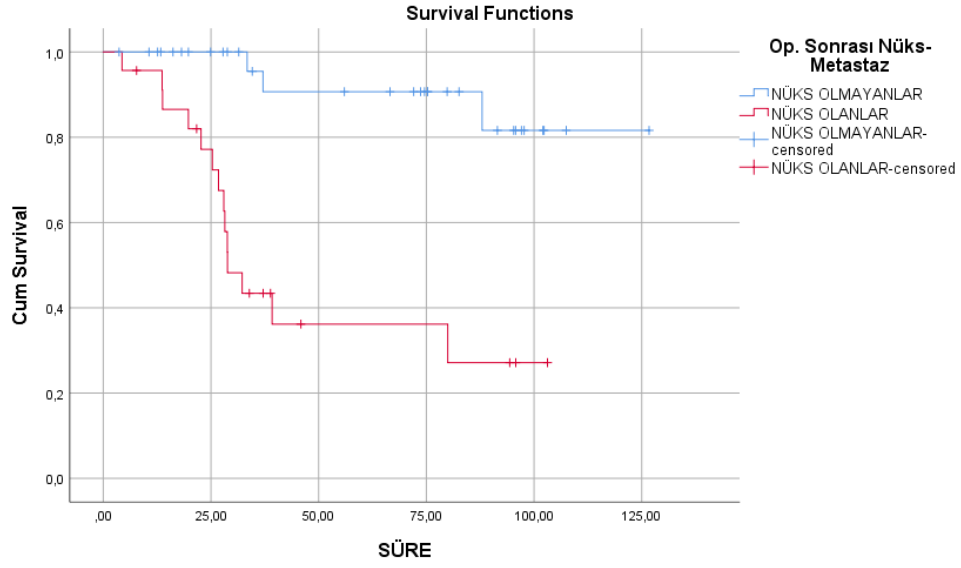
Deri invazyonu olmayan grubun en düşük sağkalım süresi 82,19 ay, en yüksek 105,51 aydır (GA %95). Ortalama sağkalım süresi $93,85 \pm 5,94$ aydır. Deri invazyonu olan grubun en düşük sağkalım süresi 0,34 ay, en yüksek 40,19 aydır (GA %95). Ortalama sağkalım süresi $20,27 \pm 10,16$ aydır. Deri invazyonu olan ve olmayan grup sağkalım süreleri bakımından karşılaştırıldığında; bu iki grubun sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak önemli ölçüde fark olduğu bulunmuştur ($p:0,001$) (Şekil 4).



Şekil 4. Deri invazyonu Varlığı Sağkalım İlişkisi

Operasyon sonrası nüks-metastaz -Sağkalım

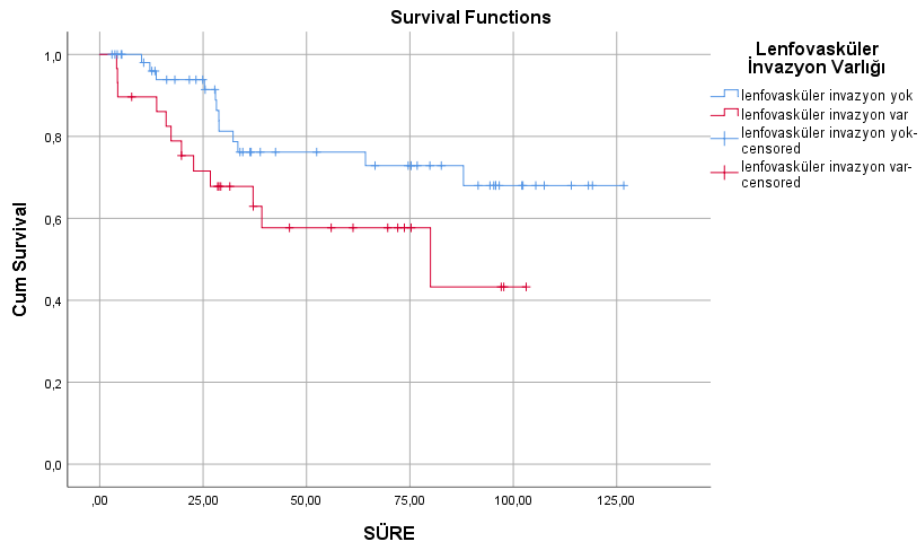
Operasyon sonrası nüks-metastaz olmayan grupta en düşük sağkalım süresi 102,08 ay, en yüksek 127,2 aydır (GA %95). Ortalama sağkalım süresi $114,68 \pm 6,42$ aydır. Nüks-metastaz olanlarda en düşük sağkalım süresi 34,85 ay en yüksek sağkalım süresi 67,22 aydır (GA%95). Ortalama sağkalım süresi $51,03 \pm 8,25$ aydır. Nüks-metastaz olan ve olmayan grup sağkalım süreleri bakımından karşılaştırıldığında; bu iki grubun sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak önemli ölçüde fark olduğu bulunmuştur ($p:0,000$) (Şekil 5).



Şekil 5. Operasyon Sonrası Nüks Metastaz Varlığı Sağkalım İlişkisi

Lenfovasküler invazyon-Sağkalım

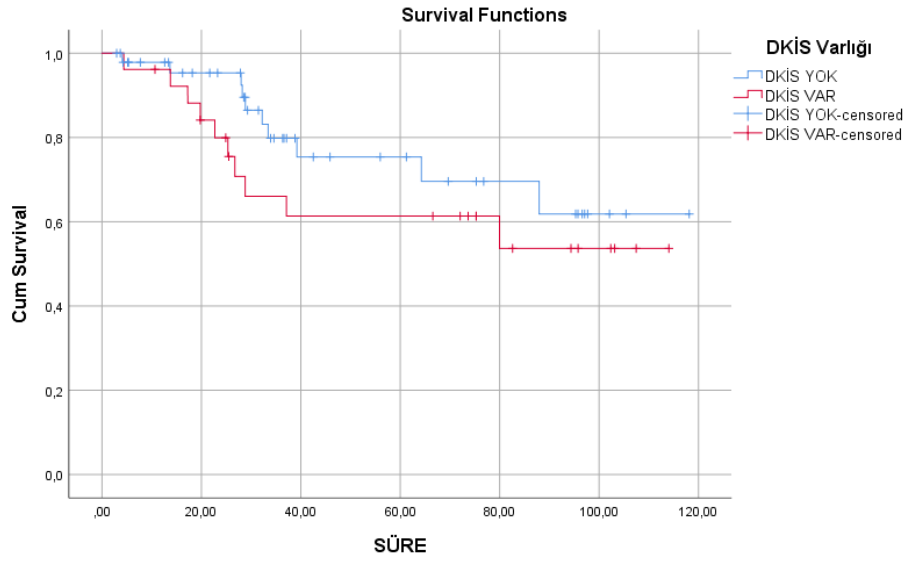
Lenfovasküler invazyon olmayan grupta en düşük sağkalım süresi 84,91 ay, en yüksek 112,07 aydır (GA %95). Ortalama sağkalım süresi $98,49 \pm 6,92$ aydır. Lenfovasküler invazyon olanlarda en düşük sağkalım süresi 48,65 ay en yüksek sağkalım süresi 80,75 aydır (GA%95). Ortalama sağkalım süresi $64,7 \pm 8,18$ aydır. Lenfovasküler invazyon olan ve olmayan grup sağkalım süreleri bakımından karşılaştırıldığında; bu iki grubun sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,061$) (Şekil 6).



Şekil 6. Lenfovasküler İnvazyon Varlığı Sağkalım İlişkisi

DKİS-Sağkalım

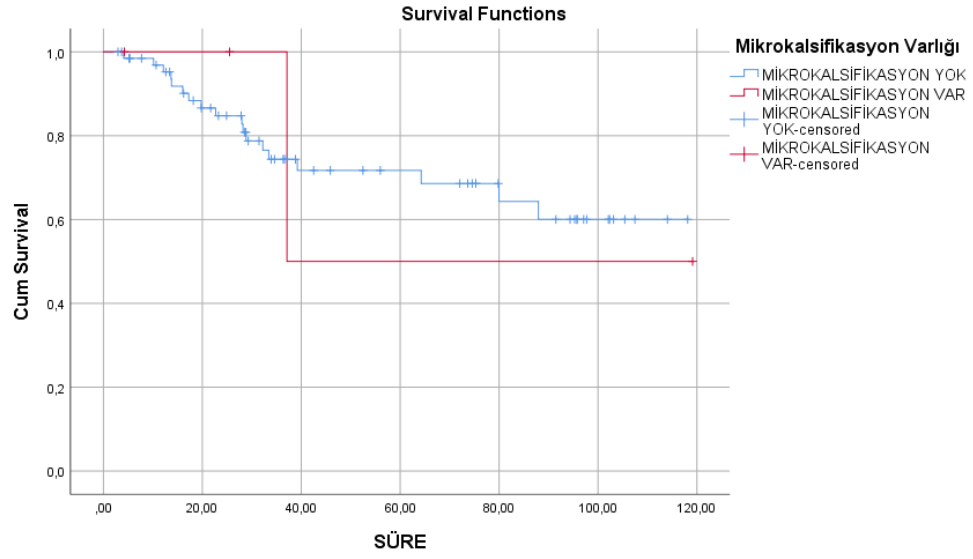
DKİS olmayan grupta en düşük sağkalım süresi 76,08 ay, en yüksek 104,82 aydır (GA %95). Ortalama sağkalım süresi $90,45 \pm 7,33$ aydır. DKİS olanlarda en düşük sağkalım süresi 57,83 ay en yüksek sağkalım süresi 94,14 aydır (GA%95). Ortalama sağkalım süresi $75,98 \pm 9,26$ aydır. DKİS olan ve olmayan grup sağkalım süreleri bakımından karşılaştırıldığında; bu iki grubun sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,245) (Şekil 7).



Şekil 7. DKİS Varlığı Sağkalım İlişkisi

Mikrokalsifikasyon-Sağkalım

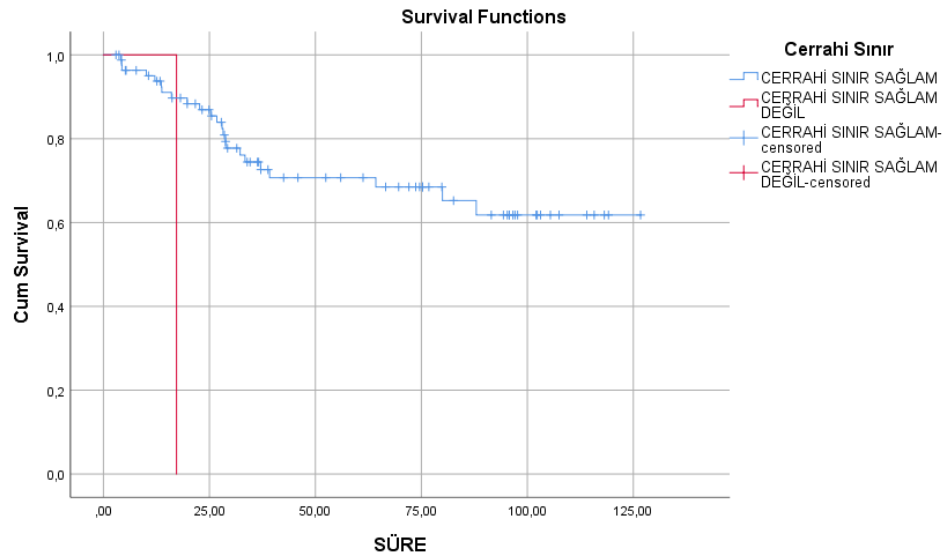
Mikrokalsifikasyon olmayan grupta en düşük sağkalım süresi 74,55 ay, en yüksek 98,5 aydır (GA %95). Ortalama sağkalım süresi $86,53 \pm 6,1$ aydır. Mikrokalsifikasyon olanlarda en düşük sağkalım süresi 21,26 ay en yüksek sağkalım süresi 134,96 aydır (GA%95). Ortalama sağkalım süresi $78,11 \pm 29$ aydır. Mikrokalsifikasyon olan ve olmayan grup sağkalım süreleri bakımından karşılaştırıldığında; bu iki grubun sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,98) (Şekil 8).



Şekil 8. Mikrokalsifikasyon Varlığı Sağkalım İlişkisi

Cerrahi Sınır- Sağkalım

Cerrahi sınır sağlam olmayan grupta ortalama sağkalım süresi $17,24 \pm 0$ aydır. Cerrahi sınır sağlam olanlarda en düşük sağkalım süresi 80,4 ay en yüksek sağkalım süresi 103,65 aydır (GA%95). Ortalama sağkalım süresi $92,02 \pm 5,93$ aydır. Cerrahi sınır sağlam olan ve olmayan grup sağkalım süreleri bakımından karşılaştırıldığında; bu iki grubun sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,011$) (Şekil 9).

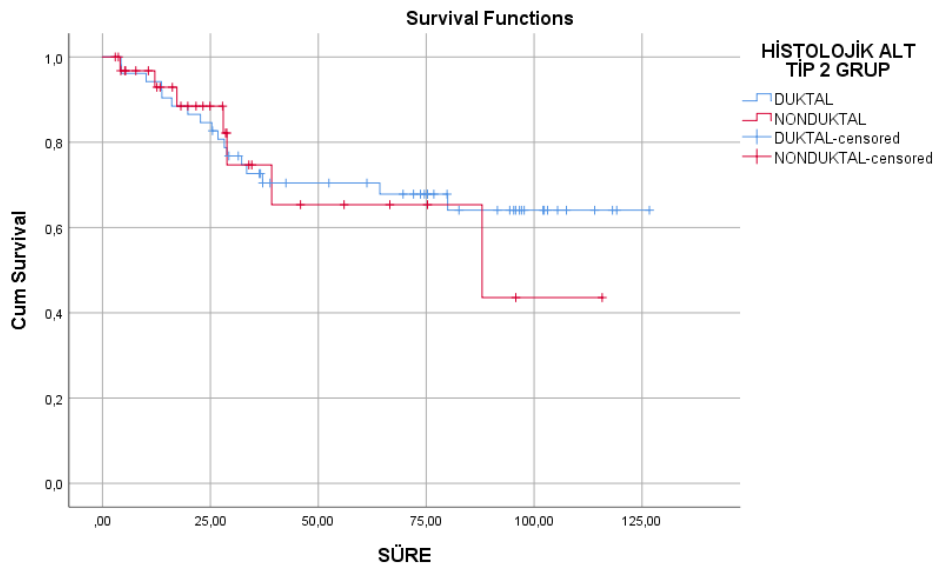


Şekil 9. Cerrahi Sınır Sağlamlığı Sağkalım İlişkisi

Histolojik alt tip-Sağkalım

Histolojik alt tip duktal ve nonduktal olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

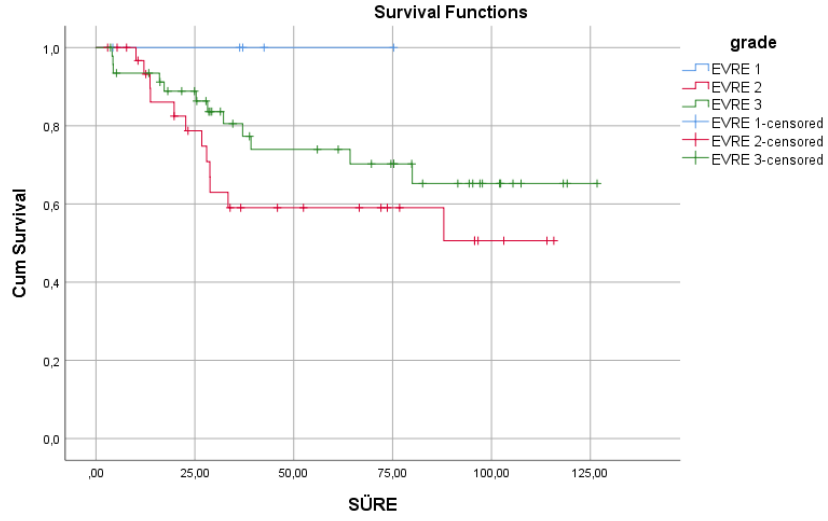
Histolojik alt tipi duktal olanlarda en düşük sağkalım süresi 78,7 ay, en yüksek 105,68 aydır (GA %95). Ortalama sağkalım süresi $92,19 \pm 6,88$ aydır. Nonduktal olan grupta en düşük sağkalım süresi 56,99 ay en yüksek sağkalım süresi 100,1 aydır (GA%95). Ortalama sağkalım süresi $78,55 \pm 10,99$ aydır. Duktal-nonduktal grup sağkalım süreleri bakımından karşılaştırıldığında; bu iki grubun sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,762$) (Şekil 10).



Şekil 10. Histolojik Alt Tip Sağkalım İlişkisi

Grade-Sağkalım

Grade 1, 2 ve 3 olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu grade'ler sağkalım süreleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,213$) (Şekil 11).

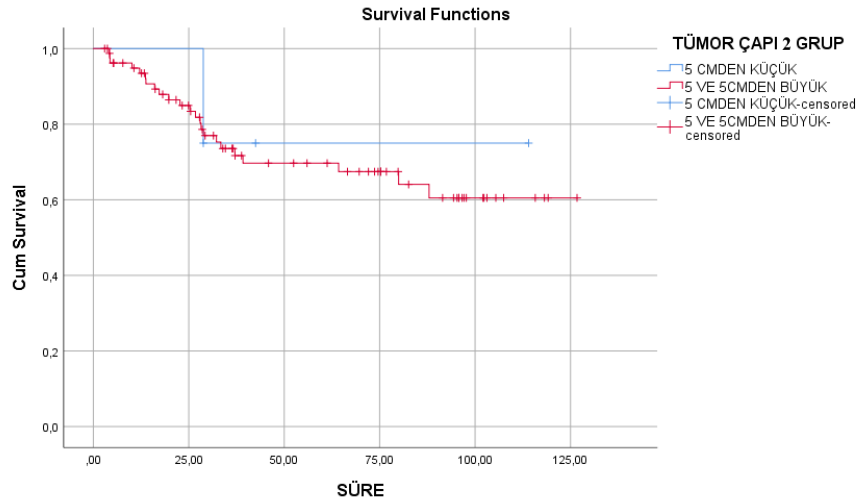


Şekil 11. Grade Sağkalım İlişkisi

Tümör Çapı-Sağkalım

Tüm katılımcıların tümör çapı minimum 3 mm, maksimum 100 mm, ortalama 30,27 mm olarak hesaplandı. Tümör çapı meme kanseri TNM evreleme sistemine göre <2 cm, 2-5 cm arası ve >5 cm olarak 3 gruba ayrılmak istendi fakat sayı azlığından dolayı <5 cm ve ≥ 5 cm olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılabilirdi.

Tümör çapı <5 cm olan grupta en düşük sağkalım süresi 56,56 ay, en yüksek 128,89 aydır (GA %95). Ortalama sağkalım süresi $92,73 \pm 18,45$ aydır. Tümör çapı olan ≥ 5 cm olan grupta en düşük sağkalım süresi 78,68 ay en yüksek sağkalım süresi 102,64 aydır (GA%95). Ortalama sağkalım süresi $90,66 \pm 6,11$ aydır. Sağkalım süreleri bakımından karşılaştırıldığında; bu iki grubun sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,767$) (Şekil 12).



Şekil 12. Tümör Çapı Sağkalım İlişkisi

Prognostik faktörlerle aksiller lenf nodu oranı karşılaştırıldı.

Operasyon sonrası nüks veya metastaz olanlarda aksiller lenf nodu oranı ortalaması $0,34 \pm 0,36$ 'tür. Operasyon sonrası nüks veya metastaz olmayanlarda aksiller lenf nodu oranı ortalaması $0,035 \pm 0,11$ 'dir. Operasyon sonrası nüks veya metastaz olanlarla olmayanlar aksiller lenf nodu oran ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında; iki grubun aksiller lenf nodu oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,000$) (Tablo 7).

Tablo 7. Aksiller Lenf Nodu Oranı Operasyon Sonrası Nüks Veya Metastaz İlişkisi

Aksiller lenf nodu oranı			
Op. Sonrası Nüks-Metastaz	Ortalama	Sayı	Stnd Sapma
Nüks yok	0,0357	34	0,11150
Nüks var	0,3482	22	0,36361
Total	0,1585	56	0,28574

Lenfovasküler invazyon olanlarda aksiller lenf nodu oranı ortalaması $0,33 \pm 0,37$ 'dir. Lenfovasküler invazyon olmayanlarda aksiller lenf nodu oranı ortalaması $0,06 \pm 0,18$ 'dir. Lenfovasküler invazyon olan ve olmayan grup aksiller lenf nodu oran ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında; iki grubun aksiller lenf nodu oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,000$) (Tablo 8).

Tablo 8. Aksiller Lenf Nodu Oranı Lenfovasküler İnvazyon Varlığı

Aksiller lenf nodu oranı			
Lenfovasküler invazyon varlığı	Ortalama	Sayı	Standart Sapma
Lenfovasküler invazyon yok	0,0699	55	0,18598
Lenfovasküler invazyon var	0,3309	29	0,37051
Total	0,1600	84	0,29052

DKİS olanlarda aksiller lenf nodu oranı ortalaması $0,22 \pm 0,33$ 'tür. DKİS olmayanlarda aksiller lenf nodu oranı ortalaması $0,11 \pm 0,22$ 'dir. DKİS olanlarla olmayanlar arasında aksiller lenf nodu oran ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,1$) (Tablo 9).

Tablo 9. Aksiller Lenf Nodu Oranı DKİS Varlığı

Aksiller lenf nodu oranı			
DKİS varlığı	Ortalama	Sayı	Standart Sapma
DKİS yok	0,1142	48	0,22586
DKİS var	0,2292	26	0,33267
Total	0,1546	74	0,27165

Grade 1 ve 2 olanlar ile 3 olanlar olarak hastalar iki gruba ayrıldı. Grade 1 ve 2 olanlarda aksiller lenf nodu oranı ortalaması $0,17 \pm 0,28$ 'dir, grade 3 olanlarda $0,14 \pm 0,29$ 'dur. Gruplar arasında aksiller lenf nodu oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p: 0,283$) (Tablo 10).

Tablo 10. Aksiller Lenf Nodu Oranı Grade

Aksiller lenf nodu oranı			
Grade	Ortalama	Sayı	Standart Sapma
Evre 1-2	0,1745	38	0,28389
Evre 3	0,1449	47	0,29600
Total	0,1581	85	0,28930

Histolojik alt tip duktal ve nonduktal olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Duktal olanlarda aksiller lenf nodu oranı ortalaması $0,17 \pm 0,29$ 'dur. Nonduktal olanlarda $0,13 \pm 0,27$ 'dir. Gruplar arasında aksiller lenf nodu oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,143$) (Tablo 11).

Tablo 11. Aksiller Lenf Nodu Oranı Histolojik Alt Tip

Aksiller lenf nodu oranı			
HİSTOLOJİK ALT TİP 2 GRUP	Ortalama	Sayı	Std Sapma
Duktal	0,1743	52	0,29869
Nonduktal	0,1326	33	0,27644
Total	0,1581	85	0,28930

Tümör çapı meme kanseri TNM evreleme sistemine göre <2 cm, 2-5 cm arası ve ≥ 5 cm olarak 3 gruba ayrılmak istendi fakat sayı azlığından dolayı <5 cm ve ≥ 5 cm olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılabilirdi. Gruplar arasında aksiller lenf nodu oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,514$). Bunun yanında tümör çapı ve aksiller lenf nodu oranı arasında korelasyon bakılmıştır. Korelasyon katsayısı 0,3 olup anlamlı bulunmuştur. Tümör çapı 1 birim arttığında aksiller lenf nodu oranı 0,1 birim artmaktadır (Tablo 12).

Tablo 12. Aksiller Lenf Nodu Oranı Tümör Çapı

Aksiller lenf nodu oranı			
Tümör Çapı	Ortalama	Sayı	Std Sapma
<5 cm	0,0992	4	0,11921
≥ 5 cm	0,1610	81	0,29524
Total	0,1581	85	0,28930

Operasyon sonrası kaç ay sonra nüks veya metastaz geliştiği, tümör lokalizasyonu, deri invazyonu varlığı, mikrokalsifikasyon varlığı, cerrahi sınır ile ilgili veriler sınırlı olduğu için istatistiksel olarak bir sonuca ulaşılamamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya 2010 ile 2020 yılları arasında triple negatif meme kanseri tanısı konulan 85 hasta dahil edildi. Hastaların minimum tanı yaşı 32, maximum tanı yaşı 85, ortalama tanı yaşı $51,24 \pm 12,29$ olarak bulundu. Tüm hastalar arasında en çok tanı koyulan yaş %9,4 ile 49' du. 1999-2003 yılları arasında California'da 6370 TNMK'li hastada yapılan çalışmada ortalama tanı yaşı 54 olarak saptanmıştır (75). 2008-2012 yılları arasında yapılan 192 TNMK'li hastanın yer aldığı çalışmada ortalama tanı yaşı 57 olarak saptanmıştır (76). 2011 yılında Meksika'da yapılan 2074 kişilik çalışma da ise TNMK'li hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 50 ± 12 olarak saptanmış olup bizim çalışmamıza benzer bulunmuştur (77). 2021 yılında yapılan başka bir çalışmada ise 68 TNMK'li hastanın yaş ortalaması 49,5 olarak saptanmış olup yine benzer bir sonuç elde edilmiştir (78). Zamanla tanı yaşının daha genç olduğu sonucuna varılmış olmakla birlikte böyle olmasının nedeni tarama yöntemlerinin ve programlarının gelişmesi, hastaların farkındalığının artması, yaşam tarzı değişikliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

KTÜ Medikal Onkoloji Bilim Dalına 2010-2020 yılları arasında meme kanseri tansıyla başvuran ve takip edilen hastaların %3,23'ü triple negatif meme kanseri tanısına sahipti. TNMK tüm meme kanserlerinin %10-20 sini oluşturur. Türkiye'de TNMK ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, vakalarının %10,6'sı triple negatif olarak saptanmıştır (23). Bu farklılık hastaların birimizde takibi bırakmaları nedeniyle retrospektif yapılan çalışmamızda dosyaların arşiv sistemimizde bulunamamasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda katılımcıların en uzun hastaliksız sağkalımı 91,98 ay, en kısa 61,69 ay, ortalama $76,8 \pm 7,72$ ay olarak bulunmuştur. Hastalarımızın 1.yıl %13'ü, 3.yıl %41'i, 5.yıl %43'ü nüks etmişti. TNMK ilk 2 yılda nüks olma ihtimali en yüksek olan alt tiptir(79). 2007 yılında yapılan bir çalışmada üçlü negatif meme kanserli hastalarda, nüks riski tanı tarihinden itibaren keskin bir şekilde arttığı, 1 ila 3 yıl arasında zirve yaptığı ve daha sonra hızla düştüğü sonucuna ulaşılmıştır(80).

Çalışmamızda katılımcıların yaşam süresi en uzun 102,65 ay, en kısa 79,3 ay, ortalama yaşam süresi $91 \pm 5,93$ ay olarak bulunmuştur. 2007 yılında yapılan bir çalışmada triple negatif meme kanserinde ortalama sağkalım 4,2 yıl ölüme kadar geçen

süre maksimum 10 yıl olarak bulunmuş, ölümlerin çoğunluğunun ilk 5 yılda meydana geldiği gösterilmiştir. Ortalama sağkalım bizim çalışmamızdan daha düşük bulunmuştur (80). Triple negatif meme kanseri diğer alt tiplere göre oldukça agresif seyirlidir. Başka bir çalışmada 5 yıllık sağkalım %77 iken, diğer alt tiplerde %93 bulunmuştur (75). Çalışmamızda ortalama yaşam süresinin daha uzun olmasının nedeni, çalışmamızın daha güncel bir çalışma olması ve tanı ve tedavideki gelişmelerden kaynaklanıyor olabilir.

Meme kanserinde ailede meme kanseri öyküsü olması, cinsiyet, vücut ağırlığı, sosyoekonomik düzey, yaş, egzersiz, diyet, alkol, sigara, radyasyon, karşı memede kanser, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, menarş, menapoz yaşı klinik olarak prognozu etkileyen risk faktörleridir. Patolojik verilere göre de aksiller lenf nodu tutulumu, tümörün histolojik alt tipi, tümörün lokalizasyonu, tümörün patolojik grade i, tümörün çapı, lenfovasküler invazyon olup olmadığı, duktal karsinoma insitu varlığı, deri invazyonu varlığı, mikrokalsifikasyon durumu, cerrahi sınır prognozu belirleyen risk faktörleridir. Bu prognostik faktörlerle sağkalım ilişkisine ve prognostik faktörlerden aksiller lenf nodu oranı ile diğer prognostik faktörlerin ilişkisini inceledik.

Meme kanserinde prognozunu değerlendirmedeki en önemli prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumudur(81). Çalışmamızda hastalar aksiller lenf nodu oranı 0,25'ten küçük olanlar, 0,25-0,6 arasında olanlar ve 0,6'dan büyük olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve aksiller lenf nodu oranı ile sağkalım ilişkisine bakıldı. Bu 3 grupta sağkalım süreleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu bulundu ve bunu asıl belirleyen aksiller lenf nodu oranının 0,25'ten küçük olup olmamasıydı. Aksiller lenf nodu oranı 0,25'ten küçük olanlar 0,25'ten büyük olanlardan daha uzun yaşamaktaydı. Aksiller lenf nodu oranı triple negatif meme kanserli hastalarda oldukça önemli bir prognostik belirteçtir ve 0,25 değeri de çalışmamızda eşik değer olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızın ana amacını oluşturan aksiller lenf nodu oranının triple negatif meme kanserli hastalarda prognoz üzerine etkisini inceleyen bir çalışma literatürde yoktur. Metastatik lenf nodu oranı ile ilgili çalışma kolon kanserli hastalarda yapılmıştır ve metastatik lenf nodu oranının evre 3 kolon kanseri hastalar için önemli bir prognostik belirteç ve 0,25'in de prognoz için eşik değeri olduğu sonucuna ulaşılmıştır(82). Benzer şekilde 2007'de yapılan kolon kanserli hastaları içeren bir çalışmada, hastalar lenf nodu oranı 0-0,06 arasında olanlar, 0,06-0,12

arasında olanlar, 0,12-0,25 arasında olanlar ve $\geq 0,25$ olanlar olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve lenf nodu oranının 0,25 ten büyük olması daha kısa genel ve hastalısız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (83). Bu iki çalışmada da 0,25 oranı bizim çalışmamızdaki gibi eşik değer olarak sonuçlanmıştır. Ayrıca 2016 yılında mide kanserli hastalarda yapılan 27 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde düşük lenf nodu oranının yüksek sağkalımla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (84).

Diğer bir prognostik faktör olan deri invazyonu olup olmaması ile sağkalım ilişkisine baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaştık. Benzer şekilde 2011 yılında yapılan bir çalışmada anlamlı sonuca ulaşılmıştır.

Çalışmamızda tümör çapı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır. Aksiller lenf nodu oranı ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir p değeri elde edilememesine rağmen korelasyon saptanmıştır. Tümör çapı 1 birim arttığında aksiller lenf nodu oranı 0,1 birim artmaktadır. Tümör çapının önemli bir prognostik faktör olduğu ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. 2003 yılında yapılan bir çalışmada tümör çapı ve derecesinin prognozu belirlemede önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır (85). 2004 yılında meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada hastalar tümör boyutuna göre <1 cm, 1.1-2cm arasında ve 2.1-5cm arasında olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve tümörü 1 cm'den küçük olanlara kıyasla 2-5 cm tümörü olan hastalarda 10 yıllık genel sağkalım oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir(86). Bizim çalışmamızda anlamlı çıkmamasının nedeni TNM evreleme sistemine göre <2 cm, 2-5 cm arası ve >5 cm olarak 3 gruba ayrılmak istenmesi fakat sayı azlığından dolayı <5 cm ve ≥ 5 cm olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılabilmesi ile ilişkili olabilir.

Lenfovasküler invazyon varlığı, sağkalım, lokal nüks ve uzak metastaz için anlamlı bir göstergedir (87,88). Bizim çalışmamızda genel sağkalım ile lenfovasküler invazyon arasında doğrudan bir ilişki saptanamamıştır. Fakat çalışmamızda aksiller lenf nodu oranı ile lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu yüzden sağkalım ile dolaylı yoldan ilişkili olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Çalışmamızda histolojik alt tip patoloji verilerine göre duktal, lobüler, medüller, papiller ve spesifik olmayan tip olarak 5 gruba ayrıldı. En sık görülen alt tip duktal olup bizim çalışmamızda da öyle sonuçlandı. Diğer grupların sayı azlığından

dolayı hastalar sağkalım açısından değerlendirilmek üzere duktal ve nonduktal olmak üzere 2 grup altında toplandı. Bu gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Duktal olanlarda aksiller lenf nodu oranı daha yüksek olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadı. İnvaziv duktal karsinom en sık görülen alt tip olup prognozu çok değişkendir. Bir çalışmada duktal alt tipte 10 yıllık sağkalım %50'nin altında bulunmuş olup kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (89).

Histolojik grade bağımsız bir prognostik değişkendir (88,89). Yüksek grade'in kötü prognoz ile ilişkisi kuvvetlidir ve daha düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (24). Grade ve evrenin birlikte kullanımı önerilmektedir fakat TNM evreleme sisteminde henüz yer almamaktadır (92). Triple negatif meme kanserli hastaların daha yüksek oranda grade 3 tümöre sahip olduğu gösterilmiş ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %55,3'ünü grade 3 olan hastalar oluşturmakta ve literatür ile uyumludur. Fakat çalışmamızda grade ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamıştır. Hasta sayımızın az olması bu sonucu doğurmuş olabilir. Yine sayı azlığından dolayı grade 1 olan hastalar çok az olduğu için aksiller lenf nodu oranı-grade ilişkisine bakılırken de grade1-2 ve grade 3 olanlar olmak üzere 2 grup yapılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

6. SONUÇLAR VE KISITLILIKLAR

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması bir kısıtlılık oluşturmaktadır.

Araştırmamızın sonucunda;

TNMK'li hastalarda aksiller lenf nodu oranı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulduk ve ayrıca aksiller lenf nodu oranının prognozu belirlemede eşik değer olarak da 0,25 değerinin anlamlı olduğu sonucuna ulaştık. Aksiller lenf nodu oranı ile kolon kanseri gibi meme kanseri dışındaki kanserler için sağkalım ilişkisine bakılmıştır ancak çalışmamızın en önemli özelliği TNMK'li hastalarda yapılan bir çalışma literatürde yoktur. Aksiller lenf nodu oranı TNMK'li hastalarda prognozu göstermede önemli bir belirteçtir.

TNMK diğer meme kanseri alt tiplerine göre daha agresif seyreder ve sağkalım daha düşüktür. Bununla birlikte çalışmamızda ortalama sağkalım diğer çalışmalardan daha uzun bulunmuştur.

Prognostik faktörlerden deri invazyonu varlığı ve operasyon sonrası nüks-metastaz olması ile GSK arasında anlamlı ilişki saptadık.

Diğer prognostik faktörler olan LVI varlığı, DKİS varlığı, mikrokalsifikasyon varlığı, cerrahi sınır sağlamlığı, histolojik alt tip, grade, tümör çapı ve GSK arasında bizim çalışmamızda anlamlı ilişki bulamadık.

Aksiller lenf nodu oranı ile diğer bir prognostik faktör olan lenfovasküler invazyon varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu sonucuna ulaştık.

Aksiller lenf nodu oranı ile operasyon sonrası nüks-metastaz olması arasında anlamlı ilişki saptadık.

Aksiller lenf nodu oranı ile tümör çapı arasında korelasyon saptadık.

Aksiller lenf nodu oranı ile operasyon sonrası kaç ay sonra nüks veya metastaz geliştiği, tümör lokalizasyonu, deri invazyonu varlığı, mikrokalsifikasyon varlığı, cerrahi sınır ile ilgili veriler sınırlı olduğu için istatistiksel olarak bir sonuca ulaşamadık.

TNMK'li hastalarda aksiller lenf nodu oranı sağkalımı ve operasyon sonrası nüks-metastaz olmasını belirleyen önemli bir prognostik faktördür. İlerleyen yıllarda aksiller lenf nodu oranının ve eşik değeri olarak da 0,25 'in TNMK'li hastalarda tek başına bağımsız bir risk faktörü ve prognostik faktör olarak kullanılacağını düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guidelines for International Breast Health and Cancer Control-Implementation Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low-Income and Middle-Income Countries Overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. 2008; Available from: www.interscience.wiley.com
2. Lee G, Dennis A. Cecil's Textbook of Medicine 24th Edition: Chapter 204. 2011.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan;71(1):7–33.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022 Jan;72(1):7–33.
5. Harold J, Burstein. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers.
6. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. Articles | JNCI [Internet]. 2009;101:736. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/101/10/736/969993>
7. Prat A, Chon M, Cheang U, Martín M, Parker JS, Carrasco E, et al. Prognostic Significance of Progesterone Receptor-Positive Tumor Cells Within Immunohistochemically Defined Luminal A Breast Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2012;31:203–9. Available from: www.jco.org
8. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. Vol. 27, Surgical Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 95–120.
9. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. Vol. 293, Archives of Gynecology and Obstetrics. Springer Verlag; 2016. p. 247–69.
10. Davis AA, Kaklamani VG. Metabolic Syndrome and Triple-Negative Breast Cancer: A New Paradigm. Int J Breast Cancer. 2012;2012.
11. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. 2007; Available from: www.aacrjournals.org

12. Pandya S, Moore RG. Breast Development and Anatomy [Internet]. Available from: <http://journals.lww.com/clinicalobgyn>
13. Parida S, Sharma D. cells Microbial Alterations and Risk Factors of Breast Cancer: Connections and Mechanistic Insights. Available from: www.mdpi.com/journal/cells
14. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol*. 2009 Jun;36(3):237–49.
15. Breast Cancer Occurrence 3 Breast Cancer Risk Factors 12 What Is the American Cancer Society Doing about Breast Cancer? 26 Sources of Statistics 30 References 32.
16. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients [Internet]. Vol. 37, *J Clin Oncol*. 2019. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15.15>
17. Mackay J, Szecsei CM. Genetic counselling for hereditary predisposition to ovarian and breast cancer. In: *Annals of Oncology*. 2010.
18. van Gils CH, Otten JDM, Hendriks JHCL, Holland R, Straatman H, Verbeek ALM. High mammographic breast density and its implications for the early detection of breast cancer.
19. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer A bs t r ac t [Internet]. 2007. Available from: www.nejm.org
20. Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Cheng J, Wolman SR. 5474 Cancer Research. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007;13(18). Available from: www.aacrjournals.org
21. Bernstein L. Epidemiology of Endocrine-Related Risk Factors for Breast Cancer. Vol. 7, *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2002.
22. Remieu Isabella, Lajous Martin. The role of obesity, physical activity and dietary factors on the risk for breast cancer: Mexican experience. 2009.
23. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in

- Healthy Postmenopausal Women [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
24. Soerjomataram I, Marieke AE, Ae WJL, Ribot JG, Ae JAR, Willem J, et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer.
 25. Warwick J, Tabà L, Vitak B, Duffy SW. Time-Dependent Effects on Survival in Breast Carcinoma Results of 20 Years of Follow-Up from the Swedish Two-County Study BACKGROUND. Tumor size, lymph node status, and histologic grade are reported to. 2004;
 26. Aksoy S, Dizdar O, Harputluoglu H, Altundag K. Demographic, clinical, and pathological characteristics of Turkish triple-negative breast cancer patients: Single center experience [2]. Vol. 18, *Annals of Oncology*. 2007. p. 1904–6.
 27. Wojcinski S, Stefanidou N, Hillemanns P, Degenhardt F. The biology of malignant breast tumors has an impact on the presentation in ultrasound: an analysis of 315 cases [Internet]. 2013. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/13/47>
 28. Yang WT, Mark AE, Ae D, Ae KB, Gilcrease M, Shaheenah AE, et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women.
 29. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Renne G, Canello G, et al. Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. *Annals of Oncology*. 2012;23(2):324–31.
 30. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Feb;107(3):309–30.
 31. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors Influencing Prognosis in Node-Negative Breast Carcinoma: Analysis of 767 T1NOMO/T2NOMO Patients With Long-Term Follow-Up. Vol. 11, *J Clin Oncol*. 1993.
 32. Kitamura M, Nakayama T, Mukaisho KI, Mori T, Umeda T, Moritani S, et al. Progression Potential of Ductal Carcinoma in situ Assessed by Genomic Copy Number Profiling. 2018; Available from: www.karger.com/pat
 33. Clark BZ, Onisko A, Binara Assylbekova •, Li • Xin, Bhargava R, David •, et al. Breast cancer global tumor biomarkers: a quality assurance study of

- intratumoral heterogeneity. *Modern Pathology* [Internet]. 2019;32:354–66. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0153-0>
34. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DSA, Nobel AB, et al. Concordance among Gene-Expression-Based Predictors for Breast Cancer Abstract. 2006 [cited 2022 Jun 23]; Available from: www.nejm.org
 35. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, Paré L, Débora Martinez ;, Chic N, et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39:1458–67. Available from: <https://doi.org/>
 36. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Apr 1;28(10):1684–91.
 37. Sotiriou C, Neo SY, Mcshane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study [Internet]. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1732912100
 38. O'brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic Breast Tumor Subtypes, Race, and Long-Term Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Diagnosis* [Internet]. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/>
 39. Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, Eisenacher M, Voss R, Isola J, et al. Cytogenetic Alterations and Cytokeratin Expression Patterns in Breast Cancer: Integrating a New Model of Breast Differentiation into Cytogenetic Pathways of Breast Carcinogenesis. 2002;
 40. Moll' R, Krepler' R, Franke' WW. Complex Cytokeratin Polypeptide Patterns Observed in Certain Human Carcinomas. Vol. 23, Differentiation. 1983.
 41. Pala EE, Bayol Ü, Cumurcu S, Keskin E. Triple-negatif/bazal benzeri meme kanserinin immünohistokimyasal özellikleri. *Türk Patoloji Dergisi/Turkish Journal of Pathology*. 2012;28(3):238–44.
 42. S. Lindsey Davis. Triple-negative breast cancer: bridging the gap from cancer genomics to predictive biomarkers. *Therapeutic Advances in Medical Oncolog* [Internet]. 2014;88–100. Available from: <http://tam.sagepub.com>

43. Caughran J, Braun TM, Breslin TM, Smith DR, Kreinbrink JL, Parish GK, et al. The Effect of the 2009 USPSTF breast cancer screening recommendations on breast cancer in Michigan: A longitudinal study. *Breast Journal*. 2018 Sep 1;24(5):730–7.
44. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography [Internet]. Vol. 57, *CA Cancer J Clin*. Available from: <http://CME.AmCancerSoc.org>.
45. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. Vol. 378, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2011. p. 1804–11.
46. Berg, Wendie A. Rationale for a Trial of Screening Breast Ultrasound [Internet]. 2003. Available from: www.acrin.org
47. Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging Breast Cancer. Vol. 45, *Radiologic Clinics of North America*. 2007. p. 45–67.
48. Holloway CMB, Gagliardi AR. Percutaneous Needle Biopsy for Breast Diagnosis: How Do Surgeons Decide?
49. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Ya-Chen ;, et al. Clinical Review & Education Special Communication. *JAMA* [Internet]. 2015;314(15):1599–614. Available from: <https://jamanetwork.com/>
50. Armando E, Giuliano. Breast Cancer—Major Changes in the American JointCommittee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. 2017;290–303.
51. Balic M, Thomssen C, Würlstein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. 2019; Available from: www.karger.com/brc
52. breastconserving-surgery-for-breast-cancer-2003. n engl j med 348;7www.nejm.orgfebruary 13, 2003The new england journal of medicine.
53. Mberto U, Eronesi V, Atale N, Ascinelli C, Uigi L, Ariani M, et al. The New England Journal of Medicine TWENTY-YEAR FOLLOW-UP OF A RANDOMIZED STUDY COMPARING BREAST-CONSERVING SURGERY WITH RADICAL MASTECTOMY FOR EARLY BREAST

- CANCER A BSTRACT Background We conducted 20 years of follow-up [Internet]. Vol. 347, N Engl J Med. 2002. Available from: www.nejm.org
54. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Mar 10;26(8):1275–81.
 55. Promish D, Tai P, Royce M, Vlastos G, Storme G. Effects of radiotherapy and surgery for early breast cancer [Internet]. Vol. 367, www.thelancet.com. 2006. Available from: www.thelancet.com
 56. Wang X, Xu L, Yin Z, Wang D, Wang Q, Xu K, et al. Cancer Management and Research Dovepress locoregional recurrence-associated factors and risk-adapted postmastectomy radiotherapy for breast cancer staged in cT1-2n0-1 after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018;10–4105. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S173628>
 57. Tang L, Matsushita H, Jingu K. Controversial issues in radiotherapy after breast-conserving surgery for early breast cancer in older patients: a systematic review. *J Radiat Res* [Internet]. 2018;59(6):789–93. Available from: <https://academic.oup.com/jrr/article/59/6/789/5132774>
 58. Pritchard KI, Shepherd LE, O'malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, et al. HER2 and Responsiveness of Breast Cancer to Adjuvant Chemotherapy [Internet]. Vol. 354, N Engl J Med. 2006. Available from: www.nejm.org
 59. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. 2005;1687–717.
 60. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan 1;19(1):27–39.
 61. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2012.
 62. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clinical Cancer Research*. 2007 Apr 15;13(8):2329–34.

63. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jul 10;28(20):3271–7.
64. Perez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. Vol. 121, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010. p. 261–71.
65. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials [Internet]. Available from: www.thelancet.com
66. Gianni L, Valagussa P. Anthracyclines and early breast cancer: The end of an era? Vol. 27, *Journal of Clinical Oncology*. 2009. p. 1155–7.
67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. 2011; Available from: www.thelancet.com
68. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso SMM. Treatment of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. Vol. 20, *Current Medicinal Chemistry*. 2013.
69. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
70. Volpi A, Nanni O, de Paola F, Granato AM, Mangia A, Monti F, et al. HER-2 expression and cell proliferation: Prognostic markers in patients with node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Jul 15;21(14):2708–12.
71. Cleator S, Heller W, Coombes C. Review Triple-negative breast cancer: therapeutic options [Internet]. Vol. 8. 2007. Available from: <http://oncology.thelancet.com>
72. Wu YT, Xu Z, Zhang K, Wu JS, Li X, Arshad B, et al. Therapeutics and Clinical Risk Management Dovepress Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk*

- Manag [Internet]. 2018;14–1789. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S176214>
73. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817–28.
 74. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer ☆. *Annals of Oncology*. 2021 Dec 1;32(12):1475–95.
 75. Bauer KR, Ctr M, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive Analysis of Estrogen Receptor (ER)-Negative, Progesterone Receptor (PR)-Negative, and HER2-Negative Invasive Breast Cancer, the So-called Triple-Negative Phenotype A Population-Based Study From the California Cancer Registry. Available from: www.interscience.wiley.com
 76. Yue Y, Astvatsaturyan K, Cui X, Zhang X, Fraass B, Bose S. Stratification of Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients Using Combinatorial Biomarkers. 2016;
 77. Lara-Medina F, Víctor Pérez-Sánchez ;, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, et al. Triple-Negative Breast Cancer in Hispanic Patients High Prevalence, Poor Prognosis, and Association With Menopausal Status, Body Mass Index, and Parity.
 78. Rodríguez-Bautista R, Caro-Sánchez CH, Cabrera-Galeana P, Alanis-Funes GJ, Gutierrez-Millán E, Ávila-Ríos S, et al. Immune Milieu and Genomic Alterations Set the Triple-Negative Breast Cancer Immunomodulatory Subtype Tumor Behavior. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers13246256>
 79. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, et al. Clinicopathologic Features, Patterns of Recurrence, and Survival Among Women With Triple-Negative Breast Cancer in the National Comprehensive Cancer Network.

80. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clinical Cancer Research*. 2007 Aug 1;13(15):4429–34.
81. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer [Internet]. Vol. 9, *The Oncologist*. 2004. Available from: www.TheOncologist.com
82. Isik A, Peker K, Firat D, Yilmaz B, Sayar I, Idiz O, et al. Importance of metastatic lymph node ratio in non-metastatic, lymph node-invaded colon cancer: A clinical trial. *Medical Science Monitor*. 2014 Aug 4;20:1369–75.
83. Vaccaro CA, Im V, Rossi GL, Quintana GO, Benati ML, de Arenaza DP, et al. Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. *Dis Colon Rectum*. 2009 Jul;52(7):1244–50.
84. Zhu J, Xue Z, Zhang S, Guo X, Zhai L, Shang S, et al. Integrated analysis of the prognostic role of the lymph node ratio in node-positive gastric cancer: A meta-analysis. Vol. 57, *International Journal of Surgery*. Elsevier Ltd; 2018. p. 76–83.
85. Warwick J, Tabà L, Vitak B, Duffy SW. Time-Dependent Effects on Survival in Breast Carcinoma Results of 20 Years of Follow-Up from the Swedish Two-County Study BACKGROUND. Tumor size, lymph node status, and histologic grade are reported to. 2004;
86. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. Vol. 22, *Journal of Clinical Oncology*. 2004. p. 1630–7.
87. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, de Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, et al. The Prognostic Value of Lymphatic and Blood Vessel Invasion in Operable Breast Cancer.
88. Lee AHS, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer*. 2006 Feb;42(3):357–62.
89. Galea MH, Blarney RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. Vol. 22, *Breast Cancer Research and Treatment*. 1992.

90. Elston CW, Ellis O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Vol. 19, Histopathology. 1991.
91. Theissig F, Kunze KD, Haroske G, Meyer W. Histological Grading of Breast Cancer: Interobserver, Reproducibility and Prognostic Significance. Pathol Res Pract. 1990;186(6):732–6.
92. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(19):3153–8.

