



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE LENF NODU METASTAZI VE
PREDİKTİF FAKTÖRLERİN ETKİSİNİN YAŞA GÖRE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elvin İSAZADA

Ankara 2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE LENF NODU METASTAZI VE
PREDİKTİF FAKTÖRLERİN ETKİSİNİN YAŞA GÖRE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elvin İSAZADA

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Mustafa ÖZSOY

Ankara 2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Meme Kanserinde Lenf Nodu Metastazı ve Prediktif
Faktörlerin Etkisinin Yaşa Göre Değerlendirilmesi

ELVİN İSAZADA

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav

Tarihi

HAZİRAN 2022

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ÖZSOY

Jüri Üyelerinin Ünvanı Adı Soyadı- İmzası

Prof.Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Tıpta Uzmanlık derecesi içingereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

ETİK BEYAN

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum “Meme Kanserinde Lenf Nodu Metastazı ve Prediktif Faktörlerin Etkisinin Yaşa Göre Değerlendirilmesi” isimli tezimin fikir ve hipotezi tamamen tez danışmanım ve bana aittir. Tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Elvin İSAZADA

Tarih:

İmza

ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız etik kurul onayı Ankara Şehir Hastanesi 1 No' lu etik kurulunda 20.04.2022 tarihinde Prof. Dr. Hürrem BODUR başkanlığında toplanan kurul tarafından 2602 nolu kararı ile uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

Başta İdari sorumlumuz ve Bölüm başkanımız Prof Dr Ali COŞKUN, Eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Erdal Birol BOSTANCI ve tez danışmanım Prof.Dr. Mustafa ÖZSOY olmakla, tez çalışmamda destekleri için Öğr. Gör Dr. Bülent ÇOMÇALI ve Patoloji Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Aynur ALBAYRAK' a, eğitimim boyunca bana destek olan tüm Genel Cerrahi Anabilim Dalı hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, omuz omuza çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlara ve hastane personeline derin şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca hayatım boyu bana desteklerini esirgemeyen değerli babam Qismet İSAYEV'e, sevgili annem Esmer İSAYEVA' ya, her zaman yanımda olan eşim Dr. Afag İSAZADA ve hayatımızın neşesi oğlum Said İSAZADA'ya teşekkür ederim.

Evin İSAZADA

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	ii
ETİK KURUL ONAYI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER, TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Memenin Embriyolojisi Ve Fizyolojisi	2
2.2. Memenin Anatomisi	4
2.2.1. Memenin arter ve venleri	6
2.2.2. Memenin lenfatik sistemi	7
2.2.3. Memenin innervasyonu	11
2.3. Meme Kanseri	12
2.3.1. Meme Kanserinin Epidimiyolojisi Ve Tarihi	12
2.3.2. Meme Kanserinde Risk Faktörleri	13
2.3.3. Meme Kanserinde Riskin Azaltılması	14
2.3.4. Bı-Rads Skorlama Sistemi Ve Tnm Sınıflaması	17
2.3.5. Meme Kanserinde Genetik	19
2.3.6. Meme Kanserinin Histopatolojisi Ve Altipleri	21
2.3.7. Meme Kanserinde Tarama Ve Görüntüleme	25
2.3.8. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Faktörler Ve Gruplar	42
3.2. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	45
4.1. Yaş	45
4.2. Tümör Boyutu	46

4.2.1. Tümör boyutuna göre yaş gruplarında LNM oranı.....	46
4.2.2. Yaşa Göre Farklı Tümör Boyutlarında LNM Oranı	46
4.3. Lenfovasküler İnvazyon	47
4.3.1. LVİ statüsüne göre yaş gruplarında LNM oranı.....	48
4.3.2. Yaşa göre LVİ+ ve LVİ- hastalarda LNM oranı	49
4.4. NHG- Notingham histolojik derece.....	50
4.4.1. NHG HD'e göre yaş gruplarında LNM oranı	50
4.4.2. Yaşa göre NHG HD gruplarında LNM oranı.....	50
4.5. Hormon Reseptörleri	51
4.5.1. HR statüsüne göre yaş gruplarında LNM oranı.....	52
4.5.2. Yaşa göre HR+ ve HR- hastalarda LNM oranı	52
4.6. Tümör Moleküler Altgrupları	54
4.6.1. Luminal A	54
4.6.2. Luminal B.....	55
4.6.3. HER 2 Overeksprese	56
4.6.4. Triple negatif meme kanseri.....	57
4.7. Ki-67 Proliferasyon İndeksi	59
4.7.1. Yaşa göre lnm pozitif ve negatif hastalarda mki-67 değeri	59
4.7.2. LNM statüsüne göre yaş gruplarında mKi-67 değeri	60
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ.....	68
7. KAYNAKLAR	69

ÖZET

Meme Kanserinde Lenf Nodu Metastazı ve Prediktif Faktörlerin Etkisinin Yaşa Göre Değerlendirilmesi

Giriş: Meme kanserinin tedavisi ve prognozunu belirlemede en önemli faktörlerden olan lenf nodu metastazında tümör boyutu, histolojik derece (grade) hormon reseptör durumu ve her 2/neu ekspresyonu, ki-67 proliferasyon indeksi, lenfovasküler invazyon gibi prediktif faktörlerin etkileri bundan önce yapılan birçok çalışmalarda değerlendirilmiştir. Meme kanserinin yaş arttıkça daha az agresif davranış gösterdiği kabul gören bir bilgi olsa da, bazı yayınlarda geç yaşta ortaya çıkan meme kanserlerinde tümörlerin erken yaşlardaki gibi agresif seyir gösterebileceği söylenmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda yaş arttıkça lenf nodu metastaz oranlarının azaldığı, bazılarında ise belli bir yaşa kadar azaldığı daha sonra arttığı gösterilmiştir. Bunun sebebi ise tümör kronolojik yaşındaki farklılıklar, yaşlı hastalarda yetersiz tarama programlarının olması gibi farklı şekillerde yorumlanmıştır. Prediktif faktörlerin bu değişimde rolü tam olarak bilinmemektedir.

Amaç: Amacımız yaş ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, metastazda etkili olduğu düşünülen faktörlerin farklı yaş gruplarında tümör biyolojik davranışındaki rolünü araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamızda mart 2019 ve şubat 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde meme kanseri tanısı alan, neoadjuvan tedavi almayan, cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı olmayan ve reeksizyon yapılmayan, bakılacak verilerin tam olduğu 150 Meme koruyucu cerrahi+sentinel lenf nodu biyopisi, 71 Meme koruyucu cerrahi +Aksiller lenf nodu diseksiyonu, 30 Basit mastektomi+ sentinel lenf nodu biyopisi ve 111 modifiye radikal mastektomi yapılmış toplam 362 hasta seçildi. Ve Hasta yaşı, Lenf nodu metastazı, Tümör boyutu, Nottingham histolojik derece, Moleküler Altgruplar, HER2 pozitifliği ve overekspresyonu ve 67 proliferasyon indeksine göre gruplara ayrıldı.Ardından

bakılan kriterlerin alt gruplarında tüm yaşlarda ve yaş gruplarına göre metastaz oranları karşılaştırıldı.

Sonuç: Baktığımız faktörlerden tümör boyutu, ki-67 indeksi ve histolojik derecenin metastaz üzerindeki en etkili olduğu yaşlar geç yaşlar olduğu ve erken yaşlarda bu faktörlerin prediktif anlamlılığının kısıtlandığını gördük. Lenfovasküler İnvazyonla Lenf nodu metastazı arasında yaştan bağımsız her yaş grubunda kuvvetli ilişki bulundu. Ayrıca hormon reseptör statüsünün tüm hastalarda ve yaş gruplarında LNM üzerindeki etkisi anlamlı değildi. Ve tüm hastalara göre lenf nodu metastazı oranlarında yaşa bağlı değişiklikler istatistiksel anlamlı değildi. Baktığımız faktörlerin tümör boyutları dahil büyük kısmının metastaz üzerindeki en etkili olduğu yaşlar ileri yaşlar olması ve erken yaşlarda bu faktörlerin prediktif değerlerinin kısıtlanması nedeniyle ileri yaşlarda bu faktörleri esas alarak verilen tedavi protokollerinden daha çok faydalanacağı, tarama programlarının geç yaştaki hastalarda da düzenli uygulanması ve farkındalığın artırılması bu yaşlarda görülen meme kanserlerinde erken tanının mortaliteyi daha çok azaltacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, yaş, prediktif faktörler, lenf nodu metastazı, tümör boyutu, HER2, lenfovasküler invazyon, ki-67 proliferasyon indeksi, histolojik derece, hormon reseptörü

ABSTRACT

Evaluation of Lymph Node Metastasis and the Effect of Predictive Factors in Breast Cancer According to Age

Introduction: In lymph node metastasis, which is one of the most important factors in determining the treatment and prognosis of breast cancer, the effects of predictive factors such as tumor size, histological grade, hormone receptor status and her 2/neu

expression, ki-67 proliferation index, lymphovascular invasion have been evaluated in many previous studies. Although it is widely accepted that breast cancer behaves less aggressively as age increases, it is stated in some publications that tumors may show an aggressive course in breast cancers that occur at a later age, as in early ages. In addition, some studies have shown that lymph node metastasis rates decrease as age increases, while in some, it decreases until a certain age and then increases. The reason for this has been interpreted in different ways, such as differences in tumor chronological age and inadequate screening programs in elderly patients. The role of predictive factors in this change is not fully known.

Goal: Our aim is to evaluate the relationship between age and lymph node metastasis and to investigate the role of factors thought to be effective in metastasis in the biological behavior of tumors in different age groups.

Material and Method: In our study, 150 patients who underwent breast-conserving surgery + sentinel lymph node biopsy, 71 patients who underwent breast-conserving surgery + sentinel lymph node biopsy conservative surgery + axillary lymph node dissection, 30 simple mastectomy + sentinel lymph node biopsy and 111 modified radical mastectomy total of 362 patients were selected, which was diagnosed with breast cancer in Ankara City Hospital General Surgery Clinic between March 2019 and February 2022, did not receive neoadjuvant treatment, did not have tumor continuity at the surgical margin and did not undergo re-excision. And the patients were divided into groups according to age, Lymph node metastasis, Tumor size, Nottingham histological grade, Molecular Subgroups, HER2 positivity and overexpression, and ki-67 proliferation index . Then, metastasis rates were compared according to all ages and age groups in the subgroups of the criteria.

Conclusion: We found that among the factors we looked at, tumor size, ki-67 index and histological grade were the most effective ages on metastasis, and the predictive significance of these factors was limited at early ages. A strong correlation was found between lymphovascular invasion and lymph node metastasis in all age groups, regardless of age. In addition, the effect of hormone receptor status on LNM was not significant in all patients and age groups. And age-related changes in lymph node metastasis rates for all patients were not statistically significant. Due to the fact that

most of the factors we look at, including tumor size, are most effective on metastasis, and because the predictive values of these factors are limited at early ages, it will benefit more from the treatment protocols given based on these factors in older ages. We think that early diagnosis in breast cancers seen in older ages will reduce mortality more.

Keywords: breast cancer, age, predictive factors, lymph node metastasis, tumor size, HER2, lymphovascular invasion, ki-67 proliferation index, histological grade, hormone receptor



SİMGELER VE KISALTMALAR

DCIS : Ductal carcinoma in situ

ER	: Östrojen reseptörü
HD	: Histolojik derece
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2
HER2O	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 overekspresyonu
LNM	: Lenf nodu metastazı
LVI	: Lenfovasküler invazyon
MG	: Mammografi
MK	: Meme kanseri
mKi-67	: Ortalama Ki-67 değeri
NHG	: Nottingham histolojik derece
TNBC	: Triple negatif meme kanseri



ŞEKİLLER, TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Memenin embriyolojik gelişimi.....	4
Şekil 2. Memenin Anatomisi.....	5

Şekil 3. Memenin duktoglandüler yapısı	6
Şekil 4. Memenin venöz ve lenfatik drenajı	10
Şekil 5. N.thoracodorsalis ve N.Thorcicus longus	12
Şekil 6. Meme Kanserinde Moleküler Model	24
Şekil 7. Meme kanserinin Histopatolojik tipleri, HR ve HER2 statüsü, Gen ekspresyonuna göre altgrupları ve histolojik derece arasında ilişki	25
Tablo 1. Yaş gruplarında prediktif faktörlere göre metastaz oranları.....	45
Tablo 2. Ki-67 indeksinin lenf nodu metastazında cutoff değerinin hesaplanması...60	
Grafik 1.Yaş gruplarında LNM oranları	46



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda, kansere bağılı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Lenf nodu metastazı meme kanserinin seyrinde en önemli prognostik göstergelerden biridir. Lenf nodu tutulumunda tümör boyutu, histolojik derece(grade) hormon reseptör durumu, her 2/neu ekspresyonu ki-67 proliferasyon indeksi, lenfovasküler invazyon gibi prediktif faktörlerin etkileri bundan önce yapılan birçok çalışmalarda değerlendirilmiştir. Meme kanserinin yaş arttıkça daha az agresif davranış gösterdiği kabul gören bir bilgi olsa da, bazı yayınlarda geç yaşta ortaya çıkan meme kanserlerinde tümörlerin erken yaşlardaki gibi agresif seyir gösterebileceği söylenmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda yaş arttıkça lenf nodu metastaz oranlarının azaldığı, bazılarında ise belli bir yaşa kadar azaldığı ,daha sonra arttığı gösterilmiştir. Bunun sebebi ise tümör kronolojik yaşındaki farklılıklar, yaşlı hastalarda yetersiz tarama programlarının olması gibi farklı şekillerde yorumlanmıştır. Önceki araştırmalarda yaşla lenf nodu tutulumu arasında ilişki değerlendirilmiş ancak bildiğimiz kadarıyla prediktif faktörler ve onların lenf nodu metastazına etkisi aynı zamanda farklı yaş gruplarında karşılaştırmalı olarak bakılmamıştır. Bu sebeple, hastanemiz genel cerrahi polikliniğine başvuran ve meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen her yaş grubundan kadın hastalarda, yaşa bağılı olarak lenf nodu metastazı oranlarındaki olası değişikliği ve prediktif faktörlerin farklı yaş gruplarında lenf nodu tutulumundaki rolünü değerlendirdik.

Amacımız yaş ile lenf nodu metastazı arasındaki bağlantıyı ve metastazda etkili olduğu düşünülen faktörlerin farklı yaş gruplarında tümör biyolojik davranışındaki rolünü araştırarak meme kanserinde tarama, takip ve tedavi protokollerinin geliştirilmesine yardımcı olmak ve literatüre katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyolojisi Ve Fizyolojisi

Meme bezleri modifiye olmuş ve yüksek düzeyde gelişmiş apokrin ter bezleridir. Mammogenezis meme dokusunun embriyonik ve sonraki dönemde gelişimini ifade eden bir terimdir. Meme dokusu insan vücudunda tekraren büyüme, fonksiyonel diferansiyasyon ve regresyon gösteren birkaç dokudan biridir. Parankimi duktoglanduler yapıdan, stroması ise bağ dokusundan oluşmaktadır. Parankim yüzeyel ektodermden, stroma ise mezenkimden köken almaktadır. Meme tomurcukları intrauterin dönemin 6. haftasında mezenkimin uyarıcı etkisiyle epidermisin mezenkim içine doğru büyümesinden ortaya çıkar(1).

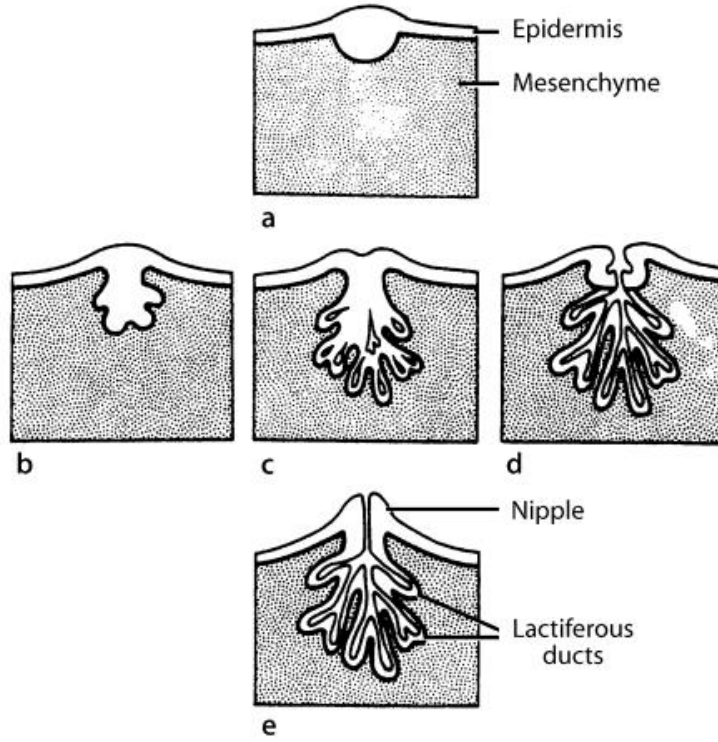
Her primer meme tomurcuğu sekonder tomurcuklara ayrılır ve bunlardan zamanla laktiferöz duktuslar ve onların dalları gelişir. Bu gelişim geç gestasyonel haftalarda biter ve meme tomurcuğunun geliştiği noktada epidermis içeri doğru çökerek olarak yüzeyel pit oluşturur.(Şekil 1) Doğumla 15 -20 adet duktus oluşmuş olur ve doğumdan sonra erken dönemde yüzeysel pitin etrafındaki bağ dokusunun proliferasyonu ile meme uçları kabarılaşmaya başlıyor. Çocukluk döneminde bu gelişimi etkileyen patolojik süreçler inverte meme başının oluşmasına neden olur. Meme dokusunun bundan sonraki gelişimi puberteye kadar hem erkekte, hem kadında aynı düzeyde olur.

Puberte ile kadınlarda hormonal değişikliklerin etkisiyle bezlerin gelişimi, fibroz stromanın artması ve yağ dokusu birikmesiyle meme dokusu hızlı büyür. Puberte ile kadın meme dokusunda laktiferöz duktusların daha küçük dalları ve alveoller gelişir. Erkeklerde ise bu duktuslar ömür boyu rudimenter olarak kalır. Erkeklerde testosteron estradiol dengesinin bozulmasıyla laktiferöz duktusların bir miktar gelişmesiyle puberte sırasında geçici olarak jinekomasti olabilir ve bu fizyolojiktir. Ancak bazı hastalıklar ve sendromlarda (Klienfielter sendromu) patolojik jinekomasti görülebilir.

Memenin gelişiminde olan bozukluklar meme dokusunun olmaması-amastia, ayrı olarak fazladan meme dokusunun olması- polimastia, meme başının olmaması-athelia ve ve fazladan meme başının fazla olması- polithelia gibi durumlara yol açmaktadır. Amastia, yani meme dokusunun olmaması genelde torasik duvar kaslarında (pectoralis major) hipoplazi ile birlikte dir. Hipoplazi en sık Gonadal Agenezi ve Turner gibi sendromlarda görülür.

Meme dokusuna hormonların etkisiyle her menstrual siklusta minör ve gebelikte ise majör değişiklikler oluşur. 40 yaşından sonra bağ dokusu, duktuslar ve sekretuar bölgelerde atrofi oluşmaya başlıyor ve menopoza boyunca devam ediyor.

Kadınlarda memenin primer fonksiyonu laktasyondur. Bunun dışında ikincil cinsiyet organıdır. Pubertede artan östrojen (östradiol) etkisiyle duktal yapıda dallanma ve proliferasyon, meme başında olgunlaşma ve dikleşme görülür ve östrojen, progesteron ve prolaktinin birlikte etkisiyle lobüller ve terminal duktuslar gelişir başlar. Ayrıca duktal alanların gelişiminde ve somatotrop regülasyonunda glükokortikoidler önemli etkiye sahiptir. Glükokortikoidlerle beraber meme gelişimindeki asiner birimlerin proliferasyonunda İGF 1, TGF beta ve HPL (human placental lactogenin) etkisi vardır. Ve östrojenin meme gelişimindeki etkileri büyüme hormonu ve onun memedeki İGF 1 üretimini uyarmasına bağlıdır(2). Memenin duktoglandüler yapısının tam gelişimi hamilelikte ve laktasyonda olur. HPL gestasyonun son haftalarında meme dokusunun daha da olgunlaşmasını sağlar, süt sekresyonuna hazır hale getirir. Ve kanda yüksek olan östrojen ve progesteronun laktasyonu inhibe etmesiyle hamilelikte normalde süt sekresyonu olmaz.



Şekil 1. Memenin embriyolojik gelişimi

(SKANDALAKİS et.al)

a-d duktal sistem ve potansiyel glandüler dokunun epidermisten gelişimi.

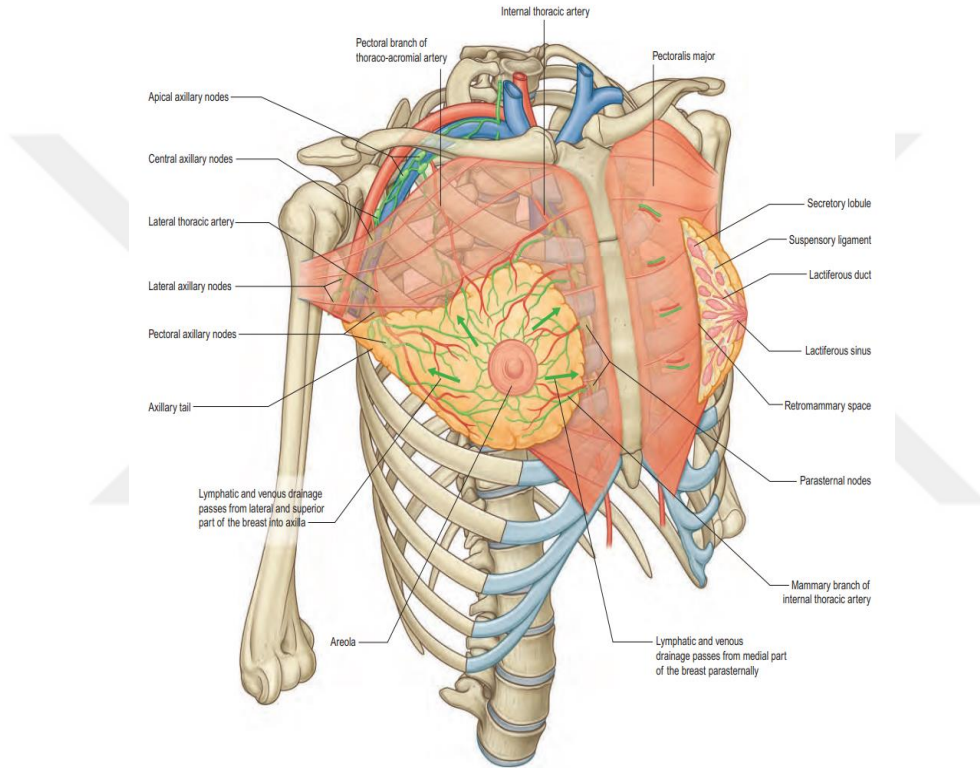
Bağ dokusu, septanın dermis mezenkiminden gelişimi

e- doğuma yakın meme başının eversiyonu

2.2. Memenin Anatomisi

Meme toraks anterioru, kısmi olarakta lateralinde, süt çizgisinde derin pektoral fasya üzerinde yerleşip supefisyal fasya ile çevrilmiş ve çoğunlukla koni şeklindedir. Meme- Meme başı areola kompleksi(NAK), gövde ve aksiller kuyruktan oluşur. Normalde çekisi 400 grama kadardır ancak hamilelik ve laktasyon gibi durumlarda artar. Meme sınırlarını superiorda 2. kot , inferiorda 6 kot, medialde sternum ve laterlade orta aksiller çizgi oluşturuyor. Üst dış kısmı pektoralis majör kasının alt sınırlarıyla koltukaltına doğru uzanarak aksiller kuyruğu(Spence tail) oluşturur.(Şekil 2.) Doğurganlık dönemindeki kadınlarda memenin dışarıdan görünüşü genelde konik, hemisferik, diskebenzer şekillilerdedir

ve şekillenme coğrafi, ırki, beslenme ve genetik hastalıklar gibi faktörlerden etkilenmektedir. Meme dokusu parankimi duktoglandüler ve stromal dokuyu içerir. Meme dokusunun göğüs duvarına asan ve şeklini belirleyen superfisyal fasya ve onun kalınlaşmış uzantıları olan Cooper ligamanlarıdır (ligamentum suspensorium). Meme kanserinde cilt çekilmesinin sebebi bu bağların tümörün etkisiyle kısılmasıdır(1). Memenin posterior fasyasıyla pektoral kasın fasyası arasında oluşan retrommarien alan gevşek bağ dokusuyla doludur ve suspansuvar ligamanlar boyunca memenin hareket etmesine izin verir(3).

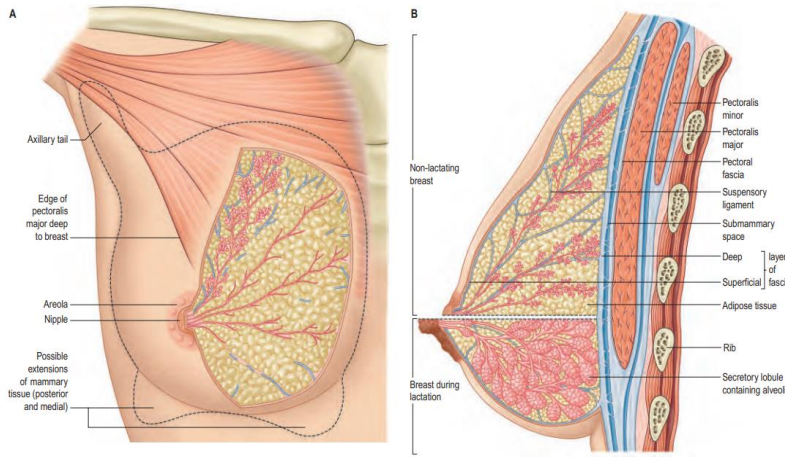


Şekil 2. Memenin Anatomisi

(Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, Elsevier, Churchill Livingstone. Copyright 2010.)

Her meme 15-20 lob ve ya segmentten oluşur. Her lobu drene eden ana duktuslar meme başına ayrı açılır. Loblar her birinde 10-100 civarı asini (ve ya terminal dukt) olan 20-40 lobülden oluşur. Memenin fonksiyonel birimi duktolobuler birimdir. Lobülleri çevreleyen stroma daha sıkı ve fibrokollagenözdür.

Buna karşın intralober stroma daha gevşektir ve bunun sayesinde hamilelikte meme dokusu hızlı şekilde büyüyebiliyor(4). İnterlobar stroma farklı düzeyde yağ dokusu içerir ve bu yağ dokusu puberte dönemindeki meme dokusunda hacim artışında önemli rol oynar. Lobül epiteli süt sentezinde rol alan superfisyal (luminal) A hücrelerinden ve kök hücre potansiyeli olan B (basal) hücrelerinde oluşmaktadır(5). Segmental laktiferöz duktuslar minör duktusların birleşmesinden oluşur lobları drene eder. Majör duktuslar meme parankiminin derinden (çapları 1-2mm) yüzeye ,arkadan öne doğru radyal düzlemde ilerler ve meme başında duktuslar genişleyerek sinuslar oluşturur(çapı 5mm kadar çıkar) (Şekil.3). Ve bu duktusların ise lümenleri başlangıçta ikikatlı kuboidal, sinusoidal kısmında ise çokkatlı yassı epitel ile örtülüdür. Minör duktuslar ise tekkatlı kuboidal epitel ile örtülüdür. Meme parankiminin esas fonksiyonel yapısı oluşturan duktoglanduler dokunun çoğu kısmı üst dış kadrana yerleşmiştir ve bu sebeple en çok kanser ve diğer lezyonlar bu kadranda gelişmektedir(4).



Şekil 3. Memenin duktoglandüler yapısı

(Kerr JB 1999 Atlas of Functional Histology. London: Mosby.)

Meme başı ve areola kompleksi ve ya NAK (nipple areola complex , NAC) normalde 4. interkostal aralıkta yerleşmekte olup hamilelik , emzirme ,yaş ve diğer faktörlerin etkisiyle değişkenlik gösteren, konik şekilde olan memenin koninin zirvesinde daha koyu pigmente alandır. Hamilelikte meme başı genişler, areola daha

da koyulaşır ve emzirme zamanı bebeğin meme başını bulmasında yardımcı rol üstlenir. Meme başı areola kompleksinde yerleşen sirküler düz kas lifleri(myoepitelial hücreler) meme başının erekte olmasını sağlar ve nöro-humoral mekanizmayla aktive olurlar. Areolada yağ ,ter bezleri ,kıl folikülleri ve Montgomery bezleri bulunur. Ancak meme başında bu oluşumlar bulunmaz. Morgagni tüberküllerinde bulunan Montgomery bezlerinden sekrete olunan yağlı mayi meme başını kurumak ve tahriş olmaktan korur, ve özel kokusu emzirmede bebeğin dikkatini meme başına çekiyor.

Süt Çizgisi (Milk Line ve ya ridge of schultz) hamileliğin 5-6. Haftasında oluşan, gövdenin önünde, aksilladan inguinal bölgeye uzanan, meme ve meme başının üzerinde geliştiği kalınlaşmış ektoderm hattıdır.Bu çizgiler fetal dönemde zamanla kaybolur. Polimastia (aynı hat üzerinde 1den fazla meme dokusu) ve polithelia (aynı hat üzerinde birden fazla meme başı) aksesuar meme ve ya meme başları bu çizgi üzerinde oluşur.

2.2.1. Memenin arter ve venleri

Memeyi besleyen 3 ana arter- internal mammarian arter, lateral torasik arter ve posterior interkostal arterlerdir(6) (ŞEKİL 2). Bu arterler subklavyen arter , aksillar arter ve desendan torasik aortdan köken alırlar ve verdikleri dallar medial, lateral gruplara ayrılırlar. Medial gruba subklavyen arterden köken alan arteria thoracica interna (internal mammarian arter) nın 2.3.4. interkostal aralıktan çıkan perforan dalları, lateral gruba ise aksiller arterden köken alan arteria thoracica superiorun dalları ,arteria thoracica lateralisin dalları ve arteria thoacoacromialisin pektoral dalları ve ayrıca posterior interkostal arterlerin 2.3.4 interkostal aralıktan çıkan perforan dalları dahildir. Superior torasik arter, torakoakromiyal arterin pectoral dalı, ve lateral torasik arter subkalvyen arterden, 1 ve 2. Posterior interkostal arterlerin dalları aksiller arterden, posterior interkostal arterler ise desendan torasik aortdan köken almaktadır. İnternal mammarian arter subklavyen arterden köken alır ve ön ve arka perforan dallarıyla total meme arteryel beslenmesinin 60% dan sorumludur. Anterior interkostal arterler sternum 2 cm lateralinden çıkarlar bu dallardan en önemlisi 2. ve 3. interkostallerdir.Bunlar meme dokusunda 0.5-1 cm

derinlikte subkutan seyredeler ve meme başı inferiolateralinde lateral torasik arterin dallarıyla anastomoz oluşturlar. Posterior interkostaller ise daha lateraldir ve daha çok memenin posterior kısmının beslemektedir. Lateral torasik arter çoğu zaman aksiller, az hallerde ise torakoakromiyal ve ya subskapüler arterden köken alır ve ağırlıklı olarak lateral üst dış kısmın kanlanmasıyla rol alır. Bu arterin dalları inferomedyal ve subkutan 1-2.5 cm derinlikte (laterale medyala göre daha fazla subkutan doku olması nedeniyle)seyredeler. İnterkostal arterler torasik aortun desendan kısmından köken alır ve büyük oranda alt dış kadranı beslerler

Memenin venöz anatomisi arterial anatomisine benzerdir. Medial olarak internal torasik vene (oradan da brakiosefalik vene) lateral olarak ta aksiller vene drene olurlar(Şekil 4). Ayrıca venöz drenajda posterior interkostal venler de rol almaktadır(7). Bu venler 2,3. interkostal aralıktan interkostal supreme vene ve nihayetinde sağda azygos vene, solda ise hemiazygos vene drene olurlar. Meme venleri memede seyrine göre de yüzeysel ve derin olmakla 2 gruba ayrılır. Yüzeysel venöz sistem internal torasik ven (internal mammarian ven) ve yüzeysel boyun venlerine drene olur ve birbiriyle çok sık anastomotik bağlantı yaparlar. Bazen hamilelikte bu venler genişlemesiyle sebebiyle gözle görülür hale gelir. Buna ‘Haller’ vasküler ağı da denir. Bu venler ayrıca meme başı çevresinde sirküler venöz pleksus oluşturur.

Derin grup venler ise internal torasik ve oradan da brakiosefalik vene drene olur. Aksiller venin dalları, lateral torasik ven ve posterior interkostal venlerin perforan dalları azygos ve vertebral venlerle bağlantılıdır.Bu bağlantı tümör embolilerinin paravertebral venöz pleksus(Batson pleksusu) aracılığıyla kraniyel vertebral ve pelvik kemiklere direk metastazından sorumludur.Bu pleksusta valvlerin olmaması, basıncın düşük olması tümör embolilerinin metastaz yapma olasılığını arttırıyor.

2.2.2. Memenin lenfatik sistemi

Meme lenfatik sistemi ilk kez Sappey ve Sorgius tarafından tanımlanmıştır (8). Lenfatik sıvı zengin bir lenfatik damar ve nod ağından geçerek vücudun dolaşım sistemine katılmaktadır. Bu sıvının drene olduğu lenf nodlarının yerleştiği

lokalizasyona göre adlandırılan bir kaç grubu var. Bunlar aksiller, internal torasik, internal mammarian, supraklavikuler, posterior interkostal, deltopektoral nodlardır . Aksiller lenf nodları 20-40 adettir ve anterior(pektoral), posterior(subskapular), lateral(humeral), apikal ve santral olarak 5 gruba ayrılır. Kolu ve memenin 75% kısmını drene eden lenfatiklerin büyük kısmı aksiller lenf nod istasyonlarından anterior(pektoral), geri kalanı ise posterior ve apikal gruplara drene olarak ardından santral ve lateral nodlara açılırlar (7). Bu nodları drene eden lenfatikler apikal gruptan başlayan lenfatiklerle birlikte subklavyen trunk denilen büyük lenfatik damarı oluşturur. Bu trunk sağda direk jugulosubklavyen bileşkeye ve ya ana lenfatik dukta ,sol tarafta ise genellikle torasik dukta açılmaktadır. Bunun dışında birkaç efferent dukt derin boyun lenf nodlarına açılabilir. Geri kalan lenfatiklerin büyük kısmı ise internal mammarian ve posterior interkostallere drene olmaktadır.

Meme lenfatikleri meme dokusunda seyrine göre yüzeysel (subdermal) ve derin olmakla 2 gruba ayrılır. Yüzeysel lenfatik ağ NAK dışında meme cildini drene eder. Derin lenfatik sistem meme parankimini ve NAK'I drene eder.Ve bu lenfatiklerin areola altında oluşturduğu pleksusa subareolar pleksus ve ya Sappey pleksusu da denir. Bu pleksus ve geri kalan meme lenfatikleri büyük oranda anterior aksiller grup nodlara drene olur. Bundan başka derin lenfatiklerin yüzeysel grubu pektoral ve kalvipektoral fasyanı delerek direk apikal grub nodlara drene olmaktadır.

Anterior ve ya pektoral gruplar lateral, internal mammarian grup nodlar ise medial kadranslardan lenfatik drenaj almaktadır. Alt dış kadrandan başlayan birkaç lenfatik posterior interkostal arterler boyunca yerleşen aynı adlı lenf nodlarına , alt iç kadrans ve internal torasik damarlar boyunca yerleşen birkaç lenfatik subperitoneal ve subdiafragmatik pleksuslara açılır. Bu pleksus ve lenf nodları rektus kılıfının üst kısmı, overler karaciğerin üst kısmı ve diafram anterior kısmından da lenfatik drenaj almaktadır. Karaciğerde, overde ve intrabdominal lenfatik metastazlar bu yollarla gelişir. Derin lenf nodlarının yüzeysel grubu pektoral ve kalvipektoral fasyanı delerek direk apikal grub nodlara drene olmaktadır

Meme kanseri majör lenfatik metastaz yolları olarak sternum kollateralleriyle karşı tarafa, aksiller lenfatik yollarla aksillaya, subperitoneal ve subdiafragmatik yollarla periton karaciğer ve overlere metastaz yapabilmektedir.

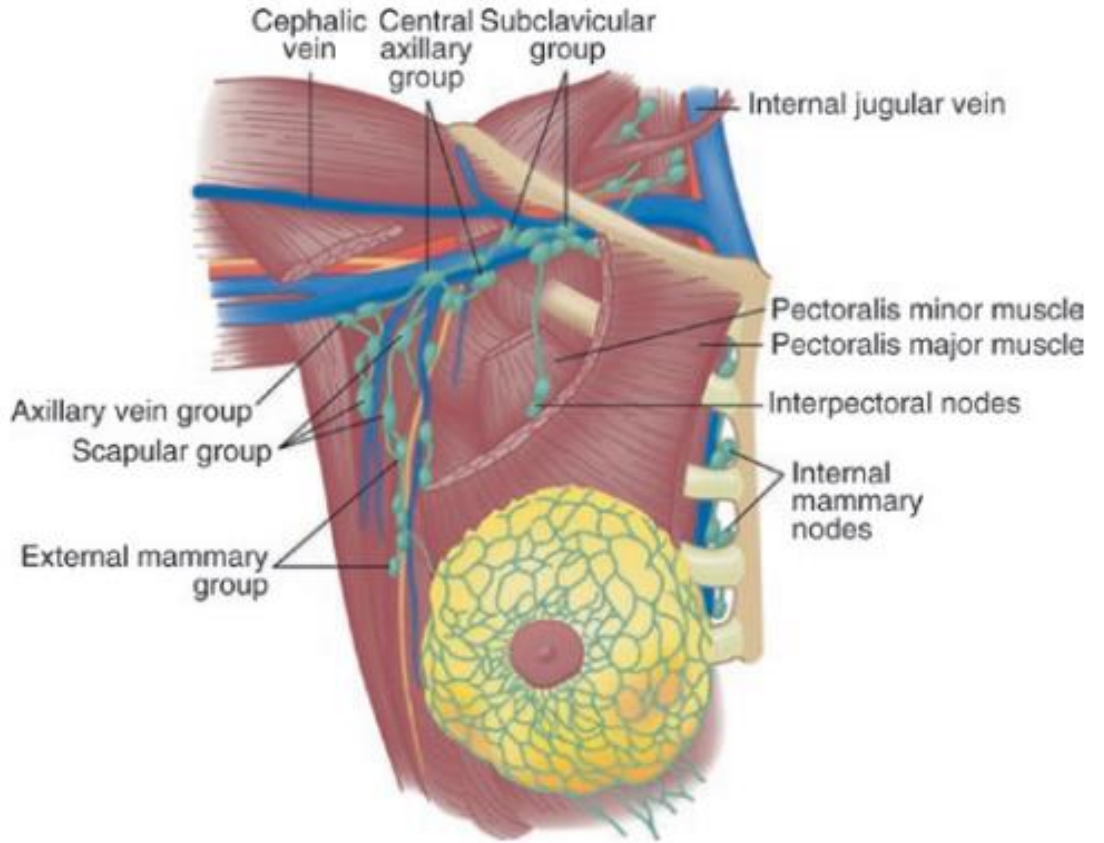
Aksiller lenf nodları pektoralis minör kasıyla ilişkisine göre 3 seviye lenf nodu gruplarına ayrılır.

Level 1- pectoral minor kasının inferiolateralindeki lenf nodları

Level 2- pectoral minor kasının arkasındaki lenf nodları

Level 3- pektoralis minor kasının yukarı medialinde kalan lenf nodları

Rotter lenf nodları özel bir grup olup m. pectoralis major ile m. pectoralis minör kasları arasındadır ve transpektoral drenajdan sorumludur. Bu grup level 1 nod grubuna dahil edilmektedir.



Şekil 4. Memenin venöz ve lenfatik drenajı

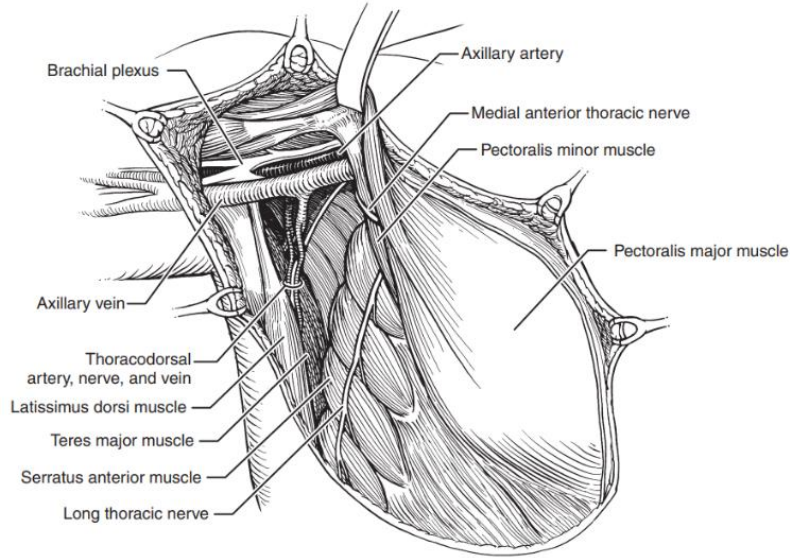
(Townsend et.al Elsevier)

2.2.3. Memenin innervasyonu

Memenin ve anterolateral göğüs duvarının innervasyonu II-VI interkostal sinirlerin lateral ve anterior dallarıyla sağlanmaktadır(9). Meme cildinin üst kısmını servikal pleksustan gelen supraklavikular sinir, NAK'ı ise 2-5 interkostal sinirlerin dalları innerve eder. İnterkostabrakiyal sinir 2. interkostal sinirin lateral kütanöz dalı olup ALND sırasında hasar görmesi kolun medial kısmında duyu kaybına neden olur.

Meme başında bulunan mekanoreseptörlerin uyarılması sonucu sinyaller spinal cordla beyine giderek hypothalamusu uyarır ve hypothalamus posterior hipofiz beze uyarı göndererek oksitosin salınımını artırır, ayrıca anterior hipofize inhibe edici sinyaller göndererek PİF(prolaktin inhibe edici faktör) salınımını baskılayarak prolaktin salınımını sağlar. Prolaktin duktolobuler birimdeki süt bezlerinden süt sekresyonunu sağlar , oksitosin ise myoepitelial hücreleri uyarak sütün laktiferöz duktuslara akışını destek olur.

Klinikte meme cerrahisi zamanı özellikle dikkat edilmesi gereken 2 sinir vardır(Şekil.5). Bunlardan N.Thoracicus longus brakial pleksustan köken alır, thoracodorsal sinirden daha medialde seyrederek ve serratus anterior kaslarının innervasyonunu sağlar. Mastektomi sırasında hasar olduğunda 'wing scapula' oluşur. N.thoracodorsalis brakial pleksustan, az hallerde aksiller trunktan köken almaktadır ve aynı adlı arter ve ven ile birlikte pake şeklinde ALND sınırını oluşturan latissimus dorsi kasının kenarıyla seyrederek onun innervasyonunu sağlar. Hasar gördüyü zaman ise omuz adduksiyonunda zayıflama gelişir.



Şekil 5. N.thoracodorsalis ve N.Thorcicus longus

2.3. Meme Kanseri

Meme kanseri kadınlar arasında en yaygın görülen kanser olup, ciddi halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Kadınlarda meme kanseri en sık 55-64 yaş arasında görülür ve ortalama tanı yaşı 61 dir(10). Standard riskte olan her kadın 90 yaşına geldiğinde hayatı boyu meme kanserine yakalanma oranı %12-13 düzeyindedir. Erkeklerde görülen meme kanseri tüm meme kanserlerinin %1'inden azını teşkil etmektedir. Tarama programları gelişse de, hala tanı anındaki meme kanserleri %20-30 oranda ileri evrededir.

2018 yılında dünya üzere yeni tanı meme kanseri sayısı 2.1 milyona ulaşmış ve bu da neredeyse her 18 saniyede bir yeni meme kanseri tanısı konulması anlamına gelir. Ayrıca 630 bine yakın kadın da meme kanserinden ölmüştür(11). Globocanın son verilerine göre 2020 yılında meme kanseri 2.3 milyon yeni tanıyla dünyada tüm kanserler arasında en çok yeni tanı alan kanser türü oldu.Meme kanseri moleküler düzeyde heterojen bir hastalıktır. Son 20 yıla yakın sürede yapılan çalışmalarla bu heterojenitenin bir kısmı açıklığa kavuşturulmuş, tümör biyolojisini anlamak ve bunu baz alarak verilen tedavilerle yan etkilerde büyük oranda azalma sağlanmıştır.

Tedavi protokollerinin gelişmesine rağmen ileri evre meme kanserinin küratif tedavisi şimdiki tedavi protokolleriyle mümkün değildir ve bu kanserlerin tedavisinde hedef yaşam süresini uzatmak, yaşam konforunu arttırmak ve semptomları azaltmaktır. Meme kanserin tedavilerini lokorejyonel kontrol ve sistemik olarak ayıra biliriz. Kanser histolojik ve moleküler özellikleri tedavi şeklini önemli ölçüde belirlemektedir.

Moleküller özellikler tümörün biyolojik davranışını belirlemektedir. Perou ve Sorlie nin 2000 ve 2001 senesinde yayınladığı çalışmalarda meme kanseri alt grupları Luminal A, Luminal B , Bazal- benzeri ve İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2 (HER 2) belirlemiştir(12).Ve bu alt grupların belirlenmesi meme kanserinde tedavi şekillerini değiştirdi.

Hali-hazırda klinikte histolojik ve moleküler özellikleri baz alınarak meme kanseri altgrupları hormon reseptörü pozitif olan luminal A (ER ve/veya PR pozitif ve her 2 negatif) Luminal B (ER ve/veya PR pozitif ve HER2 pozitif) HER2 overeksprese (ER ve PR negatif HER2 pozitif) ve üçlü negatif (Triple Negative – ER PR ve HER2 negatif) şeklinde sınıflandırılmıştır.

Günümüzde görüntüleme yöntemlerini gelişmesi, risk faktörlerinin prognostik ve prediktif faktörlerin belirlenmesi ve bunlar üzerine yapılan çalışmalarla eskiden genel kabul gören yaklaşımlardan bazıları artık tarihe kavuşmuş ve meme kanseri tedavisinde en az yan etkisi olan en çok etkili tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Moleküler düzeyde tümör biyolojisinin öğrenilmesiyle hedefe yönelik tedavi geliştirmek ve yan etkisi fazla işlemlerden, görüntüleme yöntemleri sayesinde fazla biyopsi ve ameliyatlardan kaçınmak, risk faktörlerin belirlenmesiyle meme kanseri riskini önemli derecede azaltmak mümkün olmuştur.

2.3.1. Meme Kanserinin Epidimiyolojisi Ve Tarihi

Meme kanserinin tarihi, kayda alınan insanlık tarihinin en eski zamanlarına kadar dayanmaktadır. 3500 sene öncesine ait Edwin Smith ve George Ebers papiruslarında meme kanserinden bahsedilmiş ve ele gelen şişkin meme tümörleri tedavi olmayan bir hastalık gibi anlatılmıştır. İnsan vücudunun 4 mayiden (kan ,irin

sarı ve siyah safra) oluştuğunu söyleyen Hippokrat, kanserin siyah safra fazlalığından geliştiğini ve dolayısıyla meme kanserinin humoral bir hastalık olduğunu iddia etmiştir.

Galen ise meme kanserinin bazı türlerinin daha tehlikeli olabileceğini söylemiş, opium ve sülfür gibi tedaviler önermiştir.

1757 senesinde Fransız tabip Henri Le Dran meme kanserinin cerrahi rezeksiyonla tedavi olabileceğini söylemiş, 1895 senesinde over rezeke edilmesi ile meme kanserinin küçülmesini keşfedilmesinden sonra bazı cerrahlar meme kanserine ek olarak ooforektomi de yapmaya başladı(13).1952’de Charles Huggins östrojen azaltma girişimi olarak meme cerrahisine ek olarak adrenalektomi yapmaya başladı(14). Rolf Lefft and Herbert Olivecrona ise primer kanser cerrahisine ek olarak östrojen düzeyini azaltmak amacıyla hipofiz çıkarma işlemini de eklediler.

19 yüzyılın ortalarından itibaren asepsi, antisepsi, anestezi ve kan transfüzyonun gelişimi ile meme kanser cerrahisi de artık tedavide sık kullanılan seçenek haline geldi. Ve ilk olarak William Halstead tarafından meme kanseri tedavisinde cerrahi protokol olarak radikal mastektomi tekniği geliştirildi. Bu teknik 100 yıla yakın bir sürede altın standard teknik olarak kullanıldı.

1955 de George Cril meme kanserinin lokalize değil vücuda yayılabilen bir hastalık olduğunu iddia etmiştir. Bernard Fisher ise metastaz yapma kapasitesinin olduğunu söylemiş ve 1976’da yayınladığı çalışmalarda radyoterapi ve kemoterapi sonrası yapılan meme koruyucu cerrahinin radikal mastektomi kadar efektif olduğunu söylemiştir.

2.3.2. Meme Kanserinde Risk Faktörleri

Meme kanserinin patofizyolojisinin öğrenilmesiyle risk faktörlerinin etkisinin anlaşılması ve önlenmesi daha mümkün hale gelmiştir. MK’nde risk faktörleri değiştirilebilir(modifiye edilebilir) ve değiştirilemeyen(modifiye edilemeyen) olarak 2 gruba ayrılır. Modifiye edilemeyen faktörler olarak kadın olmak, yaş, etnik köken, ırk, genetik mutasyon, aile öyküsü meme kanseri öyküsünün olması, başka malignensiler nedeniyle radyoterapi reproduktif öykü(erken menarş, geç menopoz ve

ilk gebelik yaşı gibi durumlar) meme doku dansitesi, modifiye edilebilen risk faktörlerine ise kullanılan ilaçlar (HRT), fiziksel aktivite, vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, beslenme şekli, yetersiz vitamin alımı ve yapay ışıklar(melatonin ritmik dengesini bozması sebebiyle) kimyasal maruziyeti ve sigara gösterilebilir.

Yaş arttıkça hormon pozitif meme kanser oranları da artmaktadır. Daha önce geçirilmiş meme kanserinin olması da riski arttırıyor ancak bu risk son yıllarda anti-östrojen tedavinin kullanılması ve kanserlerin büyük oranda hormon pozitif olması nedeniyle azalmıştır.

Meme kanseri riskinde hormonal etkilerin rolü çok büyüktür bu nedenle erken menarş ve geç menopoz olanlarda östrojene maruziyet süresinin uzamasıyla meme kanseri riski artmaktadır.

2002 de yapılmış bir çalışmada menarş yaşındaki her bir yıl gecikmede premenopozal meme kanseri riski % 9 oranda postmenopozal kanser riski ise %4 oranda düştüğünü göstermişler(15).

Meme kanserinde risk hesaplanması için farklı modeller geliştirilmiştir. Bunlara Gail, CLAUS, TYRER CUZICK, ve BRCAPRO, FORT ve diğerlerini göstermek olar. En sık kullanılanı GAIL risk modeli olup klinik öykünü esas almaktadır. Bu model 5 yıllık ve yaşam boyu riski tahmin etmek için kullanılır(16).

Genel popülasyon riski olarak meme kanseri semptomları olmayan, meme kanseri, DCIS, LCIS, radyasyon maruziyeti, atipi ve birinci dereceden akrabalarında meme kanseri öyküsü olmayan, BRCA mutasyonu gibi meme kanser riskini arttıran herediter sendromları olmayan kadınların meme kanserine yakalanma riski olarak kabul edilmiştir.

2.3.3. Meme Kanserinde Riskin Azaltılması

Meme kanserinde modifiye olabilir risk faktörlerinin etkisini azaltmak ve ya ortadan kaldırmakla kanser riskinin azaltılması mümkün olsa da, hiç bir önleyici tedbir meme kanserinden tam korunma sağlayamaz. Modifiye olunabilir faktörler yukarıda belirtildiği gibi, daha çok yaşam şartları ve bireysel davranışla alakalı

faktörlerdir ve genelde standart risk grubunda olan bütün bireylerde uygulanabilir. Bunun dışında meme kanserini önlemede kemoprevansyon, mastektomi ve ooforektomi gibi cerrahi uygulamalar özellikle genetik eğilimi olan orta ve yüksek risk gurubunda olan bireylere uygulanmaktadır.

Bireysel risk azaltıcı uygulamalardan KKM (kendi kendine muayene) kanserin geç evreye ulaşmadan, tümör boyutları küçükken tespit edilmesi için önerilen yöntemdir. ACS ve ACİ nin önerisi ile 20-40 yaş arası kadınların üç yılda bir, 40 yaş üstü kadınların ise her yıl uzman bir sağlık profesyoneli tarafından meme muayenesi yaptırması gerekmektedir. Yetişkin kadınların her ay en az 1 kere olmakla KKM yapması da önerilmektedir.

Yaşam şekline yönelik değişiklikler olarak sigara ve alkol gibi kötü alışkanlıkların bırakılması, düzenli olarak egzersiz yapılması, fazla kilolardan kurtulmak ve mümkün kadar sirkadyan ritmi korumaktır. Bazı çalışmalarda özellikle gece uykusu düzenli olmayan bireylerde(gece nöbetinde çalışanlar) meme kanseri riski önemli derecede artmaktadır. Bu çalışmalarda meme kanserinden sorumlu gen yolaklarının aktivitesinin farklı saatlerde farklı olduğu gösterilmiştir(17,18).

Kemoprevansyon orta ve yüksek riskli hastalarda meme kanseri gelişim riskini ilaç ile azaltmayı hedefleyen bir yöntemdir. İlk defa Cuzick ve Baum tarafından önerilmiştir(Cuzick, Powles et al. 2003). Bu ilaçlardan sık kullanılanı SERM(Selective Estrogen Receptor Modulators -tamoksifen,raloksifen) ve aromataz inhibitörleridir(eksemestan). Bu ilaçlar, sürekli kullanımı sırasında oluşacak ciddi yan etkilerinden dolayı standart risk düzeyindeki kadınlarda kullanılmamaktadır. İlaçların başlanması genelde GAİL risk sınıflandırılması kullanılıyor. Özellikle LCIS tespit edilen bireylerde kemoprevansyonun önemi daha fazla öne çıkıyor. LCIS tanısı çoğu zaman 40'lı yaşlarda konur ve 10 yılda %10 kadar MK riskini arttırmaktadır.

Amerikan Klinik Onkoloji birliği(ACOS) önerisiyle 2009dan bu yana 5 yıllık kansere yakalanma riski 1.66% üzerinde olan premenopozal ve postmenopozal kadınlarda kemoprevansyon uygulanmaktadır.

Meme kanserinde profilaktik mastektomi kansere yakalanma riski çok yüksek olan BRCA1 ve 2 mutasyonlarında yapılmaktadır. Bu mutasyonlarda kanser gelişme oranı %50-%90 oranlarına ulaştığı için genetik konsültasyon sonrası profilaktik mastektomi yapılabilir. Ancak bu mastektomiler de hastanın MK riskini tamamen yok etmez. Bu hastalarda yapılan araştırmalarda yıllık riskin 1-2% düzeyinde olduğu görülmüştür.

2.3.4. Bı-Rads Skorlama Sistemi Ve Tnm Sınıflaması

BI-RADS (Breast İmaging Reporting and Data System) 1993 senesinde ACR (American College of Radiology) tarafından meme hastalıklarında görüntüleri yorumlamayı standardize etmek, hasta bilgilerinin ve yeni uygulamaların doktorlar arasında daha kolay anlaşılır hale gelmesi için oluşturulan bir skorlama sistemi olup memenin radyolojik değerlendirilmesinde rutin kullanılmaktadır. Gelişen görüntüleme yöntemleri ve yapılan çalışmalarla beraber zamanla BI-RADS sitemi de geliştirilmiştir Bu nedenle bu skorlama sistemi diğer klasik skorlama sitemlerinden farklı olarak dinamiktir. Bu sistemde bakılan ve değerlendirme yapılan kriterler yapılan görüntüleme yöntemine göre farklıdır. 5'inci yenilenmiş sistemde önemli değişikliklerden artık kalsifikasyonlarda orta grup çıkarılarak benign ve şüpheli olarak ayrılmış ve orta gruba dahil edilenler şüpheli grup çatısı altına alınmış ve bunlara biyopsi önerilmektedir.

BI-RADS skorlama sistemi:

BI-RADS 0: Yetersiz değerlendirme. Öneri: Ek tetkik ve ya eski tetkiklerle kıyaslamak

BI-RADS 1- Negatif (patolojik süreç yok). Öneri: Rutin mg takip

BI-RADS 2- Benign bulgular. Öneri: rutin mg takip

BI-RADS 3- Muhtemel benign. Öneri: daha kısa aralıklarla takip(genelde 6 ay) bu grubun kanser olma ihtimali 2% oranından azdır.

BI-RADS 4

4A - Düşük Şüpheli kategori kanser olma ihtimali 2%den fazla 10% ve ya daha düşük

4B - Orta düzeyde şüpheli kategori kanser olma ihtimali %10'dan fazla %50 ve ya daha düşük

4C - yüksek düzeyde şüpheli kategori kanser olma ihtimali %50-%95 arası

BI-RADS 5 yüksek ihtimal kanser. Bu kategorideki lezyonların kanser olma ihtimali %95 ve daha fazladır.

BI-RADS 6 - Patolojik tanısı konmuş kanser

TNM sınıflandırması meme kanserini evrelemede kullanılan tümör boyutu(T) lenf nodu statüsü (N) ve uzak metastazı(M) baz alan bir sınıflandırmadır. Meme kanserinin tedavi, takip ve prognozunun belirlenmesinde kullanılır. Ayrıca uluslararası kullanılan bir sınıflandırma olduğu için tüm doktorların kanseri aynı yoldan anlatması tedavi ve takip protokollerin geliştirilmesi ve daha hızlı ve kolay olmasını ve anlaşılır olmasını bilgi ve fikir alışverişlerinin standardizasyonunu sağlar.

Tümör boyutu (T)

TNM sınıflandırması meme kanserini evrelemede kullanılan tümör boyutu(T) lenf nodu statüsü (N) ve uzak metastazı(M) baz alan bir sınıflandırmadır. Meme kanserinin tedavi, takip ve prognozunun belirlenmesinde kullanılır.

Tümör boyutu (T)

T (x) tümör boyutu ölçülememiştir.

T (is) (DCIS)

T 1 tümör boyutu 2cm'den küçüktür ve 4 alt grubu vardır:

T1mi- tümör çapı 0.1 cm'den küçüktür.

T1a tümör boyutu 0.1-0.5 cm arasındır

T1b tümör boyutu 0.5-1 cm arasındır.

T1c boyut 1 – 2 cm arasındır

T2 tümör boyutu 2- 5cm arasındır

T3 tümör boyutu 5 cm'den büyüktür

T4 4 alt gruba ayrılır:

T4a tümör toraks duvarına invazedir

T4b tümör meme cildini tutmuş . Ciltte bu aşamada ödem görülebilir

T4c tümör hem meme derisini hem toraks duvarını invaze etmiş

T4d inflamatuvar karsinom. Genelde cildi tutar ve deride kızarıklık şişlik ağrı ve ödem olur.

Lenf Nodu Statüsü(N)

Lenf nodu statüsü 2 şekilde patolojik ve klinik değerlendirme ile belirleniyor. Patolojik değerlendirmeyle belirlenen lenf nodu durumu (p) N ile, klinik değerlendirme sonucu (c)N ile gösterilir. NX lenf nodunun durumu belirlenemediği hallerde kullanılır. (örnek olarak: önceden çıkarılmış olması)

pN0: metastaz yok ve ya izole tümör hücreleri(ITCs- isolated tumor cells) vardır. 0.2 mm'den küçük ve ya 200'den az tümör hücreleri içeren küme şeklinde İTC bulunan lenf nodları pozitif kabul edilmez.

pN1 4 alt gruba ayrılır:

pN1mi bir ve birden fazla lenf nodunda 0.2 mm'den büyük ve ya 200den fazla tümör hücrelerinin olduğu 2mm den küçük mikrometastazlar

pN1a: En azından biri 2mmden büyük olan 1-3 lenf nodu metastazı

pN1b: Sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mammarian nodlarda metastaz olması

pN1c: Hem koltukaltı hem internal mammarian nodlarda toplam 1-3 lenf nodunun pozitif olması

pN2 2 gruba ayrılır:

pN2a: Koltukaltı lenf nodlarından en azından birinde tümörün 2mm'den büyük olan şeklinde 4-9 tanesinde metastaz olması.

pN2b: Koltukaltı metastazın görülmediği, görüntülemelerde görülen ve ya doktor tarafından palpe edilen metastatik internal mammarian lenf nodlarının olması

pN3: 3 gruba ayrılır:

pN3a: Koltukaltı lenf nodlarından en azından birinde tümörün 2mm'den büyük olacak şeklinde 10 ve ya daha fazla lenf nodunda ve ya köprücük kemik inferiorundaki lenf nodlarında metastaz olması

pN3b: Hem koltukaltı hem internal mammarian nodlarda metastaz olması

pN3c: Supraklavikuler metastaz olması

Uzak Metastaz (M)

M0 metastaz yoktur:

cMo (i+) fizik muayene ve ya görüntülemelerde metastaz bulgusunun olmamasına karşın, kan kemik iliği ve uzak lenf nodlarında tümör hücrelerinin bulunmasıdır.

cM1 fizik muayene ve ya görüntülemelerde metastazın görülmesi, pM1 ise vücudun başka yerlerinde görüntüleme, biyopsi ve ya cerrahiyle tespit edilmiş 0.2mm'den büyük tümör olmasıdır.

2.3.5. Meme Kanserinde Genetik

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda meme kanserinin büyük oranda sporadik, tüm meme kanserlerinin %10'da aile öyküsü olduğu gösterilmiştir(19).

Genel risk grubu kadınlarla kıyaslanınca premenopozal dönemde MK gelişen birinci dereceden bir akrabası olanlarda 3.3 kat, 2 akrabası olanlarda ise 3.6 kat artmış risk söz konusudur(20).

Meme kanseri genetiği üzerine yapılmış çalışmalarda bir çok genetik mutasyon tespit edilse de bunlardan en iyi bilinenler yüksek penetrasyona sahip ve MK riskini ciddi derecede yükselten BRCA1, BRCA2 ve PALB2 mutasyonlarıdır. Bunun dışında sporadik meme kanserlerin araştırılmasında bulunan 80 civarı MK'nden sorumlu olabilecek gen lokusları tespit edilmiş, ancak tüm bunların MK kalıtsallığının %16dan sorumlu olduğu gösterilmiştir(21).

BRCA 1 ve BRCA 2 tümör supresor genler olup sırasıyla 17q21ve 13q12-13 lokasyonlarında yerleşmiştir. BRCA1 geni ilk 1991 senesinde Mary-Claire ve arkadaşları tarafından erken yaşta gelişen meme kanserlerini araştırırken bu mutasyonun 17 kromozomda olduğunu tespit etmişler. 1994 senesinde ise BRCA 2 geninin 13 kromozomda olduğu gösterilmiştir.

BRCA mutasyonları herediter MK'nin %20-25'inden , tüm MK'lerinin ise %5-10'udan sorumludur, ve hayat boyut riski %80'nin üzerine çıkmaktadır. Bu mutasyonlar meme kanserinin yanı sıra over, prostat erkek meme kanseri ve pankreas kanseri riskini de arttırmaktadır. Ayrıca Cowden, Peutz-Jegher ve Li-Fraumeni gibi sendromlarda da meme kanseri riski önemli derecede artmaktadır.

BRCA mutasyonları tespit edilmiş kanser gelişmeyen bireylerde profilaktik mastektomi, yakın takip ve kemoprevansyon uygulanmaktadır. Bilateral profilaktik mastektomi meme kanser riskini genel risk popülasyonun altına indirse de tam ortadan kaldırmaz. Meme kanseri gelişmiş BRCA mutasyonlu bireyde adjuvan Tamoksifen kullanımının kontralateral MK gelişme riskini %50 oranda azalttığı görülmüş.

MK riskini arttıran bu mutasyonlar erken tanı alması halinde bu riskin ciddi şekilde azaltılabileceğini gösterilmiştir. Bu nedene NCCN tarafından genetik konsültasyon ve test yapılması için kılavuz geliştirilmiş, kalıtsal MK riski yüksek olan bireylere uygulanmaktadır(22). Test ve genetik konsültasyon aşağıdaki risk gruplarında önerilmektedir

Kanser öyküsü olan bireylerde:

Erken yaşta gelişen ve ya 2 primer meme kanserinin olması, aile bireylerinde MK'den sorumlu genetik mutasyon olması, 60 yaş altında TNBC gelişmesi, erkek olması, herhangi bir yaşta olup 1 ve ya 1den fazla yakın akrabasında 50 yaş altında MK olması ve ya herhangi yaşta over kanseri olması, 2 ve ya daha fazla akrabasında pankreas ve ya over ve ya meme kanseri olması, Askenazi yahudisi gibi yüksek riskli popülasyonda olması halinde

Kanser Öyküsü olmayanlarda:

Ailede MK riskini arttıran genetik mutasyon olması ve ya bir bireyde 2 primer kanser olması, aynı koldan akrabalarında 2 ve ya daha fazla MK öyküsü, ailede 1 ve ya daha fazla invaziv over kanseri öyküsü. 45 yaş altı birinci ve ya ikinci dereceden akrabada MK olması, erkek meme kanseri olması gibi durumlarda genetik test ve konsültasyon önerilmektedir.

2.3.6. Meme Kanserinin Histopatolojisi Ve Altıpları

Meme kanseri klasik histopatolojik sınıflandırmalardan başlayarak günümüzdeki moleküler sınıflamaya kadar bakınca çok heterojen bir hastalık olarak karşımıza çıkar. Öyle ki, MK farklı biyolojik ve patolojik özellikleri, farklı klinikleri, tedaviye cevapta hastalığın seyrinde ve sonuçlarında çok çeşitli farklılıkları barındıran bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) MK'ni morfolojisi, büyüme ve yapısal farklılıklarına göre 21 farklı histolojik alttıpe ayırmış ve bunlardan en fazla görüleni invaziv duktal karsinom NST(no special type)'dir.

Meme kanserinin tedavisinde dikkate alınan en önemli şey tümör biyolojisidir. Son zamanlarda tümör biyolojisinin iyice araştırılması ve öğrenilmesi

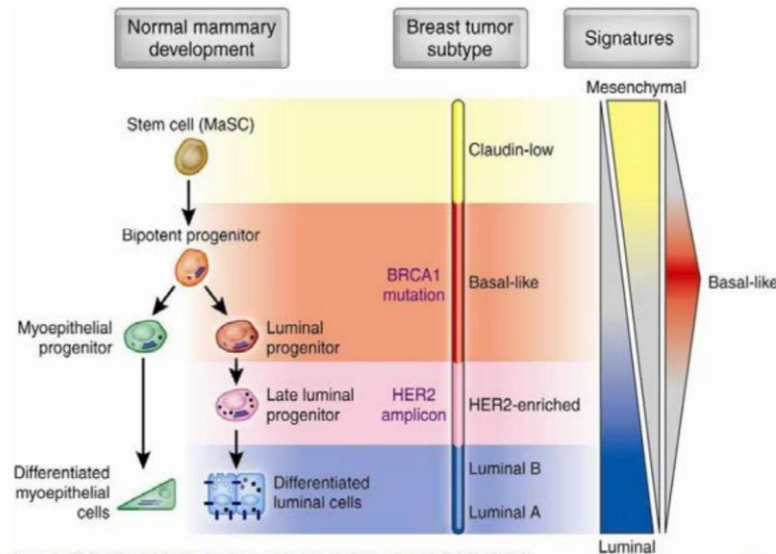
sayesinde modern sınıflandırma yöntemi olan moleküler sınıflandırma ortaya çıkmış ve bunun sayesinde meme kanseri tedavisinde ciddi gelişmeler olmuştur. Moleküler sınıflandırmadan en yaygın kullanılanı hormon reseptör ve HER2 ekspresyonuna göre yapılan sınıflandırmadır. Bu klasifikasyonda meme kanserleri 4 altgruba ayrılır.

Bu altgruplara Luminal A, Luminal B, HER2 overeksprese ve Triple-negatif(3'lü negatif) dahildir.

Tümör eğer ER ve/ ve ya PR hormon reseptörü pozitif HER2 negatifse luminal A, ER ve /ve ya PR ve HER2 pozitifse luminal B, ER ve PR negatif HER2 pozitifse HER2 overeksprese, ER, PR ve HER2 negatifse Triple-negatif olarak kabul edilir.Bu altgruplardan en sık görülen ve diğerlerine göre prognozu daha iyi olan Luminal A MK'Dir. Bazen bu sınıflandırmaya ki-67 proliferasyon indeksi de dahil edilmektedir. Ayrıca daha küçük altgruplar olan luminal A benzeri ve ya luminal B benzeri gruplar PR reseptör düzeyi ve ki 67 indeksine göre belirlenmektedir. Luminal A benzeri yüksek PR reseptör düzeyi(>19%)ve düşük ki-67(<14%) indeksi olan luminal MK, Luminal B benzeri ise Luminal A nın aksine düşük PR düzeyi yüksek ki-67 indeksi olan MK'dir.

Bu sınıflandırma farklı gen ekspresyonları da dikkate alındığında luminal, normal-benzeri,her2 overeksprese, bazal-benzeri ve Claudin-low olarakta yapılmaktadır.

Putative Model to explain Breast Cancer Molecular Signatures



Şekil 6. Meme Kanserinde Moleküler Model

(Prat and Perou, Nature Medicine Au 15(8):842-4(2009))

Luminal MK hormon reseptör ekspresyonu olan, normal-benzeri MK normal nonepitelial(adipoz doku ve bağ dokusu) meme dokusunun eksprese ettiği genlerin eksprese olduğu MK'dir, ve prognozu bazal benzerinden daha iyidir.

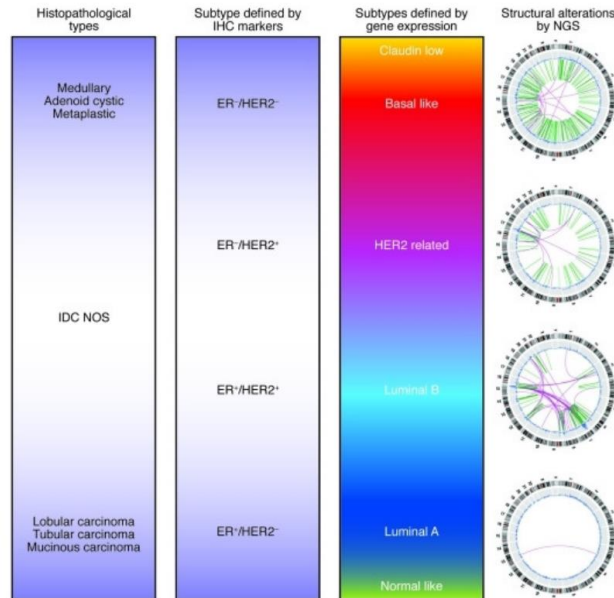
Bazal-benzeri ve Claudin low triple-negatif meme kanserinin farklı gen ekspresyonlarını baz alarak oluşturulan altgruplardır(Şekil 6.). Bazal-benzerinde EGFR ve/ve ya CK5/6 ve/ve ya CK14 ve yar PCad ve /ve ya p63 gen ekspresyonu vardır. Claudin-low ise adezyon molekülleri olan claudin okludin ve e-kaderin moleküllerinin düşük eksprese olduğu ve ya olmadığı triple-negatif meme kanserleridir(Şekil 7.).

Ayrıca bazal-benzeri MK'leri farklı oranlarda kök-benzeri hücre grupları içerebilir ve buna göre kök-benzeri hücre grupları içerenlere küçük kor(small core), içermeyenlere ise geniş kor(large core) denilir. Sonuç olarak bir bazal-benzeri kanser kendisi kötü prognozludur, ama ne kadar az kök benzeri hücre içerse ne kadar çok

adezyon molekülleri eksprese etse lenf nodu metastaz oranı o kadar düşük ve prognozu o kadar iyidir.

Bazal benzeri tümörler genelde yüksek histolojik dereceye, tübüldışı formasyona, stromal lenfosittik infiltrasyona yüksek mitotik hıza, nekroza ve medüller –benzeri özelliklere sahip DCIS ile çok ilişkilendirilmeyen ve stromaya yayılmayan itici sınırları olan solid tümörlerdir.

Meme kanserinde tüm bu sınıflandırmalara bakınca sonuç olarak daha iyi diferensasyon gösteren düşük ki-67 indeksine sahip, daha çok hormon reseptör ekspresyonu olan ve daha az kök-hücre benzeri moleküler ekspresyonları olan tümörler daha az lenf nodu metastazına ve daha iyi prognoza sahiptir.



Şekil 7. Meme kanserinin Histopatolojik tipleri, HR ve HER2 statüsü, Gen ekspresyonuna göre altgrupları ve histolojik derece arasında ilişki

(Russnes et al. JCI 2011)

Sonuç olarak ER, PR ve HER2 statüsü sistemik tedavi şeklini belirlemede ve sınıflandırmada kullanılan majör göstergelerdir. Ve moleküler sınıflamanın daha çok

önem arz etmesi sebebiyle artık moleküler sınıflandırmalar üzerine çalışmalar yapılarak tedavi şekillerinin geliştirilmesine daha çok katkı sağlanmaktadır.

2.3.7. Meme Kanseri Tarama Ve Görüntüleme

2.3.7.1. Mammografi

Mammografi meme hastalıklarının değerlendirilmesinde ve rutin tarama programında kullanılan bir radiyografik görüntüleme yöntemidir. İlk kez 1913 senesinde meme kanseri radyografik olarak görüntülenmiştir. MG'nin tarama mammografisi(mlo ve cc grafi) tanısal MG(mlo, cc ve ek olarak farklı yönde çekimler yapılır), dijital tomosentez ve ya 3D MG gibi farklı çeşitleri vardır. 3D MG'de daha kaliteli ve 3 boyutlu görüntü alınır ancak bunun en önemli kısıtlaması bu görüntülerin oluşturulmasına gereken zamanın fazla olmasıdır. CAD (computer-aided diagnostic) mammografide tanıda bilgisayar desteğinin kullanılması ile çevre dokudan keskin sınırla ayrılmayan, dansitesi normal meme dansitesine yakın olan mikrokalsifikasyon ve küçük ölçülü lezyonların tespit edilmesi için kullanılır. Duktografi ise duktuslara kontrast verilerek çekilen bir MG'dir ve duktuslarda oluşan lezyonların tespit edilmesinde yardımcı olur. Palpabl ve ya semptomatik meme kanserinin oluşmasından ortalama 2 -3 sene önce lezyonlar tespit edebilir. İyi yapılmış çekim ve yorumlamalarla tümörlerin tespit edilmesinde dens olmayan memelerde başarı oranı %85-90'lara ulaşmaktadır. Ayrıca meme dokusunda yağ ile glanduler fibrotik doku oranları MG verimliliğini ciddi şekilde etkilemektedir. Dens ve ya fibroglanduler yapı baskın olan memelerde mammografik değerlendirme yeterli olamayabilir ve US ve MRİ gibi ek tetkikler gerekebilir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının yayınladığı ulusal meme kanseri tarama programı kapsamında 40 – 69 genel popülasyon riski olan kadınlarda 1 yılda bir rutin mammografik tarama yapılmaktadır. Ve tarama sırasında her iki meme için birisi medyolateral oblik(MLO), diğeri de kranyokaudal(CC) olmak üzere ikişer görüntü alınması gerekmektedir. Mammografik taramanın verimliliği 50 yaşın altı kadınlarda yağ dokusunun az olması ve daha dens olması nedeniyle daha düşüktür. 50 yaş üstünde ise taramanın verimliliği çok daha yüksektir(23).

2.3.7.2. Ultrasonografi

Ultrason meme hastalıklarının değerlendirilmesinde ilk kez 20. Yüzyılın 70 yıllarında(Jellins, 1971; Kobayashi, 1974) kullanılmaya başlanmıştır. İlk başlarda US palpabl lezyonlarda solid ve sistik ayırımının yapılması için kullanılmıştır. Ancak zamanla cihazlarının ve tekniklerinin gelişmesiyle daha geniş alanlarda kullanılmaya başlandı. Meme hastalıkların takibinde ve taramada sık kullanılan ve 40 yaş altı, hamileler ve laktasyon döneminde olan kadınlarda meme ve aksiller bölge değerlendirilmesinde esas tercih görüntüleme yöntemidir. Günümüzde diğer görüntüleme yöntemleri gibi US teknikleri de gelişmiş ve hastalıkların takip ve tedavisinde bilgi verimliliği yüksek oranlara ulaşmıştır.

US görüntüleme memede 2 şekilde: 1)tanısal değerlendirilmesinde 2)girişimsel işlemler zamanı kullanılır.

Tanısal olarak :

Memede palpabl olan ve ya palpabl olmayıp diğer görüntülemelerde tespit edilen lezyonların, meme ağrısının, meme başı akıntısı gibi semptomların identifikasyonu ve karakteristiğini belirlenmesinde, cerrahi ve ya kemoradyoterapi sonrası takipte, meme implantlarında rüptür gibi değişikliklerin ve lumpektomi sınırlarının değerlendirilmesinde kullanılır.

Girişimsel olarak :

Kistik lezyonların aspirasyonunda, vakuum yardımcı iğne biyopsilerinde, kor iğne biyopsilerinde telle işaretlemelerde, brakiterapi aparatlarının yerleştirilmesinde, ayrıca intraoperatif olarak cerrahi sınırların belirlenmesinde ve ablasyon gibi işlemlerde kullanılmaktadır.

Mammografinin mortaliteyi azaltıcı tek tarama yöntem olmasına karşın dens memelerde başarı oranı düşüktür ve bu durumda destekleyici bir yöntem olarak en sık US kullanılmaktadır.

US sık kullanılmasına rağmen bir tarama yöntemi olarak onaylanmamıştır. Ve en büyük kısıtlama nedenlerinden biri değerlendirme süresinin uzun olmasıdır.

Ancak US yüksek teknoloji ve tecrübeli radyologlar tarafından yapıldığında en az MG kadar ve ya daha yüksek yüksek duyarlılığa ulaşılabilir(24).

US görüntüleme teknikleri olarak Elastografi, kontrastlı US ve Doppler US gibi yöntemlerle lezyonlarda benign, malign ayırımı yapılabilmektedir. Kontrastlı US de lezyonların vaskularizasyon derecesini belirlemek mümkündür.

2.3.7.3. MRİ

Meme MR günümüzde MG ve US'dan sonra en sık kullanılan ve en sensitif meme görüntüleme yöntemi olup hem kanser taramasında hem de tanıda kullanılmaktadır. Meme MR 1991 senesinde FDA tarafından meme kanseri tanısında MG ve US'a destekleyici yöntem olarak kullanılmasını onaylamış, ardından 2000-2007 senelerinde meme MRİ'na yönelik çalışmalar hız kazanmış ve 2007 senesinde ACS'nin yayınladığı kılavuz ile meme MR'nın bazı hasta gruplarında taramada kullanılmasını önermiş. Bu kılavuza göre kendisinde ve ya birinci dereceden akrabada BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan, yaşamboyu riski 20% -25% üzerinde olan (aile öyküsü nedeniyle riski yüksek olan hastalara BRCAPRO da denmektedir.) 10-30 yaş aralığında göğüs bölgesine radyasyon öyküsünün olması, kendisinde ve ya birinci dereceden akrabalarında Lİ-fraumeni ve Cowden Bannayan-Riley-Ruvalcabb sendromlarının olması halinde taramada MRİ kullanılabilir. Riski %15'in altında olanlara yüksek yalancı pozitiflik oranları nedeniyle önerilmemektedir. Bunun dışında MRI tanısal olarak cerrahi öncesi değerlendirme, radyoloğun önerisiyle US ve MG'de netleştirilemeyen durumlarda, biyopsilerde, implant olan meme dokusunun değerlendirilmesi, cerrahi sonrası nüks doku ve skar doku ayırımında, neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, primeri belli olmayan aksiller metastatik lenf nodların olması gibi durumlarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda MRI sensitivitesinin MG ve US' e göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiş. MRI multimodal tarama programlarına yönelik ilk kapsamlı çalışma 2000 senesinde Almanyanın Bonn Üniversitesinde Christiane Kuhl ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ve 2007 de KUHl tarafından yayınlanan sonuçlarda DCIS pozitiflik oranı Dijital MG de 56% MRI da ise 92%(özellikle high-grade DCIS oranları yüksek) olmuştur. DCIS'ların %10-15'i non-kalsifiedir ve bunlar MG'de tespit

edilmez. Nonkalsifiye ve mass oluşumu yapmayan DCIS'lar büyük oranda MRI ile tespit edilebilir. Meme MRI da tespit edilen kanserlerin 2/3 ne yakını 1cm'den küçüktür. MRI'da tespit edilen DCIS'lar %70-80 oranda duktal ve ya segmental dağılımda kitle ve ya noktasal oluşumlar yapmayan geri kalan %20-30'u ise kitle ve ya noktasal oluşumlar yapandır(25).

Bunun dışında ceMRI(contrast enhanced MRI) denilen dinamik MRI tomosentez gibi aynı zamanda fonksiyonel değerlendirme de yapabilmektedir. Ve özellikle tümöral oluşumlarda angiogenezin gösterilmesi için kullanılmaktadır.

2.3.8. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

2.3.8.1. Tümör Boyutu

Tümör boyutu meme kanserinde metastatik potansiyel açısından önemli prediktif göstergelerden biridir. Klinikte kullanılan tarama programlarıyla riskin arttığı yaş ve ya diğer genetik predispozan durumlar olduğunda tümörün boyutları artmadan, ölçüleri küçükken yakalamak ve erken teşhis ve tedaviyi sağlamak hedeflenmektedir. Uygulanan bu programlar sayesinde tüm meme kanserlerinde tanı anındaki ortalama tümör boyutlarının zamanla düştüğünü görebiliriz. SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results) programının 1979-2012 yıllarındaki verilerini baz alarak 40 yaş ve üstü kadınlarda tanı anında tümör boyutlarının kıyaslandığı bir çalışmada tarama MG'nin uygulanmadığı yıllar ve uygulandığı yıllar arasında 2cm ve üstü tümörlerin oranının %64'ten %32'ye düştüğünü, 2cm altı tümörlerin oranı ise 36%dan 68% yükseldiğini görmüşler(26). Ancak bu çalışmada taramanın mortaliteye etkileri yönünden baktığında tarama ile "overdiagnosis"te de artma görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda tümör büyüdükçe içindeki hücrelerin yayılma kapasitesinin arttığı, bu sebeple de lenf nodları ve distant organlara metastaz yaparak orada yaşayabildikleri gösterilmiş(27).

Çoğu meme kanseri tiplerinde tümör boyutu arttıkça tutulan lenf nodlarının sayısı artmaktadır. Buna göre de primer tümörün boyutlarına göre lenf nodlarının durumunu tahmin edilebilir. Ancak bu pozitif korrelasyon lineer değildir, yani boyut

arttıkça tutulan lenf nodu sayısı da sürekli artmaz. Bu korrelasyon klinik sonuçları etkilemede bu iki faktörün bağlantısını gösterse de, prognostik değerleri bağımsızdır, yani herhangi iki aynı boyutta tümör karşılaştırıldığında daha fazla metastatik lenf nodu olanın prognozu daha kötüdür. Örnek olarak boyutları 1-2 cm arası 4 ten fazla metastatik lenf nodu sayısı olan 5 yıllık sağkalım aynı sayıda lenf nodu tutulumu olan boyutu 2-3cm arası olan tümörlerden çok daha iyidir(28).

Tümör boyutları ile lenf nodu metastazı arasında korrelasyonun lineer olmamasının sebeplerinden biri olarak bu ilişkinin diğer prediktif faktörlerden ciddi şekilde etkilenmesini söyleyebiliriz. Örnek olarak hormon reseptör ekspresyonun göstermek olan ki, TNBC’de tümör boyutu ile LNM arasında bağlantı HR+ tümörlere göre zayıftır(29). Sitokeratin 5 ve ya epidermal büyüme faktörü(EGF) ve ya her ikisi eksprese olunan TNBC(‘core basal ‘meme kanseri)’de bu bağlantı daha da zayıflamaktadır(30). Küçük çekirdek(small core) bazal benzeri tümörlerin metastatik kapasitesi büyük çekirdek(large core) bazal benzeri tümörlerden daha yüksek olsa da 10 yıllık takipte sağ kalım sonuçları beklenilenin aksine daha iyidir(31). Ancak bu ilişki bazal markerlerin eksprese olmadığı TNBC de görülmemektedir. Bunun sebebi olarak ise çekirdek bazal benzeri tümörlerde belli bir oranda kök-benzeri özelliklere sahip olması ve bu nedenle de küçük boyutlarda beklenen daha fazla metastaz yapma kapasitelerine malik olmasıdır(32).

Çalışmalarda esas hedef olarak bu tür kanserlerin tedavisinde kök-benzeri hücre gruplarını tanımlamak ve onların eradikasyonun sağlamaktır ki, bazal-benzeri TNBC de MG ile erken teşhis sağ kalımda istenilen faydaları sağlamayabilir. Bu her boyutta tümörler dikkate alındığında tümör boyutuyla metastaz arasında neden lineer korelasyon olmadığını açıklayabilecek nedenlerden biri olabilir.

Tümör boyutuyla lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi HR statüsünü nasıl etkilediğini gösteren bir 12bin vakalık bir çalışmada MK moleküler alt gruplarına göre tümör boyutuyla LNM arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler(33). Bu çalışmada metastatik lenf nodlarının sayısının tümör boyutuna oranlarını karşılaştırdıklarında bu oranın en yüksek Luminal kanserlerde en düşük TNBC de görülmüştür. Ayrıca LNM az görüldüğü ve tümör boyutlarının büyük olduğu TNBC de LNM nın prognoz

ve genel sağkalım üzerindeki etkisi de Luminal kanserlere göre çok daha düşük olduğunu görmüşler.

2.3.8.2. Lenfovasküler İnvazyon

Meme kanserinde lenfovasküler invazyon tümörün çevresindeki kan ve lenfatik damarları infitre etmesi ve damarlarda tümör embolilerinin görülmesi ile tanımlanan patolojik bir terimdir. Peritümöral lenfovasküler invazyonun prognostik önemini araştıran çalışma ilk 1964 senesinde yapılmıştır ve bu zamana kadar yapılan araştırmalarda LVİ lenf nodu metastazı ,diğer kötü patolojik özelliklerle ve sağ kalımda daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir(34).

LVİ pozitif vakalarda her zaman LVİ olduğunu gösterse de LVİ negatif hastalarda aynı şeyi söylemek pek mümkün değildir. Sebep olarak LVİ patolojik değerlendirmede bakılan doku kesitlerine göre pozitif ve ya negatif olarak kabul edilmesi ve tespiti için kullanılan markerlerin başarı oranını gösterebiliriz. LVİ metastazda bir basamak olarak görülebilir ve günümüzde LVİ bir prognostik faktör olarak hastalık sonuçlarını ve tedavi protokollerinin şekillenmesini etkilemektedir. LVİ klinik önemi iyi çalışılsa da biyolojisi tam açıklığa kavuşmamıştır. Ve bunun lenfovasküler dansite (LVD) lenfangiogenez kanser immunitesi ve hücre proliferasyon özellikleriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Lenfatik damarlar eskiden metastazda sadece kanser hücrelerinin taşındığı bir kanal olarak görülürdü ancak sürekli olmayan epitel tabakasının olması, düşük sürtünme stresi(shear stress) ve bol hyaluronik asit içermesi sebebiyle tümör hücrelerinin yayılımı için güvenli bir yol olduğu görülmektedir(35).

Bunun dışında lenfatik damarlar kanser hücrelerinin penetrasyonu için giriş kapısı olmakla beraber onların barınması ve antitümör immun cevabı hafifletmek için koşulları sağlamaktadır(36). Bu yüzden tümör angiogenezi ve onun indikatörü olarak görülen LVD meme kanserinin klinik ve patolojik sonuçlarıyla sıkı bir şekilde bağlantılıdır. Sonuç olarak lenfatik sistemin kanser hücrelerinin yayılımını kolaylaştırdığı kabul gören bilgi olsa da, bu zamana kadar yapılan çalışmalarda LVİ ,LVD VE LNM arasındaki bağlantı tam şekilde açıklığa kavuşturulmamıştır.

Önceleri solid tümörlerde çoğalan kanser hücrelerinin oluşturduğu interstisyel basınç nedeniyle intratümöral lenfatik damarların olmadığı öne sürülse de, özel markerlar kullanılarak yapılan çalışmalarda intratümöral lenfatiklerin olduğu tespit edilmiştir(37).

Zhang ve arkadaşları yaptıkları bir metaanalizde LVD,LVİ ve LNM arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmışlar. Bu çalışmada peritumoral LVD ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasındaki korrelasyonun intratümöral ve ya total LVD'e göre daha güçlü olduğu görülmüş. Bu metaanalizde LVİ ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki istatistiksel olarak daha zayıf bulunmuştur(38).

Biyopsilerde LVİ olup olmadığına dair bilgi edinmek doku yetersizliği nedeniyle çoğu zaman mümkün olmuyor. Ameliyat edilmeden önce LVİ olup olmadığı ve ya riskinin tahmin edilmesi neoadjuvan tedavi kararını vermekte çok etkili olabilir. Bu sebeple patolojik değerlendirme dışında diğer yöntemlerle hastalara LVİ riskini belirlenmesi için bir takım çalışmalar yapılmış. Bunlardan 2019 ta yapılmış araştırmada MRI görüntülerini ve patolojik özelliklerini dikkate alarak bir nomogram oluşturulmuş ve bunun vasküler invazyonu tahmin etmede başarılı olabileceği öne sürülmüş(39).

Bunun dışında diğer bir çalışmada MRI görüntülerini ve HER2 statüsünü baz alarak bir skorlama oluşturulmuş. Bu skorlamaya göre de LVİ olma ihtimalinin düşük ve ya yüksek olmasını önceden tahmin etmek mümkündür (40).

LVİ Risk skorlaması yapılırken MRI'da tümör sınırlarının karakteristiği, lobülasyon derecesi, difüzyon ağırlıklı görünüm, aksiller lenf nodlarının durumu ve HER2 statüsü dikkate alınır buna göre de hastalar düşük orta yüksek risk olarak ayrılır.

Lenfovasküler invazyonu, dolayısıyla lenf nodu metastazını etkileyen diğer bir faktör olarak immun cevap karşımıza çıkmaktadır bu zamana kadar araştırmalardan edinen bigilere göre immun cevabın kanser hücrelerinin yayılmasında hem destekleyici hem de önleyici etki mekanizmaları vardır(41).

2019 da fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada TNBC de lenf nodu metastazıyla yerel immün süreç arasında bağlantı değerlendirilmiş ve alternatif makrofaj aracılı sinyal yolağının kanser hücrelerinin metastaz yapma kapasitesini arttırdığı yönde etkisi gösterilmiştir(42).

Tüm yapılan çalışmalara rağmen son olarak immün cevabın metastaz sürecine etkisi tam bilinmemektedir. Bu etkininin açıklığa kavuşturulmasıyla immün cevabın yaşla beraber değişikliği ile yaşın lenf nodu metastazı üzerindeki etkisi daha iyi şekilde anlaşılabilir.

2.3.8.3. Nhg- Histolojik Derece

Histolojik derece patolojik bir terim olup doku örneklerinin histolojik değerlendirilmesinde kanser hücrelerinin normal meme dokusuyla ne kadar benzer ve ya ne kadar farklı olduğunu göstermek için kullanılır. Bu derecelendirme yapılırken farklı sistemler kullanılmaktadır. Ancak dünyada WHO ve AJCC önerisiyle sık kullanılan NHG(Nottingham histologic grade) ve ya modifiye Scarff - Bloom Richardson sistemidir. Bu sınıflamaya göre alınan sonuçlarla tümörün biyolojik davranışını tedaviye vereceği cevap ve prognozunun belirlemek mümkündür.

NHG sade bir skorldama sistemi olup, doku değerlendirilmesinde bakılan 3 kriter ve her kritere göre 3 farklı skorldama yapılmaktadır.

Kriterler:

1. Tübül formasyonu: Kanser hücrelerinin yapısının normal doku hücrelerine ne kadar benzediğini değerlendirir. Kanser hücresi ne kadar fazla tübüler yapı içerirse o kadar düşük dereceli olur.

2. Nükleer polimorfizm: Kanser hücrelerinin normal doku hücrelerinde ne kadar farklı olmasını gserir ve attıkça HD artar.

3. Mitotik aktivite: Kanser hücrelerinin bölünme/artma hızını gösterir. Mitotik aktivite yüksek olan tümörlerde nekroz görülebilir ki, özellikle DCIS'te

nekrozun olması yüksek histolojik derecenin olduğunu ve invaziv kansere geçme riskinin daha yüksek olduğunu gösterir.

Patolog bu 3 kriterin gözlenen derecesine göre 1'den 3'e kadar skorlama yapar. Böylece bu skorlamada alt sınır $3(1+1+1)$ üst sınırı 9 olmaktadır($3+3+3$). Skor hesaplandıktan sonra derecelendirme yapılır.

NHG'e göre skoru 3-5 arası olanlar 1.Derece(Grade 1 ve ya G1), skoru 6 ve ya 7 olanlar 2 derece (Grade 2 ve ya G2), skoru 7nin üzerinde olanlar ise 3.derece(Grade 3 ve ya G3) diye tanımlanmaktadır. Ve bir kanserin NHG skoru ve derecesi ne kadar yüksekse biyolojik davranışındaki agresiflik, aynı hızlı büyüme ve metastaz riski o kadar yüksek, diferansiyasyonu (morfolojik ve fonksiyonel özelliklerin normal doku hücreleriyle benzerliği) ve tedaviye yanıtı o kadar düşük olmaktadır. Sonuç olarak G1 kanserler iyi, G2 orta, G3 kanserler ise daha kötü diferansiyedir.

Bunun dışında histolojik derece diğer prediktif faktörlerle de korrelasyon göstermektedir. Örnek olarak genelde düşük dereceli(özellikle NHG G1) tümörlerin hormon reseptör pozitif, yüksek derecelilerin ise hormon reseptör negatif olmaktadır.

HD meme kanserinde önemli prognostik değere sahiptir. Yapılan araştırmalarla prognozu belirlemede HD nin önemi farklı şekillerde yorulanmış, bazı araştırmalar HD nin lenf nodu metastazı kadar prognostik öneme sahip olduğunu göstermişler(43).

Diğer bir çalışmada ise HD nin prognozu belirlemede daha güçlü bir faktör olduğu ileri sürülmüştür(44).

Henson ve arkadaşlarının yaptığı sağkalım oranlarına yönelik 22,616 vakalık bir çalışmada NGS G1 ve II evre meme kanserli hastalarla NHG G3 ve I evre hastaların sağkalım oranları neredeyse aynı olduğunu göstermişler. Ayrıca NHG G1 ve tümör boyutu 2cm'den küçük olan hastalar hatta pozitif lenf nodu olması halinde bile çok iyi prognoza sahiptir, öyle ki bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları 99%lara ulaşmaktadır(45).

Bu çalışmanın sonuçlarını destekleyen 2,219 vakayı içeren uzun dönem takip yapılan başka bir çalışma ile de benzer sonuçlar alınmış. Bu araştırmada HD' nin meme kanserinin farklı LNM statüsündeki hastalarda hastalığın sonuçlarını etkileyen, LN evrelemesine tamamlayıcı olabilecek ve hastalığın sonuçlarını belirlemede önemli bir faktör olduğunu göstermişler (46).

Meme kanserinde HD önemli bir faktör olsa da bu önem her zaman aynı değildir. Yapılan çalışmalarda HD'nin erken evre operabl meme kanserlerinin prognoz ve tedavi şeklini belirlemede daha çok öneme sahip olduğunu göstermektedir. Oysa ki, geç evre ve ya metastatik hastalıkta HD erken evreye kıyasla daha az önem arz etmektedir. HD'nin kullanımında en çok faydalı olduğu meme kanseri ER+ , LN N0 ve ya N1 gruplar olduğu söylenebilir(47).

Bunun dışında tümör altgruplarında da HD aynı prognostik değere sahip olmayabilir. Örnek olarak medüller karsinomların tanımlarındaki şartların keskinliğiyle az tanı alan(tüm meme kanserlerin %1'den az) altgrup olması ve belirgin enflamasyonla giden İDK ile yakın prognozu olmasına rağmen NHG G3 medüller kanserlerde prognozu daha az kötü yönde etkilemektedir. Sonuç olarak tümör alt gruplarını baz aldığımızda tüm meme kanserlerinin 80%den fazlasını oluşturan Non Spesifiye Tip İDK ve Lobüler karsinomlarda HD çok önemli bir prognostik faktördür.

Histolojik derece TNM evreleme sisteminin hesaplanmasında kullanılmamaktadır. Sebep olarak ise önemini kısıtlayan başka bir faktör olarak tümör boyutu ile muhtemel etkileşimi ve küçük boyutlu tümörlerde önemini ortaya koyan çalışmaların az olması gösterilebilir. Yapılan tarama programları sayesinde meme kanserlerinin çoğunun erken evrede tespit edilmesi, bu kanserlerde metastazın az olması ve sağkalım sürelerinin iyi olması nedeniyle özellikle yaşı büyük olmayan hastalarda histolojik derece dışında diğer faktörlerin de prediktif ve prognostik değerinin kısıtlandığı düşünülmektedir.

2.3.8.4. Hormon Reseptörleri

Meme kanserinde hormon reseptör statüsü denildiğinde ER ve PR ekspresyonu anlaşılmaktadır. Bu reseptörler glukokortikoid reseptör ailesine aittir. Bildiğimiz gibi sporadik meme kanserlerinde östrojen maruziyeti majör risk faktörüdür. Östrojenin meme dokusuna uyarıcı etkisinin aynı anda meme kanseri gelişimine de ciddi olanak sağladığı kanıtlanmış bir bilgidir.

Hormon reseptörleri meme kanserinde tedavi şeklini ve prognozu belirlemede önemli faktörlerdir. Ayrıca tedaviye yanıtın öngörülmesinde prediktif değere sahiptir. Son 30 yılda meme kanserinde moleküler bazda yapılan çalışmalar meme kanserinin tanı ve tedavisinde önemli değişikliklere neden oldu. Bunlardan biri de hormon reseptörlerinin öğrenilmesidir. Sonuç olarak MK klasifikasyonu da moleküler özellikleri baz alarak yapılmaya başlandı ve bunların klinik kullanımda faydası klasik klasifikasyonları geçmiş durumda. Yapılan tüm çalışmaların sonucunda HR statüsüne göre tedavi şekillerinin geliştirilmesinin meme kanserinde mortalitenin azlmasında tarama kadar belki de daha fazla katkı sağladığını görüyoruz.

Östrojenin uyarıcı etkisi menstrual siklus ve hamilelik gibi dönemlerde daha baskın olmaktadır. Bu etki normalde progesteronun etkisiyle denge halindedir. Menstrual siklusta bu dengenin bozulması hücre proliferasyonunun kontrolsüz artmasına ve DNA hasarının birikmesine neden olabilir. Her siklusta bu sürecin tekrarlanması ve tamir mekanizmalarının bozulmasıyla premalign mutasyonların oluşmasına neden olur. Bu aşamada östrojen aynı anda stromal hücreleri de uyararak kanser gelişimini bu yolla da desteklemektedir. Estrojen reseptöre bağlanıp spesifik genlerin promotor bölgeleriyle etkileşime girerek gen ekspresyonunda değişikliklere neden olur. Ayrıca dolaşımda östrojen olmadığı halde ekstrasellüler sinyaller ER uyararak aynı etkiyi gösterebilir(48).

Östrojen ve diğer hormon reseptörleri hakkında ilk geniş kapsamlı araştırmayı Elwood Jensen yapmış, J. Gorski ve G. Greene bu reseptörlerin nükleer lokasyonu ve sinyal yolları hakkında önemli bilgiler vermiştir (49).

ER günümüzde kanser doku spesmenlerinde İHC (immunohistokimyasal boyama) ile tespit edilmektedir, ve boyanma şiddetine göre zayıf, orta ve güçlü pozitif olduğuna karar verilir. Patolojik değerlendirmede sitoplazmada boyanma olmadan nucleus boyanması %1 ve ya %1'den fazla olan kanserler hormon reseptör kabul edilir. Ve bu kanserler hormon tedavisi için adaydırlar. Önceleri hormon reseptör tespiti hücre ekstarktlarında radioaktif hormon kullanarak yapılmaktaydı. Ancak bu üsulla yapılan değerlendirmede radioaktif hormona bağlanan reseptörlerin tipleri ayırt edilemiyordu, çünkü hormona farklı reseptörler de bağlanabiliyordu. 20. yüzyılın 90'ıncı yıllarında Jan-Åke Gustaffson östrojene yüksek affiniteyle bağlanan reseptörlerinin farklı alt tipini tanımladı ve daha öce bilinen reseptörün ismi ER alfa 10 olduğu için yeni reseptörün ismin ER beta koydu.

Bu reseptörler farklı kromozomlardaki genler tarafından kodlansa da yüksek oranda homoloji içermektedir. ER beta'nın meme kanserinde ve klinikte rolü net olarak bilinmemektedir. Patoloji laboratuvarlarında kullanılan İHC özellikle ER alfa'ya bağlanmakta ve onun ekspresyonun göstermektedir. İHC (immunohistokimyasal) boyama ER reseptörlerinin mutasyona uğrayıp uğramadığını, fonksiyonel olup olmadığını ve ya aynı epitopa sahip farklı moleküler ağılıktaki ER isotoplarını ayırt edemez. Klinikte hormon reseptör pozitiflik oranının artması endokrin tedaviye yanıtın daha iyi olacağı anlamına gelse de pozitiflik oranı aynı ve yakın tümörlerin tedaviye cevabı aynı olmayabilir. Bunun sebebi ise standard patolojik değerlendirmenin reseptörlerin niceliğini göstermesidir. Bu yüzden bu reseptörlerin fonksiyonel kapasitesi ve ya genetik formları ayırt etmek için daha ileri tetkikler gerekmektedir. Fugua ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada endokrin tedaviye rezistans ER+ tümörlerde sebebin ERs11 mutasyonunun olduğu ileri sürmüştü ancak sonradan bu mutasyonla tedaviye cevap arasında herhangi bağlantı bulunmamıştır(50). Son yıllarda hormon reseptörlerindeki değişikliğin önemini gösteren diğer birşey endokrin terapiye rezistan metastatik kanserlerde primer tümörde olmayan mutasyona uğramış reseptörlerin metastazlarda bulunmasıdır(51).

Progesteron reseptörleri meme kanserinde önemli yere sahiptir. PR spesifik blokerleri ve ya PR'e yönelik tedavi şekli olmasa da PR statüsü meme kanserinin

endokrin tedaviye cevabını öngörmeye önemli prediktif faktördür. ER+ PR – hastalarda endokrin tedaviye yanıt genelde düşük olur buna sebep olarak ise östrojen reseptörleri eksprese eden ancak progesteron reseptörü eksprese etmeyen kanser hücrelerinin ürettiği ER lerin nonfonksiyone ya da az fonksiyonel olmasıdır. Çünkü ER nin fonksiyonlarından biri de PR sentezini indüklemesidir. PR sentezinin olmaması ER nin yetersiz çalıştığını gösterebilir.

PR geni iki majör proteini yüksek moleküler ağırlıklı izoform B ve düşük moleküler ağırlıklı izoform A (izoform B de olan ilj 161 aminoasit yok) kodlar. İzoform A'ya izoform B nin 161 aminoasit eksik bir kısmı olarak bakılırsa İzoform A ya karşı spesifik antikor geliştirmek çok zor gözüküyor.

Normal meme dokusunda bu izoformların neredeyse aynı oranda olduğuna dair görüşbirliği vardır ve bu denge kanser geliştiğinde bozulur. Yapılan bir çalışmada PRA'nın PRB'den fazla olduğu kanserlerde tamoksifene cevabın daha az olduğunu göstermişler(52).

Ancak bir diğer çalışmada PRA'nın PRB izoformundan daha yüksek olduğu Luminal A kanserlerde prognoz daha iyi olduğunu ve hücre proliferasyonunun daha yüksek ,PR ekspresyonunun daha düşük olduğu Luminal B'de de buna yakın sonuçlar olduğunu göstermişler(53).

EX-vivo yapılan bir çalışmada yüksek PRA eksprese eden kanser hücrelerinin mifeperiston gibi antiprogesterin ilçlara yanıt verdiğini göstermişler(54) ki, bu da gelecekte progesteron reseptörlerinin kanser tedavisinde bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.

2.3.8.5. Her2/Neu

HER2 (human epidermal growth factor receptor-2) ve ya insan epidermal büyüme faktör resptörü -2 hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu regülasyonunda rol alan transmembran bir protein olup amplifikasyonu ve ya overekspresyonu malign süreçlerde kötü prognozla ilişkilidir.

Neu geni ilk kez 1984 senesinde rat neyroblastomunda, HER2 ise 1985 senesinde insan meme kanserinde tanımlanmıştır. Aynı sene içinde HER2 ve c-erbB2'nin neu ile aynı gen olduğu tespit edilmiş, ardından yapılmış araştırmalarda HER2/neu gen amplifikasyonunun operabl meme kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(55).

HER2 gen ekspresyonu tüm meme kanserlerinin %20-30 kısmında görülmektedir, ve HER2 negatif tümörlerle kıyaslanınca HER2+ tümörler daha agresif tümör biyolojisine, daha kısa genel sağ kalıma ve daha kısa zamanda nüks yeteneğine sahiptir(56). Ayrıca metastatik HER2O MK'lerinde beyin metastazları sık görülmektedir ve bu hastaların tedavisi çok zordur.

HER2 ekspresyonu patoloji laboratuvarında İHC boyama ile belirlenmektedir. ACS önerilerine göre bu oran >10% ve yoğun boyanma görüldüğü halde c-erbB skoru +3 , <10% ve daha az yoğunlukta boyanmalar c-erbB skoru +1ve +2 olarak değerlendirilir. c-erbB skoru +3 olanlar HER2+, +1 olanlar HER2 - , +2 olanlara ise FISH testi yapılır ve amplifikasyon tespit edilenler HER2+ edilmeyenler HER2- kabul edilir.

Meme kanserinde HER2 gen amplifikasyonu kötü prognozla ilişkili olsa da, bu hastalarda HER2 reseptörlerine karşı kullanılan akıllı ilaçlar sayesinde hastalığın seyri değiştirilmiştir. Hedefe yönelik kullanılan ilaç herceptindir(trastuzumab), ve herceptinin kapasitabin ile kombinasyonu HER2+ MK'lerinin tedavisinde iyi sonuçlar vermektedir. HER2+ erken evre meme kanserinin HER2 negatiflerden 2-5 kat daha yüksek rekürrens oranına sahiptir. Ve hedefe yönelik tedaviyle (trastuzumab) bu risk yarıya indirilmektedir.

HR+ ve HER2- tümörlerde rekürrens genelde 5 yıl sonra gelişmeye başlar ve tanıdan sonraki 20 senede hastalar bu riski taşımaktadırlar. Ancak HER2+ tümörlerde ilk 5 yılda metastaz görülmemesi halinde geç metastaz oranları çok düşüktür ve HER2+ küçük tümörlerde diğerlerine karşın uzak metastatik rekürrens oranları yüksektir.

HER2+ meme kanseri genç yaşta görülme olasılığı yüksek, HRT (57) sigara ve alkolle az ilişkili ve fiziksel aktivitenin koruyucu etkisinin az olduğu kanserlerdir(58). BRCA1 kanserlerin HER2+ olasılığı düşüktür.

2.3.8.6. Ki-67 Proliferasyon İndeksi

Ki 67 kanser ve desmoid tümörlerin patolojik değerlendirilmesinde bakılan proliferasyon ve ribosomal RNA transkripsiyonuyla ilişkili bir nuklear protein, antijendir. MKI 67 geni tarafından kodlanır ve monklonal ki-67 antikoru ile tespit edilir. Hücre siklusunun tüm aktif fazlarında(g1 s g2 ve mitoz) prezente olur, ancak G0 da görülmez. Bu sebeple ki-67 indeksinin yüksek olması tümörlerin hızlı büyüüp çoğalmasını gösterir. Ki-67 prostat, beyin,meme, nöroendokrin tümörlerde iyi çalışılmıştır ve bu tümörlerin prognozunu belirlemede yardımcı bir parametre olarak kullanılır.

Meme kanserinde ki-67 indeksi prognozu belirlemede, kemoterapi ve ya endokrin terapiye yanıtı öngörmede ve neoadjuvan tedaviye yanıtı ve tümör moleküler altgruplarını belirlemede kullanılmaktadır.

Ki-67 indeksinin meme prognozunu belirlemedeki yeri netleşmiş değildir. ASCO tümör marker kılavuz komitesine göre ki-67 indeksi yapılan çalışmaların yetersizliği nedeniyle prognozu belirlemede rutin bir parametre olarak kullanılmamaktadır(59).

Yapılan bazı çalışmalarda ki-67 indeksinin letrozol ve ya tamoksifen kullanılan erken evre meme kanserinde rezidü riskini belirleyen prognostik algoritmanın önemli bir parçası olduğu söylense de(60) daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Meme kanserindeki ki 67 indeksi yüksek olması kötü prognozla ilişkili olup lenf nodu metastaz riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Ki-67 indeksinin yüksek olduğu ER-pozitif kanserlerde adjuvan tedaviye docataxel flüorourasil ve epirubisin eklenmesi haslinde yüksek fayda göreceği

belirtilmişdir(61). Uluslararası Meme Kanseri Araştırmaları GRUP 001 çalışmasında da aynı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Ancak Uluslararası Meme Kanseri Öğrenim Grubu alışmalarından VIII ve IX endokrine tedaviye yanıt veren LNM negatif hastalarda tedaviye siklofosamid,metotreksat ve ya flüorourasil eklenmesinde ki-67 indeksinin herhangi prediktif değerinin olmadığını göstermiş. Bu yüzden kemoterapiden fayda görecek hastaların belirlenmesinde kullanılması için ki-67 indeksinin klinik kullanımda kendi yerini alması gerekmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Faktörler ve Gruplar

Çalışmamızda mart 2019 ve şubat 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde meme kanseri tanısı alan, neoadjuvan tedavi almayan, cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı olmayan ve reeksizyon yapılmayan, bakılacak verilerin tam olduğu 150 Meme koruyucu cerrahi+sentinel lenf nodu biyopsisi , 71 Meme koruyucu cerrahi +Aksiller lenf nodu diseksiyonu, 30 Basit mastektomi+sentinel lenf nodu biyopsisi ve 111 modifiye radikal mastektomi yapılmış toplam 362 hasta seçildi. Ve aşağıdaki faktörlere göre gruplara ayrıldı:

Faktör 1. Hasta yaşı

- Grup 1. <50 yaş hastalar
- Grup 2. 50÷64 yaş arası hastalar
- Grup 3. ≥65 yaş hastalar

Faktör 2. Lenf nodu metastazı

- Grup 1. LNM pozitif -Sayı dikkate alınmaksızın LNM olanlar
- Grup 2. LNM negatif – LNM olmayanlar

Faktör 3. Tümör boyutu

Tümörün en uzun çapı, multifokal tümörlerde ise en büyük tümörün en uzun çapı dikkate alınmıştır.

- Grup 1. Boyutları 2cm'e kadar(2cm dahil) olanlar
- Grup 2. Boyutları 2-5cm arası(5cm dahil) olanlar
- Grup 3. Boyutları 5cm'den büyük olanlar

Faktör 4. Lenfovasküler invazyon

Grup 1. LVİ pozitif olanlar

Grup 2. LVİ negatif olanlar

Faktör 5. NHG- Notingham histolojik derece

Grup 1. NHG G1 olanlar

Grup 2. NHG G2 olanlar

Grup 3. NHG G3 olanlar

Faktör 6. Hormon reseptörler

Grup 1. HR+ : ERve PR her ikisi ve ya ikisinden birinden oran dikate alınmaksızın 1%ve daha fazla boyanma gösterenler

Grup 2. HR- : ER ve PR negatif ve ya %1'den az boyanma gösterenler

Faktör 7. Moleküler Altgruplar

Luminal A

Grup 1. Luminal A olanlar (ER ve /ve ya PR pozitif HER2 negatif)

Grup 2. Luminal A Dışı

HER2 Overeksprese-HER2O

Grup 1. HER2O olanlar (HER 2 + , ER ve PR negatif (cerbb skoru 1 olanlar HER2 negatif.3 olanlar HER2 pozitif , 2 olanlarda amplifikasyon saptananlar HER2 pozitif, saptanmayanlar ise HER2 negatif kabul edilmiştir).

Grup 2. HER2O olmayanlar

Triple Negatif Meme Kanseri- TNBC

Grup 1. TNBC olanlar (ER, PR ve HER2 negatif)

Grup 2. TNBC olmayanlar

Faktör 8. Ki-67 proliferasyon indeksi

Ki-67 i için ise tüm hastalar ve yaş gruplarına göre LNM olan ve olmayan

hastalarda ortalama değer ve cutoff değeri bakıldı. Ardından bakılan faktörlerin alt gruplarında tüm yaşlarda ve yaş gruplarına göre metastaz oranları karşılaştırıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, sayı ve yüzdeler olarak, sayısal değişkenler için ise ortalama $\pm$ standart sapma ve minimum-maksimum veya medyan ve 1. ve 3. çeyrek değerleri olarak sunulmuştur. Sayısal verilerin analizinde normal dağılımı uygunluk “Kolmogrov Simirnov” veya “Shapiro-Wilk” testleri ile incelenmiş olup, normal dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal değişkenlerin analizinde ise parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Normal dağılım özelliği gösteren sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı “Independent Samples t” testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise “One-Way ANOVA” testi kullanılmıştır. Normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki medyan farkı “Mann-Whitney U” testi, ikiden fazla grup karşılaştırmaları ise “Kruskal-Wallis H” testi ile incelenecektir. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri “Chi-Square” koşulu sağlandığı durumlarda “Chi Square” test istatistiği, sağlanmadığı durumlarda ise “Fisher’s Exact Test” istatistiği kullanılarak gerçekteştirilmiştir. İki sayısal veri arasındaki korelasyon analizi normal dağılım uygunluğuna göre “Pearson” veya “Spearman” testi ile incelenmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenecek p değeri 0,05’ten küçük ise testler anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Yaş

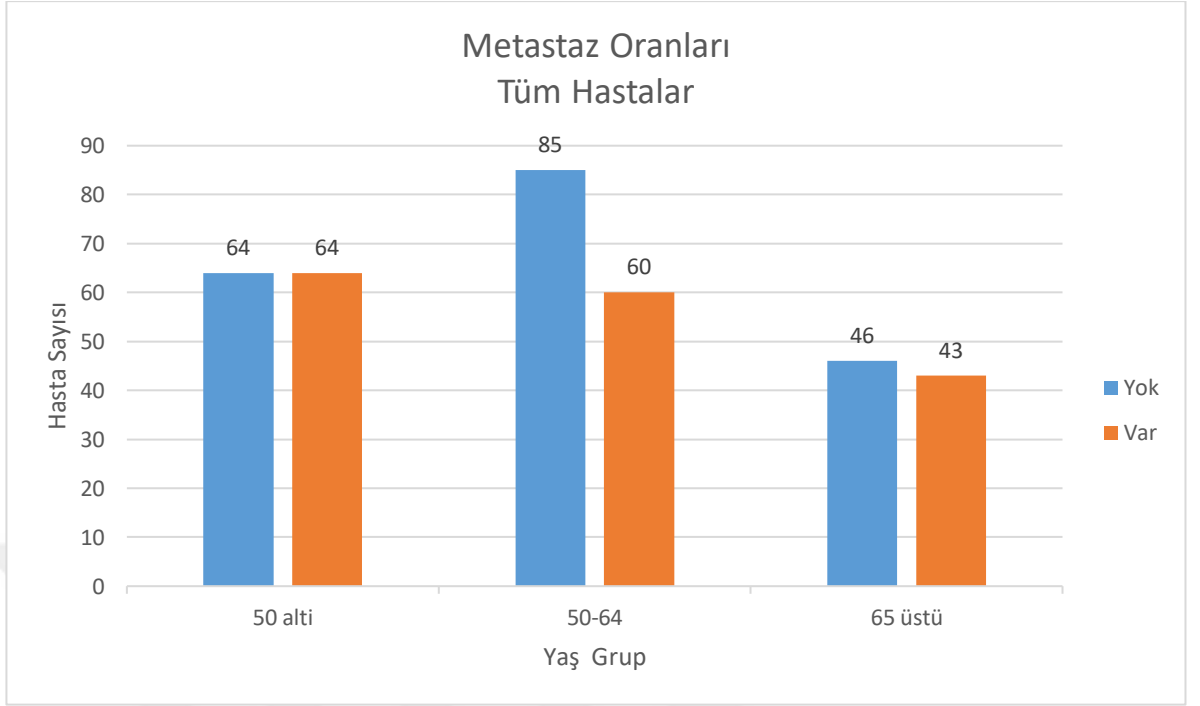
Diğer veriler dikkate alınmaksızın sadece tanı anındaki hasta yaşı baz alınarak oluşturulan yaş aralıklarında 50 yaşın altında 128 hasta, 50÷64 yaş arası 145 hasta, 65 yaş ve üstü 89 hastanın verileri karşılaştırıldı.

50 yaşın altındaki toplam 128 hastanın 64 de (50.0%) , 50-64 yaş aralığında 145 hastanın 60'ında (41.4%), 65 yaş ve üstü 89 hastanın 43'ünde(48.3%) metastaz olduğu görüldü. $p=0.323>0.05$ olduğu için sadece yaşı baz alarak oluşturulan gruplarda metastaz oranları arasındaki fark anlamlı değildi.(Grafik 1.)

Ardından diğer veriler dikkate alınarak yaş gruplarında bakılan metastaz oranları Tablo 1.deki gibi bulundu.(Tablo 1.)

PREDİKTİF FAKTÖRLER	<50 YAŞ GRUBUNDA LNM ORANI	50÷64 YAŞ GRUBUNDA LNM ORANI	≥65 YAŞ GRUBUNDA LNM ORANI	TÜM YAŞLARDA LNM ORANI
<u>Tüm Hastalar</u>	64/128 (50.0%)	60/145 (41.4%)	43/89(48.3%)	167/362(46.1%)
<u>Lenfovasküler İnvazyon</u>				
<i>LVİ+</i>	47/67 (70.1%)	52/85 (61.2%)	35/57(61.4%)	134/209(64.1%)
<i>LVİ-</i>	17/61 (27.9%)	8/60 (13.3%)	8/32 (25.0%)	33/153 (21.6%)
<u>Tümör Boyutu</u>				
≤2cm	32/61 (52.5%)	18/62 (29.0%)	8/25 (32.0%)	58/148 (39.2%)
2-5cm	27/58 (46.6%)	37/77 (48.1%)	33/62(53.2%)	97/197 (49.2%)
> 5cm	5/9 (55.6%)	5/6 (83.3%)	2/2 (100%)	12/17 (70.6%)
<u>NHG histolojik derece</u>				
<i>G1</i>	13/31 (41.9%)	9/28 (32.1%)	2/14 (12.3%)	24/73 (32.9%)
<i>G2</i>	39/70 (55.7%)	38/85 (44.7%)	32/58(55.2%)	109/213(51.2%)
<i>G3</i>	12/27 (44.4%)	13/32 (40.6%)	9/17 (52.9%)	34/76 (44.7%)
<u>Hormon Reseptör Statüsü</u>				
<i>HR+</i>	60/116 (51.7%)	53/128 (41.4%)	39/82(47.6%)	152/326(46.6%)
<i>HR-</i>	4/12 (33.3%)	7/17 (41.2%)	4/7 (57.1%)	15/36 (41.7%)
<u>ALTGRUPLAR</u>				
<i>Luminal A</i>	46/92 (50.0%)	39/104 (37.5%)	28/60(46.7%)	113/256(44.1%)
<i>Luminal B</i>	14/24 (58.3%)	14/24 (58.3%)	11/22(50.0%)	39/70 (55.7%)
<i>HER2 Overekspresye</i>	1/2 (50.0%)	3/5 (60.0%)	2/3 (66.7%)	6/10 (60.0%)
<i>Triple Negatif</i>	3/10 (30.0%)	4/12 (33.3%)	2/4 (50.0%)	9/26 (34.6%)

Tablo 1. Yaş gruplarında prediktif faktörlere göre metastaz oranları



Grafik 1. Yaş gruplarında LNM oranları

4.2. Tümör Boyutu

Sadece tümör boyutunu baz alındığında $T \leq 2\text{cm}$ grupta 148 hastanın 58'inde(39.2%), T 2-5cm arası 197 hastanın 97 sinde(49.2%) , $T > 5\text{cm}$ 17 hastanın 12sinde (70.6%) metastaz görüldü. Tüm hastalarda tümör boyutuna göre metastaz oranları karşılaştırıldığında tümör boyutu arttıkça metastazın da arttığı görüldü, $p=0.021 < 0.05$ bulunduğundan gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4.2.1. Tümör Boyutuna Göre Yaş Gruplarında LNM Oranı

2 CM VE ALTI TÜMÖRLER

50 yaş altı 61 hastanın 32'sinde (52.5%), 50÷64 yaş arası 62 hastanın 18'inde (29.0%), 65 yaş ve üstü 25 hastanın 8'inde(32.0%) metastaz görüldü. Karşılaştırmalı analizde $p=0.021 < 0.05$ olarak bulunduğundan metastaz varlığına göre yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu söylenebilir. 50 yaş altında

metastaz oranı %52.5 iken, 50-64 yaş aralığında %29'dur ve bu fark anlamlıdır.
Geri kalan ikili karşılaştırmalardaki farklar anlamlı değildi.

2-5CM ARASI TÜMÖRLER

50 yaş altı 58 hastanın 27'sinde (46.6%), 50÷64 yaş arası 77 hastanın 37'sinde (48.1%), 65 yaş ve üstü 62 hastanın 33'ünde (53.2%) metastaz görüldü. $p=0.739>0.05$ olarak bulunduğundan metastaz varlığına göre yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak kabul edilmedi.

5CM'DEN BÜYÜK TÜMÖRLER

50 yaş altı 9 hastanın 5'inde (55.6%), 50÷64 yaş arası 6 hastanın 5'inde (83.3%), 65 yaş ve üstü 2 hastanın 2'sinde (100%) metastaz görüldü. $p=0.459>0.05$ olarak bulunduğundan metastaz varlığına göre yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.2.2. Yaşa Göre Farklı Tümör Boyutlarında LNM Oranı

50 YAŞ ALTI HASTALAR

$T\leq 2\text{cm}$ 61 hastanın 32'sinde (52.5%), $T\ 2-5\text{cm}$ 58 hastanın 27'sinde (46.6%), $T>5\text{cm}$ 9 hastanın 5'inde (55.6%) metastaz görüldü. Bu grupların karşılaştırmalı analizinde $p=0.788>0.05$ olarak bulunduğundan T durumuna göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadı.

50÷64 YAŞ ARASI HASTALAR

$T\leq 2\text{cm}$ 62 hastanın 18'inde (29.0%), $T\ 2-5\text{cm}$ 77 hastanın 37'sinde (48.1%), $T>5\text{cm}$ 6 hastanın 5'inde (83.3%) metastaz vardı.

$T\leq 2\text{cm}$ olanlarda metastaz varlığı %29 iken, $T>5\text{cm}$ olanlarda bu oran %83 tür ve bu fark anlamlıdır. $p=0.006<0.05$ olarak bulunduğundan tümör boyutuna göre metastaz varlığı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALAR

T≤2cm 25 hastanın 8'inde(32.0%) ,T 2-5cm 62 hastanın 33'ünde(53.2%) T>5cm 2 hastanın 2'sinde(100%) metastaz görüldü. $p=0.054>0.05$ olarak bulundu. Tümör boyutuna göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Sonuç olarak:

Yaş dikkate alınmaksızın tüm hastalarda tümör boyutu arttıkça LNM oranlarında artış görüldü. ($p=0.021<0.05$) Ancak bu korrelasyonun esasını 50-64 ve 65 ve üstü vakaların oluşturduğu görüldü. Bu gruplarda boyut arttıkça LNM oranlarında sürekli artış görüldü, yani korrelasyon lineerdi. 50 yaş altında ise boyutlara göre LNM oranları bir birine çok yakındı. Ve anlamlı değişiklik görülmedi. Yaşa göre boyutla LNM arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise yaşa göre LNM oranlarındaki değişiklik 2cm altı tümörlerde belirgindi ve yaş arttıkça LNM de azalma görüldü. Ancak bu korrelasyon lineer değildi. Bu grupta en yüksek metastaz oranı 50 yaş altında en düşük oran ise 50- 64 arası hastalarda görüldü. 2cm'den büyük tümörlerde (hem 5cm'e kadar, hem 5cm üzeri grupta) ise en yüksek metastaz oranı 65 yaş üzeri görüldü. 2cm üzerindeki tümörlerde yaş gruplarını karşılaştırdığında hem 2-5cm hem 5cm üzeri tümörlerde yaş arttıkça LNM oranlarındaki artış istatistiksel anlamlı olmasa da lineer bir korrelasyon gözlemlendi.

4.3. Lenfovasküler İnvazyon

Toplam 362 hastanın 209'unda LVİ pozitif, 153'ünde ise LVİ negatifdi. LVİ + 209 hastanın 134'ünde (64.1 %) LVİ- 153 hastanın 33'ünde (21.6%) metastaz vardı.

$p=0.001<0.05$ olarak bulunduğundan LVİ + hastalarda göre metastaz oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. LVİ- olanlarda metastaz oranı %21.6 iken, LVİ+ olanlarda metastaz oranı %64.1 bulunmuştur ve bu fark anlamlıdır. LVİ+ olanlarda metastaz görülme olasılığı anlamlı derecede yüksek görüldü.

4.3.1. LVİ Statüsüne Göre Yaş Gruplarında LNM Oranı

LVİ+

50 yaş altı 67 hastanın 47'inde (70.1%), 50÷64 yaş arası 85 hastanın 52'inde(61.2%), 65 yaş ve üstü 57 hastanın 35'inde(61.4%) lenf nodu metastazı görüldü. 50 yaş altı grupta metastaz oranı %70.1 iken, 50÷64 yaş aralığında %61.2, 65 yaş üstü grupta ise %61.4 olarak bulunmuştur. $p=0.458>0.05$ olduğundan LVI+ hastalarda yaş gruplarına göre metastaz oranları arasındaki fark anlamlı değildir.

LVI-

50 yaş altı 61 hastanın 17'inde (27.9%), 50÷64 yaş arası 60 hastanın 8'inde(13.3%), 65 yaş ve üstü 32 hastanın 8'inde(25.0%) metastaz görüldü. $p=0.131>0.05$ bulundu ve yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

4.3.2. Yaşa Göre LVI+ Ve LVI- Hastalarda LNM Oranı

50 YAŞ ALTINDA HASTALAR

LVI pozitif 67 hastanın 47'inde (70.1%), LVI negatif 61 hastanın 17'inde (27.9%) metastaz görüldü. LVI- olanlarda metastaz oranı %27.9 iken, LVI+ olanlarda bu oran %70.1 bulunmuştur ve bu fark anlamlıdır. $p<0.001$ olarak bulunduğu ve LVI+ hastalarda metastaz oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

50 64 YAŞ ARASI HASTALAR

LVI pozitif 85 hastanın 52'inde(61.2%), LVI negatif 60 hastanın 8'inde(13.3%), metastaz vardı. LVI- olanlarda metastaz oranı %13.3 iken, LVI+ olanlarda bu oran %61.2 ve $p<0.001$ bulunmuştur. Bu yaş grubunda da LVI statüsünün metastaz üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı.

65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALAR

LVİ pozitif 57 hastanın 35'inde(61.4%), LVİ negatif 32 hastanın 8'inde(25.0%) metastaz vardı. LVİ- olanlarda metastaz oranı %25 iken, lvi olanlarda bu oran %61.4 p değeri $p=0.001<0.05$ olarak bulunmuştur.65 yaş ve üstü hastalarda LVİ+ hastalarda metastaz oranı LVİ- olanlara karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Sonuç olarak:

Yaş dikkate alınmaksızın tüm hastalarda ve yaş gruplarında LVİ+ hastalarda metastaz oranları ciddi şekilde yüksek, farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca yaşa göre değerlendirme yapıldığında hem lvi + ,hem LVİ- hastalarda farklı yaş gruplarında metastaz oranlarında anlamlı değişiklik görülmedi.

4.4. NHG- Nottingham Histolojik Derece

362 hastanın 73'ünün NHG G1, 213'ünün NHG G2, 76'sının NHG G3 olduğu görüldü. Tüm yaşlarda NHG G1 73 hastanın 24'ünde(32.9%), G2 213 hastanın 109'unda(51.2%), G3 76 hastanın 34'ünde(44.7%) metastaz görüldü. $p=0.025<0.05$ olarak bulunduğundan NHG durumuna göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu söyleyebiliriz.

NHG G1 olanlarda metastaz oranı %32.9 iken, NHG G2 olanlarda metastaz oranı %51.2 ve NHG G3 olanlarda bu oran %44.7 bulunmuştur. Ancak yalnızca NHG G1 ile G2 grupları arasında metastaz oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. G1-G3 ve G2-G3 grupları arasında metastaz oran farkları anlamlı değilken, G1 ile G2 grupları arasında fark anlamlıdır.

4.4.1. NHG Hd'e Göre Yaş Gruplarında LNM Oranı

NHG G1 HASTALAR

50 yaş altı 31 hastanın 13'ünde(41.9%), 50÷64 yaş arası 28 hastanın 9'unda(32.1%), 65 yaş ve üstü 14 hastanın 2'sinde(14.3%) metastaz görüldü.

$p=0.187>0.05$ olarak bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

NHG G2 HASTALAR

50 yaş altı 70 hastanın 39'unda (55.7%), 50÷64 yaş arası 85 hastanın 38'inde (44.7%), 65 yaş ve üstü 58 hastanın 32'sinde (55.7%) metastaz vardı. $p=0.305>0.05$ olarak bulundu. Yaş gruplarına göre NHG G2 hastaların metastaz oranlarında istatistiksel anlamlı bir fark olmadı.

NHG G3 HASTALAR

50 yaş altı 27 hastanın 12'sinde (44.4%), 50÷64 yaş arası 32 hastanın 13'ünde (40.6%), 65 yaş ve üstü 17 hastanın 9'unda(52.9%) metastaz görüldü. $p=0.711>0.05$ olarak bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.4.2. Yaşa Göre NHG HD Gruplarında LNM Oranı

50 YAŞ ALTINDA HASTALAR

NHG G1 31 hastanın 13'ünde(41.9%), NHG G2 70 hastanın 39'unda (55.7%), NHG G3 27 hastanın 12'side (44.4%) metastaz görüldü. $p=0.358>0.05$ olarak bulunduğundan 50 yaş altında NHG durumuna göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

50÷64 YAŞ ARASI HASTALAR

NHG G1 olan 28 hastanın 9'unda (32.1%), NHG G2 olan 85 hastanın 38'inde (44.7%), NHG G3 olan 32 hastanın 13'ünde (40.6%) metastaz görüldü. $p=0.502>0.05$ olarak bulunduğundan NHG durumuna göre bu yaş grubunda metastaz varlığı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALAR

NHG G1 olan 14 hastanın 2'sinde(14.3%) , NHG G2 58 hastanın 32'sinde(55.7%) , NHG G3 olan 17 hastanın 9'unda(52.9%) metastaz görüldü

p=0.021<0.05 olarak bulunduğundan NHG durumuna göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu söylenebilir. Ancak yalnızca NHG G 1 ile 2 grupları arasında metastaz oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. 1-3 ve 2-3 grupları arasında metastaz oran farkları anlamlı değilken, 1 ile 2 arasında fark anlamlıdır. NHG G2 olanlarda metastaz görülme oranı, NHG G1 olanlara göre anlamlı derecede fazladır.

Sonuç olarak :

Yaş dikkate alınmaksızın tüm hastalarda NHG histolojik derece arttıkça LNM oranlarında artış görüldü. En yüksek metastaz oranları hem tüm hastalar hem de yaş gruplarında NHG G2 hastalarda görüldü. Ayrıca NHG G1 hastalarda yaşa göre LNM oranlarında sürekli azalma görüldü, yani bu korrelasyon lineerdi.

En yüksek metastaz oranı 50 yaş altı NHG G2 en düşük metastaz oranı ise 65 yaş üstü NHG G1 hastalarda görüldü. Yaş grupları karşılaştırıldığında, yaşın artmasıyla düşük dereceli hastalarla yüksek dereceli hastalar arasında metastaz oranlarındaki farkın arttığını gördük. Yaş gruplarında 50 yaş altında NHG histolojik derecelerini karşılaştırdığında metastaz oranlarındaki fark çok azdı, ancak 65 yaş üstünde bu fark önemli derecede artmış ve istatistiksel anlamlıydı. Ancak tüm karşıştırmalarda NHG G3 hastalarda NHG G2 e göre LNM oranlarındaki beklenen artışın aksine daha düşük görüldü.

4.5. Hormon Reseptörleri

HR+ 326 HASTANIN 152'sinde (46.6%), HR- 36 hastanın 15'inde (41.7%) metastaz vardı. p=0.571>0.05 olarak bulunduğundan HR statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.5.1. HR Statüsüne Göre Yaş Gruplarında LNM Oranı

HR+ HASTALAR

50 yaş altı 116 hastanın 60'ında (51.7%), 50÷64 yaş arası 128 hastanın 53'ünde (41.4%), 65 yaş ve üstü 82 hastanın 39'unda (47.6%) metastaz görüldü.

$p=0.267>0.05$ olarak bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

HR- HASTALAR

50 yaş altı 12 hastanın 4'ünde(33.3%), 50÷64 yaş arası 17 hastanın 7'sinde(41.2%), 65 yaş ve üstü 7 hastanın 4'ünde(47.6%) metastaz görüldü. $p=0.554>0.05$ olarak bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.5.2. Yaşa Göre Hr+ Ve Hr- Hastalarda LNM Oranı

50 YAŞ ALTINDA HASTALAR

HR+ 116 hastanın 60'ında (51.7%), HR- 12 hastanın 4'ünde (33.3%) metastaz görüldü. $p=0.225>0.05$ olarak bulunduğundan HR statüsüne göre metastaz varlığı açısından fark istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi.

50÷64 YAŞ ARASI HASTALAR

HR+ 128 hastanın 53'ünde (41.4%), HR- 17 hastanın 7'sinde (41.2%) metastaz görüldü. $p=0.986>0.05$ olarak bulunduğundan HR statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALAR

HR+ 82 hastanın 39'unda(47.6%) , HR- 7 hastanın 4'ünde (57.1%) metastaz görüldü. $p=0.708>0.05$ olarak bulunduğundan er/pr durumuna göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

Sonuç olarak:

Tüm hastalarda HR- ve HR+ gruplar arasında ve HR statüsüne göre yaş gruplarında metastaz açısından anlamlı fark görülmedi. Ancak HR- hastalarda yaş arttıkça LNM oranlarında hafif artış görüldü. Ve bu korrelasyon lineerdi. Tüm karşılaştırmalarda HR statüsünün metastazı istatistiksel anlamlı derecede etkilemediği görüldü.

4.6. Tümör Moleküler Altgrupları

Toplam 256 Luminal A hastanın 113'ünde (44.1%), geri kalan 106 hastanın 54'ünde (50.9%) metastaz vardı. Analizde tüm hastalar için Luminal A durumuna göre metastaz oran dağılım farklılıkları incelenmiştir. $p=0.237>0.05$ olarak bulunduğundan Luminal A ve geri kalan hastalar arasında LNM oranlarındaki fark anlamlı kabul edilmedi.

4.6.1. Luminal A

4.6.1.1. Luminal A Durumuna Göre Yaş Gruplarında LNM Oranı

LUMİNAL A

50 yaş altında 92 hastanın 46'da(50.0%), 50÷64 yaş arası 104 hastanın 39'da(37.5%), 65 yaş ve üstü 60 hastanın 28'de (46.7%) metastaz görüldü. $p=0.192>0.05$ olarak bulundu ve yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

LUMİNAL A DIŞI

50 yaş altında 36 hastanın 18'inde (50.0%), 50÷64 yaş arası 41 hastanın 21'inde (51.2%), 65 yaş ve üstü 29 hastanın 15'inde (51.7%) metastaz görüldü. $p=0.989>0.05$ olarak bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.6.1.2. Yaşa göre luminal a ve luminal a dışı hastalarda LNM oranı

50 YAŞ ALTINDA HASTALAR

Luminal A 92 hastanın 46'sında (50.0%), Luminal A dışı 36 hastanın 18'inde (50.0%) metastaz görüldü. $p=1.000>0.05$ olarak bulunduğundan Luminal A statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını söyleyebiliriz.

50÷64 YAŞ ARASI HASTALAR

Luminal A 104 hastanın 39'unda (37.5%), Luminal A dışı 41 hastanın 21'inde (51.2%) metastaz vardı. $p=0.131>0.05$ olarak bulunduğundan Luminal A statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALAR

Luminal A 60 hastanın 28'inde(46.7%), Luminal A dışı 29 hastanın 15'inde (51.7%) metastaz vardı. $p=0.655>0.05$ olarak bulunduğundan Luminal A statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.6.2. Luminal B

Luminal B 70 hastanın 39'unda (55.7%)nde Luminal B dışı 292 hastanın 128'inde (43.8%)metastaz görüldü. $p=0.073>0.05$ olarak bulundu. Tüm yaşlarda Luminal B statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

4.6.2.1. Luminal B Durumuna Göre Yaş Gruplarında LNM Oranı

LUMİNAL B TÜMÖRLER

50 yaş altı 24 hastanın 14'ünde(58.3%), 50÷64 yaş arası 24 hastanın 14'ünde (58.3%), 65 yaş ve üstü 22 hastanın 11'inde (50.0%) metastaz görüldü. $p=0.809>0.05$ olarak bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

LUMİNAL B DIŞI TÜMÖRLER

50 yaş altında 104 hastanın 50'sinde(48.1%) , 50÷64 yaş arası 121 hastanın 46'sında(38.0%), 65 yaş ve üstü 67 hastanın 32'sinde(47.8%) metastaz görüldü. $p=0.241>0.05$ olarak bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.6.2.2. Yaş a göre Luminal B ve Luminal B dışı hastalarda LNM oranı

50 YAŞ ALTINDA HASTALAR

Luminal B 24 hastanın 14'inde (58.3%), Luminal B dışı 104 hastanın 50'sinde (48.1%) metastaz görüldü. $p=0.365>0.05$ olarak bulunduğundan Luminal B statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir

50÷64 YAŞ ARASI HASTALAR

Luminal B 24 hastanın 14'ünde (58.3%), Luminal B dışı 121 hastanın 46'sında (38.0%) metastaz görüldü. $p=0.065>0.05$ olarak bulunduğundan Luminal B statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALAR

Luminal B 22 hastanın 11'inde (50.0%), Luminal B dışı 67 hastanın 32'sinde (47.8%) metastaz görüldü. $p=0.855>0.05$ olarak bulunduğundan Luminal B statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.6.3. Her2 Overeksprese

10 HER2O hastanın 6'sında(60%) , 352 HER2O dışı hastanın 161'inde (45.7%) metastaz görüldü. $p=0.523>0.05$ olarak bulunduğundan HER2 overeksprese statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.6.3.1. HER2O durumuna göre yaş gruplarına LNM oranı

HER2O TÜMÖRLER

50 yaş altında 2 hastanın 1'inde(50.0%), 50÷64 yaş arası 5 hastanın 3'ünde(60.0%), 65 yaş ve üstü 3 hastanın 2'sinde(66.7%) metastaz görüldü. $p=1.000>0.05$ olarak

bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

HER2O OLMAYAN TÜMÖRLER

50 yaş altında 126 hastanın 63'ünde(50.0%), 50÷64 yaş arası 140 hastanın 57'sinde(40.7%), 65 yaş ve üstü 86 hastanın 41'inde(47.7%) metastaz görüldü. $p=0.290>0.05$ olarak bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

4.6.3.2. Yaşa göre HER20 ve HER20 dışı hastalarda LNM oranı

50 YAŞ ALTI

HER2O+ 2 hastanın 1'inde(50.0%), HER2O- 126 hastanın 63'ünde (50.0%) metastaz görüldü. $p=1.000>0.05$ olarak bulunduğundan her2 overekprese varlığına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadı.

50÷64 YAŞ ARASI

HER2O+ 5 hastanın 3'ünde(60.0%), HER2O- 140 hastanın 57'sinde(40.7%) metastaz vardı. $p=0.649>0.05$ olarak bulunduğundan her2 overekprese varlığına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

65 YAŞ VE ÜSTÜ

HER2O 3 hastanın 2'sinde (66.7%) ,HER2O Dışı 86 hastanın 41'inde(47.7%) metastaz vardı. $p=0.608>0.05$ olarak bulunduğundan her2 overekprese varlığına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

4.6.4. Triple negatif meme kanseri

TNBC 26 hastanın 9'unda (34.6%), geri kalan 336 hastanın 158'inde (47.0%) metastaz görüldü. Analizde tüm hastalar için triple negatif durumuna göre metastaz oran dağılım farklılıkları incelenmiştir. $p=0.221>0.05$ olarak bulunduğundan triple negatif statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.6.4.1. TNBC durumuna göre yaş gruplarında LNM oranı

TNBC

50 yaş altında 10 hastanın 3'ünde (30.0%), 50÷64 arası 12 hastanın 4'ünde(33.3%), 65 yaş ve üstü 4 hastanın 2'sinde (50.0%) metastaz vardı. $p=0.745>0.05$ olarak bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

TNBC OLMAYAN

50 yaş altında 118 hastanın 61'inde(51.7%), 50÷64 yaş arası 133 hastanın 56'sında (42.1%) 65 yaş ve üstü 85 hastanın 41'inde (48.2%) metastaz vardı. $p=0.305>0.05$ olarak bulunduğundan yaş gruplarına göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

4.6.4.2. Yaşa göre tnbc ve tnbc dışı hastalarda lnm oranı

50 YAŞ ALTI

TNBC 10 hastanın 3'ünde(30.0%),TNBC dışı 118 hastanın 61'inde(51.7%) metastaz vardı. $p=0.188>0.05$ olarak bulunduğundan TNBC statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

50÷64 YAŞ ARASI

TNBC 12 hastanın 4'ünde (33.3%),TNBC dışı 133 hastanın 56'sında(42.1%) metastaz vardı. $p=0.761>0.05$ olarak bulunduğundan TNBC statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

65 YAŞ VE ÜSTÜ

TNBC 4 hastanın 2'sinde (50.0%),TNBC dışı 85 hastanın 41'inde(48.2%) metastaz vardı. $p=1.000>0.05$ olarak bulunduğundan TNBC statüsüne göre metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

Sonuç olarak:

Tüm hastalar bazında Luminal A ve geri kalan hastalar karşılaştırıldığında metatsaz oranları Luminal A grubunda hafif yüksek olsa da anlamlı fark görülmedi. Luminal A statüsüne göre yaş grupları karşılaştırıldığında Luminal A grubunda 50-64 yaş arasında LNM oranlarında düşüş, 65 yaş üstünde ise tekrar yükseliş görüldü. Geri kalan hastalarda ise yaşa göre LNM oraları neredeyse tüm yaşlarda aynıydı.

Luminal B statüsüne öre tüm yaşlarda ve yaş gruplarında bakılan LNM oranlarında anlamlı fark görülmedi.

Yaş dikkate alınmaksızın tüm hastalar bazında HER2O hastalarda metastaz oranları daha yüksekti.HER2O statüsüne göre yaş grupları karşılaştırıldığında HER2O hastalarda istatistiksel anlamlı olmasa da sürekli bir artış gözlendi. Yani yaşla LNM oranları arasında korrelasyon pozitif lineerdi.

HER2O dışındaki hastalarda ise LNM yaşla azaldığı . 65 yaş ve üstü grupta ise tekrar hafif arttığı izlendi.

TNBC hastalarda diğer altgruplardan istatistiksel anlamı fark görülmedi ancak yaş arttıkça bu hastalarda metastaz oranlarında sürekli artış görüldü ve bu korelasyon lineerdir.

4.7. Ki-67 Proliferasyon İndeksi

4.7.1. Yaşa göre LNM pozitif ve negatif hastalarda mKi-67 değeri

LNM+ TÜMÖRLER

Metastaz olan hastalar yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında mKi-67 50 aş altı grupta Mki-67 26.44

50÷64 yaş arası grupta 30.32, $Y \geq 65$ grupta ise 27,49 olarak bulundu.istatistiksel anlamlı fark görülmedi

LNM- TÜMÖRLER

Metastaz olmayan hastalar yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında Mki-67 50 yaş altı grupta Mki-67 31.66 , 50÷64 yaş arası grupta 28.19, 65 yaş ve üstü grupta ise 22.52 olarak bulundu. 65 yaş üstü grubu diğer iki grupta karşılaştırmızda mKİ-67 değerindeki düşüş istatistiksel anlamlıydı.

4.7.2. LNM statüsüne göre yaş gruplarında mKi-67 değeri

50 YAŞ ALTI HASTALAR

LNМ+ hastalarda Mki-67 26.44 , LNМ – hastalarda ise 31.66 idi. $p=0.681>0.05$ olarak bulunduğundan metastaz varlığına göre ki67 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

50÷64 YAŞ ARASI HASTALAR

LNМ+ hastalarda Mki-67 30.32 , LNМ – hastalarda ise 28.19 idi. $p=0.577>0.05$ olarak bulunduğundan metastaz varlığına göre ki67 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

65 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALAR

LNМ+ hastalarda Mki-67 25.09 , LNМ – hastalarda ise 22.52 idi. $p=0.234>0.05$ olarak bulunduğundan metastaz varlığına göre ki67 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

LNМ statüsüne bakılmaksızın yaş gruplarında 50 yaş altı mKİ-67 29.05 50÷64 yaş arası mKİ 29.07 65 yaş ve üstü hastalarda mKİ-67 23.76 olarak bulundu. V 65 yaş üstünde bu değerin istatistiksel olarak anlamlı düşüşü olduğunu gördük. ($p=0.020<0.05$) Sonuç olarak yaş arttıkça Kİ-67 indeksinin düştüğünü söyleyebiliriz.

Tüm hastalarda yaş dikkate alınmaksızın LNМ olan hastalarda mKİ-67 27.49 olmayanlarda ise 27.99 idi. İstatiksel anlamlı fark yoktu.

GRUPLAR	AUC	SİG	CUTOFF	SENSİVİTE	SPESİFİTE
Tüm Hastalar	0.515	0.627	8.50	0.856	0.220
50 Yaş Altı	0.479	0.682	6.50	0.969	0.203
50÷64 Yaş Arası	0.527	0.578	9.50	0.867	0.188
65 Yaş ve Üstü	0.573	0.235	12.50	0.698	0.457

Tablo 2. Ki-67 indeksinin lenf nodu metastazında cutoff değerinin hesaplanması. (AUC: Eğri altında kalan alan, Sig: Bu alanın anlamlılığı.)

Farklı yaş gruplarında metastaz varlığı için cutoff değeri hesaplamaya çalıştık ancak $p=0.626>0.05$ olarak bulunduğundan metastaz varlığını ayırabilen ki67 cutoff değerinin başarılı sonuçlar verdiğini söyleyemesek te aldığımız değerlerde yaşa göre sürekli bir artış görüldü.(Tablo 2.)

Sonuç olarak:

Sadece LNM statüsüne bakıldığında metastaz olan hastalarda mKi67(mean ki-67) indeksi 27.99 metastaz olmayanlarda mKi-67 indeksi ise 27.49 idi ve anlamlı fark yoktu. Yine LNM dikkate alınmaksızın yaş gruplarına bakıldığında tüm hastalarda en düşük mKi-67 değeri 65 yaş üstü gruptaydı. Metastaz olmayan hastalarda yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlıydı ve en düşük değer 65 yaş üstü grupta görüldü. Yaş gruplarından metastaz olan ve olmayan hastaları karşılaştırınca ise 50-64 yaş, 65 ve üstü gruplarda LNM olan, 50 yaş altı grupta ise LNM olmayan hastalarda mKi-67 değeri yüksekti. Ancak bu farklar istatistiksel anlamlı değildi. Ayrıca her yaş grubundan metastaz varlığını belirleyen bir cut-off değeri hesaplanmaya çalışıldı ancak istatistiksel anlamlı sonuç alınamadı. Buna rağmen alınan değerlerin yaşla korele olduğunu gördük. Bu değer tüm LNM+ tüm hastalar için 8.50, 50 yaş altı grup için 6.50, 60-65 yaş arası grup için 9.50, 65 yaş ve üstü grup için 12.50 olarak bulundu.

Belirleyen bir cut-off değeri hesaplanmaya çalışıldı ancak istatistiksel anlamlı sonuç alınamadı. Buna rağmen alınan değerlerin yaşla korele olduğunu gördük. Bu değer tüm LNM+ tüm hastalar için 8.50, 50 yaş altı grup için 6.50, 60-65 yaş arası grup için 9.50, 65 yaş ve üstü grup için 12.50 olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Literatürde meme kanseri prognozunun etkileyen faktörlere yönelik yapılan çalışma konularının başında LNM ve Tümör boyutu gelmektedir. Kanser tedavisi ve prognozunun belirlemede sık kullanılan faktörlerden bunlara ek olarak LVİ,NHG, Kİ-67 proliferasyon indeksi HR statüsü ve HER2 statüsüdür.Bu faktörlerin LNM ve prognoz üzerindeki etkileri daha önceki araştırmalarda büyük oranda oraya konulsa da kanserin seyri,tedaviye yanıtı ve prognozu üzerindeki etkilerinin değişken olması nedenleri tam anlaşılmamıştır. Nitekim meme kanserinde LNM ve prognoz yaşa bağlı değişikliklerinin mekanizması tam açıklanamamaktadır. Buna yönelik öne sürülen hipotezler olsa da bu hipotezlerin altını dolduran yeterli çalışmalar yoktur.

Meme kanserinde yaşa bağlı değişikliklere yönelik yapılmış Hans Wildiers ve arkadaşlarının 2009'da yayınladığı bir çalışmada birinde 3224, diğerinde 2227 hasta olan iki merkezin verilerini 4 yaş grubunda (<50yaş,50-69 yaş,70-79 yaş,≥80 yaş) analiz etmişler(62). Bu çalışmada iki merkezin verilerinde de benzer olarak 70 yaşa kadar meme kanserli hastada lenf nodu tutulumunun yaş arttıkça korele bir şekilde azaldığı ancak 70 yaştan sonra bu azalmanın aksine olarak artışa geçtiğini göstermişler. Ve bu artış özellikle küçük tümörlerde görüldü ve sebebini yaşlı hastalarda tarama programlarının etkin olmaması ve ya geç başvurudan dolayı tümör boyutlarının büyük olmasını söylemek pek de mümkün olmamıştır. Onlar küçük ve aksillası klinik negatif hastalarda aksiller örneklem ve ya diseksiyonun çok tercih edilmemesi gibi sebeplerin de yeteri kadar açıklayıcı olmadığını muhtemel sebebin hücrel immun cevaptaki değişikliklerin olabileceğini öne sürmüşler.

Ayrıca farklı merkezlerde alınan verilerde triple-pozitif hastaların geri kalan hastalarla karşılaştırıldığında metastaz oranlarında ciddi şekilde farklılıkların olmasının nedenini açıklayamamışlar, muhtemel sebep olarak teknik boyama ve cutoff değerlerindeki farklılıkların olabileceğini iddia etmişlerdir.

Botteri ve ark. Tarafından Milan Avrupa Enstitüsünde 1995-2006 yılında ameliyat olmuş 12,152 hastalık retrospektif çalışmasında yaşla lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi 5 yaş grubunda(< 35 yaş,35-49 yaş, 50-64 yaş, 65-74 yaş, ≥ 75

yaş) araştırmışlar(63). Çalışmada bakılan faktörlerden yaş, ki 67 indeksi (<20%, ≥20%), histolojik alt tip, tümör boyutu, HER2 statüsü ve vasküler invazyonun LNM metastazıyla arasında kuvvetli bağlantı olduğunu gösterilmiş. PR reseptör statüsüyle metastaz arasındaki bağlantıyı istatistiksel olarak sınırdan önemli, ER statüsü ile ise anlamlı bir ilişki olmadığını bulmuşlar.

Bu çalışmada öncelikle yapılan tek değişkenli analizde LNM oranların yaş arttıkça düşmesi 65 yaştan sonra hafif yükselmesi görülmüş. Aynı zamanda tümör boyutları da karşılaştırırken 2cm'den büyük tümörlerin oranının da benzer şekilde önce azalması ardından hafif yükselmesi kaydedilmiş. Tümör boyutuyla LNM arasındaki bağlantı iyi bilindiği için bu bağlantıyı etkisini dışlamak adına farklı tümör boyutları gruplarında (T1,T2,T3) yaşla LNM arasındaki ilişkinin çok değişkenli analizinde (bu analizde tümör boyutu dışında HR ve HER 2 statüsü, ki-67 indeksi ve vasküler invazyon da dikkate alınmıştır) 2cmden küçük tümörlerde yaş arttıkça LNM oranlarında monoton azalan bir korelasyon kaydetmişler. Daha büyük tümörlerde yaş gruplarında ise istatistiksel anlamlı fark bulmamışlar. Aldıkları sonuçların muhtemel açıklamasını ise yaşla alakalı tümörlerin biyolojik davranış ve kronolojik yaşında olan farklılıklar olabileceğini söylemişler. Yaşlı hastalarda tümör daha geç büyür ve daha az agresiftir. Yani genç yaşta herhangi boyutta küçük bir tümörün geç yaşta aynı boyutta bir tümörden kronolojik yaşı daha küçük ve daha agresiftir(64) .

Sonuçların Wildiers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olmasının sebebi olarak istatistiksel analizdeki farklılığı öne sürmüşler. Wildiers ve ark. yaşa bağlı değişikliği tüm hastalarda tek değişkenli Botteri ve ark. ise çok değişkenli olarak analiz etmişler. Bu yüzden onlarda yaşı LNM üzerindeki etkisinin sonuçları farklı olmuştur.

Ayrıca bu çalışmada hastaların büyük kısmı pN0 olduğu için SLNB yapılan çoğu hastaya ALND yapılmamış ki, bu da 4-7% oranda pozitif olacak aksiller lenf nodunun atlanması demektir (65). Ancak bu oran sonuçları hafif etkilemektedir.

Artmış MG tarama programlarının 50, 60 yaşlarda mortaliteyi azaltıcı etkisi olduğunu(66)aynı zamanda yaşlı hastaların doktora geç başvurmasından (67) dolayı

geç tanı almaları gibi bilgiler olsa da yaşlı hastalarda tarama programlarının yararı hala tartışmalıdır.

Hacettepe üniversitesinde Ünlü ve ark. yaptığı 3228 vakalık retrospektif bir çalışmada (68) ≤ 35 yaş. >35 yaş premenoposal, <65 yaş postmenoposal ve ≥ 65 yaş postmenoposal gruplar şeklinde değerlendirme yaparak meme kanserinde yaş, VKİ(vücut-kitle indeksi), menarş yaşı, ilk tam gebeilk yaşı, oral kontraseptif kullanımının etkilerini ve yaşa bğlı LNM oranlarında değişikliği değerlendirmişler. Bu çalışmada yaş arttıkça LNM’de sürekli azalma görülmüş ve herhangi bir kırılma ve ya artışa geçiş noktası kaydedilmemiştir. Genç yaşta görülen meme kanserlerinin çoğunluğunun menarş yaşının 12 den küçük olan hastalarda görüldüğünü ve geç yaşta görülen meme kanserlerinde ilk tam gebelik yaşının daha düşük olduğunu göstererek bu ilişkini istatistiksel anamı olduğu sonucuna varmışlar. Ayrıca yaş arttıkça Luminal A tümörlerde artış ve HR negatif tümörlerin oranının menopoz sonrası önemli derecede azaldığını göstermişler. Ancak HER2 overeksprese ve TNBC ‘de istatistiksel anlamlı fark görülmemiş sebep olarak bakılan hasta sayısının yeterli olmadığından kaynaklanabileceğini söylemişler.

Yaş arttıkça özellikle 65 yaş üstü hastalarda VKİ’nin önemli derecede arttığını göstererek kanser riskini arttıran sebeplerden biri olarak yorumlanmış. Daha önce yapılan çalışmalarda VKİ yüksek olması premenopozal kadınlarda meme kanserinden koruyucu etkisi olsa da postmenopozal kadınlarda yağ dokusundan salınan östrojenin etkisiyle kanser riskinin arttırması yönünde çalışmalar vardır. Düşük VKİ premenopozal kadınlarda meme kanser riskini arttırmaktadır.(69)

Sidoni ve arkadaşlarının genç kadınlarda meme kanserinin klinikopatolojik özellikleri ve biyolojik çeşitliliklerine yönelik yaptıkları araştırmada 40 yaşın altı ve 60 yaşın üstündeki hastalardaki farklılıklar olarak genç yaşta meme kanseri için DNA aneuploidi, HR negatifliğinin ve proliferasyon oranlarının HER2 overekspresyon ve p53 pozitifliyinin daha yüksek olduğu ve bu faktörlerin histolojik dereceyle korele olduğunu göstermişler. Bu araştırmada genç yaştaki meme kanserlerinde yüksek derece in situ komponent içeren inavaziv duktal kanserler ön plana çıkmış(70).

Mittra ve ark. Yaptığı 139 makaleninin metaanalizinde prognostik faktörlerin korrelasyonuna bakarak meme kanserinde lenf nodu metastazının tümör biyolojisinin mi, yoksa kronolojik yaşın göstergesi olduğunu öğrenmeye çalışmışlar(71). Bu araştırmada bakılan prognostik faktörler olarak histolojik derece, ER, PR statüsü, TLI (Thymidine labelling index), DNA ploidi, S-faz fraksiyonu, EGFr ekspresyonu ve cerBB2 gen amplifikasyonu belirlemişler. Bu çalışmanın sonucunda LNM'nin intrinsik agresifliği ve ya metastaz kapasitesinden daha çok kanser sürecinin başından kronolojik sürenin göstergesi olabileceğini öne sürmüşler. Sonuç olarak aksiller lenf nodu statüsünün ve tümör boyutunun prognoza olan berlignin etkilerini tümör biyolojisiyle açıklamak mümkün olmamış ve bunun farklı mekanizmaları olabileceğini söylemişler. Bu sonuç başka bir çalışmada söylenen aksillar lenf nodu statüsü ve tümör boyutunun prognoz üzerindeki etkisi tümörün kronolojik yaşını ne kadar aksettirdiğine bağlı olması sonucuyla uyumludur(72).

Seung Ki Min ve ark. Tarafından 2020 senesinde paylaşılan, ortalama takip süresi 62 ay olan 12 bin vakalık çalışmada tümör alt gruplarına göre tümör boyutu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar(33). Bu çalışmada Luminal kanserlerin HER2O ve TNBC'e göre daha fazla lenfatik metastaz yaptığı ve Lenf nodu statüsünün genel sağkalımı daha az etkilediği sonucuna varmışlar. Ancak literatürde Luminal dışı kanserlerin daha fazla lenf nodu metastaz yaptığı gösteren çalışmalar (73-75) olsa da çoğunluk Luminal kanserlerin daha çok metastaz yaptığı yönündedir. Luminal dışı kanserlerin daha büyük boyutlarda olup daha az LNM yapmasını tümör boyutunun bu alt gruplarda lenfatik metastazı daha az etkilediği sonucu çıkmaktadır ve buna sebep olarak ta östrojenin VEGF'ni baskılaması olabileceğini söylemişler. Luminal dışı kanserlerde daha çok VEGF salınımının olduğunu ve VEGF'nin tümör vaskülarizasyonunu arttırarak daha büyük boyutlara ulaşmasını ve daha sık hematojen metastaz yapmasını sağladığını öne sürmüşler.

Bizim çalışmamızda tüm hastalar bazında yaş grupları arasında LNM oranlarına göre istatistiksel anlamlı fark olmasa da 50-64 arası yaş grubunda LNM oranlarının düştüğünü 65 yaş ve üstü hastalarda tekrar bir miktar yükseliğini gördük. Tümör boyutuna göre LNM oranlarını karşılaştırdığımızda boyut arttıkça LNM oranlarında artış görüldü. Yaşa göre tümör boyutu ile LNM arasındaki ilişkini

değerlendirdiğimizde 2cm altı tümörlerde yaş arttıkça LNM oranlarında azalma görülse de Botteri ve ark. yaptığı çalışmadan(63) farklı olarak bu azalma monoton değildi. Onların çalışmasında 2 cm üzerindeki tümörlerde yaşa bağlı anlamlı istatistiksel değişiklik görülmemiş ve bu bizim çalışmanın sonuçları ile uyumlu idi. Ancak bizim yaptığımız tek değişenli analizde 2cm'den büyük tümörlerde yaş arttıkça LNM oranlarında sürekli artış görüldü. Ayrıca onlar gibi biz de HR statüsüyle LNM arasında anlamlı bir ilişki görmedik.

HER2 statüsüyle LNM arasındaki ilişki bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı olmasada önemli bir bağlantı olduğunu söyleyebiliriz. Nitekim Botteri. Ve ark.(63) bu bağlantıyı kuvvetli bulmuşlar.

Lenfovasküler invazyon durumuyla LNM arasında ilişki çok kuvvetli ve tüm yaşlarda istatistiksel anlamlıydı. Ayrıca bu ilişkinin yaşla değişmediğini söyleyebiliriz.

Tümör moleküler altgruplarını karşılaştırdığımızda ise luminal ve luminal dışı kanserlerde LNM oranları arasında hiçbir yaş grubunda anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Ancak luminal dışı kanserlerde yaş arttıkça metastaz oranlarında artış görüldü. Ayrıca Seung Ki Min ve ark. yaptıkları çalışmanın(33) aksine bizde en yüksek metastaz oranları HER2O grubundaydı. İlaveten Sidoni ve ark. yaptığı çalışmanın(70) aksine bizde HER2 overekspresyonu 50 yaş üzeri hastalarda görüldü. Ancak sayının az olması bu sonuçları etkileyebilir.

Sonuç olarak özellikle 2cm üzeri tümörlerde tümör boyutunun lenf nodu metastazı üzerindeki etkisi yaşa bağlı değişiklik gösterdiğini ve yaş arttıkça bu etkinin daha ön plana çıktığını söyleyebiliriz. Lenf nodu metastazında tümör boyutunun her ne kadar güçlü ve bağımsız prediktif bir faktör olduğu kabul görse de bu etkinin yaşa bağlı değişiklik göstermesi bu korelasyonu etkileyen başka faktörler olduğunu göstermektedir. LVI statüsünün LNM üzerindeki etkisi yaşa bağlı önemli değişiklik göstermediğini söyleyebiliriz. HD arttıkça metastazın olarak arttığını söylesek te, bu etkinin her yaşta aynı olmadığını, histolojik derecenin LNM üzerindeki etkisi yaş arttıkça daha çok öne çıktığını gördük. Bu yüzden HD'nin LNM üzerindeki prediktif değerinin başka faktörlerden etkilenebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tümör boyutu, LVİ statüsü ve histolojik dereceyle lenf nodu metastazı arasındaki ilişki istatistiksel anlamlıydı. Ayrıca bu prediktif faktörlerden tümör boyutu, histolojik derece, moleküler alt grupların ve HER2 statüsünün LNM üzerindeki etkisi yaşlı hastalarda daha ön plandaydı. HR statüsündeki farklılıklar anlamlı olmasa da, HR pozitif hastalarda küçük yaşlarda, HR negatif hastalarda ise daha geç yaşlarda metastaz oranları yüksekti. Ancak bu faktörlerin LNM üzerindeki etkilerinin yaşa bağlı farklı olması LNM oranlarındaki değişikliği yeteri kadar açıklamadığını söyleyebiliriz.

Baktığımız faktörlerden LNM ile en kuvvetli ilişkisi olanın LVİ olduğunu, LVİ dışında hepsinin prediktif değerinin yaş arttıkça daha ön plana çıktığını gördük. Ve bu faktörlerin hiç biriyle LNM arasında yaşa bağlı ve ya yaştan bağımsız pozitif ve ya negatif anlamlı düz korelasyon görülmedi. Aynı yaş gruplarında prediktif faktörlerin statüsüne göre yapılan karşılaştırmalarda da LVİ (tüm yaş gruplarında) ve tümör boyutu(tüm yaşlarda ve 50÷64 yaş arasında tümör boyutuna göre, 2cm altı tümörlerde yaşa göre), NHG HD (65 yaş ve üstü grupta) dışında hiç bir karşılaştırmanın sonuçları istatistiksel anlamlı değildi. Genç hastalarda bu faktörlerin prediktif ve prognostik değerleri kısıtlandığını gördük. Bu yüzden bu faktörlerin LNM ile ilişkisin etkileyen başka faktörlerin olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda sunulan hipotezlerden biri olan : ‘yaşlı hastalarda tarama programlarının efektif olmadığı ve geç başvurmaları nedeniyle tümör boyutlarının büyük olması dolayısıyla LNM oranlarında artış görülmesi’ hipotezinin bizim çalışmamızdaki büyük boyuttaki tümörlerin yaş gruplarında dağılımını ve yaşa bağlı LNM oranlarındaki anlamlı değişikliğin küçük tümörlerde görülmesi nedeniyle doğrulanmadığını söyleyebiliriz.

6. SONUÇ

Baktığımız faktörlerin tümör boyutları dahil büyük kısmının metastaz üzerindeki en etkili olduğu yaşlar ileri yaşlar olması ve erken yaşlarda bu faktörlerin prediktif değerlerinin kısıtlanması nedeniyle ileri yaşlarda bu faktörleri esas alarak verilen tedavi protokollerinden daha çok faydalanacağı, tarama programlarının geç yaştaki hastalarda da düzenli uygulanması ve farkındalığın artırılması bu yaşlarda görülen meme kanserlerinde erken tanının mortaliteyi daha çok azaltacağını düşünmekteyiz. Yaşa bağlı prediktif faktörler ve bunların LNM üzerindeki etkilerini açıklamak için ileri sürülen hücrel immun sistemindeki değişiklikler, tümör kronolojik yaşı ve tümör biyolojisindeki farklılıkların önemi yeterli çalışmalar yapılmadığı için tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle meme kanserinin lenf nodu metastazındaki farklılıkları ortaya koymak ve öne sürülen hipotezleri açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Drew, P., Cawthorn, S., & Michell, M. (Eds.). (2007). *Interventional Ultrasound of the Breast* (1st ed.). CRC Press. doi.10.3109/9781435626294)
2. Kleinberg DL, Ruan W. IGF-I, GH, and sex steroid effects in normal mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2008 Dec;13(4):353-60. doi: 10.1007/s10911-008-9103-7. Epub 2008 Nov 25. PMID: 19034633.
3. Bland K, Copeland E *The Breast—Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 20094th ed Philadelphia, PA Saunders)
4. Anatomy and physiology of the breast Giovanni Bistoni¹ and Jian Farhadi² ¹Plastic Surgery Unit, Hospital de la Ribera, Alzira, Spain and Department of General Surgery ‘P. Valdoni’, Policlinico Umberto I, University of Rome ‘Sapienza’, Rome, Italy ²Department of Plastic & Reconstructive Surgery, St Thomas’ Hospital, London, UK
5. Osborne MP. Breast anatomy and development. In: JR Harris, ME Lippman, M Morrow, CK Osborne (eds), *Diseases of the Breast* (3rd edn). Philadelphia, PA: Lippincot Williams & Wilkins; 2004)
6. Bland K, Copeland E *The Breast—Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 20094th ed Philadelphia, PA Saundersve
7. Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*. 20048th ed New York, NY The McGraw-Hill Medical Publishing Division
8. Improved Lymphatic Mapping Technique for Breast Cancer Peter D. Beitsch, MD, FACS, Edward Clifford, MD, FACS, Pat Whitworth, MD, FACS, and Alberto Abarca General Surgery Department, St. Paul Medical Center, Dallas, Texas
9. Cooper A *On the Anatomy of the Breast*. 1840 London Harrison and Co Printers
10. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2013 [National Cancer Institute Web site]
11. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 68, 394–424 (2018)
12. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H *et al.* (2001). *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 10869–10874.

13. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896;ii. 104–7, 162–5
14. Huggins C, Bergenstal DM. Inhibition of human mammary and prostatic cancers by adrenalectomy. *Cancer Res* 1952;12:134–41
15. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk: do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat.* 2002;72:107–115
16. Kumar N, Singh V, Mehta G. Assessment of common risk factors and validation of the Gail model for breast cancer: A hospital-based study from Western India. *Tzu Chi Med J.* 2020 Apr 10;32(4):362-366. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_171_19. PMID: 33163382; PMCID: PMC7605293.
17. The role of circadian rhythm in breast cancer Shujing Li 1, Xiang Ao, Huijian Wu
PMID: 23997531 PMCID: PMC3752363 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.08.19
18. Understanding the Emerging Link Between Circadian Rhythm, Nrf2 Pathway, and Breast Cancer to Overcome Drug Resistance .- Supriya Bevinakoppamath¹, Shobha Chikkavaddaragudi Ramachandra¹, Anshu Kumar Yadav¹, Vijaya Basavaraj², Prashant Vishwanath¹ and Akila Prashant
19. Haroah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Intl J Canc J IntlCanc.* 1997;71(5):800–9
20. Ingletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg.* 2003;237:474–82
21. Ichailidou K, Beesley J, Lindstrom S, Canisius S, Dennis J, Lush MJ, Maranian MJ, Bolla MK, Wang Q, Shah M, et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet.* 2015;47(4):373–80
22. Daly, M.B., Pilarski, R., Axilbund, J.E., Berry, M., Buys, S.S., Crawford, B., Farmer, M., Friedman, S., Garber, J.E., Khan, S., Klein, C., Kohlmann, W., Kurian, A., Litton, J.K., Madlensky, L., Marcom, P.K., Merajver, S.D., Offit, K., Pal, T., Rana, H., Reiser, G., Robson, M.E., Shannon, K.M., Swisher, E., Voian, N.C., Weitzel, J.N., Whelan, A., Wick, M.J., Wiesner, G.L., Dwyer, M., Kumar, R., Darlow, S., 2016. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 14, 153–162.. doi:10.6004/jnccn.2016.0018

23. Day, N., Warren, R., 2000. Mammographic screening and mammographic patterns. *Breast Cancer Research* 2.. doi:10.1186/bcr64
24. Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al (2008) Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 299:2151–2163
25. Selvi Radhakrishna, S Agarwal, Purvish M Parikh, K Kaur, Shikha Panwar, Shelly Sharma, Ashish Dey, KK Saxena, Madhavi Chandra, Seema Sud. Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. (2018) *South Asian Journal of Cancer*. 7 (2): 69. doi:10.4103/sajc.sajc_104_18 - Pubmed
26. Welch, H.G., Prorok, P.C., O'Malley, A.J., Kramer, B.S., 2016. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *New England Journal of Medicine* 375, 1438–1447.. doi:10.1056/nejmoa1600249
27. Sopik, V., Narod, S.A., 2018. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 170, 647–656.. doi:10.1007/s10549-018-4796-9
28. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181–7
29. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429–34
30. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2008;117:199–204
31. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010;16:6100 – 10
32. Foulkes WD, Reis-Filho JS, Narod SA. Tumor size and survival in breast cancer—a reappraisal. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:348 –53.
33. Min, S.K., Lee, S.K., Woo, J., Jung, S.M., Ryu, J.M., Yu, J., Lee, J.E., Kim, S.W., Chae, B.J., Nam, S.J., 2021. Relation Between Tumor Size and Lymph Node Metastasis According to Subtypes of Breast Cancer. *Journal of Breast Cancer* 24, 75.. doi:10.4048/jbc.2021.24.e4
34. Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, Macmillan D, Ellis IO (2012) The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer* 118(15):3670–3680. <https://doi.org/10.1002/cncr.26711>

35. Paduch R. The role of lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor metastasis. *Cell Oncol (Dordr)*. 2016. doi:10.1007/s13402-016-0281-9.
36. Karaman S, Detmar M. Mechanisms of lymphatic metastasis. *J Clin Invest*. 2014; 124:922–928
37. Tezuka K, Onoda N, Takashima T, Ishikawa T, Wakasa T, Wakasa K, Hirakawa K. Clinical significance of intra-tumoral sinusoidal structures showing lympho-endothelial immunoreactivity in breast cancer. *Oncol Rep*. 2008; 20:25–32
38. Zhang, S., Zhang, D., Yi, S., Gong, M., Lu, C., Cai, Y., Tang, X., Zou, L., 2017. The relationship of lymphatic vessel density, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8, 2863–2873.. doi:10.18632/oncotarget.13752
39. Ouyang FS, Guo BL, Huang XY, et al. A nomogram for individual prediction of vascular invasion in primary breast cancer. *Eur J Radiol*. 2019;110:30–8
40. Ni-Jia-Ti, M.-Y.-D.-L., Ai-Hai-Ti, D.-L.-A.-R.-M., Huo-Jia, A.-S.-K.-E.-J., Wu-Mai-Er, P.-L.-D.-M., A-Bu-Li-Zi, A.-B.-D.-K.-Y.-M.-J., Shi, Y., Rou-Zi, N.-E.-A.-M.-N., Su, W.-J., Dai, G.-Z., Da-Mo-La, M.-H.-M.-T.-J., 2020. Development of a risk-stratification scoring system for predicting lymphovascular invasion in breast cancer. *BMC Cancer* 20.. doi:10.1186/s12885-020-6578-0
41. Condeelis, J., Pollard, J.W., 2006. Macrophages: Obligate Partners for Tumor Cell Migration, Invasion, and Metastasis. *Cell* 124, 263–266.. doi:10.1016/j.cell.2006.01.007
42. Evans, R., Flores-Borja, F., Nassiri, S., Miranda, E., Lawler, K., Grigoriadis, A., Monypenny, J., Gillet, C., Owen, J., Gordon, P., Male, V., Cheung, A., Noor, F., Barber, P., Marlow, R., Francesch-Domenech, E., Fruhwirth, G., Squadrito, M., Vojnovic, B., Tutt, A., Festy, F., De Palma, M., Ng, T., 2019. Integrin-Mediated Macrophage Adhesion Promotes Lymphovascular Dissemination in Breast Cancer. *Cell Reports* 27, 1967–1978.e4.. doi:10.1016/j.celrep.2019.04.076
43. Walker RA: Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer. 1st edition. New York: Informa Health Care; 2003
44. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO: The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992, 22:207-219.
45. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M: Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991, 68:2142-2149

46. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO: Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008, 26:3153-3158
47. Rakha, E.A., Reis-Filho, J.S., Baehner, F., Dabbs, D.J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S.B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S.R., Palacios, J., Richardson, A.L., Schnitt, S.J., Schmitt, F.C., Tan, P.-H., Tse, G.M., Badve, S., Ellis, I.O., 2010. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research* 12.. doi:10.1186/bcr2607
48. Williams, C. & Lin, C.-Y. Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *Ecancermedicalscience* 7, 370 (2013)
49. 50. O'Malley BW, Khan S, Elwood V, Jensen (1920-2012): father of the nuclear receptors. *PNAS* 2013; 110: 3707-08
50. McGuire WL, Chamness GC, Fuqua SA. Estrogen receptor variants in clinical breast cancer. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1571- 77
51. Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet* 2013; 45: 1439-45
52. Lamb CA, Fabris VT, Jacobsen B, Molinolo AA, Lanari C. Biological and clinical impact of imbalanced progesterone receptor isoform ratios in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018; ERC-18-0179
53. Lamb CA, Vanzulli SI, Lanari C. Hormone receptors in breast cancer: more than estrogen receptors. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(Spec 6/1):540-545. English. PMID: 31864223
54. Rojas PA, May M, Sequeira GR, et al. Progesterone receptor isoform ratio: A breast cancer prognostic and predictive factor for antiprogesterin responsiveness. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: djw31
55. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (Wash DC)* 235: 177-182
56. Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, Kerns B, Olt G, Kinney R, Soper JT, Dodge R, Clarke-Pearson DL, Marks P, et al: Overexpression of HER2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1990;50:4087–4091
57. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res*. 2009;11(3):R31. doi:10.1186/bcr2261

58. Ellingjord-Dale M, Vos L, Hjerkind KV, et al. Alcohol, physical activity, smoking, and breast cancer subtypes in a large, nested case-control study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1736-1744. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0611
59. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer)
60. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prog-nostic risk in the BIG 1–98 randomised trial. *Ann Oncol.* 2011. doi:10.1093.annonc/mdq738
61. Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2809–2815
62. Relationship Between Age and Axillary Lymph Node Involvement in Women With Breast Cancer Hans Wildiers, Ben Van Calster, Lonneke V. van de Poll-Franse, Wouter Hendrickx, Jo Røislien, Ann Smeets, Robert Paridaens, Karen Deraedt, Karin Leunen, Caroline Weltens, Sabine Van Huffel, Marie-Rose Christiaens, and Patrick Neven
63. Botteri, E., Bagnardi, V., Goldhirsch, A., Viale, G., & Rotmensz, N. (2010). *Axillary Lymph Node Involvement in Women With Breast Cancer: Does It Depend on Age? Clinical Breast Cancer, 10(4), 318–321.* doi:10.3816/cbc.2010.n.042
64. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcomes of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:550-6.) ve (Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:227-44
65. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006; 7:983-9
66. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:141-69
67. Yancik R, Wesley MN, Ries LAG, et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 2001; 285:885-92
68. Unlu O, Kiyak D, Caka C, Yagmur M, Yavas HG, Erdogan F, Sener N, Oguz B, Babacan T, Altundag K. Risk factors and histopathological features of breast cancer

- among women with different menopausal status and age at diagnosis. *J BUON*. 2017 Jan-Feb;22(1):184-191. PMID: 28365953.
69. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-57
 70. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast*. 2003 Aug;12(4):247-50. doi: 10.1016/s0960-9776(03)00095-x. PMID: 14659308
 - 71.** Mittra, I., & MacRae, K. D. (1991). A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: Does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology? *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 27(12), 1574–1583. doi:10.1016/0277-5379(91)90418-d
 72. Paterson AHG, Zuck VP, Szafran O, et al. Influence and significance of certain prognostic factors on survival in breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18,937-943
 73. Li CY, Zhang S, Zhang XB, Wang P, Hou GF, Zhang J. Clinicopathological and prognostic characteristics of triple-negative breast cancer (TNBC) in Chinese patients: a retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:3779-84
 74. Gülben K, Berberoğlu U, Aydoğan O, Kınaş V. Subtype is a predictive factor of nonsentinel lymph node involvement in sentinel node-positive breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2014;17:370-5.
 75. Howland NK, Driver TD, Sedrak MP, Wen X, Dong W, Hatch S, et al. Lymph node involvement in immunohistochemistry-based molecular classifications of breast cancer. *J Surg Res* 2013;185:697-703

