

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADJUVAN TEDAVİ VERİLEN ERKEN EVRE HER2 POZİTİF
MEME KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIMA ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET BAKLACI**

**DANIŞMAN
PROF.DR. GAMZE GÖKÖZ DOĞU**

DENİZLİ – 2021

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADJUVAN TEDAVİ VERİLEN ERKEN EVRE HER2 POZİTİF
MEME KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIMA ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET BAKLACI**

**DANIŞMAN
PROF.DR. GAMZE GÖKÖZ DOĞU**

DENİZLİ – 2021

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana tüm özveri ve sabrıyla yardımcı olan başta tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gamze GÖKÖZ DOĞU olmak üzere, dört yıllık uzmanlık eğitimim süresince her daim bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin istatistik kısmındaki desteklerinden ötürü Halk Sağlığı ABD başkanı Prof. Dr. Ahmet ERGİN'e ve Dr. N.Atalay ÇELİKYÜREK'e

Uzmanlık eğitimim boyunca dostluklarını hep yanımda hissettiğim Dr. Özlem KUTLU, Dr. Halil GÜNER, Dr. Ece M. KUVANDIK, Dr. Sema TABAN, eş kıdemlerim Dr. Ebru B. BOZKURT ve Dr. Erhan KAÇMAZ başta olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve olmaya devam edecek olan kıymetli annem Şakra BAKLACI'ya, babam Hüseyin BAKLACI'ya, kardeşlerim Selma, Sönmez, Süleyman, Ali'ye ve tüm aileme,

Hayatıma girdiği günden beri beni her zaman destekleyen, hayatıma anlam katan sevgili eşim Psk. Pelin BAKLACI'ya,

Hayatımıza girdiği andan itibaren mutluluk ve enerji kaynağımız olan canım oğlum Hüseyin Eren'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet BAKLACI

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ÖZET	xiii
SUMMARY	xv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
2.MEME KANSERİ ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	2
2.1.Yaş ve Cinsiyet.....	2
2.2.Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler	3
2.3. Endojen hormonlar	4
2.4. Eksojen hormonlar.....	6
2.5. Menarş yaşı	7
2.6. Menopoz yaşı.....	8
2.7. Doğum ile ilişkili faktörler	8
2.8. Yaşam tarzı ile ilişkili faktörler	9
3. MEME KANSERİNİN MOLEKÜLER SINIFLANDIRMASI.....	11
3.1. İntrinsik Alt Tipler	11
3.2. Bütünleştirici Kümeler	14
4. MEME KANSERİNDE EVRELEME	15
4.1.Primer tümör (T).....	16
4.2.Bölgesel lenf nodları (N)	17
4.3.Uzak metastaz (M)	18
4.4. Anatomik ve prognostik evre grupları	19
5. MEME KANSERİNDE TARAMA VE ERKEN TANI	20
6.MEME KANSERİNDE TEDAVİ	24
6.1. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi	24
6.2. Lokal İleri Meme Kanserinde Tedavi	27
6.3. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi	28
GEREÇ VE YÖNTEM	30

BULGULAR	32
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ	55
KAYNAKLAR.....	59



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MK: Meme kanseri

HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2

BBMK: Bazal benzeri meme kanseri

BRCA1-2: Breast cancer gene 1-2

TP53: Tumor protein 53

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

ATM: Aataxia telangiectasia mutated

BARD1: BRCA1 associated RING domain 1

CDH1: Cadherin 1

CHEK2: Cell cycle checkpoint kinase 2

MLH1: MutL homolog 1

MSH2: MutS homolog 2

NBN: Nibrin

NF1: Neurofibromin(NF1)

PALB2: Partner and localizer of BRCA2

STK11: Serine/threonine kinase 11

RT: Radyoterapi

İDK: İnvaziv duktal karsinom

İLK: İnvaziv lobüler karsinom

İHK: İmmünohistokimyasal

HR: Hormon reseptörü

ER: Östrojen reseptörü

PR: Progesteron reseptörü

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

SISH: Silver in situ hibridizasyon

CISH: Kromojenik in situ hibridizasyon

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CAP: College of American Pathologists

IntClust: Bütünleştirici küme

CNA: Kopya sayısı sapmaları
AJCC: American Joint Committee on Cancer
T: Birincil tümör
N: Bölgesel lenf düğümü
M: Uzak metastaz
KKMM: Kendi kendine meme muayenesi
MMG: Mamografi
USG: Ultrasonografi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MRM: Modifiye radikal mastektomi
MKC: Meme koruyucu cerrahi
ALN: Aksiller lenf nodu
SLN: Sentinel lenf nodu
AC-T: Doksorubisin-siklofosamid- paklitaksel
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
AI: Aromataz inhibitörü
CDK 4/6: Siklin bağımlı kinaz 4/6
NAK: Neoadjuvan kemoterapi
PARP: Poliadenosin difosfat-riboz polimeraz
LN: Lenf nodu
HG: Histolojik grade/derece
NG: Nükleer grade/derece
LVİ: Lenfovasküler invazyon
PNİ: Perinöral invazyon
KT: Kemoterapi
NLR: Nötrofil-lenfosit oranı
CA15-3: Kanseri antijen 15-3
LDH: Laktat dehidrogenaz
ALP: Alkalen fosfataz
NDS: Nottingham derecelendirme sistemi
CMF: Siklofosomid-metotreksat-fluorourasil

CAF: Siklofosfomid-doksorubusin-fluorourasil

CEF: Siklofosfomid-epirubusin-fluorourasil

WBRT: Tüm meme radyoterapisi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Uluslararası Kanser Ajansı kanser yeni tanı ve ölüm vakaları dağılım grafiği (GLOBOCAN 2018) (https://gco.iarc.fr/today/home)	3
Şekil 2. Uluslararası Kanser Ajansı Türkiye’de kanser yeni tanı ve ölüm vakaları dağılım grafiği (GLOBOCAN 2018) (https://gco.iarc.fr/today/home)	4
Şekil 3. Olguların tutulan LN ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	35
Şekil 4. Olguların nükleer grade ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	38
Şekil 5. Olguların CA 15-3 düzeyi ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	41
Şekil 6. Olguların CA 15-3 düzeyi ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	42
Şekil 7. Olguların LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi	44

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. <i>Artmış meme kanseri riskiyle ilgili genler,genetik sendromlar</i>	5
Tablo 2. Farklı Moleküler Alt Tiplere Genel Bakış	14
Tablo 3. TNM evrelemesinde T kategorisi	17
Tablo 4. TNM evrelemesinde N kategorisinin klinik sınıflaması	17
Tablo 5. TNM evrelemesinde N kategorisinin patolojik sınıflaması	18
Tablo 6. TNM evrelemesinin M kategorisi.....	18
Tablo 7. Anatomik evre grubu	19
Tablo 8. Meme kanseri için risk faktörleri.....	21
Tablo 9. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı.....	32
Tablo 10. Olguların histolojik tipe göre dağılımı.....	33
Tablo 11. Olguların operasyon tipine göre dağılımı	33
Tablo 12. Olguların operasyon yönüne göre dağılımı	33
Tablo 13. Olguların tümör boyutuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	34
Tablo 14. Olguların tutulan LN sayısına göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	34
Tablo 15. Olguların tutulan lenf nodu sayısı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi	35
Tablo 16. Olguların Ki67 proliferasyon indeksi düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	36
Tablo 17. Olguların histolojik gradelerine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	36
Tablo 18. Olguların nükleer gradelerine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	37
Tablo 19. Olguların nükleer grade ile genel sağkalım ilişkisinin analizi	37
Tablo 20. Olguların lenfovasküler invazyon durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.....	38
Tablo 21. Olguların perinöral invazyon durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	39
Tablo 22. Olguların aldığı kemoterapi rejimine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	39
Tablo 23. Olguların radyoterapi alma durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	40
Tablo 24. Olguların NLR düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	40
Tablo 25. Olguların CA 15-3 düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	41
Tablo 26. Olguların LDH düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	43
Tablo 27. Olguların LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi	43
Tablo 28. Olguların ALP düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	44
Tablo 29. CA 15-3 düzeyi, LDH düzeyi, tutulan LN sayısı, Ki67 düzeyi, LVİ durumu, KT rejimi, nükleer grade, tümör boyutu, NLR düzeyi, tanı anındaki yaş ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi	45

Tablo 30. CA 15-3 düzeyi, LDH düzeyi, tutulan LN sayısı, Ki67 düzeyi, LVİ durumu, KT rejimi, nükleer grade, tümör boyutu, NLR düzeyi, tanı anındaki yaş ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişkinin Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi	46
---	----



ÖZET

Meme kanseri, kadınlarda tüm dünyada en sık teşhis edilen kanser türüdür. Meme kanseri aynı zamanda dünyanın pek çok bölgesinde kanserden ölümlerin en sık nedenidir. Bugün için geçerli moleküler sınıflama ile meme kanserleri; luminal A, luminal B, HER-2, bazal benzeri (BBMK) ve normal meme benzeri meme kanseri olmak üzere beş gruba ayrılır. Bu çalışmada, erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastalarda sağkalıma etki edebilecek parametreler araştırıldı. Bu çalışma ile hastalığın takibini kolaylaştıran, klinisyene tedavi seçimi ve hastalığın seyri hakkında fikir verebilecek belirteçleri saptayabilmek amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran adjuvan tedavi verilen erken evre HER2 pozitif meme kanserli 124 hasta dâhil edildi. Hasta dosyalarından hastaların tanı anındaki yaşları, operasyon türü, tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, tümörün boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, Ki67 yüzdesi, histolojik derecesi, nükleer derecesi, lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, aldığı kemoterapi rejimi, radyoterapi alıp almadığı, trastuzumab başlangıç ve bitiş tarihi, hastanın başvuru anındaki hemogram incelemesi(beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı, hemoglobin düzeyi, RDW, trombosit sayısı), alkalen fosfataz düzeyi, laktat dehidrogenaz düzeyi, CA15-3 düzeyi, progrese olduysa progresyon tarihi, öldüyse ölüm tarihi, progresyonsuz ve genel sağkalım bilgileri incelendi. Bu parametreler gruplandırılarak sağkalım üzerine etkileri istatistiksel olarak analiz edildi.

Çalışmamızın sonunda nükleer grade, CA15-3 düzeyi ile genel sağkalım arasında ve tutulan lenf nodu sayısı, CA15-3 düzeyi, LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Sonuç olarak bu çalışmada; adjuvan tedavi verilen erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastalarda sağkalıma etkisi olabilecek ve klinisyene yol gösterebilecek bir takım parametreler tespit edilmiştir. Bu çalışma, meme kanserinin basitçe tek bir şekilde tanımlanabilecek bir hastalık olmadığını, bunun yerine birden çok farklı öngördürücü ve prognostik değişkene sahip heterojen bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmada değerlendirmeye alınan hasta sayısı geniş bir örneklem oluşturmamaktadır. Literatürde var olan farklı sonuçların sebeplerinin ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda hastayı kapsayan ileri araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: erken evre meme kanseri, HER2, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, laktat dehidrogenaz, kanser antijen 15-3, lenf nodu, n÷kleer grade



SUMMARY

Breast cancer is the most common type of cancer diagnosed in women worldwide. Breast cancer is also the most common cause of cancer deaths in many regions of the world. Breast cancer with the current molecular classification; it is divided into five groups: luminal A, luminal B, HER-2, basal-like and normal breast-like breast cancer. In this study, parameters that may affect survival in patients with early stage HER2 positive breast cancer were investigated. The aim of this study is to identify markers that facilitate the follow-up of the disease and that can give an idea to the clinician about the choice of treatment and the state of the disease.

124 patients with early stage HER2 positive breast cancer who were admitted to Pamukkale University Clinic of Medical Oncology between January 2014 and December 2019 were included in our study. Patients' ages at the time of diagnosis, operation type, tumor localization, histological type, tumor size, number of lymph nodes involved, Ki67 level, histological grade, nuclear grade, lymphovascular invasion status, perineural invasion status, chemotherapy regimen, receiving radiotherapy status, hemogram examination at the time of presentation (white blood cell count, neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil to lymphocyte ratio, hemoglobin level, RDW, platelet count), alkaline phosphatase level, lactate dehydrogenase level, CA15-3 level, progression date, date of death if died, progression free and overall survival information were analyzed. These parameters were grouped and their effects on survival were analyzed statistically.

At the end of our study, a statistically significant relationship was observed between nuclear grade, CA15-3 level and overall survival, and between the number of lymph nodes involved, CA15-3 level, LDH level and progression-free survival.

In conclusion, in this study, some parameters that may have an impact on survival and guide the clinician in patients with early stage HER2 positive breast cancer who were given adjuvant therapy were determined. This study emphasizes that breast cancer is not simply a disease that can be defined in a single way, but rather a heterogeneous disease with multiple different predictive and prognostic variables. The number of patients evaluated in our study does not constitute a large sample. Further studies involving more patients are needed to reveal the reasons for the different results that exist in the literature.

Key words: early breast cancer, HER2, overall survival, progression-free survival, lactate dehydrogenase, cancer antigen 15-3, lymph node, nuclear grade



GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda meme kanseri (MK), tüm dünyada en sık teşhis edilen kanser türüdür. Meme kanseri aynı zamanda dünyanın 11 bölgesinde kanserden ölümlerin en sık nedenidir. GLOBOCAN (uluslararası kanser ajansı) 2018 yılı verilerine göre, tüm dünyada yaklaşık 18 milyon yeni kanser vakasının yaklaşık 2 milyonu (%11,6) meme kanseri tanısı almış ve bunların yaklaşık 626 bini ölümle sonuçlanmıştır(1).

Meme kanseri basitçe tek bir şekilde tanımlanabilecek bir hastalık olmayıp, çok farklı öngördürücü ve prognostik değişkene sahip heterojen bir hastalıktır. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olması ve ölüm oranının giderek artması nedeniyle taramaların yapılması hastalığın erken evrede yakalanmasını sağlayarak ölüm oranlarını azaltmıştır(2). Bugün için geçerli moleküler sınıflama ile meme kanserleri; luminal A, luminal B, HER-2, bazal benzeri (BBMK) ve normal meme benzeri meme kanseri olmak üzere beş gruba ayrılır(3).

Meme kanserinin tanı ve tedavisinde son yıllarda çok sayıda gelişme kaydedilmiştir. Geleneksel tedavilerin yanında hedefe yönelik tedavilerin artmasıyla tedavide başarı artmıştır. Günümüzde erken evre hastalarda hangi hastanın ne yoğunlukta tedavi alacağı konusu ön plana çıkmıştır. Bu nedenle hastalarda tedavi öncesinde hastaların prognozu ile ilgili bilgi verecek parametreler gündeme gelmiştir. Biz çalışmamızda, erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastalarda sağkalıma etki edebilecek parametreleri araştırdık. Amacımız, hastalığın takibini kolaylaştıran, klinisyene tedavi seçimi ve hastalığın seyri hakkında fikir verebilecek belirteçleri saptayabilmek ve yeni çalışmalara öncülük etmektir.

GENEL BİLGİLER

1. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Kanser uzun yıllardan beri var olsa da son 50 yılda tüm dünyada kanser insidansı önemli ölçüde artarak dünya çapında önemli bir insan sağlığı sorunu haline gelmiştir(4). Kadınlarda meme kanseri, rahim ağzı kanserinin baskın olduğu Doğu Afrika haricinde tüm dünyada en sık teşhis edilen kanser türüdür. Meme kanseri aynı zamanda dünyanın 11 bölgesinde kanserden ölümlerin en sık nedenidir. GLOBOCAN (uluslararası kanser ajansı) 2018 yılı verilerine göre, tüm dünyada yaklaşık 18 milyon yeni kanser vakasının yaklaşık 2 milyonu (%11,6) meme kanseri tanısı almış ve bunların yaklaşık 626 bini ölümle sonuçlanmıştır (Şekil-1) (1).

Ülkemizde kadınlarda en sık görülen ve aynı zamanda en sık ölüme neden olan kanser türü meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri her 4 kadın kanserinden birisi olmayı sürdürmektedir(5). GLOBOCAN 2018 yılı verilerine göre Türkiye’de tüm yaşlar ve her iki cinsiyeti ele alındığında toplam 210.537 yeni kanser vakasında meme kanseri %45,6 ile birinci sırada iken, ölümlerde %10,5 ile üçüncü sırada yer almaktadır (Şekil-2).

2.MEME KANSERİ ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri için risk faktörleri, çeşitli popülasyonlar incelenerek tanımlanmıştır. Bu faktörler arasında yaş, ırk/etnik köken, reproduktif faktörler (menarş, menopoz, hamilelik ve emzirme öyküsü) ve obezite yer almaktadır(6).

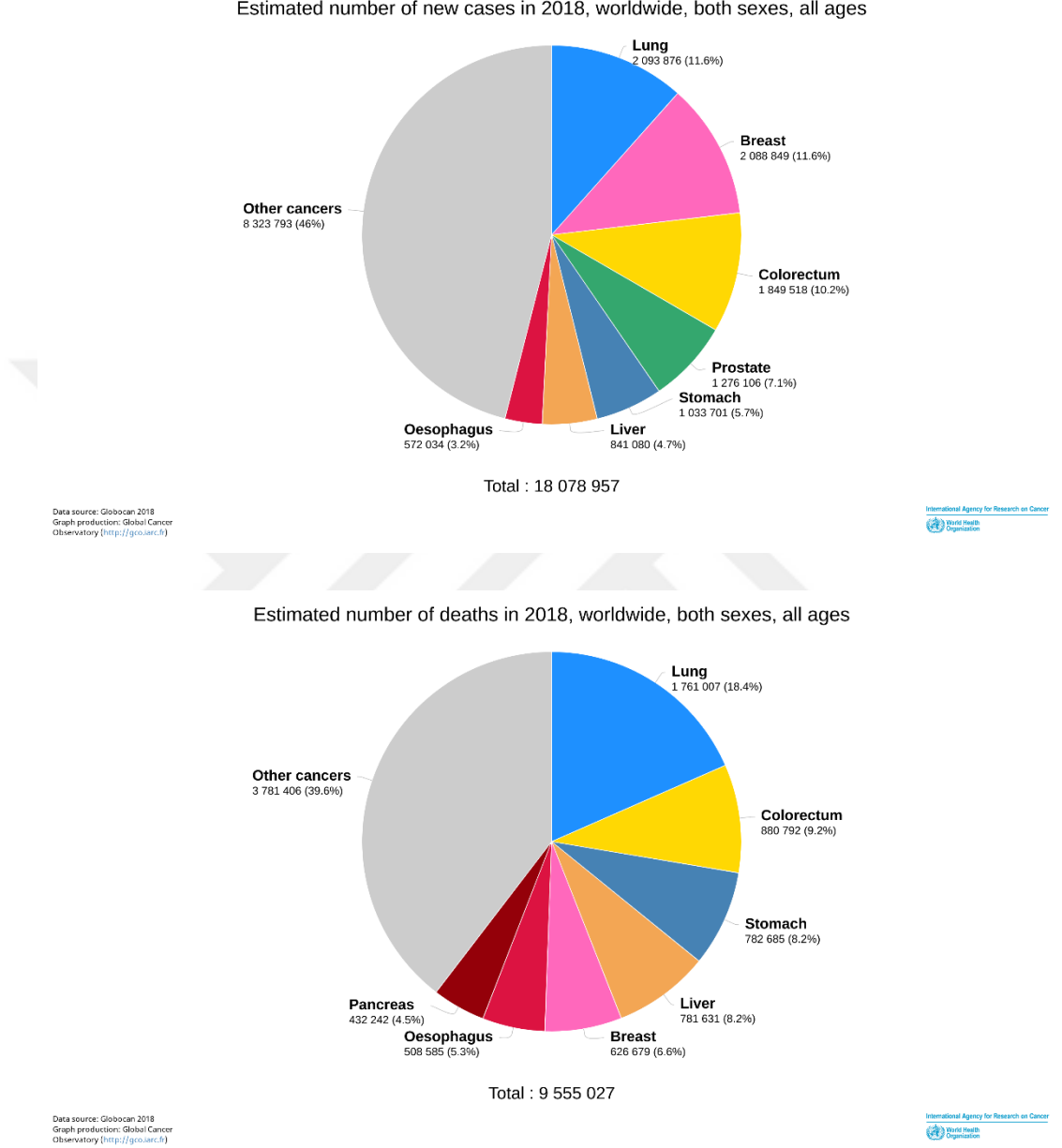
2.1.Yaş ve Cinsiyet

Yaşlanma, cinsiyetin yanı sıra meme kanserinin en önemli risk faktörlerinden biridir, çünkü meme kanseri görülme sıklığı, artan yaşla büyük ölçüde ilişkilidir.2016 yılında Amerika’da meme kanserine bağlı tüm ölümlerin yaklaşık % 99,3’ü ve % 71,2’si sırasıyla 40 ve 60 yaşın üzerindeki kadınlarda bildirilmiştir(7). Bu nedenle 40 yaş ve üstü kadınlarda mamografi taraması yaptırmak gerekir(8).

Erkek meme kanseri, Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl teşhis edilen tüm meme karsinomlarının % 1’ini oluşturan nadir bir hastalıktır(9). Yaşam boyu meme kanseri riski bir erkek için yaklaşık 1: 1.000 iken bir kadın için yaklaşık 1: 8’dir(10).

2.2.Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler

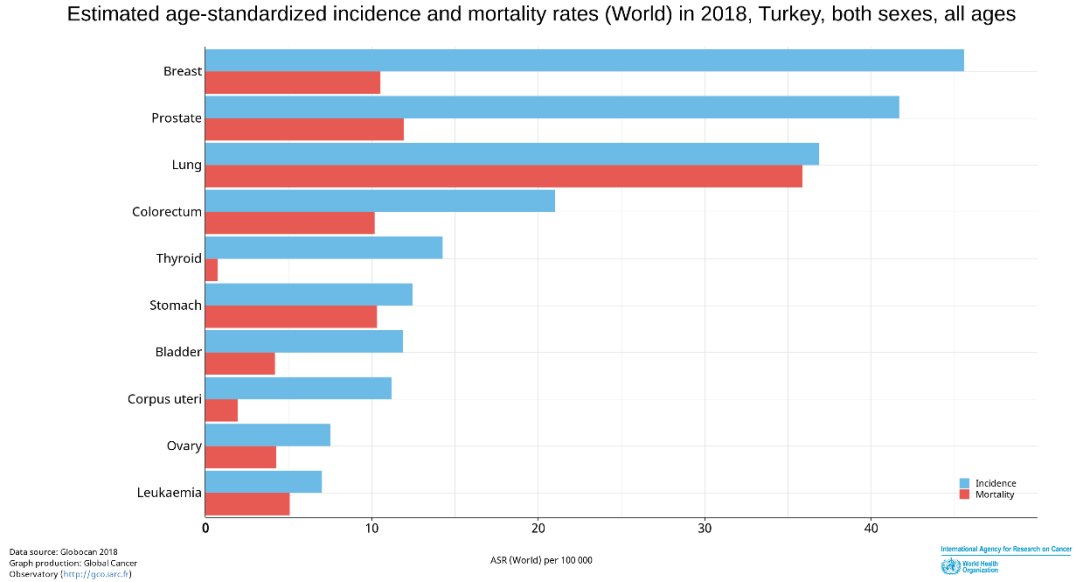
Tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık dörtte birinde aile öyküsü mevcuttur. Annesi veya kız kardeşi meme kanseri olan kadınlar bu hastalığa yatkındırlar(11).



Şekil 1. Uluslararası Kanser Ajansı kanser yeni tanı ve ölüm vakaları dağılım grafiği (GLOBOCAN 2018) (<https://gco.iarc.fr/today/home>)

Meme kanseri ile ilgili birçok gen tanımlanmıştır. Hem onkojenlerin hem de anti-onkojenlerin mutasyonları ve anormal amplifikasyonu, tümör başlangıcı ve

ilerlemesi süreçlerinde anahtar rol oynarlar(8). Meme kanserlerinin % 10'undan azı kalıtsal bir genetik mutasyonla ilişkilendirilebilir(12).



Şekil 2. Uluslararası Kanser Ajansı Türkiye’de kanser yeni tanı ve ölüm vakaları dağılım grafiği (GLOBOCAN 2018) (<https://gco.iarc.fr/today/home>)

Breast cancer gene 1-2 (BRCA1-2), tumor protein 53(TP53), phosphatase and tensin homolog(PTEN), ataxia telangiectasia mutated(ATM), BRCA1 associated RING domain 1(BARD1), cadherin 1(CDH1), cell cycle checkpoint kinase 2(CHEK2), mutL homolog 1(MLH1), mutS homolog 2(MSH2), nibrin(NBN), neurofibromin(NF1), partner and localizer of BRCA2(PALB2), serine/threonine kinase 11(STK11) genleri artmış meme kanseri riski ile ilişkili genlerdir(Tablo 1)(13).

2.3. Endojen hormonlar

2.3.1. Östrojen ve Progesteron

Meme kanseri insidansı oranları, bir kadının reproduktif çağda çok dramatik bir şekilde artmaktadır. Bu nedenle, bir kadının ovulatuvar menstrüel sikluslar sırasında östrojenlerin biyolojik olarak en aktif olan çeşidi olan östradiol ve progesterona kümülatif maruziyetinin artmış meme kanseri riski ile ilgili temel noktalar olduğu öne sürülmüştür(14). Östrojen, kanal büyümesini uyarır ve hücre çoğalması oranlarını artırır, bu da rastgele bir genetik hata olasılığını artırabilir. Progesteron ise alveolar büyümeyi uyarır ve proliferatif etkilere sahiptir(15). Hormon

kaynaklı hücresel proliferasyon, karsinojenlere veya mitojenlere duyarlılığı da değiştirebilir. Hücre bölünmesi sırasında meydana gelen somatik mutasyonlar malign bir değişikliğe yol açabilir(6).

Tablo 1. Artmış meme kanseri riskiyle ilgili genler,genetik sendromlar

Gen(ler)	İlişkili Maligniteler	Sendrom
BRCA1, BRCA2	Meme (kadın ve erkek), fallop tüpü, over, peritoneal, prostat, pankreas	Hereditör meme-over kanseri sendromu
TP53	Adrenal, meme, kolon, glioma, lösemi, lenfoma, nörofibrosarkom, osteosarkom	Li-Fraumeni sendromu
PTEN	Meme, endometrium, non-medüller tiroid, böbrek, kolorektal	Cowden sendromu
ATM	Meme, endometrium, mide, glioma, deri	Ataksi-Telenjipektazi Mutasyon geni
BARD1	Meme	-
CDH1	Hereditör diffüz gastrik kanser, meme	-
CHEK2	Sarkomlar, meme, kolon, glioma	Li- Fraumeni sendromu
MSH1, MLH2	Kolon, meme	Hereditör Nonpolipozis Kolon Kanseri
NBN	Meme, over	-
NF1	Periferik sinir kılıfı tümörü, astrositom, glioma, feokromositoma, meme	Nörofibromatozis Tip 1
PALB2	Meme, over, pankreas	-
STK11	Kolorektal, mide, pankreas, meme, over	Peutz-Jeghers Sendromu

Meme epitel hücre bölünme oranları menstrüel döngü boyunca değişir; östradiol ve progesteron seviyelerinin düşük olduğu foliküler fazda düşük, seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu döngünün luteal fazında iki kat daha yüksektir(16). Menopoz sonrası, östradiol seviyeleri düşük olması ve progesteron yokluğu nedeniyle meme hücre proliferasyonu oldukça düşüktür(6).

2.3.2. Androjenler

Doğrudan over ve adrenal bezlerde üretilen testosteron ve androstenedion gibi androjenler, meme kanseri hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını arttırdıkları için meme kanseri gelişimi ile ilgilidirler(17). Her ikisi de, over folikülünün granüloza hücrelerinde, yağ ve diğer dokularda östrojenlere aromatize edilebilir. Kadınlarda testosteron biyolojik olarak en güçlü androjendir(18). Testosteron, çoğu seroepidemiolojik çalışmada meme kanseri riski ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir(19).

2.3.3. Prolaktin

Prolaktin, meme kanseri gelişiminde önemli olarak kabul edilir; çünkü meme bezi gelişimi ve emzirme için gereklidir(20). Hücre kültüründe meme kanseri hücrelerinin büyümesini uyarır ve çoğu meme kanserinde prolaktin reseptörleri bulunmaktadır(21). Artmış prolaktin seviyeleri ile artmış meme kanseri riski arasındaki ilişki, hayvan deneylerindeki veriler tarafından iyi desteklenmektedir(22). Birkaç çalışma, prolaktin seviyeleri ile meme kanseri riski arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir(18). Bu çalışmalardan biri, en yüksek prolaktin seviyelerine sahip çeyrekteki kadınların, en düşük prolaktin seviyelerine sahip çeyrekte yer alan kadınlara kıyasla iki kat daha fazla meme kanseri riski olduğunu göstermiştir(23).

2.4. Eksojen hormonlar

2.4.1. Oral kontraseptifler

Oral kontraseptifler dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral kontraseptif formülasyonların çoğu, etinil östradiol veya mestranol (etinil östradiol metaboliti) ve bir progestin kombinasyonundan oluşur. 1960'larda oral kontraseptifler piyasaya sürüldüğünde yüksek östrojen dozları (100 µg) standarttı. Ancak günümüzün formülasyonlarında düşük dozlar (20-30 µg) kullanılmaktadır. Oral kontraseptifler gonadotropin salgılanmasını engeller, böylece overlerdeki hormon üretimini çok düşük seviyelere düşürür. Meme kanseri riski ile ilgili olarak bir oral kontraseptifteki hormonların, siklus sırasında kadının normal bir ovulatuvar siklus sırasında üreteceğinden daha yüksek seviyelerde östrojen ve progestin sağlaması üzerine odaklanmıştır(6). Birkaç çalışma, oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımının, meme kanserinin nispeten nadir olduğu 35 yaşından önce ve muhtemelen 45 yaşına kadar teşhis edilen meme kanseri riskini artırdığını göstermiştir(24). Dozlar düştükçe, meme kanseri riski üzerindeki etkiler daha az belirgin hale gelmiştir(6). Yalnızca progestin içeren oral kontraseptifler ve uzun etkili depo-medroksiprogesteron asetat meme kanseri riskini etkilememektedir(25).

2.4.2. Hormon replasman tedavisi

Uzun süre (örneğin, 10 yıldan uzun süredir) östrojen replasman tedavisi kullanan çok sayıda kadını içeren çoğu çalışma, bu kadınlar arasında meme kanseri riskinde ılımlı bir artış bulmaktadır ve risk her maruziyet yılında yaklaşık %3 artmaktadır(26).

Kombine hormon replasman tedavisi rejimlerinde östrojen ile beraber bir progestin bulunur. Bu progestin, her siklusun sonuna 10–12 gün süreyle eklenebilir

veya östrojenle birlikte sürekli olarak verilebilir. Bu kombine rejimlerde progestinler, östrojenin proliferatif etkilerini güçlendirerek meme kanseri riskini önemli ölçüde artırdığı görülmektedir. Yakın zamanda üç tane büyük ölçekli popülasyon temelli epidemiyolojik çalışma yayınlanmıştır(27–29). Bu çalışmalar, östrojen rejimine bir progestin eklenmesinin, 5 yıllık kullanımdan sonra meme kanseri riskindeki artışı %10'dan (tek başına östrojen için) %30'a (östrojen artı bir progestin için) kadar değiştirdiğini göstermektedir.

2.5. Menarş yaşı

Menarş yaşı, meme kanseri için kabul edilmiş bir risk faktörüdür ve meme kanseri riskinde ılımlı artışlar, daha genç yaştaki menarşla ilişkilendirilmiştir(24). Genel olarak meme kanseri riski, menarşın geciktiği her yıl %10-20 azalmaktadır. Menarşın meme kanseri riskini belirlemede önemli olan tek yönü, menstrüasyonun başladığı yaş değildir. Risk aynı zamanda düzenli veya öngörülebilir menstrüel siklusların ilk kurulduğu zamanla da ilişkilendirilmiştir. Henderson ve ark. menarştan 1 yıl sonra menstrüel siklusları düzenli hale gelen kadınlarda, 5 yıl veya daha uzun gecikme yaşayan kadınlara göre iki kat daha fazla meme kanseri riski olduğunu göstermiştir(30). Ayrıca, ilk menstrüasyon yıllarında düzenli siklusları olan erken menarşlı (12 yaş veya altı) kadınlar arasında meme kanseri riski, geç menarş (13 yaş veya üstü) ve uzun süreli düzensiz siklusları olan kadınlara göre dört kat daha fazladır(6).

Ovulatuvar menstrüel siklusların sıklığı hem menarş yaşı hem de ilk menstrüel dönemden itibaren geçen yıllar (jinekolojik yaş) ile ilgilidir. Apter ve Vihko, bir Fin kız öğrenci grubunu menarştan yetişkinliğe kadar takip ettikleri longitudinal bir çalışmada, erken menarşlı kızların ovulatuvar sikluslarını daha geç menstrüasyon başlangıcı olan kızlardan daha hızlı kurduklarını buldular. Bu çalışmada, menarşı 12 yaşından önce olan kızlarda menstrüel sikluslarının %80'i menarştan itibaren 2.5 yıl içinde ovulatuvar hale gelirken, 13 yaş ve üzerindeki menarşlı kızlarda menstrüel siklusların yalnızca yaklaşık %25'i ovulatuvarı. Aslında, 13 yaşında veya daha ileri yaşta menarş olan kızların menstrüel sikluslarının yalnızca %60'ı, ilk adet dönemlerinden 6,5 yıl sonra ovulatuvar hale gelmiştir(31). Bu nedenle menarş yaşına bağlı olan adölesan döneminde ovulasyon sıklığı, geç menarşın meme kanseri riski üzerindeki koruyucu etkisini açıklayabilir.

2.6. Menopoz yaşı

Meme kanseri görülme oranlarının artışı menopozdan sonra daha yavaş olmakta veya plato çizer. Epidemiyolojik çalışmalar, geç menopoz yaşının meme kanseri riski ile daha fazla ilişkili olduğunu sürekli olarak göstermiştir. Daha erken menopoz, ovulatuvar menstrüel siklusa daha kısa süre maruziyet anlamına gelir. Menstrüel periyodları doğal bir şekilde sona eren kadınlarda son menstrüel periyodu 55 yaş ve üzerinde olanların meme kanseri riski, 45 yaş ve altında olanlardan yaklaşık iki kat daha fazladır(32). Bilateral ooforektomi veya pelvik ışınlama yoluyla menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski üzerindeki etki, doğal menopozdan biraz daha fazladır(32,33). Ancak, bilateral ooforektomi yapılmadan histerektominin görünür bir etkisi yoktur(33). Ooforektomi veya pelvik radyasyonun meme kanseri riski üzerindeki daha büyük etkisinin sebebi, bu prosedürleri takiben over fonksiyonunun aniden kesilmesinden kaynaklanırken, doğal menopozlu kadınlarda son menstrüel periyodu takiben bir aydan birkaç yıl sonrasına kadar over fonksiyonu kademeli olarak düşmesidir(6).

2.7. Doğum ile ilişkili faktörler

2.7.1. Parite

20. yüzyılda, Fraumeni tarafından yapılan bir araştırma, rahibelerin ortalamanın üzerinde meme kanseri riskine sahip olduğunu buldu(34). Clavel-Chapelon ve meslektaşlarının yaptığı 20 çalışmanın bir analizi, her bir term gebeliğin premenopozal meme kanseri riskinde %3'lük bir azalmaya yol açtığını tahmin ediyor. Bu koruyucu etkinin menopoz sonrası meme kanserlerinde daha da güçlü olduğu ve her term gebelikte riskte %12 azalma olduğu kaydedildi(35).

2.7.2. İlk term gebelik yaşı

İlk term gebeliğin ertelendiği her ek yıl için menopoz öncesi meme kanseri riski %5 ve menopoz sonrası meme kanseri riski %3 artmaktadır(35). İlk doğumları 20 yaşında veya daha önce olan kadınlar, ilk doğumları 30 yaşında veya daha büyük olan kadınların meme kanseri riskinin yaklaşık yarısına sahiptir. İlk term gebelikteki yaşı göz önünde bulundurduktan sonra, sonraki doğumların meme kanseri riski üzerinde herhangi bir ek etkisi gösterilmemesine rağmen, yapılan daha yakın tarihli çalışmalar, artan sayıda doğumun küçük bir ek koruyucu etkisi olduğunu gözlemlemiştir, bu da belirli koşullar altında multiparitenin daha fazla koruma sağladığını öne sürmektedir(36). Öte yandan, geç ilk term gebelik, nullipar

kadınlarda gözlenenden daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir. Geç ilk term gebeliğin bu paradoksal etkisi defalarca doğrulanmıştır(37).

2.7.3. Emzirme

Emzirme, değiştirilebilen bir davranıştır ve bu nedenle meme kanseri riski üzerindeki etkisi son derece önemlidir. Kanıtlar, emzirmenin menopoza öncesi kadınlar arasında meme kanseri riskini azalttığı konusunda oldukça etkili sonuçlar sunarken menopoza sonrası kadınlar için daha az tutarlıdır. İki yayında Enger ve ark. 15 aydan uzun süredir emziren multipar premenopozal ve postmenopozal kadınlar için meme kanseri riskinde önemli düşüşler göstermiştir (premenopozal kadınlar için %35 azalma ve postmenopozal kadınlarda hiç emzirmemiş kadınlara göre %35 azalma). Bazı çalışmaların emzirmenin koruyucu etkilerini gözlemlememiş olmasının nedeni, çalışmada yeterli emzirme deneyimi olan kadınların sayısının az olması olabilir. Şanghay'da uzun süreli emzirme geçmişine sahip premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında, artan emzirme süresi ile meme kanseri riskini azaltmanın güçlü bir doz-yanıt etkisi gözlenmiştir. Bebeğe ek besinlerin verildiği zamandaki farklılıklar ve her emzirme döneminin sıklığı ve süresi de tutarsız bulgulara katkıda bulunabilir. Emzirmenin, tamamlanmış bir gebeliği takiben ovulasyonun yeniden başlamasında önemli bir gecikmeye yol açması nedeniyle, bir kadının ovulatuvar menstrüel siklus kümülatif sayısını azaltarak, meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir(6).

2.8. Yaşam tarzı ile ilişkili faktörler

2.8.1. Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite, hormon profilleri ve kilo alımı üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle meme kanseri riskini azaltır(6). Kadın Sağlığı Girişimi Kohort Çalışması, 35 yaşında düzenli olarak düzenli fiziksel aktivite yapan kadınların meme kanseri riskinde %14 azalma olduğunu buldu. Riskteki azalma, daha fazla egzersiz saati ile daha büyük olma eğilimindedir. Azalan meme kanseri riski ile fiziksel aktivite arasındaki ilişki için ileri sürülen mekanizma, androjenlerin aromataz enzimi yoluyla periferik olarak östrojenlere dönüşümünün azalmasına yol açan vücut yağındaki azalmadır(38).

2.8.2. Obezite

Obezite, menopoza sonrası kadınlarda meme kanseri riskini artırır. Adrenal androstenedion, adipoz dokuda östrona dönüşür. Adrenal steroidlerin östrojenlere artan dönüşümü, daha yüksek seviyelerde karşılanmamış östrojen düzeylerine yol

açar. Ek olarak, östrojen reseptör seviyeleri obez kadınlarda daha yüksektir, bu da hücreleri dolaşımdaki östrojenlere karşı daha duyarlı hale getirir. Nihai sonuç, yine, kalıcı östrojen uyarımı ile indüklenen daha fazla sayıda mitoz ve genetik bir hata olma olasılığının artmasıdır, bu da kanserojen uyarılara artan duyarlılığa yol açar(15). Postmenopozal kadınlarda obezitenin Luminal B ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) pozitif meme kanseri teşhisi konma olasılığı ile ilişkilidir. Daha yüksek bir vücut kitle indeksi, Luminal B meme kanseri teşhisi konma olasılığının artmasıyla ilişkilendirilirken, HER2 pozitif meme kanseri için ters bir ilişki söz konusudur(39). Premenopozal kadınlarda obezite, meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiş olsa da bunun tersini savunan görüşler de mevcuttur(40). Premenopozal ve postmenopozal obez kadınlar arasında meme kanseri riskindeki bu zıtlıklar net bir şekilde açıklanamamaktadır(15).

2.8.3. Beslenme

Kırmızı et tüketimi ile meme kanseri riskinde artış ilişkisi için net olmasa da premenapozal meme kanseri riskindeki bu potansiyel artışı açıkladığı düşünülen mekanizmalar arasında kırmızı et tüketimiyle daha fazla kanserojen yan ürün alımı ve bazı sığırlara verilen eksojen hormonlardan hormon alımında artış yer alıyor(41). Kırmızı et pişirmek için kızartma yöntemini sıklıkla kullananların, haşlama yöntemini kullananlara göre 6,7 kat daha fazla meme kanseri riski ile karşı karşıyadır(42).

Zeytinyağı tüketmeyenler veya nadiren (haftada bir-iki kez) zeytinyağı tüketenler ile günlük zeytinyağı tüketenler karşılaştırıldığında, meme kanseri için 4,5 kat daha fazla risk taşıdıkları görülmüştür(42).

2.8.4. Alkol ve Sigara

Alkol tüketimi ile meme kanseri riskinde artış mevcuttur. Gelişmiş ülkelerde yapılan araştırmalarda hiç alkol almadığını bildiren kadınlarda sigara içenlerin oranı %37 iken; günde ≥ 45 gr alkol içen kadınlarda %73'e yükselmiştir. Sigara içenlerde günlük ortalama alkol tüketimi 8.4 gr iken hiç sigara içmeyenlerde 5.0 gr olduğu görülmüştür. Meme kanseri rölatif riskinin, hem hiç sigara içmeyenlerde hem de sigara içenlerde alkol alımının artmasıyla arttığı ve artışın büyüklüğünün her grupta aynı olduğu bulundu(günde ilave her 10 g alkol için rölatif meme kanseri riskinde% 7,1 artış).

Hiç alkol kullanmayan kadınlar arasında, daha önce sigara içme öyküsü olanlar ve halen sigara içenlerin, hiç sigara içmeyenlere kıyasla meme kanseri riski yüksek değildi(41).

2.8.5. İyonize radyasyon

Meme kanseri riskinde artış, göğüs bölgesine alınan radyasyonunun bilinen gecikmiş bir yan etkisidir ve daha önceki çalışmalar bu riskin 7-17 kat arasında değiştiğini tahmin etmektedir. Travis ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, 25 yaşından önce Hodgkin lenfoma için göğsüne en az 50 Gy alan kadınların 55 yaşına kadar %29'luk meme kanseri riskine sahip olduğunu bulmuştur. Radyasyona bağlı meme kanseri için rölatif risk, maruz kalma yaşıyla ters orantılıdır. Daha genç yaşta maruz kalma ile artan bu riskin, adölesan dönemde hızlı hücre çoğalması olan daha genç meme dokusuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda, Hodgkin lenfoma için radyoterapi (RT) teknikleri, daha az radyasyonla (20-30 Gy aralığında) daha küçük alanları içerecek şekilde değiştirildi. Bu yeni düzenlemeler muhtemelen bu hastalarda meme kanseri insidansında bir azalmaya katkıda bulunacaktır(12).

3. MEME KANSERİNİN MOLEKÜLER SINIFLANDIRMASI

Meme kanserlerinin histolojik sınıflandırması, patolojik büyüme paternine dayanmaktadır. 20'den fazla farklı histolojik tipte invaziv meme kanseri tipi vardır. En yaygın olanı, tüm invaziv kanserlerin %70-80'ini oluşturan özel olmayan invaziv duktal karsinomdur (İDK), ardından invaziv lobüler karsinomlar (İLK) tüm invaziv kanserlerin yaklaşık% 10'u ile ikinci sırada yer alır. Geriye kalanlar müsinöz, kribriform, mikropapiller, papiller, tübüler, medüller, metaplastik ve apokrin karsinomlar gibi daha az yaygın olan histolojik tiplerdir. Histolojik tipe göre sınıflandırma, tümördeki hücre tipi (örn. apokrin özellikli karsinom), hücre dışı sekresyon (örn. müsinöz karsinom), mimari özellikleri (örn. papiller karsinom) ve immünohistokimyasal (İHK) profil (örn. nöroendokrin farklılaşmalı karsinom) belirlenmektedir. Özel olmayan invaziv duktal karsinom, diğer daha spesifik histolojik tiplerin spesifik morfolojik özelliklerini taşımamaktadır; bu nedenle çoğu meme kanseri tek bir kategoriye girer. Bu sınıflandırma, meme kanserlerinin biyolojik heterojenitesini tam olarak yansıtmamaktadır(43).

3.1. İntrinsik Alt Tipler

Meme kanserlerinin kapsamlı genomik analizi, gen ekspresyon profili yapılabilmekle birlikte klinik uygulamada, kilit soru moleküler olarak tanımlanmış intrinsik alt tiplerin ayrılması değil, belirli tedavilerden fayda sağlayacak veya yararlanamayacak hastalar arasındaki ayırmadır. Bu amaçla çok parametrelili moleküler belirteçlerden birkaçı kullanılmıştır(44). Bugün için, geçerli moleküler sınıflama ile meme kanserleri, ilk olarak luminal A, luminal B, HER2, bazal benzeri

(BBMK) ve normal meme benzeri meme kanseri olmak üzere beş gruba ayrılır(3). Bu sınıflandırma immünofenotipik sınıflandırmanın hormon reseptörlerine (HR) ve HER2 durumuna göre uygunluğunu göstermiştir. Östrojen reseptörü (ER) ekspresyonu, meme kanserlerini ER pozitif ve ER negatif olmak üzere iki gruba ayırır. Luminal A ve B alt tipleri ER pozitif kanserler iken, HER2 aşırı eksprese eden, BBMK ve normal benzeri tümörler ER negatiftir. ER ve progesteron reseptörü (PR) ile ilgili genlerin ekspresyonunun yanı sıra, farklı alt tipler proliferasyon, HER2 amplikon ve miyoepitelyal hücreler ile ilgili genlerin farklı ekspresyonunu gösterir. Bu farklı alt tipler, insidans, klinik ve patolojik özelliklerde farklılıklar ortaya koyarken; büyük ölçüde, yerleşik klinik ve histopatolojik sınıflandırmalarla örtüşür(43).

İHK bazlı moleküler sınıflandırma, ER, PR, HER2 ve Ki-67'nin İHK analizi, intrinsik alt tiplerin tanımlanması için kullanılır:

- (1) luminal A (ER+, PR $\geq$ 20%, HER2-, Ki67 <20%),
- (2) luminal B (ER+, PR <% 20 ve / veya HER2+ ve / veya Ki67 $\geq$ % 20),
- (3) HER2 aşırı ekspresyonu (ER-, PR-, HER2+) ve
- (4) bazal benzeri (üçlü negatif: ER-, PR-, HER2-).

Luminal A ve B intrinsik alt grupları, memenin normal luminal epitel hücrelerine benzeyen gen ekspresyonu ve ER aktivasyonu ile ilişkili diğer genler ile karakterizedir(45). Luminal A, invaziv meme kanserlerinin %40 ila %50'sini oluşturan en yaygın moleküler alt tiptir(46). Tipik olarak, luminal A kanserleri düşük derecelidir ve tüm intrinsik alt tipler arasında en iyi prognoza sahiptir. Luminal B kanserleri, luminal A'dan daha yüksek dereceli olma ve daha kötü prognoza sahip olma eğilimindedirler. ER ile ilişkili genlerin daha düşük ekspresyonunu gösterirler, ancak proliferasyonla ilgili genlerde daha yüksek ekspresyon ve HER2 ile ilgili genlerin luminal A kanserlerinden daha değişken ekspresyonunu gösterirler. Klinik olarak, luminal A grubunun tek başına hormonal tedaviden yararlanma olasılığı yüksekken, luminal B tümörleri ek kemoterapi için adaydır(43).

HER2, 17. Kromozomun uzun kolunda(q12-21) bulunan tirozin kinaz aktivitesi ile epidermal büyüme faktörü reseptörünü kodlayan bir protoonkogendir(45,47). Meme kanserlerinde HER2 geni, invaziv meme kanserlerinin% 15-20'sinde amplifiye edilir ve amplifikasyonu HER2 proteininin aşırı ekspresyonu ile yakından bağlantılıdır. Meme kanserinde HER2 durumunun

belirlenmesi için; immünohistokimya, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve silver in situ hibridizasyon (SISH) dâhil kromojenik in situ hibridizasyon (CISH) standart yöntemler olarak kabul edilmektedir(47). 2007 American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve College of American Pathologists (CAP) yönergelerinde, HER2 durumunun başlangıçta yarı kantitatif bir puanlama sistemi kullanılarak İHK tarafından değerlendirilmesi ve İHK skorunun 2+ olduğu tüm durumlarda FISH ile konfirme edilmesi gerektiği belirtilmektedir(48). CISH ve SISH, FISH ile %95'in üzerinde uyum oranı gösterir. Bu nedenle, CISH ve SISH artık FISH'e alternatif olarak kabul edilmektedir(47). HER2 amplifikasyonu, yüksek nüks ve mortalite oranı ile ilişkili kötü prognostik bir faktördür(49). En önemlisi, trastuzumab, lapatinib ve pertuzumab gibi HER2'yi hedefleyen ajanların tedavi yararları için yegâne öngördürücü belirteçtir. HER2 hedefli tedavi yalnızca HER2 pozitif meme kanserlerinde etkili olduğundan, HER2 durumunun hassas bir şekilde değerlendirilmesi, meme kanserinin tedavisi için önemli bir adımdır(47).

BBMK, bazal sitokeratinler dâhil olmak üzere normal meme bazal/miyoepitelyal hücrelerdeki genlerin ekspresyonu ile ilişkilidir(45). Ayrıca proliferasyonla ilgili genlerin aşırı ekspresyonunu gösterirler ancak ER, PR ve HER2 ile ilişkili gen ekspresyonundan yoksundurlar(46). Histolojik olarak, BBMK genellikle yüksek derecelidir, yüksek proliferasyon indeksine sahiptir ve üçlü negatif fenotip gösterir. BBMK hastalarının prognozu kötüdür ve tanıdan sonraki 5 yıl içinde relapslar meydana gelebilir(43).

Normal benzeri meme kanseri, normal meme epiteline benzer genlerin ekspresyonu ile karakterizedir. Bununla birlikte, tartışmalı bir alt gruptur ve düşük malign hücre içerikli bir tümörün gerçek normal epitel hücre kontaminasyonu nedeniyle bir artefakt olabileceği görüşü kabul edilmiştir. Tablo 2, intrinsik alt tiplerin temel özelliklerini göstermektedir(43).

Tablo 2. Farklı Moleküler Alt Tiplere Genel Bakış

Intrinsik Alt Tip	Gen Profili	Moleküler Bulgular	IHK ^a özellikleri	Histolojik Alt Tip
Luminal A	Luminal epitel genlerinin ve ER ^b ile ilişkili genlerin yüksek düzeyde ekspresyonu	PI3KCA, MAPK3K1 ve GATA3'teki mutasyonlar; CCND1 amplifikasyonu; PI3K yollarının aktivasyonuna karşılık olmaması	ER+, PR ^c ≥%20, HER2 ^d -, Ki67 düşük	Tübüler Karsinom, düşük dereceli İDK ^e , klasik İLK ^f
Luminal B	Luminal epitel ve ER ile ilişkili genlerin daha düşük düzeyde ekspresyonu, ancak luminal A'dan daha yüksek düzeyde proliferasyon ve HER2 ile ilişkili genlerin daha yüksek düzeyde ekspresyonu	Luminal A'ya benzer, ancak TP53 ve RB yollarının inaktivasyonunun yanı sıra Myc ile ilgili ve FOXM1 ile ilgili transkripsiyonun daha yüksek prevalansına sahiptir.	ER+, PR<%20 veya HER2+ veya Ki67yüksek	IDK, mikropapiller karsinom, pleomorfik İLK
HER2	HER2 ile ilişkili genlerin yüksek düzeyde ekspresyonu, ER ile ilişkili genlerin düşük düzeyde ekspresyonu	HER2 amplikon ve EGFR / HER2 sinyal proteini	ER-, PR-, HER2+	Yüksek dereceli İDK, pleomorfik İLK
Bazal benzeri	Bazal epitel ve proliferasyon genlerinin yüksek düzeyde ekspresyonu; ER ve HER2 ile ilişkili genlerin düşük düzeyde ekspresyonu	TP53'teki mutasyonlar; RB1 ve BRCA1'deki kayıplar; MYC'nin amplifikasyonu; yüksek PI3K / AKT yolu aktivasyonu	ER-, PR-, HER2-	Yüksek dereceli İDK, metaplastik karsinom, medüller karsinom, adenoid kistik karsinom

^aİmmunohistokimyasal, ^bÖstrojen reseptörü, ^cProgesteron reseptörü, ^dİnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, ^eİnvaziv duktal karsinom, ^fİnvaziv lobuler karsinom

3.2. Bütünleştirici Kümeler

Kalıtsal genetik varyasyon ve edinilmiş genomik anormallikler, anormal gen ekspresyonunu indükleyerek meme kanserinde karsinojeneze katkıda bulunabilir. Moleküler sınıflandırmada genomik sapmaya dayalı gen ekspresyon değişikliklerini yakalamak için, 2000 meme kanserinin gen ekspresyon profili üzerinde entegre bir analizi ve sınıf keşfi için genomik değişiklikler Uluslararası Meme Kanseri Moleküler Taksonomisi Konsorsiyumu (METABRIC) tarafından rapor edildi(50). On bütünleştirici küme (IntClust 1 ila 10) saptandı ve her biri farklı kopya sayısı sapmaları (CNA'lar) ve gen ekspresyon değişiklikleriyle ilişkilendirildi. Bu 10 IntClust alt tipi, intrinsik alt tiplendirmeyi kısmen yakaladı ve ayrıca bireysel alt tip içindeki

genomik heterojenliği gösterdi. IntClust alt tiplerinden elde edilen bulgular, büyük bir meme kanseri kohortunda doğrulanmıştır(43).

IntClust 1, 2, 3, 6, 7 ve 8 temel olarak ER pozitif ve luminal intrinsik alt tiplerdir. Esas olarak luminal B kanserlerini içeren IntClust 1, orta prognoz ve yüksek genomik instabilite ile karakterizedir. IntClust 2, hem luminal A hem de luminal B kanserlerini içerir ve bölgede bulunan genler daha önce meme ve over kanserleri ile ilişkilendirilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, bu grup tüm luminal kanserlerinin en kötü prognozu ile ilişkilidir. IntClust 3, 7 ve 8 esas olarak luminal A kanserlerinden oluşur ve iyi bir prognoza sahiptir. IntClust 3, çok az genomik değişikliğe sahiptir ve en yaygın IntClust alt gruplarından biridir. IntClust 7 ve 8, orta düzeyde genomik değişikliklere sahiptir. IntClust 6, orta prognozlu hem luminal A hem de luminal B kanserlerini kapsar ve yüksek düzeyde genomik instabilite ile karakterizedir(43).

IntClust 4, 5 ve 9 hem luminal hem de nonluminal tümörlerde olabilir. IntClust 3'e benzer şekilde IntClust 4, düşük seviyede genomik değişiklikler ve iyi prognoz gösteren yaygın bir IntClust alt tipidir. Esasen düz bir kopya numarası paternine sahiptir; bu nedenle "CNA'dan yoksun" alt tip olarak adlandırılır. Histolojik olarak, IntClust 4 tümörlerin çoğunda yoğun lenfositik infiltrasyon görülür(43).

IntClust 5, esas olarak luminal B ve HER2 pozitif alt tipler dâhil olmak üzere HER2 genininin yer aldığı 17q12 üzerinde yüksek düzeyde amplifikasyon hâkimdir. IntClust 9, intrinsik alt tiplerin bir karışımını içerir ve orta düzeyde bir prognoz gösterir(43).

IntClust 10, çoğunlukla yüksek genomik instabiliteye sahip BBMK'nin çoğunu içerir ve testere dişi paternli yüksek genomik değişiklikler gösterir. Bu kanserler, tanı konulduktan sonraki ilk 5 yıl içinde yüksek riskli bir grubu temsil etse de uzun vadede nispeten iyi sonuçlara sahiptir(43).

4. MEME KANSERİNDE EVRELEME

Tümör evrelemesinde, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından TNM sisteminin kullanılması 1959'da başladı. O günden bugüne AJCC Kanser Evreleme El Kitabının sonuncusu 2017 yılında olmak üzere sekiz baskısı yayınlandı. Burada birincil tümör (T), bölgesel lenf düğümlerinin durumu (N) ve uzak metastazların varlığı (M) için kategorilerin tanımları, teknoloji ve klinik kanıtlardaki güncellemeleri yansıtacak şekilde tanımlanmaktadır. Bu elli yıl boyunca, geçmişle bağlantıları korurken modern klinik yaklaşımları yansıtmak için her revizyondaki

TNM sistemindeki değişiklikler dikkatli bir şekilde yapılmaktadır. Mümkmn olduğunca, değişiklikler literatürdeki en yüksek düzeydeki kanıtlara dayandırılmaktadır.

Meme karsinomu için bu evreleme sistemi hem invaziv karsinom hem de mikroinvazyonlu veya mikro invazyonsuz duktal karsinoma in situ için geçerlidir. Tanının mikroskobik olarak doğrulanması zorunludur ve histolojik tipi ve karsinomun derecesi kaydedilmelidir. Tüm bölgeler için klinik evreleme, ameliyat veya neoadjuvan tedaviden önceki bilgiler kullanılarak belirlenir. Patolojik evreleme, ameliyat sırasında tanımlanan bilgileri içerir. Neoadjuvan sistemik tedaviyi takiben, tedavi sonrası patolojik evreleme de kaydedilir. Meme kanseri evrelemesinde önemli bir değişiklik, tümör (T), bölgesel lenf düğümleri (N) ve uzak metastaz (M) kategorileri anatomik bilgilerle birlikte evreleme için gerekli unsurlar olarak tümör derecesi, HER2, ER, PR ve genomik tetkiklerin eklenmesidir. Bir diğer önemli değişiklik, "in situ lobüler karsinom" veya "lobüler neoplazi" olarak adlandırılan iyi huylu antitenin bu evreleme sistemine dâhil edilmemesidir(51).

4.1.Primer tümör (T)

Primer tümörün T kategorisi, klinik veya patolojik kriterlere veya her ikisine göre değerlendirilse bile aynı kriterlerle tanımlanır. T kategorisi öncelikle kanserin invaziv bileşeninin boyutuna dayanmaktadır. Bir tümör odağının maksimum boyutu, hastalık hacminin bir tahmini olarak kullanılır. Bir tümör odağının en büyük bitişik boyutu kullanılır ve bitişik olmayan tümörün küçük satellit odakları boyuta eklenmez. İnvaziv tümör hücrelerindeki hücresel fibrozis reaksiyonu genellikle tedavi öncesi tümörün ölçümüne dahil edilir; bununla birlikte neoadjuvan tedaviyi takiben gözlemlenen yoğun fibrozis, genellikle patolojik ölçüme dahil edilmez çünkü boyutu, kalan tümör hacminin fazla tahmin edilmesine yol açabilir. Tablo-3'te TNM evrelemesinin T kategorisi özetlenmiştir(51).

Tablo 3. TNM evrelemesinde T kategorisi

T Kategorisi	T Kriteri
Tx	Primer tümör saptanamamaktadır.
T0	Primer tümöre dair bulgu yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Meme ucunun paget hastalığı, alttaki meme parankiminde invazif karsinom ve/veya in situ karsinom (DCIS) ile ilişkili DEĞİLDİR. Paget hastalığı ile ilişkili meme parankimindeki karsinomlar, parankimal hastalığın boyutu ve özelliklerine göre kategorize edilir, ancak Paget hastalığının varlığı hala belirtilmelidir.
T1	En büyük boyutu 20 mm ve altında olan tümör
T1mi	En büyük boyutu 1 mm ve altında olan tümör
T1a	En büyük boyutu 1 mm'den büyük; ancak 0,5 mm ve altında olan tümör (1 mm'den 1,9 mm'e kadar olan tüm ölçümler 2 mm'e yuvarlanır.)
T1b	En büyük boyutu 5 mm'den büyük; ancak 10 mm ve altında olan tümör
T1c	En büyük boyutu 10 mm'den büyük; ancak 20 mm ve altında olan tümör
T2	En büyük boyutu 20 mm'den büyük; ancak 50 mm ve altında olan tümör
T3	En büyük boyutu 50 mm'den büyük olan tümör
T4	Göğüs duvarına ve/veya cilde doğrudan uzanabilen her büyüklükte tümör (ülserasyon veya makroskopik nodüller); ancak tek başına dermisin invazyonu T4 olarak nitelendirilmez.
T4a	Göğüs duvarına uzanım; ancak göğüs duvarı yapılarının invazyonu olmadığında pektoralis kasına invazyon veya yapışma T4 olarak nitelendirilmez.
T4b	İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan deride ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satelit nodüller ve/veya ödem (portakal kabuğu görünümü dâhil)
T4c	Hem T4a hem de T4b mevcut
T4d	İnflamatuvar karsinom

Not: Lobüler karsinom in situ (LCIS) iyi huylu bir oluşumdur ve AJCC Cancer Staging Manual, 8. baskısında TNM evrelemesinden çıkarılmıştır.

4.2.Bölgesel lenf nodları (N)

Meme kanserinde bölgesel lenf nodu kategorisi klinik ve patolojik sınıflama olarak ikiye ayrılmaktadır. Tablo-4-5'te TNM evrelemesinin N kategorisi klinik ve patolojik sınıflama olarak özetlenmiştir(51).

Tablo 4. TNM evrelemesinde N kategorisinin klinik sınıflaması

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

Not: Sentinel nod biyopsisi ile saptanan metastaz '(sn)' ifadesi ile, kalın iğne biyopsi(FNA) ile saptanan metastaz '(f)' ifadesi ile N kategorisine eklenmelidir.

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

**cN1mi nadiren kullanılır, ancak büyük olasılıkla neoadjuvan tedavi ile tedavi edilen vakalarda sentinel nodu biyopsisinin tümör rezeksiyonundan önce yapıldığı durumlarda uygun olabilir.

Tablo 5. TNM evrelemesinde N kategorisinin patolojik sınıflaması

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

Not: Daha fazla lenf nodu rezeksiyonunun olmadığı durumlarda; sentinel nod biyopsisi ile saptanan metastaz '(sn)' ifadesi ile ,kalın iğne biyopsi ile saptanan metastaz '(f)' ifadesi ile N kategorisine eklenmelidir.

4.3.Uzak metastaz (M)

Tablo-6'da TNM evrelemesinin M kategorisi özetlenmiştir(51).

Tablo 6. TNM evrelemesinin M kategorisi

M Kategorisi	M Kriteri
M0	Uzak metastaza dair klinik veya radyografik kanıt yok.
cM0(i+)	Uzak metastaza ilişkin klinik veya radyografik kanıt yokluğunda metastaz semptom veya belirtileri olmayan bir hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan nodal dokularda mikroskopik olarak veya moleküler tekniklerle saptanan tümör hücrelerinin veya odaklarının varlığı
cM1	Klinik ve radyografik yöntemlerle tespit edilen uzak metastaz
pM1	Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış metastaz veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den büyük metastaz

4.4. Anatomik ve prognostik evre grupları

Üç tane evreleme tablosu vardır: Anatomik Evre Grubu tablosu, Klinik Prognostik Evre Grubu tablosu ve Patolojik Prognostik Evre Grubu tablosu. Anatomik Evre Grubu tablosu yalnızca tümör derecelendirme ve/veya HER2, ER ve PR için testlerin rutin olarak mevcut olmadığı dünya bölgelerinde kullanılmalıdır(51).

4.4.1. Anatomik evre grubu

Tablo-7’de anatomik evre grubu özetlenmiştir(51).

Tablo 7. Anatomik evre grubu

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Herhangi bir T	N3	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

Notlar:

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

4.4.2. Klinik prognostik evre grubu

Klinik Prognostik Evre, meme kanseri olan tüm hastalara uygulanır. Hastanın öyküsüne, fizik muayeneye, yapılan herhangi bir görüntülemeye ve ilgili biyopsilere dayalı olarak klinik olarak tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) bilgileri kullanılır.

Genomik profil bilgileri Klinik Prognostik Evreye dahil edilmemiştir. Klinik prognostik evrelemede N1mi kategorizasyonu, tüm lenf nodlarının değerlendirilmesini gerektirdiğinden ve bir FNA veya trucut biyopsisine dayalı olarak tanımlanamayacağından, N1mi yalnızca klinik evreleme primer kanserin rezeksiyonu yapılmadığında rezeke edilen bir lenf noduna dayandığında Klinik Prognostik Evreleme’de kullanılabilir.(örneğin; neoadjuvan kemoterapi veya endokrin tedavi almadan önce sentinel lenf nodu biyopsisinin yapıldığı durum gibi). Primer tümöre dair kanıtı olmayan (ör. T0 N1, vb.) yeya duktal karsinoma in situ (ör. Tis N1, vb.) bulunmayan lenf nodu tutulumu olan vakalar için derece, HER2, ER ve PR bilgileri için lenf nodundaki tümör kullanılmalıdır(51).

4.4.3. Patolojik prognostik evre grubu

Patolojik Prognostik Evre, ilk tedavi olarak ameliyatla tedavi edilen meme kanseri hastaları için geçerlidir. Klinik evreleme için kullanılan tüm bilgileri, ameliyatta bulguları ve cerrahi rezeksiyondan elde edilen patolojik bulguları içerir. Patolojik Prognostik Evre, cerrahi rezeksiyondan (neoadjuvan tedavi) önce sistemik veya radyasyon ile tedavi edilen hastalar için geçerli değildir. Patolojik prognostik evre grubunda primer tümöre dair kanıtı olmayan (ör. T0 N1, vb.) yeya duktal karsinoma in situ (ör. Tis N1, vb.) bulunmayan lenf nodu tutulumu olan vakalar için derece, HER2, ER ve PR bilgileri için lenf nodundaki tümör kullanılmalıdır(51).

Metastatik olmayan meme kanseri yaygın olarak iki kategoride değerlendirilir:

- 1.Erken evre: Evre I, IIA ve IIB’ nin T2N1M0 alt sınıfındaki hastaları içerir.
- 2.Lokal ileri evre: Evre IIB’ nin T3N0M0 alt sınıfını ve evre III hastaları içerir(52).

5. MEME KANSERİNDE TARAMA VE ERKEN TANI

Erken teşhis, meme kanserini önlemenin temel taşıdır. Meme kanseri primer tümör olarak veya metastazın erken bir aşamasında teşhis edilirse, meme tümörü ameliyatla çıkarılabilir ve uygun hastalarda adjuvan tedaviyle kür sağlanabilir(8).

Meme kanseri için tarama planı yaparken öncelikle meme kanseri için hangi faktörlerin ne derecede risk oluşturduğu bilinmelidir. Oluşturdukları risk seviyelerine göre tüm bu etkenler üç ana grupta toplanır (Tablo-8)(53).

Tablo 8. Meme kanseri için risk faktörleri

Çok yüksek risk	Yüksek/artmış risk	Ortalama/düşük risk
BRCA 1/ 2 mutasyonu	İleri yaş	Erken menarş
LCIS ^a	Diğer memede meme kanseri ^e	Geç menapoz
Multifokal ADH ^b /ALH ^c	Yakın akrabada meme kanseri ^f	HRT ^g
İyonize radyasyon ^d	Yoğun meme dokusu	Geç doğum yapma ^h
	Tek odakta ADH/ALH	Nulliparite
		Emzirmeme
		Alkol
		Obezite
		Sedanter yaşam
		Şiddetli epitelyal hiperplazi
		Papillom

^aLobüler karsinoma in situ, ^bAtipik duktal hiperplazi, ^cAtipik lobüler hiperplazi, ^dGöğüs boşluğuna yönelik, ^eİnvaziv kanser veya duktal karsinoma in situ, ^fHereditör meme kanseri özellikleri taşıyan 1. dereceden aile ferdinin olması riski bir üst seviyeye çıkarır. ^gHormon replasman tedavisi, ^h35 yaş sonrası

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olması ve ölüm oranının giderek artması nedeniyle taramaların yapılması hastalığın erken evrede yakalanmasını sağlayarak ölüm oranlarını azaltmıştır. Kendi kendine meme muayenesi (KKMM), mamografi (MMG), ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), genetik testler taramada kullanılan yöntemlerdir(2). Ülkemizde kadınlarda meme kanseri tarama programı kapsamında; ayda bir kendi kendine meme muayenesi yapması için danışmanlığın verilmesi, yılda bir klinik meme muayenesi, 40-69 yaş arası kadınlara 2 yılda bir mamografi çekimi yapılmaktadır(54).

Kendi kendine meme muayenesi bir tarama yöntemi olarak yeterli değildir, ancak kanserin erken aşamada tespit edilmesine yardımcı olan önemli bir unsurdur. Genellikle kullanışlı olan ve herhangi bir teknik eğitim gerektirmeyen, ev ortamında gerçekleştirilebilen ucuz bir yöntemdir. KKMM, kadının meme yapısını öğrenmesini sağlayarak daha sonra memedeki tipik olmayan lezyonları tespit etmesine yardımcı olur. 20 yaşın üzerindeki her kadın tercihen menstrüasyonun sona ermesinden sonraki ilk gün olmak üzere ayda bir KKMM yapmalıdır. Menopoza giren kadınlar ise ayda bir, tercihen her ay aynı gün memelerini muayene etmelidir(2).

Mamografi, memenin yüksek çözünürlüklü görüntülerini elde etmek için düşük enerjili X-ışınlarını kullanan etkili bir tarama yöntemidir. Tüm test süreci sadece 20 dakika sürer ve herhangi bir kontrast madde gerektirmez(8). 40 yaş ve üstü kadınlarda mamografi taraması, erken evre kanser teşhislerinde büyük bir artışa, geç evre kanser teşhislerinde bir azalmaya ve meme kanserinden ölüm oranında azalmaya yol açmıştır. Vaka kontrol çalışmaları, randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar da mamografi taramalarına ikincil olarak meme kanseri

ölümlerinde bir düşüş olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, mamografi taramalarına bağlı olarak meme kanserinden ölüm oranlarında % 15-40 oranlarında azalma olduğunu göstermiştir(55). Bu sonuçlar, mamografi tarama programlarının önemini göstermektedir(8).

Ultrasonografi, özellikle meme dokusunun dansitesinin yüksek olduğu genç kadınlarda, tek başına mamografiden daha fazla kanseri tespit edebilir. Ancak ultrasonografi, meme kanserini taramak için tek başına kullanılmamalıdır. Mamografi bulguları kesin olmayan kadınlarda, meme biyopsilerine rehberlik etmek ve solid bir kitleyi solid olmayan kitleden ayırt etmek için kullanılabilir. Ek görüntülemeye ihtiyaç duyan ve MRG'yi tolere edemeyen yüksek riskli kadınlarda da kullanılabilir(55).

Manyetik rezonans görüntüleme, meme kanseri için kullanılan bir başka tarama aracıdır. Özellikle invaziv duktal karsinomu tespit etmede yüksek riskli kadınlarda mamografiden daha hassastır. Mamografi ile karşılaştırıldığında, MRG meme dansitesinden etkilenmez ve okkült meme kanserinde primeri, aksiller lenf nodu metastazını, neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidü tümörü veya diğer küçük tümörleri tespit etmede avantajları vardır(55). MRG, USG'ye benzer şekilde noninvaziv ve güvenlidir. Malign lezyonların tespitini artırarak mamografiyi daha çok tamamlayıcı niteliktedir. Bununla birlikte, MRG, intravenöz kontrast ajan kullanılarak yapıldığından MMG'ye kıyasla daha invaziv bir incelemedir. MRG'nin duyarlılığı %88.1'dir. Avantajı, diğer yöntemler kullanılarak tanımlanamayan yumuşak dokuların inanılmaz derecede hassas görüntülenmesidir. Genç kadınlar arasında gen mutasyonunun (BRCA1, BRCA2) varlığı, MRG yoluyla tanı koymanın bir endikasyonudur(8). MRG hala pahalı bir inceleme olması ve her tıp merkezinde bulunmaması nedeniyle mamografi sonuçları normal olduğunda yüksek riskli gruplarda faydalı bir seçim olabilir(8,55).

Ailesel (herediter) meme kanseri riski taşıyan bireylerde genetik mutasyonların varlığının taranması önerilmektedir. BRCA1/2 mutasyon analizi için endikasyon oluşturan durumlar aşağıda belirtilmiştir(13):

- 1) Bir kansere yatkınlık geninde bilinen bir patojenik/muhtemelen patojenik varyanta sahip akrabası olan kişiler
- 2) Aşağıdaki kriterleri karşılayan, önceki sınırlı testlerde (örn., tek gen ve/veya delesyon duplikasyon analizi) sonucu negatif olan ancak çoklu gen testlerini yaptırmakla ilgilenen kişiler
- 3) Bireyin meme kanseri öyküsü

- a) Aşağıdakilerden en az birinin görüldüğü meme kanseri:
- 45 yaş ve altında teşhis konması veya
 - 46–50 yaşlarında aşağıdakilerle teşhis edilmesi:
 - ♦ Bilinmeyen veya sınırlı aile geçmişi veya
 - ♦ Herhangi bir yaşta teşhis edilen ikinci bir meme kanseri veya
 - ♦ Herhangi bir yaşta meme, over, pankreas veya prostat kanseri tanısı olan birden fazla yakın akraba
 - 60 yaş ve altında tanı alan triple negatif meme kanseri
 - Herhangi bir yaşta aşağıdakilerle teşhis edilmesi
 - ♦ Aşkenazi Yahudi soyları; veya
 - ♦ 50 yaş ve altı meme kanseri tanılı birden fazla yakın kan akrabası olanlar
 - ♦ Hasta ve/veya yakın akrabalarında toplam 3 veya daha fazla meme kanseri teşhisi
 - Herhangi bir yaşta erkekte meme kanseri
- b) Germ hattında da tanımlanmışsa klinik sonuçları olan, tümör genomik testinde tanımlanan bir mutasyon
- c) HER2 negatif metastatik meme kanseri gibi sistemik tedaviye karar vermeye yardımcı olmak için
- 4) Ailede kanser öyküsü
- a) Yukarıda listelenen kriterlerden herhangi birini karşılayan birinci veya ikinci derece kan akrabası olan etkilenmiş veya etkilenmemiş bir birey (yalnızca sistemik tedavi karar verme kriterlerini karşılayan kişiler hariç)
- b) Yukarıdaki kriterleri karşılamayan ancak önceki olasılık modellerine göre BRCA1/2 patojenik varyantının olasılığı $> \% 5$ olan etkilenmiş veya etkilenmemiş bir birey.

Non-herediter meme kanseri riskinin yüksek olduğu düşünülen kişilerde risk hesaplamasında günümüzde belli başlı iki model kullanılmaktadır: Gail ve Claus modelleri. Bu modeller herediter meme kanseri riskini işaret eden etkenleri (ailede kuvvetli kanser öyküsü) olmayan kişilerde kullanılan testlerdir. Gail modelinde ırk, meme kanseri öyküsü olan birinci derecede akraba sayısı, ilk adet görme yaşı, ilk doğumun yapıldığı yaş, geçirilmiş meme biyopsisi sayısı, atipik hiperplazi varlığı sorgulanarak kişilerin ayrı ayrı olarak ilk 5 yıldaki ve 90 yaşına kadar kümülatif invaziv meme kanseri riskini hesaplanmaktadır. Claus modelinin kuvvetli aile öyküsü olup genetik mutasyon olasılığının saptanmasını istemeyen ya da genetik testler

sonucunda BRCA 1/2 genlerinde mutasyon saptanmayan kişilerde meme kanseri gelişme riskini hesaplamak için kullanılması söz konusu olabilmektedir. Gail modeline göre aile öyküsü daha ayrıntılı ele alınır. Bu model yardımı ile birinci ve ikinci derece akrabalarda meme kanseri olgu sayısı ile bu akrabalarda kanserin görülme yaşları kullanılarak hedef kişinin 29-79 yaş arası bireysel meme kanserine yakalanma riski kümülatif olarak hesaplanır(53).

6.MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Metastatik olmayan meme kanseri için, tedavinin ana hedefleri, tümörü meme ve bölgesel lenf düğümlerinden tamamen eradike etmek ve metastatik nüksü önlemektir. Metastatik olmayan meme kanserinde lokal tedavi, postoperatif radyoterapi de göz önünde bulundurularak cerrahi rezeksiyon ve aksiller lenf nodlarının örneklenmesi veya çıkarılmasını içerir. Sistemik tedavi preoperatif (neoadjuvan), postoperatif (adjuvan) veya her ikisi olabilir. Meme kanseri alt tipi uygulanan standart sistemik tedaviye rehberlik eder. Tüm HR pozitif tümörler için endokrin tedaviden oluşan(bazı hastalarda kemoterapi de gerekir) tedavi; tüm HER2 pozitif tümörler için kemoterapi (eşzamanlı HR pozitifliği varsa ek olarak endokrin tedavisi verilir) ve HER2'ye yönelik monoklonal antikör tedavisi; üçlü negatif meme kanseri için tek başına kemoterapi metastatik olmayan meme kanserinde tedavinin ana hatlarını oluşturur(56).

Metastatik meme kanseri için terapötik hedefler yaşamı uzatmak ve semptomların palyasyonudur. Halen, metastatik meme kanseri olan neredeyse tüm hastalar kütatif olarak tedavi edilememektedir. Metastatik meme kanserinde, yukarıda ana hatları verilen neoadjuvan/adjuvan yaklaşımlarda olduğu gibi, aynı temel sistemik tedavi kategorileri kullanılır. Lokal tedavi modaliteleri (cerrahi ve radyasyon) metastatik hastalıkta sadece palyasyon amaçlı kullanılır(56).

6.1. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi

6.1.1. Lokal tedaviler

Modifiye radikal mastektomi(MRM), geleneksel olarak erken evre invaziv meme kanserleri için standart cerrahi tedavidir. Bununla birlikte, meme koruyucu cerrahi(MKC) son zamanlarda daha çok tercih edilmektedir. Bu tedavi, fazla sağlıklı meme dokusunu çıkarmadan tümörün çıkarılmasını ve hasta için estetik olarak daha kabul edilebilir bir meme görüntüsünün elde edilmesini içerir. Meme koruyucu cerrahiye takiben radyoterapi, lokal rekürrensi azaltır ve kansere özgü sağkalım oranlarını MRM'ye eşdeğer oranlara yükseltir. MKC, erken evre meme kanseri olan

kadınlarda en yüksek başarı oranına sahiptir, ancak lokal nüks riski yüksek olan kadınlar için önerilmez. Erken evre meme kanseri olan kadınlar, radyoterapinin kontrendikasyonları veya kişisel tercihleri nedeniyle mastektomiye tercih edebilir(57).

Aksiller lenf nodlarının(ALN) durumu, radyoterapi ve adjuvan sistemik tedavi ihtiyacını belirler. Ameliyat sırasında ALN diseksiyonu 1990'lara kadar standart tedaviydi, ancak sıklıkla etkilenen kolda ağrı, uyuşma, ödem ve hareketliliğin azalmasına neden oldu. Klinik olarak lenf nodu negatif olan hastalarda, negatif intraoperatif sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi ALN diseksiyonu ihtiyacını ortadan kaldırır(57).

6.1.2. Adjuvan kemoterapi

Aksiller lenf nodu metastazı olan veya rekürrens riski yüksek olan meme kanserli hastalarda sistemik adjuvan kemoterapi verilmesi gerekir(58). Tipik olarak hem bir antrasiklin hem de bir taksan içeren birkaç standart kemoterapi seçeneği vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 4 siklus doksorubisin ve siklofosfamid, ardından 4 siklus paklitaksel (AC-T) yaygın kullanılan bir kemoterapi rejimidir. Her kemoterapi siklusundan sonra büyüme faktörü desteği ile her 2 haftada bir verilen doz yoğun AC-T, her 3 haftada bir verilen eski programdan daha üstündür. Bir taksan ile devam eden diğer optimal AC programları arasında 12 hafta süreyle haftalık paklitaksel veya her 3 haftada bir verilen 4 siklus dosetaksel bulunur. Diğer bir standart seçenek, AC ile dosetaksel(DAC); ancak bu, yukarıda bahsedilen rejimlerden daha üstün değildir. Dosetaksel, paklitakselden daha fazla toksisite ve özellikle daha yüksek febril nötropeni oranları ile ilişkilidir(59).

NCCN tarafından güncellenen kılavuzda HER2 negatif hastalarda öncelikle 2 haftada bir veya haftalık paklitakselin takip ettiği doz yoğun AC rejimi, dosetaksel ve siklofosfamid; üçlü negatif meme kanserinde taksan, alkilleyici ve antrasiklin bazlı kemoterapi ile preoperatif tedaviden sonra rezidüel hastalık varsa kapesitabin önerilmektedir(60).

Metaanalizler, adjuvan kemoterapinin rekürrensi ve meme kanseri mortalitesini azaltmada faydasını, HR negatif hastalığı olanlarda daha büyük ölçüde fayda sağladığını göstermiştir. HR pozitif, nod negatif meme kanseri olan hastalar için Oncotype DX genomik testi, kemoterapi yararının bir tahminini sağlar; Onkotip rekürrens skorları yüksek olan hastalarda (≥ 31) kemoterapi ile rekürrens riskinde büyük bir azalma bulunurken, düşük skorlara sahip olanlar kemoterapiden çok az fayda sağlar. Onkotip rekürrens skorları düşük, özellikle 11'den düşük skorlu

hastalarda endokrin tedavisi tek başına yeterlidir. Bu hastalar, tek başına endokrin tedavisi ile 5 yıllık% 98 genel sağkalım ile mükemmel bir sonuca sahiptir. Orta riskli Onkotip rekürrens skorlarına(11 ila 25) sahip hastaların adjuvan tedavi verilmesi hakkında bir öneri için yeterli kanıt yoktur(59).

6.1.3. HER2 için hedefe yönelik tedavi

HER2 hedefli ajanların mevcudiyeti, HER2 pozitif meme kanserli hastaların prognozunu önemli ölçüde değiştirmiştir. Hastaları tek başına kemoterapiye karşı kemoterapi ile beraber HER2 reseptörüne yönelik bir monoklonal antikor olan trastuzumab'a randomize eden ilk çalışmalar, nüks oranında yaklaşık% 50'lik bir azalma gösterdi(59). Bir anti-HER2 moleküler hedef tedavisi olan trastuzumab, adjuvan kemoterapi ile kombinasyon halinde, HER2 pozitif kanserli ve 1 cm'den büyük meme tümörlü hastalara önerilmektedir(58).

NCCN tarafından güncellenen kılavuzda HER2 pozitif hastalarda öncelikle AC rejimini takiben paklitaksel ile birlikte trastuzumab tedavisi, AC rejimini takiben paklitaksel ile birlikte trastuzumab ve pertuzumab tedavisi, dosetaksel-karboplatin-trastuzumab rejimi, dosetaksel-karboplatin-trastuzumab-pertuzumab rejimi, düşük riskli hastalarda paklitaksel-trastuzumab rejimi önerilmektedir(60).

Küçük tümörleri olan, yani en büyük çapı 0,5 ila 1 cm olan hastalar için, trastuzumab uygulama kararı hem riskler hem de faydalar göz önünde bulundurularak verilir. Düşük riskli HER2-pozitif meme kanseri için trastuzumab ile birlikte haftalık adjuvan paklitakselin etkinliğini gösteren veriler mevcuttur. Lenf nodu pozitif meme kanserli yüksek riskli hastalarda trastuzumaba başka bir anti-HER2 moleküler hedef tedavisi olan pertuzumab eklenir. Pertuzumab'ın invaziv hastalığı olan hastalarda yan etki insidansını artırmadan hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği bulunmuştur. Anti-HER2 ilaç uygulamasının optimal süresi bir yıldır. Trastuzumab emtansin, neoadjuvan sistemik tedaviden sonra rezidüel hastalığı olan HER2 pozitif meme kanserli hastalarda kullanılması önerilmektedir(58).

6.1.4. Endokrin tedavi

HR pozitif hastalığı olan çoğu hasta için endokrin tedavisi önerilmektedir. Hastalar endokrin tedavi ile 5-10 yıl ve muhtemelen daha uzun süre tedavi edilebilirler(59). Selektif östrojen reseptör modülatörleri(SERM), aromataz inhibitörleri(AI) ve gonadotropin salgılayan hormon(GnRH) agonistleri gibi endokrin tedaviler, östrojen üretimini engeller veya östrojeni bloke ederek östrojene duyarlı bir tümörün stimülasyonunu önler. Premenopozal kadınlarda over ablasyonu veya

ooferektomi bir seçenek olarak düşünülebilir(57). Tamoksifen menopoz öncesi ve menopoz sonrası kadınlarda kullanılabilirken; AI'lar (anastrozol, letrozol ve eksemestan) sadece menopoz sonrası kadınlarda kullanılır ve genellikle adjuvan tedavi olarak tamoksifenin yerine tercih edilir(59). Tamoksifen yaş, menopoz durumu, lenf nodu metastazı ve kemoterapi kullanımından bağımsız olarak nüks ve ölüm riskini azaltır(58). Hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan tüm postmenopozal kadınlarda AI düşünülmelidir. Aromataz inhibitörleri, postmenopozal kadınlarda androjenlerin östrojene dönüşümünü engellerler. Çalışmalar aromataz inhibitörlerinin erken evre meme kanserinin nüks riskini hem doğrudan tamoksifen ile hem de tamamlandıktan sonra karşılaştırıldığında azalttığını göstermektedir. Birçok kadın aromataz inhibitörlerini tamoksifenden daha iyi tolere eder(57). Bu ilaçların yaygın yan etkileri arasında sıcak basmaları, vajinal kuruluk, artralji ve miyalji bulunur. Tamoksifen, venöz tromboembolik olaylar ve endometrium kanseri riskini artırır. AI'lar osteopeni ve osteoporozu hızlandırabilir ve daha fazla kas-iskelet sistemi semptomları ile ilişkilidir(59). Tamoksifen veya eksemestana amenoreye neden olan luteinizan hormon salgılayan hormon (LHRH) agonistinin eklenmesi, genç hastalar ve adjuvan kemoterapi alan nüks riski yüksek olan hastalarlar için adjuvan tedavi olarak önerilir. Hormon direncini yenebilen siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörlerinin etkinliğini doğrulamak için prospektif randomize çalışmalar şu anda devam etmektedir. Adjuvan hormon tedavisi sadece hastalıksız sağkalımı iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda ipsilateral meme tümörünün oluşumunu da önler. Endokrin tedavi rejimlerini belirlerken tedavilerle ilgili yan etkiler de dikkate alınması gereken faktörlerdir(58).

6.2. Lokal İleri Meme Kanseri Tedavi

Lokal ileri meme kanseri tedavisinde indüksiyon kemoterapisi ve ardından lokal tedavi (cerrahi, radyasyon tedavisi veya her ikisi) standart şekilde uygulanmaktadır. Lokal ileri meme kanserinde en önemli prognostik faktörler, indüksiyon kemoterapisine yanıt ve lenf nodu durumudur(57).

6.2.1. Neoadjuvan tedavi

Neoadjuvan kemoterapi(NAK) başlangıçta lokal olarak ilerlemiş, ameliyat edilemeyen meme kanserini rezeke edilebilir hale getirmenin bir yolu olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda, NAK, memenin korunmasını kolaylaştırmak ve bazı durumlarda ALN diseksiyonundan kaçınmak amacıyla, meme ve aksilladaki hastalığının evresini düşürmek için operabl tümörlerde de kullanılmaktadır. NAK ile

tedavi edilen hastalarla cerrahi ve ardından adjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastaların karşılaştırıldığı bir meta-analizde, NAK ile sağkalım veya lokorejyonel rekürrenste farklılık gösterilmemiştir. Ancak NAK alan hastalarda mastektomi oranında %17'lik bir düşüş olduğu gösterilmiştir. NAK; meme büyüklüğüne göre büyük olan, tek odakta bulunan kitlesi olan ve HER2 pozitif veya üçlü negatif meme kanserli kadınlarda MKC'ye büyük olasılıkla olanak sağlar(59). Bu tür bir tedavi hastalığın tedaviye yanıtı hakkında bilgi verebilir(61). Rejim seçimi, kanser biyolojisine göre maksimum anti-kanser etkisinin elde edilmesini amaçlamaktadır. Standart NAK rejimi AC ve ardından bir taksandır. Anti HER2 ilaçlar HER2 pozitif hastalarda tam yanıt oranını artırır. Özellikle, pertuzumab ve trastuzumab kombinasyonu, ciddi yan etkiler olmaksızın daha büyük etkinlik gösterir. Standart rejime eklenen karboplatin, özellikle BRCA1/2 mutasyonu olan üçlü negatif meme kanserli hastalarda etkili olabilir. ER pozitif postmenopozal meme kanserli hastalar neoadjuvan hormon tedavisi için adaydırlar(58).

6.2.2. Lokal Tedaviler

İndüksiyon kemoterapisine tümörün yanıtı, cerrahi (mastektomi veya MKC), radyasyon tedavisi veya her ikisi gibi lokal tedaviyi belirler. Kanseri indüksiyon kemoterapisine cevap vermeyen hastalarda, cerrahi ancak tam bir rezeksiyon elde edilebiliyorsa uygundur. Yaygın lenf nodu tutulumu (yani üçten fazla aksiller, internal mammarial veya klaviküler lenf nodları), 2 cm'den büyük rezidüel tümörler, multifokal rezidüel hastalık ve lenfovasküler invazyon olması durumunda indüksiyon kemoterapisinden sonra uygulanan meme koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks oranı artar ve bu nedenle mastektomi yapılması gerekir. Lokal ileri hastalığı olan çoğu hastanın klinik olarak pozitif lenf düğümleri vardır ve ALN diseksiyonu yapılması gerekir. İndüksiyon kemoterapisi ile klinik olarak tam remisyona sahip hastalarda bile, cerrahi sonrası radyasyon tedavisi lokal nüks oranını azaltır(57).

6.2.3 Adjuvan Tedavi

Neoadjuvan sistemik tedavi almayan hastalar cerrahi sonrası adjuvan tedavi almalıdırlar. Adjuvan tedavi prensipleri erken evre meme kanseri ile benzerdir.

6.3. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi

Metastatik meme kanseri için terapötik hedefler yaşamı uzatmak ve semptomların hafifletilmesidir. Metastatik meme kanseri olan hastaların neredeyse tamamında kür sağlanamaz. Metastatik meme kanserinde, burada anlatılan neoadjuvan/adjuvan yaklaşımlarda olduğu gibi aynı temel sistemik tedavi prensipleri

kullanılır. Lokal tedavi modaliteleri (cerrahi ve radyasyon) metastatik hastalıkta sadece palyasyon için kullanılır(56).

Tedavide birkaç genel ilke çok önemlidir. Metastatik HR pozitif/HER2 negatif meme kanserinde erken tedavi, birinci veya ikinci sırada abemaciclib, palbociclib veya ribociclib gibi bir CDK 4/6 inhibitörünün kombine edildiği endokrin tedavisine dayalı olmalıdır. Mevcut hormonal tedavi seçeneklerine direnç geliştikten sonra hastalarda kemoterapi ile tedaviye geçilmelidir. Çok sayıda prospektif randomize çalışma, metastatik meme kanserinde sıralı tek ajan ile kombinasyon kemoterapisi için eşdeğer genel sağkalımı, tek ajanlarda daha az toksisite ve iyileştirilmiş hasta yaşam kalitesi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, tedavi standardı tek ajanlı ardışık kemoterapidir. Aynısı, sitotoksik kemoterapinin, germline BRCA1/2 mutasyonları olmayan hastalarda mevcut tek terapötik seçenek olduğu metastatik üçlü negatif meme kanseri için de geçerlidir. Germline BRCA1/2 mutasyonları olan metastatik üçlü negatif meme kanserinde poliadenosin difosfat-riboz polimeraz (PARP) enzim inhibitörleri(olaparib ve talazoparib) onaylanmıştır. HER2 pozitif metastatik meme kanserinde, standart birinci basamak tedavi bir taksan artı trastuzumab ve pertuzumabdan oluşur. Antikor-ilaç konjugatı olan trastuzumab emtansin sıklıkla ikinci basamak tedavi olarak kullanılır. Sonraki tedavi genellikle yeni bir kemoterapi ajanını (veya HR pozitif ise endokrin tedavisini) HER2 hedefli bir ajanla kombine etmektir, çünkü önceki HER2'ye yönelik tedavinin bile progresyondan sonra devam edilmesinin sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir(56). Lapatinib önceden tedavi almış ileri evre HER2 pozitif meme kanserinin tedavisi için kapesitabin ile kombinasyon halinde ve ileri evre HER2 pozitif /HR pozitif meme kanserinde birinci basamak tedavisi için letrozol ile kombinasyon halinde klinik olarak onaylanmıştır. HER2'yi hedef alan margetuximab, tucatinib, pyrotinib, trastuzumab deruxtecan için çalışmalar devam etmektedir(62). Beyin metastazları, metastatik meme kanseri olan hastaların yaklaşık %10 ila %20'sinde teşhis edilir ve bunların tedavisi, terapötik bir zorluk olarak kalır. HER2 pozitif ve üçlü negatif hastalığı olan kadınlar, beyin metastazı geliştirme açısından en yüksek risk altındadır. Kan-beyin bariyeri nedeniyle birçok sistemik tedavinin zayıf geçirgenliği, beyin mikroçevresinin farklı özellikleri nedeniyle beyin metastazlarında tedavideki ilerlemeler sınırlıdır(56).

Son çalışmalarda metastatik meme kanseri için, antikor-ilaç konjugatları, kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonu progresyonsuz sağkalımda iyileşme gösterse de daha etkili tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 07/01/2020 tarih ve 01 sayılı onay kararı alınmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran meme kanseri tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya adjuvan tedavi verilen erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastalar dâhil edilmiştir. Çalışmaya tanı anında metastatik hastalığı olan hastalar dâhil edilmemiştir.

Çalışmada kullanılan hasta materyalleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndaki hasta kayıtlarından sağlanmıştır. Hasta dosyalarından hastaların protokol ve dosya numaraları, tanı tarihi, tanı anındaki yaşları, operasyon türü, tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, tümörün boyutu, çıkarılan ve tutulan lenf nodu sayısı, ER/PR durumu, Ki67 yüzdesi, HER2 durumu, histolojik derecesi, nükleer derecesi, lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, aldığı kemoterapi rejimi, kemoterapi başlangıç ve bitiş tarihi, radyoterapi alıp almadığı, hormonal tedavi alıyorsa başlangıç ve bitiş tarihi, trastuzumab alıyorsa başlangıç ve bitiş tarihi, hastanın başvuru anındaki hemogram incelemesi(beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı, hemoglobin düzeyi, RDW, trombosit sayısı), alkalin fosfataz düzeyi, laktat dehidrogenaz düzeyi, CA15-3 düzeyi, progrese olduysa progresyon tarihi, öldüyse ölüm tarihi, progresyonsuz ve genel sağkalım bilgileri incelenmiştir.

Olgular tanı anındaki yaşına göre 40 yaş ve altı ile 40 yaş üstü olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Operasyon türü modifiye radikal mastektomi ve diğer olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Tümörün lokalizasyonu opere edilen memeye göre sağ ve sol olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Tümörün histolojik tipi invaziv duktal karsinom ve diğer olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Tümör boyutu en büyük boyutu 2 cm ve altında ile 2 cm'nin üzeri şeklinde iki grupta sınıflandırılmıştır. Tutulan lenf nodu sayısı 0,1-3 ve 3'ten fazla şeklinde üç grupta sınıflandırılmıştır. Çalışmada HER2 pozitif hastalar incelendiği için alınan tüm hastalarda ER ve PR negatif, HER2 skoru 3 veya skoru 2 olup FISH/SISH pozitif idi. Ki67 yüzdesi yüzde 20 ve altı ile yüzde 20'nin üstü olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Histolojik ve nükleer grade; grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak üç grupta sınıflandırılmıştır. Lenfovasküler invazyon durumu var ve yok şeklinde iki grupta sınıflandırılmıştır.

Perinöral invazyon durumu var ve yok şeklinde iki grupta sınıflandırılmıştır. Aldığı kemoterapi rejimi 'antrasiklin', 'antrasiklin-taksan', 'antrasiklinsiz rejim' ve 'kemoterapi almadı' şeklinde dört grupta incelenmiştir. Olgular radyoterapi alma durumuna göre 'radyoterapi var' ve 'radyoterapi yok' olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Nötrofil/Lenfosit oranı için kesme noktası 1.830 olarak alınmıştır. Laktat dehidrogenaz düzeyi için kesme noktası laboratuvarımızın normal için üst sınır değeri olan 214 U/L alınmıştır. Alkalen fosfataz düzeyi için kesme noktası laboratuvarımızın normal için üst sınır değeri olan 104 IU/L alınmıştır. CA-15-3 düzeyi için kesme noktası laboratuvarımızın normal için üst sınır değeri olan 25 U/mL alınmıştır.

Araştırmada kullanılan verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 17.0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca, en küçük - en büyük değerler; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Genel sağkalım süresi ile sağkalım durumu arasında ve progresyonsuz geçen süre ile progrese olma durumu arasında riskleri incelemek için Kaplan Meier Sağkalım analizi yapılmıştır. Genel sağkalıma ve progrese olma durumuna etki eden faktörleri incelemek için Cox regresyon analizi yapılmıştır. Regresyon analizinde tek değişkenli incelemenin yanında Backward eliminasyon yöntemi ile çok değişkenli analizler de yapılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran meme kanserli hastalardan 124 kadın hasta çalışmamıza alındı.

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların ortalama takip süresinin $63,99 \pm 36,3$ ay olup; en kısa takip süresinin 2,67 ay, en uzun takip süresinin 188,73 ay olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza alınan hastaların ortalama genel sağkalım süresinin $65,16 \pm 35,79$ ay olup; en kısa genel sağkalım süresinin 2 ay, en uzun genel sağkalım süresinin 186 ay olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresinin $58,86 \pm 37,80$ ay olup; en kısa progresyonsuz sağkalım süresinin 2 ay, en uzun progresyonsuz sağkalım süresinin 186 ay olduğu saptanmıştır.

Çalışmamıza alınan hastaların tanı anındaki ortalama yaşının $51,96 \pm 11,91$ olduğu; çalışmaya alınan en küçük hastanın yaşının 26, en büyük hastanın yaşının 85 olduğu görülmüştür. Olgular yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 40 yaş ve altı hasta sayısının 27 (%21,8), 40 yaş üstü hasta sayısının 97 (%78,2) olduğu görülmüştür. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo 9. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

	n	%
Tanı anındaki yaşı		
40 yaş ve altı	27	21,8
40 yaş üstü	97	78,2
Toplam	124	100,0

Çalışmamıza alınan hastalar histolojik tip yönünden incelendiğinde 101 (%81,5) olgunun histolojik tipinin invaziv duktal karsinom olduğu görülmüştür. İnvaziv lobüler karsinom(n:3), apokrin karsinom(n:10), medüller karsinom(n:3), invaziv mikrapapiller karsinom(n:1), komedoduktal karsinom(n:2), koryokarsinomatöz meme karsinomu(n:1), mikst karsinom(n:3) olan olgular 'diğer' olarak kategorize edilmiştir (Tablo-10).

Tablo 10. Olguların histolojik tipe göre dağılımı

	n	%
Histolojik tip		
İnvaziv duktal karsinom	101	81,5
Diğer*	23	18,5
Toplam	124	100,0

*invaziv lobüler karsinom(n:3), apokrin karsinom(n:10), medüller karsinom(n:3), invaziv mikrapapiller karsinom(n:1), komedoduktal karsinom(n:2), koryokarsinomatöz meme karsinom(n:1), mikst karsinom(n:3)

Çalışmamıza alınan hastalar operasyon tipi yönünden incelendiğinde 89 (%71,8) olgunun operasyon tipinin modifiye radikal mastektomi olduğu görülmüştür. Basit mastektomi(n:13), meme koruyucu cerrahi(n:12), segmental mastektomi(n:4), parsiyel mastektomi(n:3), eksizyonel biyopsi(n:2), trucut biyopsi(n:1) yapılan hastalar 'diğer' olarak kategorize edilmiştir (Tablo-11).

Tablo 11. Olguların operasyon tipine göre dağılımı

	n	%
Operasyon tipi		
Modifiye radikal mastektomi	89	71,8
Diğer*	35	28,2
Toplam	124	100,0

*basit mastektomi(n:13), meme koruyucu cerrahi(n:12), segmental mastektomi(n:4), parsiyel mastektomi(n:3), eksizyonel biyopsi(n:2), trucut biyopsi(n:1)

Çalışmamızdaki hastalar operasyon yönüne göre incelendiğinde 61 (%49,2) olgunun sağ memeden 63 (%50,8) olgunun sol memeden opere olduğu görülmüştür. Olgular operasyon yönü ile genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-12).

Tablo 12. Olguların operasyon yönüne göre dağılımı

	Yaşayan		Ölen		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Operasyon yönü							0,537
Sağ	52	47,7	9	60	61	49,2	
Sol	57	52,3	6	40	63	50,8	
Toplam	109	100,0	15	100,0	124	100,0	

Çalışmamıza alınan hastalar tümör boyutu yönünden incelendiğinde ortalama tümör boyutu $3,28 \pm 2,36$ cm olup; en küçük tümör boyutunun 0,3 cm, en büyük tümör boyutunun 17 cm olduğu görülmüştür. Tümör boyutu gruplara göre değerlendirildiğinde 2 cm ve altında tümör boyutuna sahip hasta sayısının 42

(%33,9), 2 cm'nin üzerinde tümör boyutuna sahip hasta sayısının 82 (%66,1) olduğu tespit edilmiştir. Olgular tümör boyutu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-13).

Tablo 13. Olguların tümör boyutuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,546</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,074</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tümör boyutu										
2 cm ve altı	38	34,9	4	26,7	37	38,5	5	17,8	42	33,9
2 cm'nin üzeri	71	65,1	11	73,3	59	61,5	23	82,2	82	66,1
Toplam	109	100,0	15	100,0	96	100,0	28	100,0	124	100,0

Çalışmamıza alınan hastalar tutulan lenf nodu(LN) sayısı yönünden incelendiğinde ortalama tutulan LN sayısının $3,52 \pm 5,32$ olup, en az tutulan LN sayısının 0, en fazla tutulan LN sayısının 25 olduğu görülmüştür. Tutulan LN sayısı gruplara göre değerlendirildiğinde hiç lenf nodu tutulmayan (0 LN) hasta sayısının 52 (%41,9), 1-3 LN tutulan hasta sayısı 30 (%24,9), 3'ten fazla LN tutulan hasta sayısı 42 (%33,9) olarak tespit edilmiştir. Olgular tutulan LN sayısı ile progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$). Olgular tutulan LN sayısı ile genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-14).

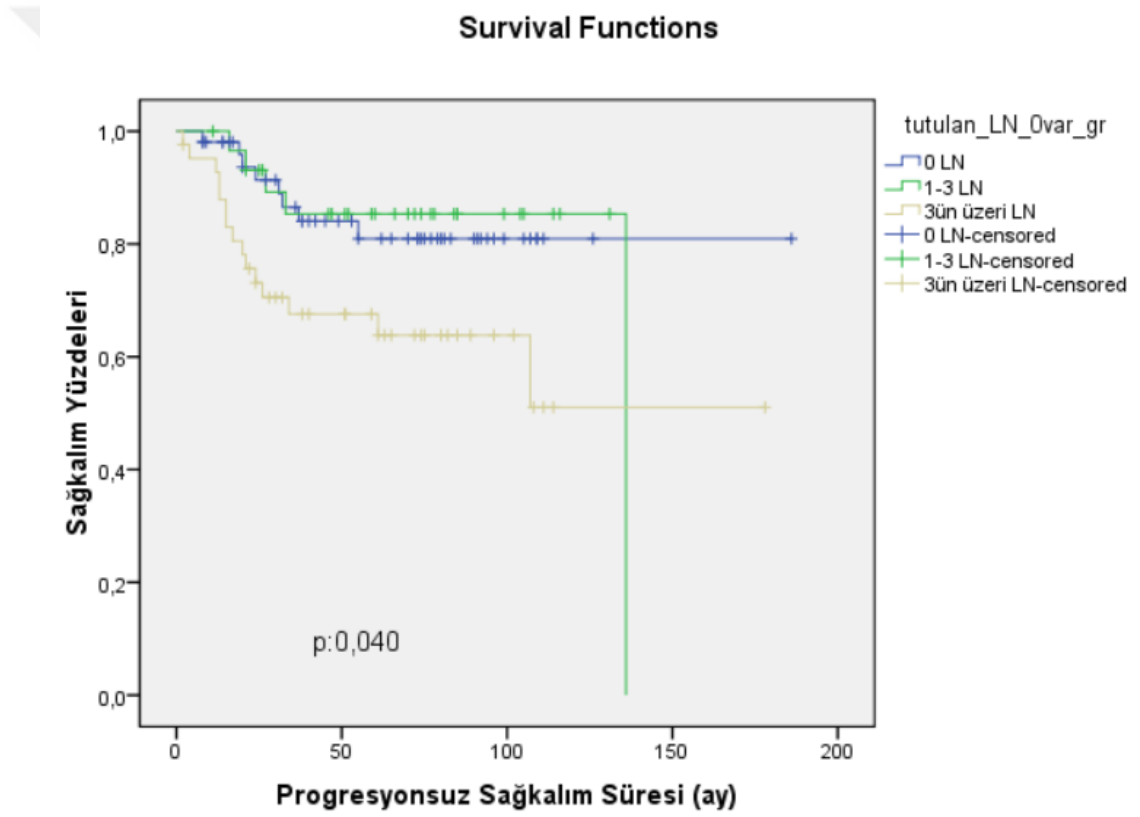
Tablo 14. Olguların tutulan LN sayısına göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,327</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,040</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tutulan LN sayısı										
0	46	42,2	6	40,0	44	45,8	8	28,6	52	41,9
1-3	28	25,7	2	13,3	25	26,1	5	17,8	30	24,2
3'ten fazla	35	32,1	7	46,7	27	28,1	15	53,6	42	33,9
Toplam	109	100,0	15	100,0	96	100,0	28	100,0	124	100,0

Olguların tutulan lenf nodu sayısı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-15'te ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-3'te verilmiştir.

Tablo 15. Olguların tutulan lenf nodu sayısı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi

	Ortalama			Ortanca			p
Tutulan LN sayısı	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	0,040
0	156,266	9,533	137,581- 174,952	-	-	-	
1-3	119,672	8,455	103,101- 136,244	136,000	0,000	-	
3'ten fazla	112,344	13,777	85,341- 139,348	-	-	-	
Genel	131,657	11,676	108,773- 154,542	136,000	-	-	



Şekil 3. Olguların tutulan LN ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların Ki67 proliferasyon indeksi düzeylerine bakıldığında ortalama $41,63 \pm 26,02$ iken; en düşük değer %1, en yüksek değer %95 tespit edilmiştir. Ki67 proliferasyon indeksi düzeyi gruplara göre incelendiğinde Ki67 proliferasyon indeksi düzeyi %20 ve altında olan hasta sayısı 32 (%29,9) iken Ki67 proliferasyon indeksi düzeyi %20'nin üzerinde olan hasta sayısı 75 (%70,1) olarak görülmüştür. 17 hastanın patoloji raporlarında Ki67 proliferasyon indeksi düzeyine ulaşılammıştır. Olgular Ki67 proliferasyon indeksi düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-16).

Tablo 16. Olguların Ki67 proliferasyon indeksi düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,630</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,671</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ki67 düzeyi										
%20 ve altı	26	28,0	6	42,9	22	27,2	10	38,5	32	29,9
%20'nin üzeri	67	72,0	8	57,1	59	72,8	16	61,5	75	70,1
Toplam	93	100,0	14	100,0	81	100,0	26	100,0	107	100,0

Çalışmamızdaki hastalar histolojik gradelerine göre incelendiğinde grade 1 hasta sayısı 5 (%4,2), grade 2 hasta sayısı 48 (%40,7), grade 3 hasta sayısı 65 (55,1) olarak tespit edilmiştir. 6 hastanın histolojik grade durumu patoloji sonucunda belirtilmemiştir. Olgular histolojik grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-17).

Tablo 17. Olguların histolojik gradelerine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,826</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,861</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Histolojik grade										
1	4	3,8	1	7,1	3	3,3	2	7,4	5	4,2
2	42	40,4	6	42,9	36	39,6	12	44,4	48	40,7
3	58	55,8	7	50,0	52	57,1	13	48,2	65	55,1
Toplam	104	100,0	14	100,0	91	100,0	27	100,0	118	100,0

Hastalar nükleer gradelerine göre incelendiğinde grade 1 hasta sayısı 1 (%0,9), grade 2 hasta sayısı 41 (%35,3), grade 3 hasta sayısı 74 (63,8) olarak tespit

edilmiştir 8 hastanın nükleer grade durumu patoloji sonucunda belirtilmemiştir. Olgular nükleer grade ile genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Olgular nükleer grade ile progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-18).

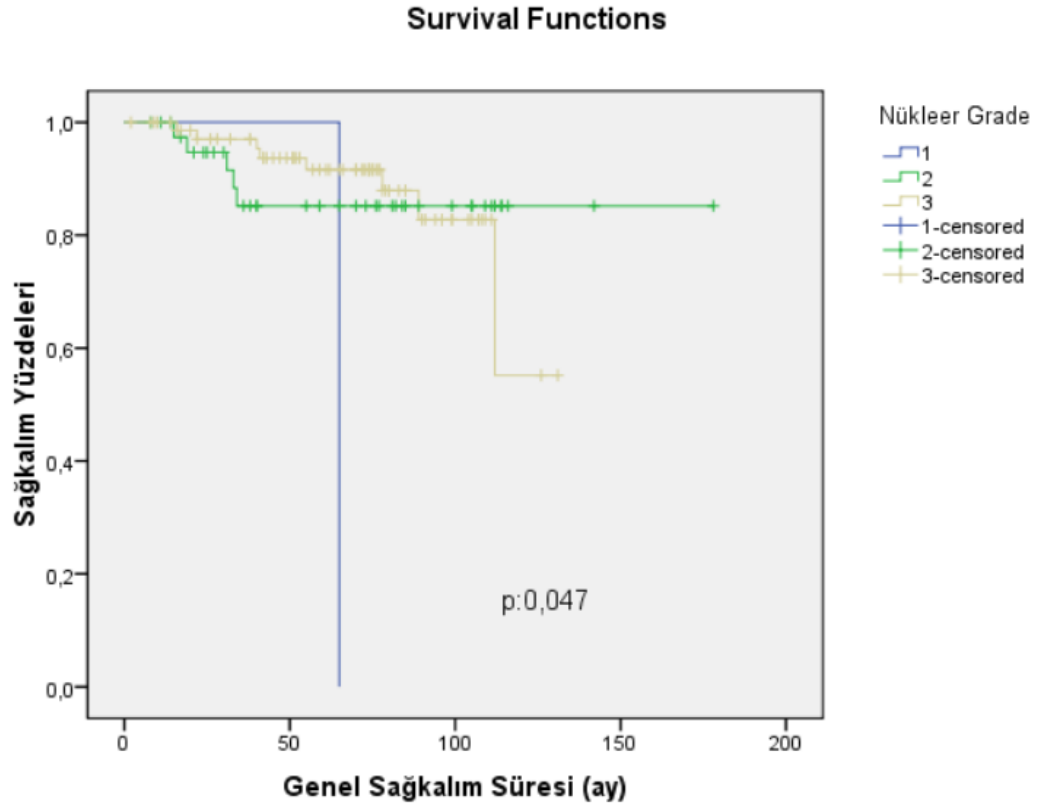
Tablo 18. Olguların nükleer gradelerine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,047</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,861</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nükleer grade										
1	0	0	1	7,1	0	0	1	3,7	1	0,9
2	36	35,3	5	35,8	32	36,0	9	33,3	41	35,3
3	66	64,7	8	51,1	57	64,0	17	63,0	74	63,8
Toplam	102	100,0	14	100,0	89	100,0	27	100,0	116	100,0

Olgular nükleer grade ile genel sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-19'da ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-4'te verilmiştir.

Tablo 19. Olguların nükleer grade ile genel sağkalım ilişkisinin analizi

Nükleer grade	Ortalama			Ortanca			<i>p</i>
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
1	65,000	0,000	65,000-65,000	65,000	-	-	0,047
2	155,652	9,258	137,508-173,797	-	-	-	
3	113,713	5,774	102,397-125,030	-	-	-	
Genel	150,164	7,848	134,782-165,546	-	-	-	



Şekil 4. Olguların nükleer grade ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların lenfovasküler invazyon(LVİ) durumu değerlendirildiğinde 56 (%45,2) hastada lenfovasküler invazyonun varlığı tespit edilmiş olup 68 (%54,8) hastada lenfovasküler invazyonun olmadığı görülmüştür. Olgular LVİ durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-20).

Tablo 20. Olguların lenfovasküler invazyon durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,251</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,739</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LVİ durumu										
Var	50	45,9	6	40,0	41	42,7	15	53,6	56	45,2
Yok	59	54,1	9	60,0	55	52,3	13	46,4	68	54,8
Toplam	109	100,0	15	100,0	96	100,0	28	100,0	124	100,0

Çalışmamıza alınan hastaların perinöral invazyon (PNİ) durumu değerlendirildiğinde 19 (%15,3) hastada perinöral invazyonun varlığı tespit edilmiş olup 105 (%84,7) hastada perinöral invazyonun olmadığı görülmüştür. Olgular PNİ durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-21).

Tablo 21. Olguların perinöral invazyon durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,652</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,828</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PNİ durumu										
Var	16	14,7	3	20,0	14	14,6	5	17,9	19	15,3
Yok	93	85,3	12	80,0	82	85,4	23	82,1	105	84,7
Toplam	109	100,0	15	100,0	96	100,0	28	100,0	124	100,0

Çalışmaya dâhil edilen hastaların aldıkları kemoterapi (KT) rejimi incelendiğinde 24 (%19,4) hastanın Antrasiklin rejimi, 87 (%70,2) hastanın Antrasiklin+Taksan rejimi, 11 (%8,9) hastanın Antrasiklin içermeyen bir kemoterapi rejimi aldığı; 2 (%1,6) hastanın herhangi bir kemoterapi rejimi almadığı görülmüştür. Olgular aldıkları KT rejimi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-22).

Tablo 22. Olguların aldığı kemoterapi rejimine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,342</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,077</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
KT rejimi										
Antrasiklin	21	19,3	3	20,0	21	21,9	3	10,7	24	19,4
Antrasiklin+Taksan	78	71,5	9	60,0	67	69,8	20	71,4	87	70,2
Antrasiklinsiz	9	8,3	2	13,3	7	7,3	4	14,3	11	8,9
KT yok	1	0,9	1	6,7	1	1,0	1	3,6	2	1,6
Toplam	109	100,0	15	100,0	96	100,0	28	100,0	124	100,0

Çalışmaya alınan hastaların radyoterapi (RT) alma durumu değerlendirildiğinde 91 (%73,4) hastanın radyoterapi aldığı 33 (%26,6) hastanın radyoterapi almadığı görülmüştür. Olgular radyoterapi alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-23).

Tablo 23. Olguların radyoterapi alma durumuna göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,996</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,223</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
RT alma durumu										
Var	80	73,4	11	73,3	68	70,8	23	82,1	91	73,4
Yok	29	26,6	4	26,7	28	29,2	5	17,9	33	26,6
Toplam	109	100,0	15	100,0	96	100,0	28	100,0	124	100,0

Çalışmadaki hastaların başvuru anındaki hemoglobin değerlerine bakıldığında $13,16 \pm 1,22$ g/dL iken; en düşük değerin 10,2 g/dL, en yüksek değerin 15,8 g/dL olduğu görülmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların nötrofil-lenfosit oranı(NLR) incelendiğinde ortalama $2,55 \pm 1,82$ iken; en düşük değer 0,02, en büyük değer 16,11 olarak saptanmıştır. NLR gruplara göre incelendiğinde NLR 1,83 ve altında olan hasta sayısı 35 (%29,2) iken NLR 1,83'ün üzerinde olan hasta sayısı 85 (%70,8) olarak tespit edilmiştir. 4 hastanın başvuru anındaki hemogramlarında lenfosit ve nötrofil değerlerine ulaşılammıştır. Olgular NLR ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p>0,05$) (Tablo-24).

Tablo 24. Olguların NLR düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

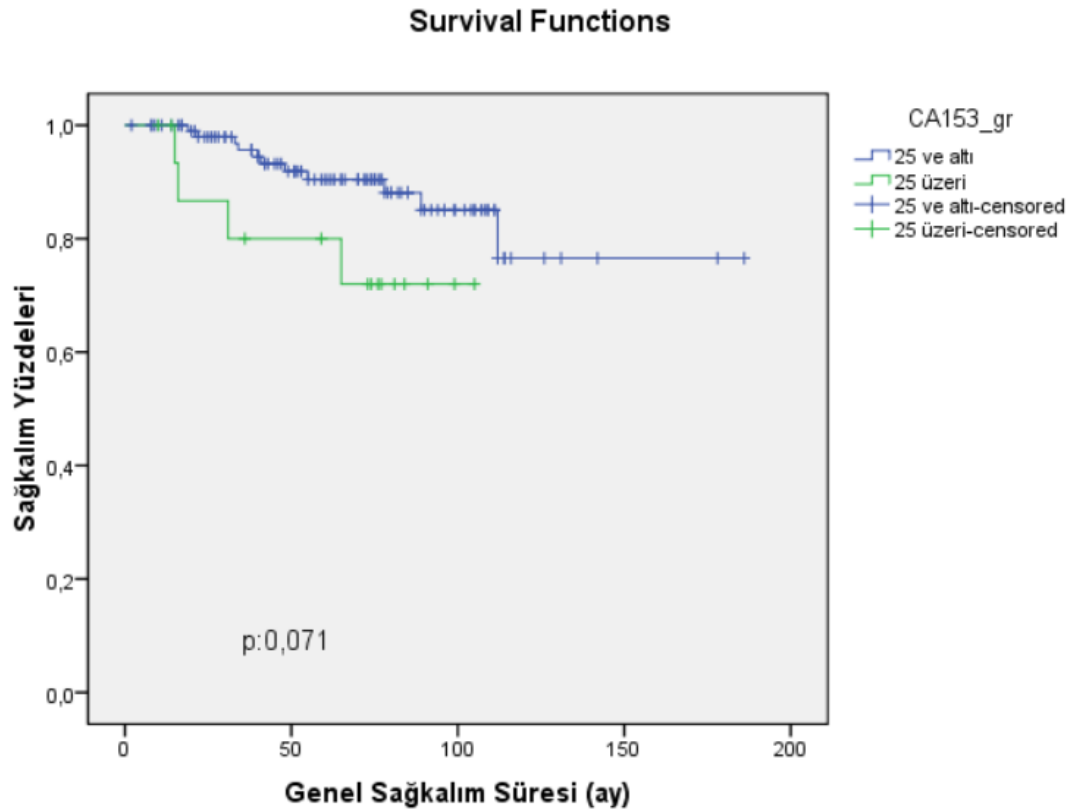
	Genel sağkalım <i>p:0,854</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,804</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NLR düzeyi										
1,83 ve altı	31	29,5	4	26,7	26	28,3	9	32,1	35	29,2
1,83'ün üzeri	74	70,5	11	73,3	66	71,7	19	67,9	85	70,8
Toplam	105	100,0	15	100,0	92	100,0	28	100,0	120	100,0

Çalışmaya dâhil edilen hastaların kanser antijen (CA) 15-3 düzeylerine bakıldığında ortalama $19,73 \pm 20,53$ U/mL iken; en düşük değerin 5,5 U/mL, en yüksek değerin 229,1 U/mL olduğu görülmüştür. CA 15-3 düzeyi gruplara göre incelendiğinde CA 15-3 düzeyi 25 U/mL ve altında olan hasta sayısı 107 (%86,3) iken CA 15-3 düzeyi 25 U/mL'nin üzerinde olan hasta sayısı 17 (%13,7) olarak tespit edilmiştir. Olgular CA 15-3 düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-25).

Tablo 25. Olguların CA 15-3 düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

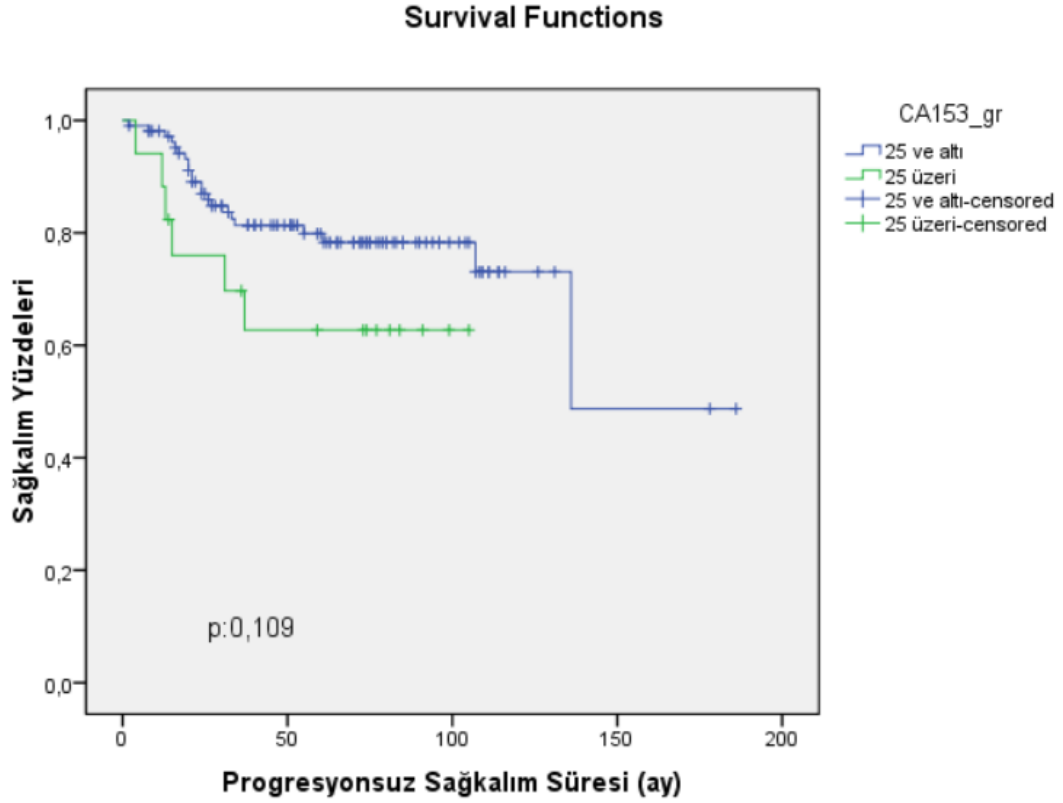
	Genel sağkalım <i>p:0,071</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,109</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CA 15-3 düzeyi (U/mL)										
25 ve altı	96	88,1	11	73,3	85	88,8	22	78,6	107	86,3
25'in üzeri	13	11,9	4	26,7	11	11,5	6	21,4	17	13,7
Toplam	109	100,0	15	100,0	96	100,0	28	100,0	124	100,0

Olguların CA 15-3 düzeyi ile genel sağkalım ilişkisinin analizinin Kaplan-Meier eğrisi Şekil-5'te verilmiştir.



Şekil 5. Olguların CA 15-3 düzeyi ile genel sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Olguların CA 15-3 düzeyi ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizinin Kaplan-Meier eğrisi Şekil-6'da verilmiştir.



Şekil 6. Olguların CA 15-3 düzeyi ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerine bakıldığında ortalama $197,9 \pm 61,23$ U/L iken; en düşük değer 122 U/L, en yüksek değer 594 U/L olarak tespit edilmiştir. LDH düzeyi gruplara göre incelendiğinde LDH düzeyi 214 U/L ve altında olan hasta sayısı 92 (%74,2) iken LDH düzeyi 214 U/L'nin üzerinde olan hasta sayısı 32 (%25,8) olarak görülmüştür. Olgular LDH düzeyi ile genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Olgular LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-26).

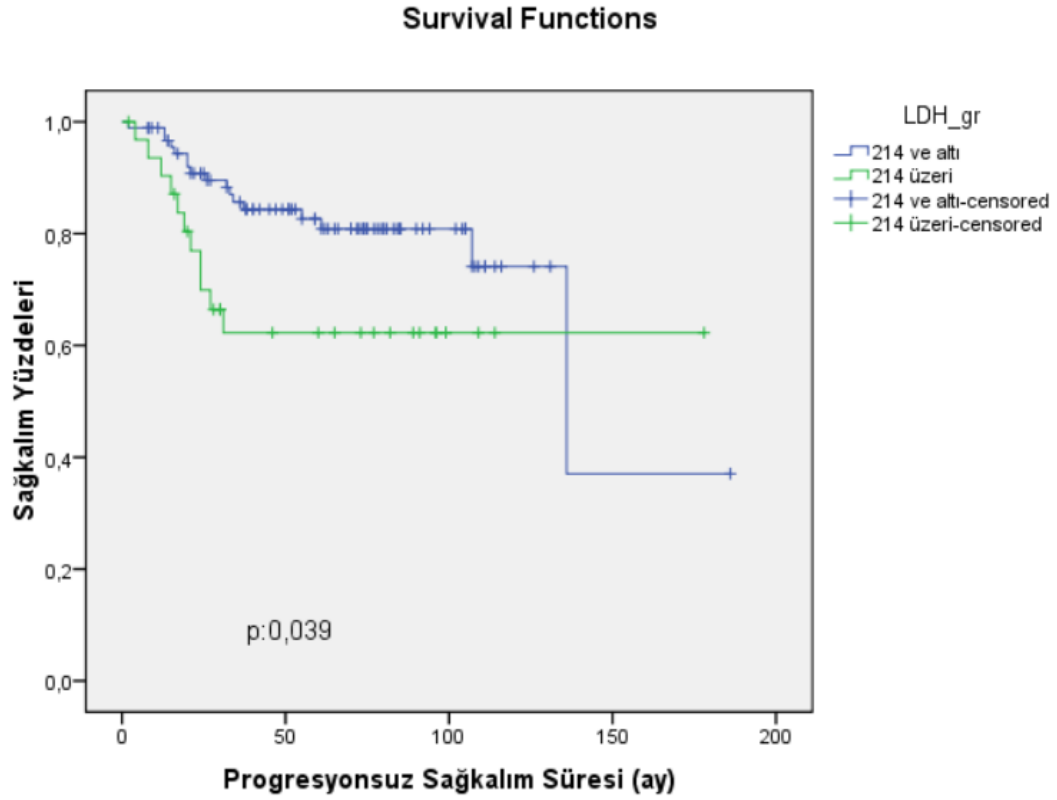
Tablo 26. Olguların LDH düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,471</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,039</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LDH düzeyi(U/L)										
214 ve altı	82	75,2	10	66,7	75	78,1	17	60,7	92	74,2
214'ün üzeri	27	24,8	5	33,3	21	21,9	11	39,3	32	25,8
Toplam	109	100,0	15	100,0	96	100,0	28	100,0	124	100,0

Olguların LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi Tablo-27'de ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil-7'de verilmiştir.

Tablo 27. Olguların LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım ilişkisinin analizi

LDH düzeyi(U/L)	Ortalama			Ortanca			<i>p</i>
	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	Beklenen(ay)	Ss.	%95 GA	
214 ve altı	132,048	14,716	103,204-160,892	136,000	20,725	95,379 -176,621	0,039
214'ün üzeri	117,936	14,433	89,648-146,224	-	-	-	
Genel	131,657	11,676	108,773-154,542	136,000	-	-	



Şekil 7. Olguların LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım analizinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların alkalen fosfataz (ALP) düzeylerine bakıldığında ortalama $81,24 \pm 26,81$ IU/L iken; en düşük değer 35 IU/L, en yüksek değer 165 IU/L olarak tespit edilmiştir. ALP düzeyi gruplara göre incelendiğinde ALP düzeyi 104 IU/L ve altında olan hasta sayısı 104 (%83,9) iken ALP düzeyi 104 IU/L'nin üzerinde olan hasta sayısı 20 (%16,1) olarak görülmüştür. Olgular ALP düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo-28).

Tablo 28. Olguların ALP düzeyine göre dağılımı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	Genel sağkalım <i>p:0,739</i>				Progresyonsuz sağkalım <i>p:0,850</i>					
	Yaşayan		Ölen		Progrese olmayan		Progrese olan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ALP düzeyi(IU/L)										
104 ve altı	92	84,4	12	80,0	81	84,4	23	82,1	104	83,9
104'ün üzeri	17	15,6	3	20,0	15	15,6	5	17,9	20	16,1
Toplam	109	100,0	15	100,0	96	100,0	28	100,0	124	100,0

Olguların tanı anındaki yaşı, tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, Ki67 proliferasyon indeksi düzeyi, nükleer grade, lenfovasküler invazyon varlığı durumu, aldıkları kemoterapi rejimi, NLR, CA15-3 düzeyi, LDH düzeyi ile Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi yapıldığında genel sağkalım açısından CA15-3 düzeyinde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-29).

Tablo 29. CA 15-3 düzeyi, LDH düzeyi, tutulan LN sayısı, Ki67 düzeyi, LVİ durumu, KT rejimi, nükleer grade, tümör boyutu, NLR düzeyi, tanı anındaki yaş ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi

	HR	p	%95 GA da HR
CA 15-3 düzeyi			
25 ve altı	ref.	-	-
25'in üzeri	3,554	0,039	1,065-11,854
LDH düzeyi			
214 ve altı	ref.	-	-
214'ün üzeri	1,960	0,306	0,540-7,120
Tutulan LN sayısı			
0	ref.	-	-
1-3	0,485	0,513	0,056-4,238
3'ten fazla	2,056	0,232	0,630-6,706
Ki67 düzeyi			
%20 ve altı	ref.	-	-
%20'nin üzeri	0,727	0,594	0,225-2,347
LVİ durumu			
Yok	ref.	-	-
Var	0,544	0,329	0,160-1,848
KT Rejimi			
KT yok	ref.	-	-
Antrasiklinsiz	0,647	0,755	0,042-9,959
Antrasiklin+Taksan	0,339	0,422	0,024-4,750
Antrasiklin	0,310	0,513	0,009-10,407
Nükleer Grade			
1	ref.	-	-
2	0,654	0,821	0,017-25,808
3	0,945	0,979	0,014-62,199
Tümör boyutu			
2 cm ve altı	ref.	-	-
2 cm'nin üzeri	1,561	0,533	0,385-6,328
NLR düzeyi			
1,83 ve altı	ref.	-	-
1,83'ün üzeri	1,410	0,633	0,344-5,783
Tanı anındaki yaşı			
40 yaş ve altı	ref.	-	-
40 yaş üstü	1,957	0,301	0,548-6,983

Olguların tanı anındaki yaşı, tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, Ki67 proliferasyon indeksi düzeyi, nükleer grade, lenfovasküler invazyon varlığı durumu, aldıkları kemoterapi rejimi, NLR, CA15-3 düzeyi, LDH düzeyi ile Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi yapıldığında proresyonsuz sağkalım açısından CA15-3 düzeyi, LDH düzeyi ve tutulan lenf nodu sayısı incelenmelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-30).

Tablo 30. CA 15-3 düzeyi, LDH düzeyi, tutulan LN sayısı, Ki67 düzeyi, LVİ durumu, KT rejimi, nükleer grade, tümör boyutu, NLR düzeyi, tanı anındaki yaş ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişkinin Backward eliminasyon yöntemi ile Cox Regresyon analizi

	HR	p	%95 GA da HR
CA 15-3 düzeyi			
25 ve altı	ref.	-	-
25'in üzeri	3,554	0,008	1,428-10,505
LDH düzeyi			
214 ve altı	ref.	-	-
214'ün üzeri	3,874	0,032	1,086-6,362
Tutulan LN sayısı			
0	ref.	-	-
1-3	0,657	0,614	0,128-3,373
3'ten fazla	3,721	0,007	1,086-6,362
Ki67 düzeyi			
%20 ve altı	ref.	-	-
%20'nin üzeri	1,031	0,953	0,373- 2,853
LVİ durumu			
Yok	ref.	-	-
Var	0,856	0,761	0,315- 2,326
KT Rejimi			
KT yok	ref.	-	-
Antrasiklinsiz	0,330	0,413	0,023-4,697
Antrasiklin+Taksan	0,551	0,631	0,049-6,256
Antrasiklin	1,305	0,846	0,089-19,109
Nükleer Grade			
1	ref.	-	-
2	0,265	0,327	0,019-3,766
3	0,312	0,414	0,019-5,094
Tümör boyutu			
2 cm ve altı	ref.	-	-
2 cm'nin üzeri	1,75	0,351	0,540-5,670
NLR düzeyi			
1,83 ve altı	ref.	-	-
1,83'ün üzeri	0,592	0,256	0,239-1,464
Tanı anındaki yaşı			
40 yaş ve altı	ref.	-	-
40 yaş üstü	2,426	0,071	0,928-6,341

TARTIŞMA

Çalışmamızda birimimize Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran adjuvan tedavi verilen erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastaları inceledik. Burada adjuvan tedavi verilen erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastalarda sağkalıma etki eden faktörleri araştırdık. Amacımız bu hasta grubunda tedavi ve takip sürecinde klinisyenlere yardımcı olabilecek faktörleri ortaya koymak ve mevcut çalışmalara bu bağlamda katkı sağlamaktır.

Kadınlarda meme kanseri, rahim ağzı kanserinin baskın olduğu Doğu Afrika haricinde dünyanın tüm bölgelerinde en sık teşhis edilen kanser türüdür. Meme kanseri aynı zamanda dünyanın 11 bölgesinde kanserden ölümlerin en sık nedenidir(1).

Erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastalarda sağkalıma etki eden incelenmiş pek çok faktör mevcuttur.

Yaşlanma, meme kanserinin en önemli risk faktörlerinden biridir, çünkü meme kanseri görülme sıklığı, artan yaşla büyük ölçüde ilişkilidir(7). Ulusal Meme Kanseri Kayıt Programının istatistiksel analizlerine göre, meme kanseri ortalama yaşı 51,5 ve hastaların %20,2'si 40 yaş ve altındadır(63). Çalışmamızda ülkemiz verileri ile uyumlu olarak hastaların tanı anındaki yaşı ortalama 51,9 olup, 40 yaş ve altı hasta sayısı %21,8 idi.

Meme kanserlerinin histolojik sınıflandırması, patolojik büyüme paternine dayanmaktadır. 20'den fazla farklı histolojik tipte invaziv meme kanseri vardır. En yaygın olanı, tüm invaziv kanserlerin %70-80'ini oluşturan özel olmayan invaziv duktal karsinomdur, ardından invaziv lobüler karsinomlar tüm invaziv kanserlerin yaklaşık %10'u ile ikinci sırada yer alır. Geriye kalanlar müsinöz, kribriform, mikropapiller, papiller, tübüler, medüller, metaplastik ve apokrin karsinomlar gibi daha az yaygın olan histolojik tiplerdir(43). Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak hastaların %81,5'inde histolojik olarak invaziv duktal karsinom tanısı mevcuttu. Diğer histolojik tiplerdeki hastaların oranı %18,5 idi.

Erken evre meme kanserinin ana tedavisi cerrahidir. Son 20 yılda, tedavi yaklaşımında radikal mastektomiden meme koruyucu cerrahiye yönelim artmıştır. Cerrahinin amacı, en az agresif tedavi ile lokal kontrolü en üst düzeye çıkarmaktır. Bununla birlikte, cerrahi yaklaşımların karmaşıklığından dolayı cerrahların seçtikleri

operasyon şekillerinde büyük farklılıklar görülmektedir. Cerrahi tedavi seçenekleri ile sağkalım açısından yapılan bir metaanalizde, mastektominin erken evre meme kanseri olan hastaların tedavisi için birinci basamak tedavi olarak en umut verici sağkalım sonuçlarına sahip olduğu saptanmıştır(64). Çalışmamıza alınan hastalara yapılan cerrahiler tedaviler arasında %71,8'nde modifiye radikal mastektominin tercih edildiği görülmektedir.

Meme kanserinin lokalizasyonu ile ilgili pek çok çalışma yapılmış ve meme kanserinin sol memede ve memenin üst dış kadranında daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Meme kanserinin solda teşhis edilme olasılığı sağdan yaklaşık % 5 daha fazladır(65,66). Çalışmamızda meme kanseri hastaların %50,8 sinde solda, %49,2'sinde sağda görülmüş olup solda sağdan %1,2 daha fazla tespit edildi. Bu oran literatürde saptanan oranlardan daha düşüktü. Bunun sebebi yapılan diğer çalışmalara kıyasla hasta popülasyonunun sayısal olarak daha az olması olabilir.

Tümör boyutu meme kanserinde bağımsız bir sağkalım göstergesidir. Diğer durumlar sabit tutulduğunda tümör boyutu arttıkça sağkalım azalmaktadır. Meme kanserinde lenf nodu durumu, tümör boyutu ile sağkalım ilişkisinin araştırıldığı 24.740 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %33,6'sının tümör boyutu 2 cm'nin altındaydı ve lenf nodu durumu sabit tutulduğunda tümör boyutu arttıkça sağkalımın azaldığı gösterilmiştir(67). Çalışmamızda hastaların %33,9'unda tümör boyutu 2 cm ve altında olup tümör boyutu ile sağkalımlar açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. HER2 pozitif meme kanserli hastalarda tümör boyutu ve sağkalım açısından yeterli literatür verisi bulunmadığından daha büyük örneklemle ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Lenf nodu tutulumu meme kanseri için bağımsız bir sağkalım göstergesidir. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça hastaların sağkalımları azalmaktadır(67). Bununla birlikte, lenf nodu tutulumu HER2 pozitif hastaların yaklaşık yarısında saptanır(68). Çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde olguların %41,9'unda lenf nodu tutulumu yoktu. Tutulan lenf nodu sayısı tümör boyutu arttıkça artmaktadır. Ancak tutulan lenf nodu sayısı 4 ve daha fazla olduğunda tümör boyutu ne olursa olsun sağkalım belirgin şekilde azalmaktadır(67). Çalışmamızda yaptığımız Cox Regresyon analizinde literatür verilere uygun olarak 4 ve daha fazla lenf nodu tutulumu olan hastalarda progrese olma olasılığını istatistiksel anlamlı olarak 3,7 kat artmış olarak saptadık. Ancak genel sağkalım ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

Artmış proliferasyon belirteçleri genellikle hangi kanser türü olursa olsun kötü prognoza işaret eder(69). Son yıllarda, proliferasyon belirteçleri meme kanserinde sağkalıma etkili faktörler olarak değerlendirilmektedir. Tümör proliferasyonunun tanınması, meme kanserinde adjuvan tedavi kararını belirleyen önemli faktörlerden biridir(70). Ki67 indeksi proliferatif bir belirteçtir. Ki67 antijeni, G1, S, G2 ve M hücre döngüsü fazlarında eksprese edilirken G0'da eksprese edilmez. Ki67 proteininin ekspresyon düzeyi hücre döngüsü sırasında değişir. G1 ve erken S fazında ekspresyon düzeyi düşüktür, ancak mitoz anında maksimuma çıkar(71). Ki67 antijeninin analizinde en yaygın kullanılan yöntem immünohistokimyasal değerlendirmedir. Ki67 düzeyi çoğunlukla histolojik kesitlerde ölçülür ve boyanmış invaziv karsinom hücrelerinin yüzdesi olarak tanımlanır. Ki67 eksprese eden tümör hücrelerinin yüzdesi, tümör dokusundaki mitotik döngüde olan hücrelerin yüzdesini yansıtır(72). Çalışmamızda daha önceki çalışmalara(69) benzer şekilde HER2 pozitif hastalarda Ki67 proliferasyon indeksi düzeyi %41,6 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda kesme değeri %20 olarak alınarak yapılan genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizlerinde Ki67 ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ki67'nin prognostik değerine ilişkin veriler meme kanserinde sınırlıdır. Bu proliferatif belirtecin önemi konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar çalışmalarında meme kanserinde Ki67'nin prognostik değerini desteklerken, diğer araştırmacılar çalışmalarında benzer bulgular elde edememiştir(73,74).

Tümörün histolojik derecesi, tümör dokusunun farklılaşma derecesine dayanır. Meme kanserinde histolojik derecelendirme, morfolojik özelliklerin yarı-kantitatif değerlendirilmesine dayanır. Nispeten basit ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Yeterli şekilde hazırlanmış ve hematoksilin-eozinle boyanmış tümör doku kesitlerinin, standart bir protokol kullanılarak uygun şekilde eğitilmiş bir patolog tarafından değerlendirilmesini gerektirir(75). Tümör derecesi ile ilgili olarak, histolojik grade (HG), invaziv meme kanseri için güçlü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Kullanılmakta olan derecelendirme sistemi genel olarak, uluslararası olarak en yaygın kullanılan, Nottingham sistemi olarak da bilinen Nottingham kombine HG'dir. Nottingham derecelendirme sistemi(NDS) tübül veya gland oluşumu derecesi, nükleer pleomorfizm ve mitotik sayım olmak üzere tümörün üç morfolojik özelliğinin değerlendirilmesine dayanır. NDS ile değerlendirilen HG, invaziv meme kanseri olan hastalarda prognozun güçlü bir öngördürücüsüdür(76). Bu nedenle HG, çoğu ülkede meme kanseri patoloji raporlarında olması gereken

minimum veri setine dâhil edilmiştir. Yapılan çalışmalarda histolojik grade arttıkça erken rekürrens riskinin arttığı ve sağkalımın azaldığı gösterilmiştir(76,77). Ancak HER2 pozitif meme kanserleri yapısı gereği yüksek derecelidir. Bu nedenle HER2 pozitif meme kanserinde histolojik grade ve prognoz arasında ilişki saptanmamıştır(75,78). Bizim de çalışmamızda yer alan hastaların büyük bir kısmı yüksek dereceli tümöre sahip olup; hastalarda histolojik grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptamadık.

Nükleer derecenin invaziv meme kanserinde sağkalım açısından oldukça önemli belirteç olduğu bilinmektedir(79). Ancak nükleer derecelendirme, derecelendirmedeki tutarsızlıklar ve farklılıklar olması gibi sorunlar nedeniyle rutin bir prosedür olarak kabul edilmiyordu(80). Japonya'da iki farklı tedavi rejiminin meme kanseri üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için çok merkezli bir çalışma olan Meme Kanseri Ulusal Cerrahi Adjuvan Çalışması (NSAS-BC) yapılmıştır. Bu çalışmanın patoloji komitesi tarafından nükleer derecelendirme için yeni derecelendirme kriterleri geliştirilmiştir. Nükleer atipi kriterleri ve mitotik sayım kriterleri kombine edilerek nükleer dereceler tanımlanmıştır(81,82). Meme kanserinde nükleer grade ve sağkalım ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda nükleer grade arttıkça sağkalımın azaldığı saptanmıştır(79,81,83). Nükleer derece ile HER2 arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır(80). Ancak Oshiro ve ark. yaptığı bir çalışmada HER2 pozitif hastalarda nükleer grade ile sağkalım arasında ilişki saptamamıştır(78). Çalışmamızda nükleer grade ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark saptarken; nükleer grade ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. HER2 pozitif meme kanserli hastalarda nükleer grade ve sağkalım açısından yeterli literatür verisi bulunmadığından daha fazla sayıda araştırmalara ihtiyaç mevcuttur.

Lenfovasküler invazyon(LVİ) tümördeki lenfatik veya mikrovasküler sistemin kapiler lümenleri içindeki tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Meme kanserinde progresyonun bir biyobelirteci olarak bildirilmiştir(84). Çalışmamızda LVİ ile sağkalım arasında bir ilişki saptamadık. Bu konuda literatürde fikir birliği yoktur. Rakha ve ark. ile Song ve ark. yaptıkları çalışmalarda çalışmamıza benzer sonuçlar bulmuşlardır(85,86). Ancak Lee ve ark. çalışmasında HER2 pozitif meme kanserli hastalarda sağkalım lenfovasküler invazyon yokluğunun güçlü bir bağımsız prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır(87).

Perinöral invazyon (PNİ), bir tümörün etrafındaki perinöryumun veya nöral fasiküllerin kanser hücreleri tarafından infiltrasyonudur. PNİ sıklıkla pankreas, safra yolları, mide ve prostat karsinomlarında görülür. Tümörün lokal yayılımı için çok önemli bir yoldur(88). Öven Ustaalioglu ve ark. yaptığı çalışmada meme kanserinde PNİ ile hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır(89). Ancak Duraker ve ark. yaptığı çalışmada invaziv meme kanseri olan hastalarda PNİ'nin prognostik değerinin olmadığını saptamıştır(88). Bir başka çalışmada ise HER2 pozitif meme kanseri olan hastalarda patolojik özelliklerin prognostik önemi araştırıldığında PNİ'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur(90). Bizim çalışmamızda PNİ durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında bir ilişki tespit etmedik. PNİ patolojik inceleme yapılan doku kesitlerinde gözlemlendiğinde mutlaka bildirilmelidir. Ancak bağımsız prognostik özellik olarak rolü tartışmalıdır(91).

Meme kanserinde adjuvan kemoterapinin rekürrensi ve meme kanseri ile ilişkili mortaliteyi azaltmadaki faydası metaanalizlerde gösterilmiştir(59). Birçok çalışmada kemoterapi almayan hastaların rekürrens ve mortalite riskinin kemoterapi alanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yüzbin kadını içeren 123 randomize çalışmanın uzun dönem sonuçlarının incelendiği bir metaanalizde antrasiklin bazlı bir kemoterapi rejimi veya CMF(siklofosfomid, metotreksat, fluorourasil) rejimi alan hastaların 5 ve 10 yıllık mortalitelerinin azaldığı görülmüştür. Yine aynı metaanalizde çalışmalar, standart 4 AC rejiminin ve standart CMF rejiminin eşdeğer olduğunu, ancak standart 4 AC rejiminden önemli ölçüde daha yüksek kümülatif doz antrasiklin bazlı rejimlerin (örneğin, CAF veya CEF) standart CMF'den üstün olduğunu göstermiştir. Kontrol grubu olarak sabit bir antrasiklin bazlı kemoterapi rejimi alan hastalar ve bunlara dört siklus taksan eklenmesiyle yapılan çalışmaların karşılaştırmalarında meme kanserinin mortalitesinin azaldığı görülmüştür(92). Erken evre meme kanseri için optimal adjuvan kemoterapi ve hedefe yönelik tedavinin seçimi için hazırlanan ASCO Klinik Uygulama Kılavuzu'nda antrasiklin bazlı rejimlere taksan eklenmesinin antrasiklin bazlı rejimlere üstün olduğu belirtilmiştir(93). Çalışmamızda hastaların %19,4'ü antrasiklin bazlı rejim, %70,2'si antrasiklin ve taksan içeren rejim, %8,9'u antrasiklin içermeyen bir kemoterapi rejimi almış olup; hastaların %1,6'sı hastanın herhangi bir kemoterapi rejimi almamıştır. Hastalar aldıkları kemoterapi rejimi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık.

Meme kanserinde radyoterapi, tedavinin temel bir bileşenidir. Erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi ile adjuvan radyoterapiden oluşan meme koruyucu tedavi kanıta dayalı modern kanser tedavisinin en dikkat çekici başarılarından biridir. Standart tüm meme radyoterapisi (WBRT), erken evre invaziv meme kanseri tanısı alan ve meme koruyucu bir yaklaşım seçen çoğu kadın için en yaygın kabul gören tedavi standardı haline gelmiştir(94). Radyoterapinin, invaziv kanserde lokal nüks riskini %60-70 oranında azalttığı Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi (NSABP), Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC)'nün de yaptığı pek çok çalışmada gösterilmiştir(95–97). İnfiltratif bir karsinom için konservatif cerrahiden sonra, lokal nüks oranını ve bu yolla spesifik mortaliteyi azalttığı için, hastalığın özelliklerine bakılmaksızın sistematik olarak radyoterapi uygulanması gerektiği pek çok çalışmada bildirilmiştir(98). Çalışmamızda hastalarımızın yaklaşık dörtte üçünün radyoterapi aldığı görülmüş olup hastaların radyoterapi alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında bir ilişki görülmemiştir.

İnflamatuvar hücreler tarafından düzenlenen tümör mikroçevresi ve özellikle inflamatuvar yanıt kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. İnflamatuvar yanıtın biyokimyasal belirteçleri, çeşitli kanser türleri için prognostik skorlara dâhil edilmiş ve yüksek NLR'nin, çeşitli kanser türlerinde sağkalım ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır(99). Yapılan pek çok çalışmada, NLR'nin meme kanserinde de sağkalımla ilişkisi olduğunu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, yüksek NLR'nin meme kanserli hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ters ilişkisi saptanmıştır. Sağkalıma etkisinin ER ve HER2 negatif hastalarda daha belirgin olduğu, ancak HER2 pozitif grupta da küçük de olsa bu etkinin mevcut olduğu belirtilmiştir(100). HER2 pozitif ileri evre olan hastalarda NLR'nin prognostik değeri pek çok çalışmada gösterilmiştir(101,102). HER2 pozitif erken evre olan hastalarda yapılan birkaç çalışmada tedavi öncesi düşük NLR olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresinin daha uzun olduğu saptansa da bu etki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi(103,104). Çalışmamızdaki hastaların ortalama NLR düzeyi 2,55 olup; çalışmamızda belirlediğimiz 1,83 kesme değerine göre gruplar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptamadık.

CA 15-3, MUC-1 geninin ürünüdür ve müsin pek çok adenokarsinomda düşük glikozile edilmiş formda, anormal şekilde, aşırı düzeyde üretilir ve daha sonra dolaşıma atılır. CA15-3 düzeyinin ameliyat öncesi yüksekliği, meme kanseri için

tümör yükü ile doğrudan ilişkilidir(105). Yapılan pek çok çalışmada meme kanserinde CA15-3 düzeyi artışının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(106–109). Kalıcı yüksek CA15-3 seviyeleri, meme kanseri hastalarında HER2 pozitifliği ile ilişkilendirilmiş olsa da HER2 pozitif meme kanserli hastalarda CA15-3'ün prognostik değerine ilişkin farklı görüşler mevcuttur(110). Sandri ve ark. yaptığı çalışmada HER2 pozitif meme kanserli hastaların ameliyat öncesi CA15-3 düzeylerinin prognostik değeri olduğu saptanmıştır(107). Ancak yapılan başka çalışmalarda HER2 pozitif meme kanserli hastalarda CA15-3 düzeyinin sağkalımla ilişkisi gösterilmemiştir(108,109). Çalışmamızda yapılan Kaplan-Meier analizinde CA15-3 düzeyi ve genel sağkalım ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptayamadık. Ancak Cox Regresyon analizlerimizde CA15-3 düzeyi yüksek olduğunda progrese olma olasılığının istatistiksel anlamlı olarak 3,5 kat artmış olduğunu saptadık. Yine CA15-3 düzeyi yüksek olduğunda hastalığa bağlı ölüm olasılığını istatistiksel anlamlı olarak 3,5 kat artmış olarak saptadık.

Serum laktat dehidrogenaz, hücrel anaerobik glikoliz için gerekli bir enzimdir ve piruvatın laktik aside dönüşümünü geri dönüşümlü şekilde katalize eder. LDH ölçümü; ucuzdur, kolayca ulaşılabilir ve değerini ölçmek kolaydır. LDH metabolik aktivite, inflamasyon, doku hasarı ve neoplazmlar ile ilişkilidir. Tümör mikroçevresindeki hipoksi yüksek LDH seviyelerine yol açar. Bu nedenle, LDH'nin onkolojide prognostik bir biyobelirteç olarak kanser hastalarında kötü sağkalımla ilişkili olduğu kabul edilmiştir(111,112). Liu ve ark. yaptığı bir metaanalizde yüksek LDH seviyesinin meme kanseri olan hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımla ters ilişkili olduğunu saptamıştır(113). Petekkaya ve ark. yaptığı çalışmalarda metastatik meme kanseri olan hastalarda LDH ile sağkalımın ilişkili olduğunu saptarken, operabl meme kanserli hastalarda LDH düzeyi ile gelen sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında ilişki saptamamışlardır(114,115). Bir başka yapılan çalışmada metastatik meme kanserli hastalarda LDH düzeyi arttıkça ölüm riskinin arttığı saptanırken, alt grup analizlerinde HER2 pozitif hasta grubunda bu ilişkinin daha belirgin olduğu saptanmıştır(112). Çalışmamızda yaptığımız Kaplan-Meier analizinde LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Yine yaptığımız Cox Regresyon analizlerimizde LDH düzeyi yüksek olduğunda progrese olma olasılığının istatistiksel anlamlı olarak 3,8 kat artmış olduğunu saptadık.

Alkalen fosfataz, fosfat monoesterlerinin bazik pH değerlerinde hidrolizini katalize eden, tüm dokularda bulunan, hücre zarına bağlı bir glikoproteindir. Alkalen fosfataz, başta karaciğer ve kemik olmak üzere intestinal, böbrek, plasental ve dokuya spesifik olmayan alkalen fosfataz gibi farklı izozimleri bulunmaktadır(116). ALP, karaciğer fonksiyon testleri panelinde yer alan, yaygın kullanılan bir laboratuvar parametresidir. Yapılan son çalışmalar, ALP ile çeşitli kanser türleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir(111). Meme kanserinde yapılan çalışmalarda ALP'nin prognostik değeri ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada hasta sayısı az olsa da ALP düzeylerinde belirgin artışın kemik metastazı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir(117). Metastatik HER2 pozitif meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ALP'nin kötü prognoza ile ilişkili olduğu saptanmıştır(118). Bir başka çalışmada lokalize meme kanserli hastalarda ALP'nin kötü prognozun göstergesi olabileceğini ortaya koyulmuştur(111). Buna karşılık bir başka çalışmada uzak metastazı olan meme kanserli hastalarda serum ALP düzeyinde önemli bir artış saptanırken lokalize tümörlerde önemli bir artış olmadığı gözlenmiştir(119). Evre 1-2 meme kanserli hastaların takibi ile ilgili yapılan bir çalışmada nüks sırasında yükselen ALP ile daha sonraki olumsuz sağkalım arasındaki güçlü ilişkinin aksine, preoperatif ALP düzeyleri ile sağkalım arasında hiçbir korelasyon bulunmamıştır(120). Biz de çalışmamızda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ALP düzeyi arasında ilişki saptamadık.

Sıklığı artan ve tarama programlarıyla erken tanı konulabilen bir hastalık haline gelen meme kanserinde, hastaların takibinin ve sağkalıma yönelik belirteçlerin önemi artmıştır. Bu bağlamda literatürdeki çalışmaların önemi bilindiğinden, çalışmamız ile literatüre katkıda bulunulmuştur.

SONUÇ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran adjuvan tedavi verilen erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastaların retrospektif incelendiği bu çalışmanın sonuçlarına göre;

1. Hastaların tanı anındaki yaşı ortalama 51,9 ve 40 yaş ve altı hasta sayısı %21,8 olarak saptandı.
2. Hastaların %81,5'inde histolojik alt tip invaziv duktal karsinom olarak saptandı.
3. Hastalara yapılan cerrahi operasyonlarda hastaların %71,8'inde modifiye radikal mastektominin tercih edildiği görüldü.
4. Hastalarda tümör boyutu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
5. Tutulan lenf nodu sayısı 4 ve daha fazla olan hastalarda progresyonsuz sağkalım istatistiksel anlamlı olarak azalmış saptanırken, genel sağkalım ve tutulan lenf nodu sayısı arasında bu ilişki saptanmadı ($p:0,007$ ve $p:0,327$; sırasıyla).
6. Hastalarda Ki67 düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
7. Hastalarda histolojik grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
8. Hastalarda nükleer grade ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülürken; progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi ($p:0,047$ ve $p:0,861$; sırasıyla)
9. Hastalar LVİ durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).
10. Hastalar PNI durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
11. Hastaların aldıkları kemoterapi rejimi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
12. Hastalar radyoterapi alma durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

13. Hastalar NLR ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
14. Hastalarda CA15-3 düzeyi ve genel sağkalım ile progresyonsuz sağkalım arasında ilişkiyi incelemek için yapılan Kaplan-Meier analizinde istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak Cox Regresyon analizlerinde CA15-3 düzeyinin hem genel sağkalım (HR 3,554; %95 GA, 1,065 ila 11,854; $p:0,039$) hem de progresyonsuz sağkalım (HR 3,554; %95 GA, 1,428 ila 10,505; $p:0,008$) açısından anlamlı olduğu saptandı.
15. Hastalarda LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülürken; genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi ($p:0,039$ ve $p:0,471$; sırasıyla)
16. Hastalarda ALP düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

HER2 pozitif meme kanserli hastalarda tümör boyutu ve sağkalım açısından yeterli literatür verisi bulunmamakla birlikte çalışmamızda hastaların tümör boyutu ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde tutulan lenf nodu sayısı 4 ve daha fazla olduğunda tümör boyutu ne olursa olsun sağkalım belirgin şekilde azaldığı belirtilmektedir. Çalışmamızda progresyonsuz sağkalımda bu ilişki saptanırken genel sağkalımda bu ilişki tespit edilmedi.

Ki67'nin prognostik değerine ilişkin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar çalışmalarında meme kanserinde Ki67'nin prognostik değerini desteklerken, diğer araştırmacılar çalışmalarında benzer bulgular elde edememiştir. Çalışmamızda yapılan genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizlerinde Ki67 ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

HER2 pozitif meme kanseri doğası gereği yüksek dereceli olması nedeniyle literatürde histolojik grade ve sağkalım arasında ilişki gösterilmemiştir. Çalışmamızda hastalarımızın büyük bir kısmı yüksek dereceli tümöre sahip olup; hastalarda histolojik grade ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmadı.

LVİ'nin prognostik değeri ile ilgili literatür verileri arasında fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda LVİ ile sağkalım arasında bir ilişki saptanmadı.

HER2 pozitif meme kanserli hastalarda nükleer grade ve sağkalım açısından yeterli literatür verisi bulunmamakla birlikte çalışmamızda nükleer grade ile genel

sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülürken; progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi.

HER2 pozitif meme kanseri olan hastalarda patolojik özelliklerin prognostik önemi araştırıldığında PNI bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuş olsa da bağımsız prognostik özellik olarak rolü tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda PNI durumu ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi.

HER2 pozitif erken evre olan hastalarda yapılan birkaç çalışmada tedavi öncesi düşük NLR olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresinin daha uzun olduğu saptansa da bu etki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Çalışmamızda hastaların NLR değerine göre gruplar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

HER2 pozitif meme kanserli hastalarda CA15-3'ün prognostik değerine ilişkin farklı görüşler mevcuttur. Bir kısım çalışmacı HER2 pozitif meme kanserli hastaların ameliyat öncesi CA15-3 düzeylerinin prognostik değeri olduğunu savunurken diğer çalışmacılar HER2 pozitif meme kanserli hastalarda CA15-3 düzeyinin sağkalımla ilişkisini gösterememiştir. Çalışmamızda yapılan Kaplan-Meier analizinde CA15-3 düzeyi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmazken; Cox Regresyon analizlerimizde CA15-3 düzeyinin hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı olduğu saptandı.

Literatürde metastatik meme kanserli hastalarda LDH düzeyi arttıkça ölüm riskinin arttığı saptanırken, alt grup analizlerinde HER2 pozitif hasta grubunda bu ilişkinin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda yaptığımız Kaplan-Meier analizinde ve Cox Regresyon analizlerimizde LDH düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki görüldü. Ancak bu konuda erken evre HER2 pozitif hasta grubu için yeterli literatür verisi bulunmamaktadır.

Evre 1-2 meme kanserli hastaların takibi ile ilgili yapılan bir çalışmada nüks sırasında yükselen ALP ile daha sonraki olumsuz sağkalım arasındaki güçlü ilişkinin aksine, preoperatif ALP düzeyleri ile sağkalım arasında korelasyon bulunmamıştır. Biz de çalışmamızda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ALP düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada; adjuvan tedavi verilen erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastalarda sağkalıma etkisi olabilecek ve klinisyene yol gösterebilecek bir takım parametreler tespit edilmiştir. Bu çalışma, meme kanserinin basitçe tek bir şekilde tanımlanabilecek bir hastalık olmadığını, bunun yerine birden

çok farklı öngördürücü ve prognostik değişkene sahip heterojen bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmada değerlendirmeye alınan hasta sayısı geniş bir örneklem oluşturmamaktadır. Literatürde var olan farklı sonuçların sebeplerinin ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda hastayı kapsayan ileri araştırmalar yapılması uygun olacaktır.



KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–53.
2. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24(4):549–53.
3. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Heal*. 2015;11(2):59–66.
4. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):506–11.
5. Türkyılmaz M, Deniz EB, Ergin AK, Sevinç A, Tütüncü S, Seymen E. Türkiye kanser istatistikleri 2016. 2019;
6. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2002;7(1):3–15.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30.
8. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34.
10. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of male breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1849–63.
11. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(1):193–200.
12. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651–72.
13. Berry MP. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast , Ovarian , and Pancreatic. *NCCN*. 2021;Version 1.:48–83.
14. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer*. 1985;56(5):1206–8.
15. Mustafa IA, Bland KI. Physiologic effects of steroid hormones and

- postmenopausal hormone replacement on the female breast and breast cancer risk. *Ann Surg.* 1998;228(5):638–51.
16. Pike MC, Spicer D V., Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):17–30.
 17. Lippman M, Bolan G, Huff K. The Effects of Androgens and Antiandrogens on Hormone-responsive Human Breast Cancer in Long-Term Tissue Culture. *Cancer Res.* 1976;36(12):4610–8.
 18. Secreto G, Rinaldi S. Endogenous hormones and breast cancer. *Med Biol Environ.* 1998;26(1):35–9.
 19. Key TJ. Serum oestradiol and breast cancer risk. *Endocr Relat Cancer.* 1999;6(2):175–80.
 20. NEVILLE MC, DANIEL. CW. The Mammary Gland. Development, Regulation and Function. 1988;625(June 1987):383–438.
 21. Vonderhaar BK. Prolactin involvement in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 1999;6(3):389–404.
 22. Welsch CW, Nagasawa H. Prolactin and Murine Mammary Tumorigenesis: A Review. *Cancer Res.* 1976;37(4):951–63.
 23. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Women's Heal.* 1997;6(1):49–62.
 24. Schottenfeld D, Fraumeni JFJ. Cancer Epidemiology and Prevention. *International Encyclopedia of Public Health.* 2016. 594–602 p.
 25. Stanford JL, Thomas DB. Exogenous progestins and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):98–107.
 26. Niederhuber J. Current Therapy in Oncology. *Current Therapy in Oncology.* 1993. 292–303 p.
 27. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *J Am Med Assoc.* 2000;283(4):485–91.
 28. Institutet K. BREAST-CANCER RISK FOLLOWING LONG-TERM OESTROGEN- AND OESTROGEN-PROGESTIN-REPLACEMENT THERAPY. 1999;344(August 1998):339–44.
 29. Magnusson C, Persson I, Adami HO. More about: Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: Estrogen versus estrogen plus

- progesterin [2]. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(14):1183–4.
30. Henderson BE, Pike MC, Casagrande JT. Breast Cancer and the Oestrogen Window Hypothesis. *Lancet.* 1981;318(8242):363–4.
 31. Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(1):82–6.
 32. Dimitrios T, Brian M, Philip C. Menopause and breast cancer risk. Vol. 48, *Journal of the National Cancer Institute.* 1972. p. 605–13.
 33. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest.* 1988;6(3):245–54.
 34. Fraumeni JF, Lloyd JW, Smith EM, Wagoner JK. Cancer mortality among nuns: Role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. Vol. 42, *Journal of the National Cancer Institute.* 1969. p. 455–68.
 35. 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(2):107–15.
 36. Yuan JM, Yu MC, Ross RK, Gao YT, Henderson BE. Risk Factors for Breast Cancer in Chinese Women in Shanghai. *Cancer Res.* 1988;48(7):1949–53.
 37. MacMahon B, Cole P, Lin MT, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at First Birth and Breast Cancer Risk. *Bull World Heal Organ.* 1970;43(2):209–21.
 38. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Vogel VG. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: The women's health initiative cohort study. *Breast Dis.* 2004;15(1):25–6.
 39. Brouckaert O, Asten K Van, Laenen A, Soubry A, Smeets A, Nevelstreen I, et al. Body mass index , age at breast cancer diagnosis , and breast cancer subtype : a cross - sectional study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):189–96.
 40. Anderson GL, Neuhouser ML. Obesity and the Risk for Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer. 2012;(17):515–22.
 41. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer - Collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002;87(11):1234–45.
 42. Toklu H, Nogay NH. Effects of dietary habits and sedentary lifestyle on breast

- cancer among women attending the oncology day treatment center at a state university in Turkey. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(12):1576–84.
43. Vidal M, Paré L, Prat A. Molecular classification of breast cancer. *Manag Breast Dis Second Ed.* 2016;27(1):203–19.
 44. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Thürlimann B, et al. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer : St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. 2015;(May):1533–46.
 45. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747–52.
 46. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1684–91.
 47. Ahn S, Woo JW, Lee K, Park SY. HER2 status in breast cancer: Changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(1):34–44.
 48. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):118–45.
 49. 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.
 50. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature.* 2012;486(7403):346–52.
 51. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast cancer staging systems. 8. Vol. 4, *AJCC Cancer Staging Manual.* Chicago, Illinois; 2017. 589–636 p.
 52. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Strom EA, Ames FC, Singletary SE. Primary chemotherapy for early and advanced breast cancer. *Cancer Lett.* 1995;90(1):103–9.
 53. Güllüoğlu BM. Approach to common breast diseases: risk evaluation and screening strategies for breast cancer. *Türkiye Aile Hekim Derg.*

2008;12(1):9–17.

54. Başkanlığı T. SBHSGMKD. Kanser Taramaları. 2020.
55. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening [Internet]. Vol. 151, Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier Inc.; 2017. 1–32 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>
56. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA - J Am Med Assoc. 2019;321(3):288–300.
57. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. Am Fam Physician. 2010;81(11):1339–46.
58. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2020;50(3):225–9.
59. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. PET Clin [Internet]. 2018;13(3):339–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>
60. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R. Breast Cancer. NCCN [Internet]. 2020;Version 6.:1–450. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
61. Woolston C. Breast cancer. Nature. 2015;527(7578):S101.
62. Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V, De Angelis C, Osborne CK, Rimawi MF, et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2020;17(4):233–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-019-0299-9>
63. Ozmen V. Breast cancer in the World and Turkey. J Breast Heal. 2008;4(2):7–12.
64. Gui Y, Liu X, Chen X, Yang X, Li S, Pan Q, et al. A network meta-analysis of surgical treatment in patients with early breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2019;111(9):903–15.
65. Perkins CI, Hotes J, Kohler BA, Howe HL. Association between breast cancer laterality and tumor location, United States, 1994-1998. Cancer Causes Control. 2004;15(7):637–45.
66. Mokone-Fatunla DH, Koto MZ, Becker JHR, Bondo M, Mundawarara S. Laterality of breast cancer at Dr George Mukhari Academic Hospital. South African J Surg. 2019;57(3):55–61.

67. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181–7.
68. Si C, Jin Y, Wang H, Zou Q. Association between molecular subtypes and lymph node status in invasive breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6800–6.
69. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Edhi MM, Ali JP, et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes* [Internet]. 2019;12(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4653-x>
70. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287–312.
71. Lopez F, Belloc F, Lacombe F, Dumain P, Reiffers J, Bernard P, et al. Modalities of synthesis of Ki67 antigen during the stimulation of lymphocytes. *Cytometry*. 1991;12(1):42–9.
72. Kamranzadeh H, Ardekani RM, Kasaeian A, Sadighi S, Maghsudi S, Jahanzad I, et al. Association between Ki- 67 expression and clinicopathological features in prognosis of breast cancer: A retrospective cohort study. *J Res Med Sci*. 2019;24(1):1–7.
73. Reyal F, Hajage D, Savignoni A, Feron JG, Bollet MA, Kirova Y, et al. Long-Term Prognostic Performance of Ki67 Rate in Early Stage, pT1-pT2, pN0, Invasive Breast Carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(3):1–10.
74. De Azambuja E, Cardoso F, De Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(10):1504–13.
75. Rakha EA, Reis-filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(207):1–12.
76. Elston CW, Ellis O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403–10.
77. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: A study of 161 708 cases of breast

- cancer from the SEER program. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(8):1048–52.
78. Oshiro C, Yamasaki M, Noda Y, Nishimae A, Takahashi H, Inaji H. Comparative evaluation of nuclear and histological grades as prognostic factors for invasive breast cancer. Breast Cancer [Internet]. 2020;27(5):947–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01093-0>
 79. Scarr-bloom- T. Prognostic Value of Histologic Grade Nuclear Components of Scarff - Bloom - Richardson (SBR). Cancer. 1989;1:1914–21.
 80. Yang Q, Mori I, Sakurai T, Yoshimura G, Suzuma T, Nakamura Y, et al. Correlation between nuclear grade and biological prognostic variables in invasive breast cancer. Breast Cancer. 2001;8(2):105–10.
 81. Tsuda H, Akiyama F, Kurosumi M, Sakamoto G, Watanabe T. Establishment of Histological Criteria for High-risk Node-negative Breast Carcinoma for a Multi-institutional Randomized Clinical Trial of Adjuvant Therapy. Jpn J Clin Oncol. 1998;28(8):486–91.
 82. Number I, Investigator C, Activated D, Modality T. Phase III Randomized Comparison of Postoperative Adjuvant Chemotherapy with 2-Year Oral UFT (UracillTegafur) versus Six-cycle eMF (Cyclophosphamide / Methotrexate / S-Fluorouracil) in High-risk Node-Negative Breast Cancer Patients. 1996;28(1):77–80.
 83. Fisher B, Fisher ER, Redmond C, Brown A. Tumor nuclear grade, estrogen receptor, and progesterone receptor: Their value alone or in combination as indicators of outcome following adjuvant therapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1986;7(3):147–60.
 84. Mohammed RAA, Martin SG, Mahmmoud AM, MacMillan RD, Green AR, Paish EC, et al. Objective assessment of lymphatic and blood vascular invasion in lymph node-negative breast carcinoma: Findings from a large case series with long-term follow-up. J Pathol. 2011;223(3):358–65.
 85. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. Cancer. 2012;118(15):3670–80.
 86. Song YJ, Shin SH, Cho JS, Park MH, Yoon JH, Jegal YJ. The role of lymphovascular invasion as a prognostic factor in patients with lymph node-positive operable invasive breast cancer. J Breast Cancer. 2011;14(3):198–203.
 87. Lee HJ, Kim JY, Park IA, Song IH, Yu JH, Ahn JH, et al. Prognostic

- significance of tumor-infiltrating lymphocytes and the tertiary lymphoid structures in HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(2):278–88.
88. Duraker N, Çaynak ZC, Türköz K. Perineural invasion has no prognostic value in patients with invasive breast carcinoma. *Breast*. 2006;15(5):629–34.
 89. Oven Ustaalioglu BB, Bilici A, Yilmaz BE, Aliustaoglu M, Seker M, Vardar F, et al. Important factors affecting adjuvant treatment decision in stage IA breast cancer patients in Turkey. *Breast Care*. 2014;9(2):123–7.
 90. Charfi S, Toumi N, Triki S, Kallel R, Kebaïli S, Chaabane K, et al. The prognostic significance of pathological features in Her-2 overexpressing breast carcinomas: A single institution experience in southern Tunisia. *Breast Dis*. 2015;35(4):233–9.
 91. Karak SG, Quatrano N, Buckley J, Ricci AJ. Prevalence and significance of perineural invasion in invasive breast carcinoma. *Conn Med*. 2010 Jan;74(1):17–21.
 92. Albain K, Anderson S, Arriagada R, Barlow W, Bergh J, Bliss J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet [Internet]*. 2012;379(9814):432–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
 93. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2433–43.
 94. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am [Internet]*. 2017;26(3):371–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2017.01.013>
 95. Dongen JA van, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1143–50.
 96. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227–32.

97. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233–41.
98. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2016;20:S139–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.025>
99. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):1–11.
100. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2017;19(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0794-1>
101. Li Y, Shao Y, Bai L, Zhou X. Increased derived neutrophil-to-lymphocyte ratio and breast imaging-reporting and data system classification predict poor survival in patients with non-distant metastatic HER2+ breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2018;10:3841–7.
102. Araki K, Ito Y, Fukada I, Kobayashi K, Miyagawa Y, Imamura M, et al. Predictive impact of absolute lymphocyte counts for progression-free survival in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer treated with pertuzumab and trastuzumab plus eribulin or nab-paclitaxel 11 Medical and Health Science. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–7.
103. Ulas A, Avci N, Kos T, Cubukcu E, Olmez OF, Bulut N, et al. Are neutrophil/lymphocyte ratio and Platelet/lymphocyte ratio associated with prognosis in patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab? *J BUON*. 2015;20(3):714–22.
104. Ding N, Huang J, Li N, Yuan J, Wang S, Xiao Z. Roles of neutrophil/lymphocyte ratio in prognosis and in differentiation of potential beneficiaries in HER2-positive breast cancer with trastuzumab therapy. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1–8.
105. Qassem Ali H, Mahdi NK, Al-Jowher MH. The value of CA15-3 in diagnosis, prognosis and treatment response in women with breast cancer. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(9):1138–41.

106. Velaiutham S, Taib NA, Ng KL, Yoong BK, Yip CH. Does the pre-operative value of serum CA15-3 correlate with survival in breast cancer? *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2008;9(3):445–8.
107. Sandri MT, Salvatici M, Botteri E, Passerini R, Zorzino L, Rotmensz N, et al. Prognostic role of CA15.3 in 7942 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(1):317–26.
108. Li J, Liu L, Feng Z, Wang X, Huang Y, Dai H, et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study. *Breast Cancer* [Internet]. 2020;27(4):621–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01058-3>
109. Lee JS, Park S, Park JM, Cho JH, Kim S II, Park BW. Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):477–84.
110. Hashim ZM. THE SIGNIFICANCE OF CA15-3 IN BREAST CANCER PATIENTS AND ITS RELATIONSHIP TO HER-2 RECEPTOR STATUS
Breast cancer is estimated to be the most common malignancy affecting women in Iraq . The cancer antigen CA 15-3 has been used as a possible serum marker of. 2014;27(1):45–51.
111. Said NM. Three gold indicators for breast cancer prognosis: a case–control study with ROC analysis for novel ratios related to CBC with (ALP and LDH). *Mol Biol Rep* [Internet]. 2019;46(2):2013–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-019-04650-9>
112. Liu X, Qing H. Meng, Ye Y, Hildebrandt M, Gu J, Wu X. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with nonmetastatic breast cancer. *Carcinogenesis.* 2014;36(2):243–8.
113. Liu D, Wang D, Wu C, Zhang L, Mei Q, Hu G, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3611–9.
114. Petekkaya I, Unlu O, Roach EC, Gecmez G, Okoh AK, Babacan T, et al. Prognostic role of inflammatory biomarkers in metastatic breast cancer. *J BUON.* 2017;22(3):614–22.
115. Petekkaya I, Aksoy S, Roach EC, Okoh AK, Gecmez G, Gezgen G, et al. Impact of inflammatory markers on the prognosis of patients with operable breast cancer. *J BUON.* 2014;19(3):673–80.

116. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: An overview. *Indian J Clin Biochem.* 2014;29(3):269–78.
117. Brar HS, Sisley JF, Johnson RH. Value of preoperative bone and liver scans and alkaline phosphatase in the evaluation of breast cancer patients. *Am J Surg.* 1993;165(2):221–3.
118. Blanchette PS, Desautels DN, Pond GR, Bartlett JMS, Nofech-Mozes S, Yaffe MJ, et al. Factors influencing survival among patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat [Internet].* 2018;170(1):169–77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4734-x>
119. Choudhari A, Desai P, Indumati V, Kadi S. Activities of serum Ada, GGT and alp in carcinoma breast-a case control study for diagnostic and prognostic significance. *Indian J Med Sci.* 2013;67(5):123–9.
120. Hannisdal E, Gundersen S, Kvaløy S, Høst H, Lindegaard MW, Aas M, et al. Follow-up of breast cancer patients stage I-II: A baseline strategy. *Eur J Cancer.* 1993;29(7):992–7.