



**T.C.
VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN OPERE MEME
KANSERLİ HASTALARDA NÜKSÜ ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

Dr. Ozan Aydemir
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Naci ALDEMİR
VAN-2021

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN OPERE MEME KANSERLİ
HASTALARDA NÜKSÜ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Ozan AYDEMİR
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Naci ALDEMİR

VAN - 2021

TEŞEKKÜR

Bilgisi, deneyimi ve kılavuzluğu ile tez çalışmama büyük katkıda bulunan, sabrını esirgemeyen, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Naci Aldemir'e teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan Esen, Prof. Dr. Mehmet Aslan, Prof. Dr. Yasemin USUL SOYORAL, Prof. Dr. Cengiz DEMİR, Doç. Dr. Abdullah Sakin, Doç. Dr. Saliha Yıldız, Doç. Dr. Rıfki ÜÇLER, Dr. Öğr. Üyesi Murat Alay, Dr. Öğr. Üyesi Mesut AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Erdem, Dr. Yaren DİRİK, Dr. Öğr. Üyesi Nurhan ÖNAL KALKAN, Dr. Öğr. Üyesi Umut ÇAKIROĞLU, Doç. Dr. Sinan DEMİRCİOĞLU, Doç. Dr. Ömer EKİNCİ, Uzm. Dr. Ali DOĞAN, Uzm. Dr. Hüseyin ARIKAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları yardımcı sağlık personeli, sekreter ve personellerine ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak; eğitim ve meslek hayatımın her safhasında yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen rahmetli babama, anneme ve kardeşime her zaman yanımda oldukları ve manevi desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Dr. Ozan Aydemir

ÖZET

AYDEMİR O. Adjuvan Kemoterapi Alan Opere Meme Kanserli Hastalarda Nüksü Etkileyen Faktörler, Van, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2021

Amaç: Meme kanseri kadınlarda cilt kanserleri hariç tutulduğunda en sık görülen kanserdir. Kadınlarda kanserden ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Bu çalışmada adjuvan kemoterapi alan opere meme kanserli hastalarda nüksü etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 2007-2020 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezine takip ve tedavi amacıyla başvuran meme kanserli hastalar alındı. Çalışmaya meme kanseri nedeniyle opere olan ve adjuvan tedavi alan 18 yaşın üzerindeki hastalar alındı.

Bulgular: Çalışmaya tümü kadın olan 285 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı 52 (24-92) idi. Hastalardan 50 (%17.54) tanesinde nüks gözlemlendi. Hastalarda 10 yıllık genel sağkalım %89 iken, 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %70.3 idi. Hastalardan tümör evresi arttıkça hastalıksız sağkalım istatistiksel olarak anlamlı kısıydı (log rank $p=0.013$). Hastalıksız sağkalım için yapılan tek değişkenli analizde tümörün invaziv duktal karsinom (İDC) ve invaziv lobüler karsinom (İLC) dışında kalan diğer histolojik alt tipte olması ($p=0.025$), çıkarılan lenf nodu sayısı ($p<0.001$), pozitif lenf nodu sayısı ($p<0.001$), tümör evresinin artması ($p=0.006$) sağkalımı olumsuz etkiliyordu. Çok değişkenli analizde yine tümörün İDC ve İLC dışında kalan diğer histolojik alt tipte olması ($p=0.006$) ve tümörün ileri evrede olması ($p=0.004$) sağkalımı olumsuz etkiliyordu.

Tartışma: Çalışmamızda adjuvan tedavi alan opere meme kanserli hastalarda tümörün İDC ve İLC dışında kalan diğer histolojik alt tiplerden biri olması ve tümörün ileri evrede olması sağkalımı anlamlı olarak kısaltıyordu.

Sonuç: Bu bulgular eşliğinde meme kanserinde erken evrede tanı konulmasının ve bu doğrultuda 40 yaş üstü kadınlarda meme kanseri tarama programlarının son derece önemli olduğu kanaatindeyiz. Bu çalışmamızın prospektif klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Sağkalım; Meme Kanseri; Operasyon; Kemoterapi.

ABSTRACT

AYDEMİR O. Factors Affecting Recurrence in Operated Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy, University of Van Yüzüncü Yıl, Faculty of Medicine, Master's Thesis, Van, 2021.

Purpose: Breast cancer is the most common cancer in women, excluding skin cancers. It is the second most common cause of cancer deaths in women. In this study, it was aimed to examine the factors affecting recurrence in operated breast cancer patients who received adjuvant chemotherapy.

Materials and Methods: Patients with breast cancer who applied to Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Dursun Odabaş Medical Center for follow-up and treatment between 2007-2020 were included in the study. Patients over the age of 18 who were operated for breast cancer and received adjuvant therapy were included in the study.

Results: 285 patients, all women, were included in the study. The median age of the patients was 52 (24-92). Recurrence was observed in 50 (17.54%) of the patients. The 10-year overall survival in patients was 89%, while the 10-year disease-free survival rate was 70.3%. Disease-free survival was statistically significantly shorter as tumor stage increased in patients (log rank $p = 0.013$). In the univariate analysis for disease-free survival, the tumor was in other histological subtypes other than invasive ductal carcinoma (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC) ($p = 0.025$), the number of lymph nodes removed ($p < 0.001$), the number of positive lymph nodes ($p < 0.001$), increased tumor stage ($p = 0.006$) negatively affected survival. In multivariate analysis, the fact that the tumor was in other histological subtypes other than IDC and ILC ($p = 0.006$) and the tumor was at an advanced stage ($p = 0.004$) negatively affected survival.

Discussion: In our study, in operated breast cancer patients who received adjuvant therapy, the fact that the tumor was one of the other histological subtypes other than IDC and ILC and the tumor was at an advanced stage significantly shortened survival.

Conclusion: In the light of these findings, we believe that early diagnosis of breast cancer and breast cancer screening programs in women over 40 years old are extremely important. This study needs to be supported by prospective clinical studies.

Key words: Survival; Breast Cancer; Operation; Chemotherapy.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme.....	3
2.1.1. Memenin Anatomisi.....	3
2.2. Meme Kanseri.....	3
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.2.3. Tarama.....	6
2.2.4. Klinik Bulgular.....	6
2.2.4.1. Semptom ve Bulgular.....	6
2.2.4.2. Laboratuvar Bulguları.....	6
2.2.4.3. Tanısal Testler.....	7
2.2.5. Ayırıcı Tanı.....	8
2.2.6. Prognostik Faktörler.....	8
2.2.7. Patolojik Sınıflama.....	8
2.2.8 Evreleme.....	10
2.2.9. Prognoz.....	13
2.2.10. Tedavi.....	14

2.2.10.1. Cerrahi Tedavi.....	14
2.2.10.2. Radyoterapi.....	15
2.2.10.3. Sistemik Kemoterapiler.....	16
2.2.10.4. Hormonal Tedaviler.....	18
2.2.10.4.1. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM).....	18
2.2.10.4.2. Aromataz İnhibitörleri.....	19
2.2.10.4.3. Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri.....	19
2.2.10.4.4. Hedefe Yönelik Tedaviler.....	19
3. MATERYAL VE METOD.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	35
EKLER.....	41
Ek-1 Etik Kurul Karar Formu.....	41

KISALTMALAR

ABD	:AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ
AC	:DOKSORUBİSİN-SİKLOFOSFAMİD
ACS	:AMERİCAN CANCER SOCIETY
AJCC	:AMERİKAN KANSER ORTAK KOMİTESİ
BRCA	:BREAST CANCER GENE
CA	:KANSER ANTİJENİ
CAF	:SİKLOFOSFAMİD-DOKSORUBİSİN-FLUOROURASİL
CEA	:KARSİNOEMBİYONİK ANTİJEN
CEF	:SİKLOFOSFAMİD-EPİRUBİSİN-FLUOROURASİL
CMF	:SİKLOFOSFAMİD-METOTREKSAT-FLUOROURASİL
D	:DOSETAKSEL
DKİS	:DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU
DSÖ	:DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ
EC	:EPİRUBİSİN-SİKLOFOSFAMİD
ECOG PS	:EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP PERFORMANS SKORU
EGFR	:EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ
ER	:ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ
FISH	:FLORESAN İN-SİTU HİBRİDİZASYON
FDA	:AMERİKAN GIDA VE İLAÇ DAİRESİ
GA	:GÜVEN ARALIĞI
GSK	:GENEL SAĞKALIM SÜRESİ
GT	:GEMSİTABİN-PAKLİTAKSEL
H	:TRASTUZUMAB
HER-2	:İNSAN EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRÜ-2
HT	:HORMONAL TEDAVİ

İDC	:İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM
İLC	:İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOM
KOAH	:KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
KT	:KEMOTERAPİ
LHRH	:LUTEİNİZE EDİCİ HORMON SALGILATICI HORMON
LKİS	:LOBÜLER KARSİNOMA İN SİTU
LVİ	:LENFOVASKÜLER İNVAZYON
MKC	:MEME KORUYUCU CERRAHİ
MRG	:MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
MRM	:MODİFİYE RADİKAL MASTEKTOMİ
NCCN	:NATİONAL COMPREHENSİVE CANCER NETWORK
P	:PAKLİTAKSEL
PNİ	:PERİNÖRAL İNVAZYON
PR	:PROGESTERON RESEPTÖRÜ
RT	:RADYOTERAPİ
RT-PCR	:TERS TRANSKRİPTAZ POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU
SERM	:SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRÜ
TAC	:DOSETAKSEL-DOKSORUBİSİN-SİKLOFOSFAMİD
TC	:DOSETAKSEL-KARBOPLATİN
TCH	:DOSETAKSEL-KARBOPLATİN-TRASTUZUMAB
TEC	:DOSETAKSEL-EPİRUBİSİN-SİKLOFOSFAMİD
TO	:TEHLİKE ORANI
USG	:ULTRASONOGRAFİ

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Histolojik alt tipe göre progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım eğrileri....	28
Şekil 2.	Moleküler sınıflamaya göre progresyonsuz sağkalım.....	28
Şekil 3.	Moleküler sınıflamaya göre genel sağkalım.....	29
Şekil 4.	Evrelere göre progresyonsuz sağkalım.....	29
Şekil 5.	Evrelere göre genel sağkalım.....	30



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Meme kanseri ile ilişkili değiştirilebilir risk faktörleri.....	4
Tablo 2.	Meme kanseri ile ilişkili değiştirilemez risk faktörleri.....	4
Tablo 3.	Meme Tümörleri Histopatolojik Tipleri.....	9
Tablo 4.	Meme Kanseri AJCC TNM Evrelemesi.....	11
Tablo 5.	NCCN 2016 Rehberine Göre Evreleme.....	13
Tablo 6.	Hastaların klinik ve demografik verileri.....	23
Tablo 7.	Nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 8.	1, -2, -3, -5 ve -10 yıllık sağkalım oranları.....	27
Tablo 9.	Tek değişkenli analizde hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler.....	30
Tablo 10.	Çok değişkenli analizde hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler.....	31

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, meme duktus ve lobüllerini döşeyen epitel hücrelerinin malign dönüşümü ile oluşan bir kanser türüdür. Memenin kanserleri, cilt kanserlerinden sonra kadınlarda en sık görülen kanserdir (1). Kadınlarda kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (2).

ABD’ de yılda yaklaşık 250 bin hasta meme kanseri tanısı almakta ve 40 bin meme kanserinden ölüm gerçekleşmektedir (3). 2016 istatistiklerine göre ABD’ de meme kanseri kadınlarda yine en sık kanser ve kanser ölümleri arasında akciğer kanserinden sonra en sık neden olarak yer almaktadır. Meme kanseri insidansının Amerika’nın kuzeyi Avustralya/Yeni Zelanda, Avrupa’nın kuzey ve batı bölgelerinde en yüksek, Sahra Altı Afrika bölgesinde ve Asya’da da en düşük olduğu görülmüştür. Meme kanseri dünyada olduğu gibi Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen ve ikinci en sık mortalite nedeni olan kanserdir (2, 4)

Erken tanı ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak Amerika Birleşik Devletleri’nde meme kanserinden ölüm oranları azalmıştır. Mortalite oranındaki bu düşüşün meme görüntüleme tekniklerinin gelişmesinden ve adjuvan tedavi verilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Erken evre meme kanserlerinde genel olarak hastalara lokal tedavi (cerrahi+/-RT) uygulanmakta, sonrasında tümörün boyutu, derecesi, lenf nodu tutulumu, östrojen reseptörü (ER) / progesteron reseptörü (PR) / insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER-2) durumuna göre sistemik tedavi verilebilmektedir. Meme kanserinde sistemik tedavi kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden oluşmaktadır. Hastaların hangi tip tedaviden fayda göreceğini tümörün özellikleri belirlemektedir. Meme kanserinin lokal tedavisi sonrası sistemik tedavinin kullanılması sağkalımı büyük ölçüde artırır. Sistemik tedavi almadığında metastatik meme kanserinden ölecek kadınların üçte birinden fazlası, uygun bir sistemik rejim ile tedavi edildiğinde hastalıksız sağkalırlar. Ancak uygun adjuvan kemoterapi ya da hormonoterapinin seçilmesi bazı durumlarda hala netlik kazanmamıştır. Meta-analizler kime kemoterapi verileceği konusunda yol göstericidir fakat kime, hangi kemoterapi verileceği konusunda net bir bilgi vermemektedir. Bu nedenle maalesef çoğu hasta halen uygun şekilde tedavi almamaktadır. Bazı hastalar için sadece lokal tedavi yeterli olacak iken gereksiz yere adjuvan tedavi almakta, bazı hastalar ise yetersiz tedavi almaktadır. Hangi hastaların nüks edeceğini tahmin edebilmek için klinikte kolay ulaşılabilir prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır. Böylece adjuvan tedavi,

tedaviden fayda saęlayacak hastalara verilmiř olur ve diğer hastalar gereksiz kemoterapinin istenmeyen yan etkilerinden korunmuř olur (1).

Meme kanserinin tedavisine multidisipliner bir şekilde yaklaşılmalıdır. Medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, genel cerrah ve patoloğun yer aldığı bir ekiple meme kanserinin tedavisi daha sağlıklı bir şekilde yurutulebilir (5)

Bu çalışmada 2007-2020 tarihleri arasında Yuzuncu Yıl Universitesi Tıp Fakultesi Hastanesi Medikal Onkoloji Poliklinięi'ne başvuran adjuvan kemoterapi alan opere meme kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen faktörlerin retrospektif dosya taraması olarak incelenmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme

2.1.1.Memenin Anatomisi

Meme, asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ve bu parankimal yapıyı destekleyen kas ve fasya elemanları, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içermektedir. Memenin üst dış kadranı diğer kadrana kıyasla daha fazla glandüler yapı içermektedir. Bu nedenle memenin benign ve malign lezyonları üst dış kadranda daha fazla görülmektedir (6).

2.2. Meme Kanseri

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Meme kanseri, meme duktus ve lobüllerini döşeyen epitel hücrelerinin malign proliferasyonu sonucu ortaya çıkan kanserdir(1). Memenin epitelyal kanserleri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Kadınlarda tanı konulan her 10 kanserden 4' ünü meme kanseri oluşturmaktadır (7). Meme kanseri en sık 40 yaş ve üstü beyaz ırkta görülmektedir (8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kuzey Avrupa ülkelerinde meme kanseri insidansı en yüksek seyretmektedir. Bu durumun, beslenme alışkanlıkları ile birlikte endüstrileşmiş modern yaşamda kadınların mensturasyonun daha erken yaşta başlaması, ilk doğumun daha ileri yaşlarda gerçekleşmesi, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, menapoz yaşının gecikmesi, uzamış yaşam beklentisi gibi değişikliklerin etkisiyle gerçekleştiği düşünülmektedir (9).

Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nın 2014 istatistiklerine bakıldığında 2008'e kadar kanser insidansında artış olduğu sonra düşüşe geçtiği görülmektedir. Erkeklerde kanser insidansı kadınlara göre daha yüksektir. Meme kanseri kadınlarda 38.6/100.000 insidans ile en sık kanser görülen kanser türü olmaya devam etmektedir (10).

2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri etyolojisinde çevresel ve genetik birçok faktör rol almaktadır. Meme kanseri riskini arttıran birçok faktör net olarak tanımlanmamıştır; fakat meme kanseri ile ilişkisi net olarak ortaya konamayan ancak riski arttırdığı düşünülen birçok faktör bulunmaktadır. Meme kanseri riskini arttıran faktörleri genel olarak “değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri” olarak 2 temel başlıkta değerlendirmek mümkündür.

Tablo 1. Meme kanseri ile ilişkili değiştirilebilir risk faktörleri

Risk Faktörleri
- Alkol(2-3 içki/gün) - Sedanter yaşam - >30 yaş ilk doğum ya da nulliparite - Postmenapozal obezite - Yüksek sosyoekonomik düzey - Göğüse radyoterapi - Postmenapozal hormon tedavisi

Tablo 2. Meme kanseri ile ilişkili değiştirilemez risk faktörleri

Risk Faktörleri
- Kadın cinsiyet - <12 yaş menarş - >55 yaş menapoz - Meme dansitesinin yüksek olması - Kalıtsal gen defektleri (BRCA1 VE BRCA 2 mutasyonu) - Memede benign hastalık - 1.derece akrabada meme kanseri - Endometrium ya da over kanseri öyküsü - Meme kanseri öyküsü(in situ ya da invaziv)

Kadın cinsiyeti tek başına meme kanseri için risk faktörüdür. Kadınların meme kanseri olma riski erkeklere göre 150 kat daha fazladır (1). Erkeklerde meme kanseri çok nadir görüldüğü için çoğu zaman bulgular gözden kaçabilir. Bu nedenle erkekler kadınlara göre

daha geç tespit edilmekte ve ileri evrede meme kanseri tanısı almaktadır (11). Meme kanseri ile yaş arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Meme kanserinin median tanı yaşı 61 dir. 65 yaş üzerinde meme kanseri görülme olasılığı artmaktadır. Yaş ilerledikçe kanser riski ile birlikte ileri evre kanser görülme riski de daha fazla olmaktadır (7, 12) Meme kanseri hormon bağımlı bir kanserdir (1). Östrojen ve 17 progesteron içeren hormon replasman tedavilerinin meme kanseri insidansını arttırdığı gösterilmiştir (13). Doğum kontrol ilaçları ile ilgili en güvenilir meta-analizlere bakıldığında, meme kanseri riskini arttırdığı fakat bu artışın az olduğu görülmektedir. Bu durumun aksine, doğum kontrol ilaçlarının over kanseri ve endometrium kanserine karşı önemli bir koruyucu etki gösterdiği görülmektedir (1).

Bir kadının hayatında meme kanseri sıklığına büyük etkisi olan üç dönem vardır. Bunlar menarş yaşı, ilk doğum yaşı ve menopoz yaşıdır. Onaltı yaşında adet görmeye başlayan kadınların meme kanseri riski 12 yaşında başlayanların %50-60' ı kadardır. Benzer şekilde, doğal ya da cerrahi olarak ortanca menopoz yaşından (52 yaş) on yıl önce başlayan bir menopoz, yaşam boyu meme kanseri riskini %35 azaltmaktadır. On sekiz yaşına kadar ilk doğumunu yapan kadınlarda kanser gelişme riski hiç doğum yapmayanlara göre daha düşük olmaktadır. Sonuç olarak, menstrüel hayatın uzunluğu, özellikle de ilk doğum öncesi dönem meme kanseri riskinin önemli bir bileşenidir. Bu üç faktör (menarş yaşı, ilk doğum yaşı ve menopoz yaşı) ülkeler arası meme kanseri sıklık farklılığında önemli rol almaktadır(1).

Meme kanserlerinin %20'sinin ailesel olduğu tahmin edilmektedir ve tüm meme kanserli hastaların %5-10' unda otozomal dominant bir kalıtım paterni olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların çoğunda ya BRCA-1 ya da BRCA2 geninde mutasyon olduğu görülmüştür (1, 14).

Meme kanserinde diyetin etkisi tartışmaya açıktır. Ilımlı düzeyde alkol alımı riski arttırmaktadır ancak hangi mekanizma ile arttırdığı bilinmemektedir. Folik asit alımı, alkol kullanan kadınlarda riski azaltmakta fakat alkol kullanmayanlarda ek bir koruyucu etkisi yoktur. Ayrıca kronik düşük doz aspirin kullanımının meme kanseri insidansını azalttığı bilinmektedir. Depresyonun ise hem meme kanseri riskinde hem de rekürrens riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (1). Laktasyonun ise meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (15, 16)

Bu faktörlere ek olarak radyasyon daha genç kadınlarda bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak 30 yaşın üzerindeki radyasyon maruziyeti meme kanseri üzerinde minimal etkiye sahiptir (1).

2.2.3 Tarama

Meme kanseri tarama programlarının amacı, hastalarda kanseri erken teşhis edebilmek ve meme kanserinden ölümleri azaltmaktır (17).

American Cancer Society (ACS) tarafından 2015’ te güncellenen rehberde, meme kanseri açısından normal risk grubundaki bireylerin 40 yaşından itibaren taranması önerilmektedir. 40-54 yaş grubu kadınlara ise yıllık tarama önerilmektedir. 55 yaş üzeri bireylerde iki yılda bir ya da yıllık taramaya devam edilmesi önerilmektedir. Kadınlara sağlık durumları elverişli olduğu sürece ve bireylerin beklenen yaşam sürelerinin 10 yılın üstünde olması durumunda taramaya devam etmeleri önerilmektedir. ACS tarafından meme muayenesi herhangi bir yaş grubu için taramada önerilmemektedir(18).

2.2.4 Klinik Bulgular

2.2.4.1 Semptom ve Bulgular

Meme kanseri asemptomatik olabilmekle birlikte, kadınların büyük çoğunluğu memede ağrısız kitle ile başvurmaktadırlar. Bu kitleler genellikle hasta tarafından fark edilir. Daha nadir görülen başvuru şikayetleri ise meme ağrısı, meme başı akıntısı, erozyon, retraksiyon, memede büyüme, meme başının kaşınması, kızarıklık, yaygın sertlik ve büyüme ile memenin büzülmesi olabilir. Meme başı akıntısı sıklıkla benign nedenlerden kaynaklanmaktadır. Patolojik meme akıntısı genelde tek taraflı olur ve seröz ya da kanlı olabilir. Patolojik meme başı akıntısında altta yatan neden sıklıkla papillomdur. Patolojik akıntıların %5-15’ inde malignite tespit edilir (1, 19-21)

2.2.4.2 Laboratuvar Bulguları

İleri evre meme kanserinde hiperkalsemi önemli ve ender görülen bir bulgudur. CEA, CA15-3 veya CA 27-29 nükseden meme kanserleri için yararlı olabilir ama erken dönemdeki

lezyonların tanısında yararlı değillerdir(19).

2.2.4.3 Tanısal Testler

Tanısal değerlendirme genellikle hastanın kendisi ya da hekim tarafından muayenede kitle saptanması ya da görüntüleme sonucunda şüpheli bulgular saptanmasından sonra yapılır. Meme kanserinde erken tanı çok önemlidir çünkü erken tanı mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır (22).

Memede kitle ile gelen hastada fizik muayenede kitle tespit edildikten sonra görüntüleme yöntemleri ile kitlenin boyutu ve malign karakteristik özellikler taşıyıp taşımadığının değerlendirilmesi gerekmektedir. En sık kullanılan görüntüleme yöntemi mammografi olmakla beraber hastanın yaşı, gebelik durumu, meme dansitesinin yoğunluğu gibi özelliklere göre meme ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) da görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. Özellikle premenapozal ve genç hastalarda meme dansitesi yüksek olduğundan mammografi ile kitlenin tespit edilmesi postmenapozal ve yaşlı hastalara kıyasla daha zor olmaktadır . Bu nedenle 30 yaş altı hastalarda görüntüleme yöntemi olarak öncelikli tercih USG olmalıdır. Mammografide kitlenin özelliklerine göre malign ya da benign karakterde olabileceğiyle ilgili yorum yapılabilmektedir. Düzensiz şekilli, sınırları spiküler ve lineer mikrokalsifikasyonları olan lezyonların malign olma ihtimali daha yüksektir.

Meme dansitesi yüksek olan genç ve premenapozal hastalarda mammografi yerine meme USG tercih edilmektedir. Malign lezyonlarda USG doppler ile artmış kan akımı görülür ve böylelikle benign kistik lezyonlar malign lezyonlardan USG ile kolaylıkla ayrılır (23).

Meme MRG ileri bir görüntüleme yöntemidir ve özellikle meme dansitesi yüksek hastalarda, meme implantı olan hastalarda lezyonun daha iyi görüntülenmesine olanak vermektedir (24).

Görüntüleme yöntemi ile lezyon belirlendikten sonra malignite şüphesi varsa mutlaka lezyondan biyopsi alınması gerekmektedir. Kistik lezyonlarda öncelikle iğne aspirasyon ile örnek alınabilir. Eğer iğne aspirasyon ile gelen örnek malignite şüphesi taşımıyorsa biyopsi alınmayabilir (25).

2.2.5. Ayırıcı Tanı

Meme kanserinin ayırıcı tanısında en çok düşünölen lezyonlar sırasıyla; memenin fibrokistik değışikliğı, fibroadenom, intraduktal papillom, lipom ve yağ nekrozudur(19).

2.2.6. Prognostik Faktörler

En önemli prognoz göstergesi meme kanserinin evresidir. Tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz durumu göz önünde bulundurularak yapılan klinik evrelemeye kıyasla patolojik evreleme prognozu göstermede daha yararlı olmaktadır (1, 26). Erken evre meme kanserinin kür şansı vardır. Genellikle, evre I, IIA, IIB ve IIIA erken evre meme kanserleridir. Gelişmiş ölkelerde erken evre meme kanserlerinin önemli bir çoğunluğunun cerrahi sonrası uzun sağkalım süreleri olabilmektedir. Rekürrens gösteren tümörlerin ise prognozları genellikle kötü seyretmektedir (27).

Yaş ve ırkın da prognozla ilişkisi saptanmıştır. ABD 'de siyah kadınlarda beyazlara göre prognozun daha kötü olduğı tespit edilmiştir (28). 40 yaşından önce tanı alan meme kanseri hastalarında prognozun daha kötü olduğı gösterilmiştir. 65 yaş ve üstü hastalarda da mortalitenin daha fazla olduğı belirtilmiştir. Bu mortalite farkının ileri yaşta tanı alan hastaların daha ileri evrede tanı alması, komorbiditeler ve tedavi farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (29, 30).

Ayrıca tümörün tipi, histolojik grade, lenfatik ya da vasküler invazyon olup olmaması, ki-67 gibi proliferasyon markırları da prognoz göstergesi olarak kullanılabilir. Meme kanseri yönetiminde östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) varlığı veya yokluğunun rolü kritiktir. Primer tümörde reseptör pozitif olan hastaların, tümörde reseptör negatif olanlara göre prognozu daha iyi olabilmektedir (19).

ErbB2 (HER-2/neu) aşırı salınımı veya p53 gen mutasyonuna sahip tümörlerin gidişatı daha kötü seyretmektedir(1).

2.2.7. Patolojik Sınıflama

Meme kanserinin birbirinden farklı özelliklere sahip birçok patolojik alt tipi bulunmaktadır. Meme tümörlerinin %95'den fazlası adenokanserler tarafından oluşturulmaktadır (31). Meme tümörlerini %1'den daha az oranda sarkomlar, diğer bağ doku

tümörleri, metastatik tümörler de oluşturur (32). Epitelyal tümörler içinde en sık görülen alt grup invaziv duktal karsinomdur (31). Ancak DSÖ 2012 klasifikasyonu ile daha önce “invaziv duktal karsinom” olarak adlandırılan tip “özel tipi olmayan invaziv kanser” olarak yeniden isimlendirilmiştir. Çünkü bu gruptaki tümörler tek tip bir grup patolojik özelliğe sahip değildir (33). Diğer invaziv patolojik tipler ise invaziv lobüler karsinom, medüller karsinom, müsinöz karsinom, tübüler karsinom ve diğer daha az görülen tiplerden meydana gelmektedir. İnvaziv olmayan grup ise duktal karsinoma in situ (DKİS) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS)’dan oluşmaktadır(31). Tablo 3’te meme tümörleri patolojik alt tipleri gösterilmiştir (31, 33, 34)

Tablo 3: Meme Tümörleri Histopatolojik Tipleri

Epitelyal Meme Tümörleri
A) İnvaziv Olmayan Meme Kanseri - Duktal Karsinoma İn Situ(DKİS) - Lobüler Karsinoma İn Situ(LKİS)
B) İnvaziv Meme Kanseri -Özel tipi olmayan invaziv kanser (invaziv duktal karsinom) (İDK) -İnvaziv lobüler karsinom (İLK) -Medüller karsinom -Müsinöz karsinom -Tübüler karsinom -Diğer daha az görülen tipler
Non-Epitelyal Meme Tümörleri
-Primer meme sarkomları -Malign filloides tümör -Tedavi ilişkili sarkomlar -Diğer nadir tipler

Meme moleküler alt gruplara göre luminal A, luminal B, HER2 zengin tip ve bazal benzeri (triple negatif) tip olmak üzere 4 ana gruba ayrılabilir (31, 35). Luminal kanserler normal luminal meme epiteli ile benzer moleküler ekspresyona sahiptirler (35). Luminal A’da; ER (+), Her 2 (-), Ki67 düşüktür ve tümör düşük gradelidir. Luminal B’de; ER (+), HER2 pozitif veya negatif olabilir, Ki67 yüksek ve tümörde yüksek grade söz konusudur. Her 2 zengin tipte HER2(+) iken bazal benzeri tipte ise ER (-), PR (-), HER2(-) olarak

görülmektedir (31, 35). “Karsinoma in situ” terimi tümörün bazal membrana sınırlı kaldığını ifade eden bir terimdir. Duktal ve lobüler karsinoma in situ olmak üzere 2 tipi vardır. Her ikisi de terminal kanallardan köken alır ancak morfolojik şekillerinin farklılığına göre duktal veya lobüler olarak adlandırılırlar (31). Yeni tanı konulan meme kanseri vakalarının yaklaşık %20-30’unda DKİS görülmektedir (31, 36). DKİS’in solid, komedo, papiller, mikropapiller, kribriform gibi alt morfolojik tipleri bulunmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde hastaların üçte biri invaziv kansere ilerlemektedir. Prognoz iyi seyretmektedir. LKİS’da kalsifikasyon nadiren olmakla beraber LKİS’ların da üçte biri invaziv kansere ilerler. LKİS’da DKİS’in aksine diğer memede de invaziv kanser gelişme riski mevcuttur. İnvaziv kanserler içerisinde en sık görülen tip invaziv duktal karsinomdur (İDK) (31). Meme malign tümörleri % 55-80 bu grupta yer almaktadır (31, 37). Mammografik görüntülemelerde %50 oranında kalsifikasyon görülmektedir (37). Bu grupta farklı morfolojik yapıda birçok farklı tip yer aldığından “özel tipi olmayan invaziv kanser” olarak adlandırılmaktadır (33). BRCA1 ve 2 pozitifliğinde görülen ailesel kanserler de büyük oranda bu grupta yer alır (37). İkinci en sık invaziv kanser tipi ise invaziv lobüler karsinomdur. Meme malign tümörlerinin %10-15’ini invaziv lobüler karsinom oluşturmaktadır ve sıklıkla hormon reseptör pozitifliği mevcuttur (31).

2.2.8 Evreleme

Meme kanseri tanısı konulan hastaların öncelikle klinik evrelemesi, eğer mümkünse ve ulaşılabiliriyorsa patolojik evrelemesi de yapılmalıdır. Evreleme yapılması uygun sistemik tedavi seçiminde ve etkili lokal tedavinin seçilmesinde yol gösterici olur. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi ve Uluslararası Kanser Karşıtı Birliği meme kanseri için TNM (tümör, bölgesel lenf nodları, uzak metastaz) evreleme sistemi üzerinde fikir birliğine varmışlardır. TNM evreleme sisteminin kullanımı, araştırmacılar ve klinisyenler arasında iletişim kolaylığı sağlamaktadır (19, 38).

Tablo 4:Meme Kanseri AJCC TNM Evrelemesi

Primer Tümör (T)
-Tx: Primer tümör saptanmıyor -T0: Primer tümör bulgusu yok -Tis(DCIS) : Duktal karsinoma in situ -Tis(LCIS): Lobüler karsinoma in situ -Tis (Paget) : Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı (Not: Bir tümöre eşlik eden Paget hastalığı, tümörün boyutuna ve özelliklerine göre sınıflandırılır) -T1: Tümör 2 cm veya daha az çapta -T1mi : Tümörün en büyük çapı 1mm veya altında -T1a : Tümörün en büyük çapı 1mm'den büyük ancak 5 mm'den küçük ($>1\text{mm}$, $\leq 5\text{mm}$) -T1b : Tümörün en büyük çapı 5mm'den büyük ancak 10 mm'den küçük ($>5\text{mm}$, $\leq 10\text{mm}$) -T1c : Tümörün en büyük çapı 10mm'den büyük ancak 20 mm'den küçük ($>10\text{mm}$, $\leq 20\text{mm}$) -T2 : Tümörün en büyük çapı 20 mm'den büyük ancak 50 mm'den küçük ($>20\text{mm}$, $\leq 50\text{mm}$) -T3 : Tümörün en büyük çapı 50 mm'den büyük ($>50\text{mm}$) -T4: Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde yayılım gösteren (ülserasyon veya makroskopik nodüller); sadece dermise invazyon T4 olarak nitelendirilmez. -T4a : Pektoral kası içermeyen , göğüs duvarına invazyon -T4b : Ödem (peau d'orange dahil) veya meme cildinde ülserasyon veya aynı meme ile ilişkili satelit cilt nodülleri , inflamatuvar meme karsinomu kriterlerini karşılamayacak şekilde -T4c : Hem T4a hem de T4b -T4d : İnflamatuvar karsinom
Bölgesel Lenf Nodları Klinik Sınıflama(N)
-NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor -N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok -N1: Hareketli ipsilateral aksiller seviye 1,2 lenf nodu/nodlarına metastaz -N2: Fikse ya da birleşmiş ipsilateral aksiller lenf nodu/nodlarına metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadan sadece klinik olarak belirlenebilen ipsilateral internal mamarian nodu metastazı -N2a : Birbirine veya diğer yapılara fikse ipsilateral seviye 1,2 aksiller lenf nod/nodlarına metastaz -N2b : Klinik olarak aksiller lenf nodu bulgusu olmadan klinik olarak belirgin internal mamarian nodlara metastaz -N3: Seviye 1,2 aksiller lenf nodu tutulumu ile veya olmadan ipsilateral infraklavikular (seviye III aksiller) lenf nodu metastazı, klinik olarak mevcut aksiller lenf nodu (seviye 1,2) metastazı ve ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı, aksiller lenf nodu tutulumu ile veya olmadan ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı -N3a : İpsilateral infraklaviküler lenf nodu/nodlarına metastaz -N3b : İpsilateral internal mamarian ve aksiler lenf nodu/nodlarına metastaz

Tablo 4(Devam):Meme Kanseri AJCC TNM Evrelemesi

-N3c : İpsilateral supraklaviküler lenf nodu/nodlarına metastaz
Patolojik (pN) Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu
-pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor. -pN0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok veya sadece izole kanser hücreleri -pN0 (i+): Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm’i geçmeyen izole kanser hücre kümesi -pN0 (mol+): Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, izole kanser hücresi yok -pN1: Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya klinik negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar -pN1mi: Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm’den büyük ama 2 mm’den küçük) -pN1a: En az 1 metastazın 2 mm’den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı -pN1b: İpsilateral sentinel mammarian lenf nodunda izole kanser hücreleri hariç metastaz -pN1c: pN1a ve pN1b kombinasyonu -pN2: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya görüntüleme ile aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz -pN2a: Aksiller 4-9 lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm’den büyük tümör varlığı) -pN2b: Patolojik negatif aksiller lenf nodu ile beraber mikroskobik olarak doğrulama ile beraber veya doğrulama olmaksızın klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu -pN3: 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz veya seviye I ve II’de 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodları veya 3’den fazla aksiller lenf nodunda ve klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları -pN3a: 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm’den büyük tümör varlığı) veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz -pN3b: cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a -pN3c: İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)
-MX: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor -M0: Uzak metastaz mevcut değil -M1: Uzak metastaz mevcut

Tablo 5:NCCN 2016 Rehberine Göre Evreleme

	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1*	N0	M0
Evre IB	T0	N0mi	M0
	T1	N0mi	M0
Evre IIA	T0	N1**	M0
	T1	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

*T1 Tmic' i içerir.

**T0 ve T1 tümörlerinde nodal mikrometastaz olması durumunda evre IIA olarak değerlendirilmez, evre IB' ye dahil edilir

2.2.9. Prognoz

Meme kanseri kadınlarda kanserden ölümlere bakıldığında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Metastatik meme kanserinin tanıdan sonra ortalama surveyi yaklaşık 2-3 yıldır. Patolojik inceleme sonrasında bölgesel lenf nodu tutulumu olmayan memeye lokalize kanserlerde, en uygun tedavi rejimleri ile iyileşme oranları %75'ten %90' a

kadar olmaktadır. Mamografi ile saptanan küçük, biyolojik olarak ümit verici tümörü olan ve aksiller lenf nodu yayılımı olmayan hastalar 5 yıl için %99'dan fazla sağkalım oranına sahip olmaktadır. Aksiller lenf nodu tutulumu olması durumunda sağkalım oranları 5 yıl içinde %50-70 'e ve muhtemelen 10 yıl için %25-40 'a düşebilmektedir (2, 39).

Triple negatif meme kanserlerinin prognozu diğer meme kanserlerine göre daha kötü seyretmektedir (40, 41). 2012'de NCCN tarafından yapılan triple negatif hastalar ile hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif hastalar karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalık ilişkili sağkalım ve toplam sağkalım triple negatif grupta daha kötü bulunmuş. Tanıdan sonraki ilk 2 yılda dramatik ölüm oranları bulunmuş olsa da zamanla ölüm riskin azaldığı saptanmış (40).

2.2.10. Tedavi

Meme kanserinde tedavi yaklaşımı diğer birçok kanser türünde olduğu gibi hastalığın evresi, hastanın kişisel özellikleri ve tümörün patolojik özellikleri göz önünde bulundurularak şekillendirilmelidir. Özellikle hastalığın erken veya ileri evrede olma durumuna göre farklı tedavi yöntemleri belirlenmektedir. Erken evre tümörlerde cerrahi tedavi ve sonrasında hastalığın nüksünü önlemek için adjuvan tedavi yöntemleri daha çok tercih edilirken ileri evre metastatik hastalıklarda ise sistemik kemoterapiler, hormonoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavi yöntemleri hastaya ve tümörün patolojisine göre tercih edilmektedir.

2.2.10.1 Cerrahi Tedavi

İnvaziv meme kanserinde cerrahi iki ana başlıkta incelenebilir. Bunlardan birincisi “meme koruyucu cerrahi” olarak tanımlanan ve temel prensibi tümöral doku ile birlikte bir miktar çevre normal dokunun çıkarılması şeklinde gerçekleştirilen cerrahi şeklidir. Bu yöntem lumpektomi, segmentektomi, quadrenektomi gibi farklı isimlerle de isimlendirilmektedir (23, 42). Diğer yöntem ise tümörün olduğu memenin tamamen çıkarıldığı “mastektomi” adı verilen cerrahi yöntemdir. Bu iki yöntemi karşılaştıran bazı çalışmalarda rekürrens oranları arasında anlamlı fark görülmediği bildirilmiştir (43-46).

Güncel yaklaşımda her iki cerrahi şekli arasında rekürrens oranı olarak anlamlı bir fark olmadığı birçok otorite tarafından kabul edildiği için hangi hastalara hangi cerrahi yöntemin

uygulanacağına hasta özellikleri ve tümörün özelliklerine göre karar verilmelidir. Meme koruyucu cerrahi sonrası tedaviye mutlaka radyoterapinin eklenmesi önerilmektedir. Bu nedenle herhangi bir nedenle radyoterapi alamayacak olan hastalarda ön planda mastektomi düşünülmelidir (23, 47). Gebelik ve daha önce aynı bölgeye radyoterapi öyküsü meme koruyucu cerrahi için kesin kontrendikasyon oluştururken; skleroderma ve diğer bağ doku hastalıkları, ciddi kardiyak ve pulmoner problemler, hastaların düz yatamayacak olması, p53 mutasyonunun pozitif olması, tümörün radyoterapiye dirençli olması meme koruyucu cerrahi için rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır (42, 47). Birden fazla kadranda tümörü olan hastalarda meme koruyucu cerrahi yerine mastektomi yöntemi tercih edilmelidir. Büyük tümör varlığı kesin kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Ancak küçük meme ve büyük tümör varlığı cerrahi sonrası meydana gelebilecek kozmetik olumsuzluklar nedeni ile rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır (47). Persistan cerrahi sınır pozitifliği olması meme koruyucu cerrahi için engel teşkil etmektedir (48). Tümör lokalizasyonu meme koruyucu cerrahi veya mastektomi tercihinde belirleyici bir rol almamaktadır (47, 49). Ancak bazı kaynaklarda santral yerleşimli meme ucu ve areola invazyonu olan tümörler kozmetik problemler meydana getirdiğinden meme koruyucu cerrahi için rölatif kontrendikasyon oluşturduğu belirtilmektedir (48). Aksiller lenf nodu tutulumu da meme koruyucu cerrahi seçilmesine engel değildir (49).

Özellikle meme koruyucu cerrahinin yapılamayacağı durumlarda mastektomi yöntemi tercih edilmektedir. Mastektomi için güncel yaklaşım artık radikal mastektomi yerine basit mastektomi veya modifiye radikal mastektomidir. Modifiye radikal mastektominin basit mastektomiden farkı ek olarak aksiller lenf nodu diseksiyonu da yapılmasıdır (42).

Cerrahi öncesi yapılan klinik değerlendirmede aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda sentinel lenf nodu örneklemesi mutlaka yapılmalı ve eğer tutulum varsa aksiller lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır (23, 48).

2.2.10.2 Radyoterapi

Radyoterapi meme kanserinde nüksü önlemede uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Ayrıca metastatik hastalıklarda palyatif amaçlı olarak tedavide de kullanılmaktadır.

Radyoterapi endikasyonları arasında öncelikle seçilecek cerrahi yöntemin şekli önem arz etmektedir. Meme koruyucu cerrahilerde tedaviye genellikle radyoterapi eklemek gerekirken mastektomi yapılan hastaların daha az bir kısmında cerrahi tedaviye radyoterapi eklemek gerekmektedir (48). Meme koruyucu cerrahi dışında; 5 cm'den büyük ve/veya T4 tümörlerde, 4 ve 4'den fazla aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda, cerrahi sonrası geride rezidü tümör dokusu kaldığında ve büyük nodal ekstrakapsüler yayılım olması durumunda mastektomi sonrası tedaviye adjuvan radyoterapi de eklenmelidir (23, 48). 1-3 adet aksiller lenf nodu tutulumu olan veya meme ucuna yayılım olan tümörlerde kesin endikasyon olmamakla birlikte adjuvan radyoterapi verilmesi bazı yayınlar tarafından önerilmektedir (23).

2.2.10.3. Sistemik Kemoterapiler

Sistemik kemoterapilerin cerrahi tedavi sonrası olası mikrometastazların yok edilerek nükslerin engellenmesi, cerrahi yapılamayan durumlarda neoadjuvan olarak verilerek lokal ileri hastalara cerrahi şansına olanak sunması veya opere edilebilir hastalarda mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi olanağı sağlaması gibi faydaları olduğundan tedavide kullanılmaktadır (50).

Adjuvan kemoterapiden hangi hastaların fayda göreceği ya da her hastaya adjuvan kemoterapi verilmesi gerekliliği konusu halen netlik kazanmamıştır. Özellikle erken evre tümörlerde farklı kaynaklar farklı veriler sunmaktadır. 2017 yılında yayınlanan St. Gallen/Vienna 2017 Konsensusu'nda erken evre meme kanseri olan hastalardan hangilerinin adjuvan sistemik kemoterapiden fayda görecekleri belirtilmiştir. Bu konsensusa göre triple negatif T1b pN0 ve üzeri tümörlerde; HER2(+) pT1b pN0 ve üzeri tümörlerde adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir. ER veya PR pozitif tümörlerde ise seçilecek tedavi tümörün diğer patolojik özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. ER veya PR orta-yüksek seviyede pozitif olup pT1c, pT2, pN0, pN1, orta yüksek proliferasyon indeksi veya grade, ve/veya orta genomik risk varsa; ER veya PR orta-düşük seviyede pozitif olup T3, N2, yüksek Ki67, orta-yüksek genomik risk varsa tedavide adjuvan kemoterapi seçeneğini düşünmek gerekir (51).

Adjuvan kemoterapi rejimi seçenekleri arasında birden çok kombinasyon tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu tedavilerin temeli antrasiklinler ve taxanlar dan oluşmaktadır.

HER2(-) hastalarda doz-yoğun AC (doksorubisin-siklofosfamid) sonrasında 2 haftada bir paklitaksel; doz-yoğun AC sonrasında haftalık paklitaksel veya TC (dosataksel-siklofosfamid) ilk tercih tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bunların dışında doz-yoğun AC, 3 haftada bir AC, AC sonrası 3 haftada bir dosataksel, AC sonrası haftalık paklitaksel, EC (epirubisin-siklofosfamid), TAC (dosataksel-doksorubisin-siklofosfamid), CMF (siklofosfamid-metotreksat-fluorourasil) rejimleri de alternatif rejimler olarak tedavide kullanılmaktadır. HER2(+) hastalarda AC sonrası paklitaksel + trastuzumab, AC sonrası paklitaksel + trastuzumab + pertuzumab, TCH (dosataksel-karboplatin-trastuzumab), TCH + pertuzumab rejimleri tedavide kullanılan öncelikli seçeneklerdir. Bu rejimlerin dışında AC sonrası dosataksel + trastuzumab, AC sonrası dosataksel+trastuzumab+pertuzumab, dosataksel+siklofosfamid+trastuzumab, paklitaksel+trastuzumab rejimleri de HER2(+) hastalarda uygulanabilecek alternatif tedavi rejimleridir (51). Bir çalışmada doz yoğun AC ve sonrasında paklitaksel ile klasik AC sonrası paklitaksel rejimine göre daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (52). Ayrıca antrasiklin içeren rejimlerle yapılan tedavilerde erken evre meme kanserli hastalarda antrasiklin içermeyen CMF'yle karşılaştırıldığında rekürrens ve mortalite oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (53).

Yukarıda bahsedilen rejimler adjuvan tedavide kullanıldığı gibi neoadjuvan tedavi olarak da kullanılabilir. Neoadjuvan olarak verilen tedaviye yanıt alınması sonrasında, meme koruyucu cerrahi yapılamayacak olan bir hastaya mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi yapılabilir. Evre IIIA, IIIB, IIIC hastalarda da neoadjuvan tedaviye yanıt alınması durumunda hastaların cerrahi tedavi şansı oluşabilir (50).

Metastatik ileri evre veya nüks olgularda tedavide birçok tekli veya kombine sistemik kemoterapi rejimi kullanılabilir. Tek ajan olarak öncelikli tercih edilenler antrasiklinler (doksorubisin, lipozomal doksorubisin), paklitaksel, gemesitabin, kapesitabin, vinorelbin, eribulin, olaparib iken bunun dışında siklofosfamid, karboplatin, dosataksel, albümin bağlı paklitaksel, sisplatin, epirubisin, iksabepilon gibi seçenekler de mevcuttur. Kombine rejimlerde ise öncelikli seçilecekler CAF (siklofosfamid-doksorubisin-fluorourasil), FEC (fluorourasil-epirubisin-siklofosfamid), AC, EC, CMF, dosataksel+kapesitabin, GT (gemesitabin-paklitaksel), gemesitabin+karboplatin, paklitaksel+bevacizumab seçenekleridir. HER2(+) hastalarda tedavide öncelikli olarak dosataksel+trastuzumab+pertuzumab, paklitaksel+trastuzumab+pertuzumab kullanılabilir. HER2(+) hastalarda seçilebilecek diğer alternatif rejimler ado-trastuzumab emtansin, trastuzumab-paklitaksel (yanına

karboplatin eklenebilir), trastuzumab-dosataksel, trastuzumab-vinorelbin, trastuzumab-kapesitabin rejimleridir (50).

2.2.10.4.Hormonal Tedaviler

Meme kanseri östrojen bağımlı bir kanser türüdür (54). Bu nedenle hastaların çoğunda ER ve/veya PR pozitifliği bulunmaktadır (42). ER ve/veya PR üzerine etkili hormonal tedavilerin bu reseptörlerin pozitif olduğu hastalarda sağkalım ve rekürrensi olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (53). Hormonal tedavinin kullanılmasındaki temel amaç kanserli meme dokusunun östrojen maruziyetini azaltmaktır. Bu amaçla kullanılan tedavi yöntemleri arasında “Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM), Aromataz İnhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan), LHRH (luteinize edici hormon salgılatıcı hormon) agonistleri veya cerrahi yolla yapılan kastrasyon, Progestinler (megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat)” bulunmaktadır (48). Bu yöntemlerden progestinler ve cerrahi kastrasyon günlük pratik kullanımda tercih edilmemektedir.

2.2.10.4.1. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Bu grup tedaviler arasında yer alan ve hem premenapozal hem de postmenapozal hastalarda kullanılabilen başlıca ilaç tamoksifendir. Premenapozal hastalarda ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadırlar (48). Tamoksifen dışında raloksifen, toremifen ve fulvestrant gibi ajanlar da diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır(23, 48).

SERM moleküllerinin etki ettikleri bazı dokular üzerinde agonistik bazı dokular üzerinde ise antagonistik etkileri mevcuttur. Her bir molekül için bu agonistik veya antagonistik etki özellikleri farklı olabilmektedir. Tamoksifenin meme üzerine antagonistik etkisi mevcut iken kemik üzerine parsiyel agonistik ve uterus üzerine agonistik etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle tamoksifen alan hastalarda endometriyal kanser sıklığı normal popülasyona göre artmış bulunmaktadır (55). Tamoksifenin bir diğer önemli yan etkisi de tromboembolik olaylara yatkınlığı arttırmasıdır. Özellikle riskli gruplarda venöz tromboemboli sıklığında artış görülmüştür (56). Tamoksifen alan hastalarda sıcak basması da sık görülen diğer bir yan etkidir (57). Kemik üzerindeki parsiyel agonistik etkisi olduğundan postmenapozal hastalarda vertebral, kalça ve radius kırık riskini azalttığı bildirilmiştir (58).

Güncel yaklaşım son döneme kadar tamoksifenin 5 yıl süre ile kullanılması yönünde iken son dönemde tamoksifen kullanım süresinin 10 yıla uzatılmasının rekürrensi azalttığını ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin bulunduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (59).

2.2.10.4.2 Aromataz İnhibitörleri

Bu grupta yer alan ilaçlar, postmenapozal hastalarda östrojenin temel kaynaklarından biri olan yağ doku, kas doku gibi periferik dokularda üretilen östrojenin oluşumunu önleyerek etki göstermektedir. Bu işlemi periferik dokularda yer alan androjen-östrojen dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini bloke ederek yaparlar. Şu anda aktif olarak kullanılabilen 3. jenerasyon aromataz inhibitörleri letrozol, anastrozol ve eksemestandır. Letrozol ve anastrozol non-steroid yapıda iken eksemestan steroid yapıdadır. Aromataz inhibitörleri meme kanserli hastalarda temel olarak postmenapozal hastalarda tercih edilmektedir. Postmenapozal hastalarda nüks, rekürrens süresi ve uzak metastaz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir ve bu hasta grubunda tamoksifene üstün olduğu gösterilmiştir (60, 61). Aromataz inhibitörleri tamoksifen kullanmakta iken menapoza giren hastalarda tedavinin devamı olarak da tercih edilebilmektedirler (23).

2.2.10.4.3. Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri

LHRH agonistleri temel olarak premenapozal hastalarda kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar arasında klinikte başlıca kullanılan ajanlar goserelin ve löproliddir (48). Premenapozal hastalarda yapılan bir çalışmada goserelinin CMF kemoterapisi kadar hastalıksız sağkalım üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (62, 63). Kemoterapi sonrası LHRH analogunun tek başına veya tamoksifen ile beraber kullanımının sağkalımı olumlu etkilediğini gösteren yayınlar mevcuttur (64, 65). Vücutta gonadotropin azalmasına bağlı yan etkiler ortaya çıkabilmektedir ve bunlar başlıca sıcak basmaları, kemik kaybı, kardiyovasküler yan etkilerdir (23).

2.2.10.4.4. Hedefe Yönelik Tedaviler

Son yıllarda diğer kanser türlerinde olduğu gibi meme kanserinde de hedefe yönelik tedaviler konusunda gelişmeler yaşanmıştır. Bu tedavi grubunun en temel üyesi HER2

reseptörlerini hedef alan trastuzumabdır (23). Hedefe yönelik tedaviler günümüzde daha çok metastatik hastalıklarda onay almışlardır fakat trastuzumab metastatik olmayan hastalarda da adjuvan tedavide kullanılmaktadır. Adjuvan tedavide sistemik kemoteraplere trastuzumab eklenmesinin sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir (66). Metastatik hastalarda da trastuzumabın sistemik kemoterapiye eklenmesi ile mortalite oranının düştüğü bilinmektedir (67). Trastuzumabın en ciddi yan etkisi kardiyotoksisitedir. Bu nedenle antrasiklin içeren rejimlerle beraber kullanılmamaları önerilmektedir (23). Trastuzumabın kardiyotoksik etkisi doz bağımsız ve reversibledir (67). Bu yan etkisinden dolayı hastaların mutlaka tedavi öncesi ve tedavi alırken belirli aralıklarla ekokardiyografi ile takip edilmesi önerilmektedir (68).

Son dönemde HER üzerine etkili yeni moleküller klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Pertuzumab HER2 ve HER3 heterodimerizasyonunu önleyerek etki göstermektedir (23). Pertuzumab, trastuzumab + sistemik kemoterapi rejimlerine ek olarak verildiğinde hem metastatik hem de opere meme kanseri hastalarında sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir (69, 70).

Hedefe yönelik tedavide kullanılan bir diğer ajan ise trastuzumab molekülüne bir mikrotübül inhibitörü olan emtansin eklenmesi ile elde edilmiş olan trastuzumab emtansindir (TDM-1). Daha önce trastuzumab ve taksan ile tedavi edilmiş ileri evre hastalarda lapatinib + kapesitabin ile yapılan karşılaştırmada TDM-1'in progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (71).

Bir tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib ise HER2 ve EGFR (epidermal büyüme faktör reseptörü) üzerine etki göstermektedir. Lapatinibin kapesitabin ile birlikte kullanıldığında metastatik meme kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalım süresini arttırdığı gösterilmiştir (72).

Neratinib, uzamış adjuvan anti HER2 tedavi alan erken evre meme kanserli hastalarda yakın zamanda FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onay almış bir pan-HER tirozin kinaz inhibitörüdür. Sistemik kemoterapi ve trastuzumab aldıktan sonra 1 yıl uzatılmış olarak verilen neratinib tedavisi sonrası 5 yıllık takipte nüks oranının azaldığı bildirilmiştir (73).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışma popülasyonu: Çalışmaya 2007-2020 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Kliniği'ne Meme Kanseri tanısıyla takip ve tedavi amaçlı başvuran hastalar retrospektif olarak alındı.

Çalışmaya 18 yaşın altındaki hastalar, opere olmamış hastalar, neoadjuvan tedavi alan hastalar ve verilerine eksiksiz ulaşılamayan hastalar alınmadı. Çalışmaya verilerine eksiksiz ulaşılabilen 285 hasta alındı.

Veriler: Çalışmaya alınan hastaların yaş, komorbidite (diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, kronik iskemik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım), menapoz durumu, Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru (ECOG - PS), aile öyküsü, cerrahi şekli, tümör lokalizasyonu, histolojik alt tip tanısı, tümörün boyutu, aksiller diseksiyon durumu, çıkarılan lenf nodu sayısı, tümörün patolojik evresi, tümör grade, perinöral ve lenfovasküler invazyon durumu, hormon reseptör durumu(ER ya da PR), HER-2 pozitifliği ve FISH durumu, adjuvan tedavi durumu, adjuvan tedavide verilen kemoterapi rejimleri, nüks gelişimi, nüks lokalizasyonu ve son durum verisi(exitus veya hayatta olması) yazılı arşiv dosyalarından elde edildi.

Hastalar patolojik TNM evrelemesine göre Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olarak gruplandırıldı. ECOG PS durumuna göre 0,1 ve 2 olarak gruplandırıldı. Tümör lokalizasyonu sağ, sol ve bilateral olarak gruplandırıldı. Tümör gradı, iyi (I), orta (II) ve kötü differansiye (III) olarak gruplandırıldı.

Cerrahi tipi olarak mastektomi dışındaki diğer yöntemler olan lumpektomi, kitle eksizyonu, segmentektomi gibi yöntemler meme koruyucu cerrahi genel başlığı altında toplandı.

Patolojik alt tipler invaziv duktal karsinom (İDK), invaziv lobüler karsinom (İLK), diğer invaziv tipler (apokrin, medüller, metaplastik, papiller, tübüler, müsinöz ve diğer nadir tipler) olarak gruplara ayrıldı.

Moleküler sınıflamaya göre hastalar luminal, HER- 2 pozitif ve triple negatif olarak üç gruba ayrıldı.

Hastaların ilk patolojik tanı tarihinden nüks tarihine kadar geçen süre hastalıksız sağkalım süresi olarak hesaplandı. Tanı tarihinden ölüm tarihine ya da son görülme tarihine kadar geçen süre ise genel sağkalım süresi(GSK) olarak hesaplandı.

İstatiksel analiz: Analizler için Statistical Package for the Social Sciences 22 (IBM Corp. 2013) kullanıldı. Gruplarda oranların karşılaştırılması için Ki Kare Analizi kullanıldı. Sağ kalım analizleri için Kaplan Meier Analizi kullanıldı. Belirleyici faktörler için Cox Regresyon Analizi kullanıldı. Çok değişkenli analizler için Enter modeli kullanıldı.

Etik Kurul İzni: Bu çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından incelendi ve onaylandı.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortanca yaşı 52 yıl (24-92) idi. Komorbidite olarak 13 (%4.56) hastada hipertansiyon, 4 (%1.4) hastada diyabetes mellitus, 2 (%0.7) hastada koroner arter hastalığı, 1 (%0.35) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 1 (%0.35) hastada astım, 1 (%0.35) hastada tiroid kanseri, 2 (%0.7) hastada hipotiroidi, 5 (%1.75) hastada diyabetes mellitus + hipertansiyon, 1 (%0.35) hastada hipertansiyon + koroner arter hastalığı mevcut idi. 135 (%47.37) hasta postmenapozal dönemde, 150 (%52.63) hasta ise premenapozal dönemde idi. 3 (%1.05) hastanın ECOG PS 2 idi (Tablo-6).

16 (%5.61) hastada aile öyküsü vardı. 173 (%60.70) hastada cerrahi şekli MRM iken, 112 (%39.30) hastanın cerrahi şekli MKC idi. 3 (%1.05) hastanın tümör lokalizasyonu bilateral idi. 278 (%97.54) hastaya aksiller diseksiyon uygulanırken, 7 (%2.46) hastaya aksiller diseksiyon uygulanmamıştı. TNM evrelemesine göre 15 (%5.26) hasta Evre I, 138 (%48.42) hasta Evre II, 132 (%46.32) hasta Evre III idi. 207 (%72.63) hastada ER pozitifliği mevcut iken, PR pozitifliği de 196 (%68.77) hastada mevcut idi. 33 hastada FISH durumu bakılmıştı. Bunlardan 28 (%84.85) hastada FISH negatif iken, 5 (%15.15) hastada FISH pozitif idi. Perinöral invazyon (PNI) mevcut olan hasta sayısı 62 (%21.75) idi. Lenfovasküler invazyon (LVI) mevcut olan hasta sayısı ise 150 (52.63) idi. 271 (%95.09) hasta adjuvan kemoterapi almıştı. Adjuvan hormonoterapi olarak 129 (%45.26) hasta tamoxifen alırken, 34 (%11.93) hastada anastrozol, 50 (%17.54) hastada letrozol kullanımı mevcut idi. 261 (%91.58) hasta adjuvan radyoterapi almıştı. Adjuvan herceptin alan hasta sayısı ise 61 (%21.40) idi. 111 (%38.95) hastada LHRH kullanımı mevcutken, 6 (%2.11) hastada cerrahi ablasyon yapılmış idi. Adjuvan kemoterapi alan hastalardan 150 (%55.35) hasta antrasiklin içeren bir rejim alırken, 121(%44.65) hasta antrasiklin içeren bir rejim almamıştı. 50 (%17.54) hastada nüks gelişimi mevcut idi. Son durum olarak 264 (%92.63) hasta yaşayan, 21 (%7.37) hasta exitus olarak tespit edildi (Tablo-6).

Tablo 6. Hastaların klinik ve demografik verileri

Özellikler	n	%
Yaş	Median (min-max)	52 (24-92)
	Yok	255 89,47
	Hipertansiyon	13 4,56
Komorbidite	Diyabetes mellitus	4 1,40
	Koroner arter hastalığı	2 0,70
	KOAH	1 0,35

Tablo 6'nın devamı arka sayfadadır.

Tablo 6 (devamı). Hastaların klinik ve demografik verileri

Özellikler		n	%
Kororbidite	Hipertansiyon+Koroner arter hastalığı	1	0,35
	Diabetes mellitus+hipertansiyon	5	1,75
	Astım	1	0,35
	Tiroid Kanseri	1	0,35
	Hipotiroidi	2	0,70
Menapoz durumu	Postmenapozal	135	47,37
	Premenapozal	150	52,63
ECOG	0	211	74,04
	1	71	24,91
	2	3	1,05
Aile öyküsü	yok	269	94,39
	var	16	5,61
Cerrahi şekli	MRM	173	60,70
	MKC	112	39,30
Tümör Lokalizasyonu	Sağ	130	45,61
	Sol	152	53,33
	Bilateral	3	1,05
Histolojik tanı	Duktal karsinom	250	87,72
	Lobüler karsinom	17	5,96
	Medüller karsinom	1	0,35
	Papiller karsinom	1	0,35
	Duktal+Lobüler karsinom	8	2,81
	Mikst infiltratif karsinom (duktal+kribriform)	2	0,70
	Metaplastik karsinom	2	0,70
	Müsinöz karsinom	3	1,05
	Apokrin karsinom	1	0,35
	Aksiller Diseksiyon	Uygulanmadı	7
Uygulandı		278	97,54
TNM Evresi	1	15	5,26
	2	138	48,42
	3	132	46,32
pT evresi			
Tümör çapı	mean-SD	35,3-23,4	
pN evresi			
çıkarılan LN	median (min-max)	15 (0-52)	
tutulan LN	median (min-max)	2 (0-29)	
Grup	Luminal	200	70,18
	Her2 pozitif	57	20,00
	triple negatif	28	9,82
ER durumu	Negatif	78	27,37
	Pozitif	207	72,63
PR durumu	Negatif	89	31,23
	Pozitif	196	68,77
CERBB2	Negatif	182	63,86
	1+	20	7,02
	2+	28	9,82
	3+	55	19,30
FISH/SISH	Negatif	28	84,85
	Pozitif	5	15,15
Ki-67		18,5-23,2	
PNI	Yok	223	78,25
	Var	62	21,75
LVI	Yok	135	47,37
	Var	150	52,63
Grade	1	23	8,07
	2	171	60,00
	3	91	31,93
Adjuvan KT	Yok	14	4,91
	Var	271	95,09
Adjuvan HT	Almadı	61	21,40
	Tamoxifen	129	45,26

Tablo 6'nın devamı arka sayfadadır.

Tablo 6 (devamı). Hastaların klinik ve demografik verileri

Özellikler		n	%
Adjuvan HT	Anastrozol	34	11,93
	Letrozol	50	17,54
	Tamoxifen+Letrozol	4	1,40
	Tamoxifen+Anastrozol	7	2,46
Adjuvan RT	Yok	24	8,42
	Var	261	91,58
Adjuvan Herceptin	Almadı	224	78,60
	Aldı	61	21,40
LHRH Kullanımı	Yok	168	58,95
	Var	111	38,95
Adjuvan KT rejimi	Cerrahi ablasyon	6	2,11
	AC/EC+T	124	45,76
	AC/EC+T+H	24	8,86
	FAC/FEC	20	7,38
	TAC/TEC	15	5,54
	TCH	3	1,11
	AC/EC	32	11,81
	FEC/FAC+T	44	16,24
Antrasiklin alma durumu	TC	9	3,32
	Antrasiklin almayanlar	121	44,65
Nüks gelişimi	Antrasiklin alanlar	150	55,35
	Yok	235	82,46
Nüks bölgesi	Var	50	17,54
	Lokalize	3	6,00
Son durum	Sistemik	47	94,00
	Ex	21	7,37
	Hayatta	264	92,63

Nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri karşılaştırıldığında nüks gelişen hastaların ortalama yaşı 51 (31-92) iken, nüks gelişmeyen hastaların ortalama yaşı 54 (29-79) idi. Nüks eden hastalardan 22 (%44) hasta postmenapozal dönemde tanı alırken 28 (%56) hasta tanı anında premenapozal dönemde idi. Nüks eden hastalardan 3 (%6) hastada aile öyküsü mevcut idi. Nüks eden hastalardan 35 (%70) hastada cerrahi şekli MRM iken, 15 (%30) hastaya MKC yapılmıştı. Nüks eden hastalardan 27 (%46)'sinde tümör lokalizasyonu sağ meme iken, 23 (%46) hastada tümör sol memede idi. Bilateral yerleşimli tümörü olan 3 hastada da nüks gelişimi gözlenmedi. TNM evrelemesine göre Evre I'de tanı alan 15 hastanın hiçbirinde nüks gelişimi gözlenmezken, nüks gelişimi gözlenen 16 (%32) hasta Evre II, 34 (%68) hasta Evre III' de tanı almıştı. FISH pozitif olan 5 hastada da nüks gelişimi gözlenmedi. Nüks eden hastaların 29 (%58)'unda lenfovasküler invazyon mevcuttu. Nüks eden hastaların 3 (%6)'ünde tümör grade I iken, 27 (%54) hastada grade II, 20 (%40) hastada grade III olduğu gözlemlendi. Adjuvan kemoterapi alıp da nüks eden hastalardan antrasiklin içermeyen rejim alanların sayısı 21 (%43,8) iken, antrasiklin içeren rejim alanların sayısı 27 (%56,2) idi. Son olarak nüks gelişimi gözlenmeyen 235 hastanın tamamı hayatta iken, nüks eden hastalardan 29 (%58)'u hayatta iken, 21 (%42) hasta exitus olarak tespit edildi(Tablo-7).

Tablo 7. Nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik		Nüks yok		Nüks var		p
		n	%	n	%	
Yaş	Median (min-max)	54 (29-79)		51 (31-92)		0,499
Komorbidite	Yok	210	89,4	45	90,0	0,862
	Hipertansiyon	11	4,7	2	4,0	
	Diabetes mellitus	3	1,3	1	2,0	
	Koroner arter hastalığı	2	0,9	0	0,0	
	KOAH	1	0,4	0	0,0	
	HT + Koroner arter hastalığı	1	0,4	0	0,0	
	DM + HT	4	1,7	1	2,0	
	Astım	1	0,4	0	0,0	
	Tiroid Kanseri	1	0,4	0	0,0	
Menopoz durumu	Hipotiroidi	1	0,4	1	2,0	0,599
	Postmenapozal	113	48,1	22	44,0	
	Premenapozal	122	51,9	28	56,0	
Aile öyküsü	yok	222	94,5	47	94,0	0,896
	var	13	5,5	3	6,0	
Cerrahi şekli	MRM	138	58,7	35	70,0	0,154
	MKC	97	41,3	15	30,0	
Tümör Lokalizasyonu	Sağ	103	43,8	27	54,0	0,335
	Sol	129	54,9	23	46,0	
	Bilateral	3	1,3	0	0,0	
Histolojik tanı	Duktal karsinom	209	88,9	40	80,0	0,960
	Lobüler karsinom	14	6,0	3	6,0	
	Medüller karsinom	1	0,4	0	0,0	
	Papiller karsinom	1	0,4	0	0,0	
	Duktal+Lobüler karsinom	3	1,3	5	10,0	
	Mikst infiltratif karsinom (duktal+krıbriform)	1	0,4	1	2,0	
	Mikroinvaziv DCIS	1	0,4	0	0,0	
	Metaplastik karsinom	2	0,9	0	0,0	
	Müsinöz karsinom	2	0,9	1	2,0	
	Apokrin karsinom	1	0,4	0	0,0	
Aksiller diseksiyon durumu	Uygulanmadı	7	3,0	0	0,0	0,610
	Uygulandı	228	97,0	50	100,0	
	1	15	6,4	0	0,0	
TNM evresi	2	122	51,9	16	32,0	0,002
	3	98	41,7	34	68,0	
	4	61	26,0	5	10,0	
T	2	137	58,3	30	60,0	0,002
	3	31	13,2	8	16,0	
	4	6	2,6	7	14,0	
	0	46	19,6	2	4,0	
N	1	105	44,7	20	40,0	<0,001
	2	62	26,4	13	26,0	
	3	22	9,4	15	30,0	
	0	46	19,6	2	4,0	
Tm çapı (mm)		30,6--19,0		42,0--21,3		<0,001
Çıkarılan LN		14 (0-40)		21 (2-52)		0,027
Tutulan LN sayısı		1 (0-24)		3 (0-25)		<0,001
Grup	Luminal	165	70,2	35	70,0	1,000
	Her2 pozitif	47	20,0	10	20,0	
	Triple negatif	23	9,8	5	10,0	
ER durum	Negatif	63	26,8	15	30,0	0,646
	Pozitif	172	73,2	35	70,0	
PR durum	Negatif	73	31,1	16	32,0	0,897
	Pozitif	162	68,9	34	68,0	
CERRB2	Negatif	152	64,7	30	60,0	0,761
	1+	15	6,4	5	10,0	
	2+	23	9,8	5	10,0	
	3+	45	19,1	10	20,0	
FISH/SISH	Negatif	23	82,1	5	100,0	0,305
	Pozitif	5	17,9	0	0,0	
Ki67		19,6--22,9		13,8 ---25,0		0,059
Perinöral invazyon	Yok	185	78,7	38	76,0	0,672
	Var	50	21,3	12	24,0	
Anjiyolenfatik invazyon	Yok	114	48,5	21	42,0	0,402
	Var	121	51,5	29	58,0	

Tablo 7'nin devamı arka sayfadadır.

Tablo 7 (devamı). Nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

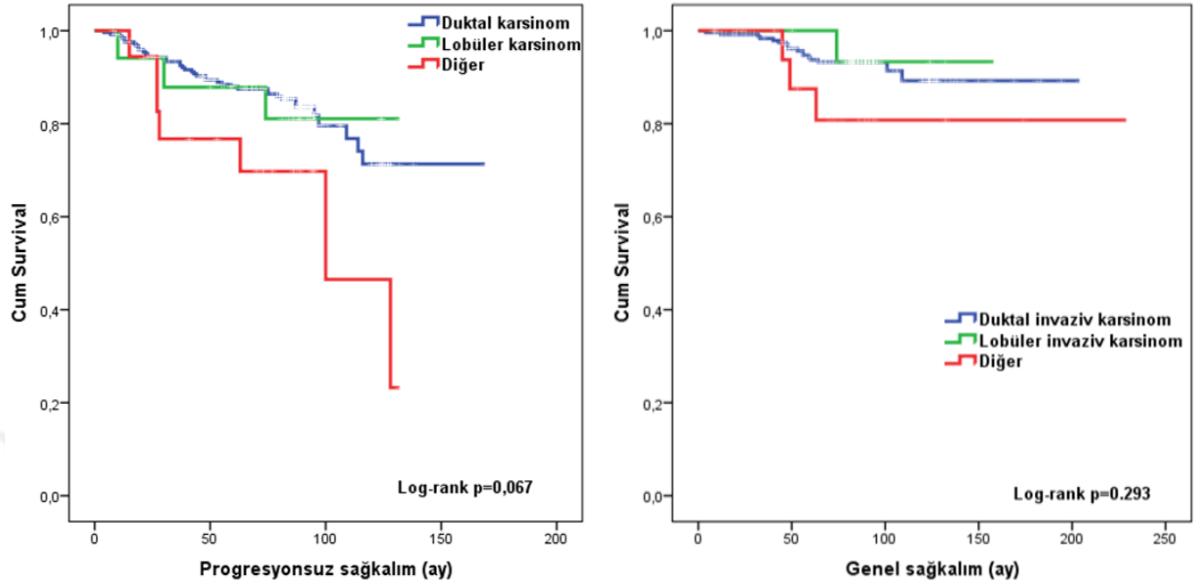
Özellik		Nüks yok		Nüks var		p
		n	%	n	%	
Grade	1	20	8,5	3	6,0	0,408
	2	144	61,3	27	54,0	
	3	71	30,2	20	40,0	
Adjuvan KT	Yok	12	5,1	2	4,0	1,000
	Var	223	94,9	48	96,0	
Adjuvan HT	Almadı	48	20,4	13	26,0	0,117
	Tamoxifen	108	46,0	21	42,0	
	Anastrozol	28	11,9	6	12,0	
	Letrozol	45	19,1	5	10,0	
	Tamoxifen+Letrozol	2	,9	2	4,0	
	Tamoxifen+Anastrozol	4	1,7	3	6,0	
Adjuvan RT	Yok	21	8,9	3	6,0	0,779
	Var	214	91,1	47	94,0	
Adjuvan herceptin	Almadı	184	78,3	40	80,0	0,790
	Aldı	51	21,7	10	20,0	
LHRH kullanımı	Yok	139	59,1	29	58,0	0,656
	Var	90	38,3	21	42,0	
	Cerrahi ablasyon	6	2,6	0	0,0	
Adjuvan KT rejimi	AC/EC+T	105	47,1	19	39,6	0,180
	AC/EC+T+H	22	9,9	2	4,2	
	FAC/FEC	13	5,8	7	14,6	
	TAC/TEC	8	3,6	7	14,6	
	TCH	3	1,3	0	0,0	
	AC/EC	25	11,2	7	14,6	
	FEC/FAC+T	39	17,5	5	10,4	
	TC	8	3,6	1	2,1	
Antrasiklin alma durumu	Antrasiklin almayanlar	100	44,8	21	43,8	0,890
	Antrasiklin alanlar	123	55,2	27	56,3	
Nüks bölgesi	Lokalize	3	6,0	3	6,0	
	Sistemik	47	94,0	47	94,0	
Son durum	Ex	0	0,0	21	42,0	<0,001
	Hayatta	235	100,0	29	58,0	

Yıllara göre sağkalım oranlarına bakıldığında 1, 2, 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırası ile; %99,3, %99,3, %98,5, %93,7 ve %89 olarak hesaplandı. Yıllara göre 1, 2, 3, 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ise sırasıyla; %98,2, %94,2, %92, %87,2 ve %70,3 olarak hesaplandı (Tablo-8).

Tablo 8. 1, 2, 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları.

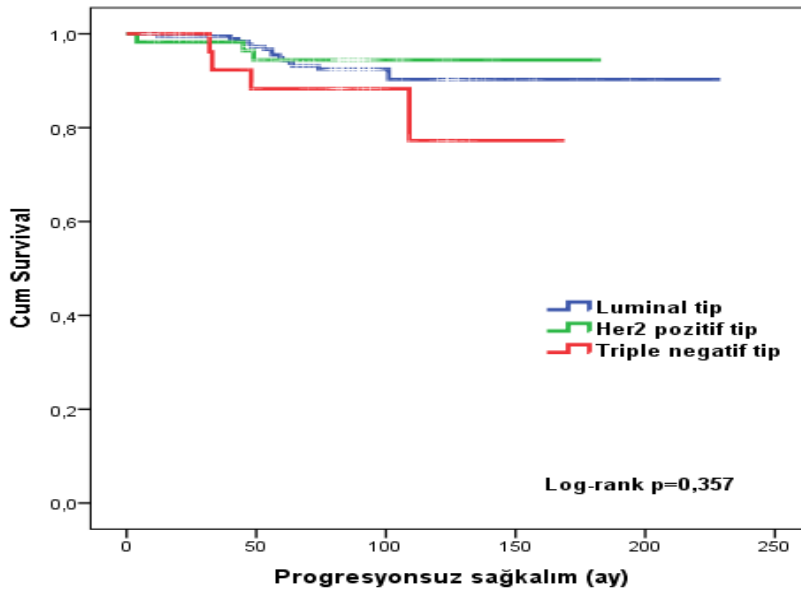
Hastalıksız sağkalım	
Yıllar	%
1	98,2
2	94,2
3	92
5	87,2
10	70,3
Genel sağkalım	
Yıllar	%
1	99,3
2	99,3
3	98,5
5	93,7
10	89

Kaplan maier analizine göre histolojik alt tipe göre progresyonsuz sağkalım (PSK) ve median genel sağkalım (mGSK) açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla Log rank $p=0,067$, $p=0,293$) (Şekil-1).



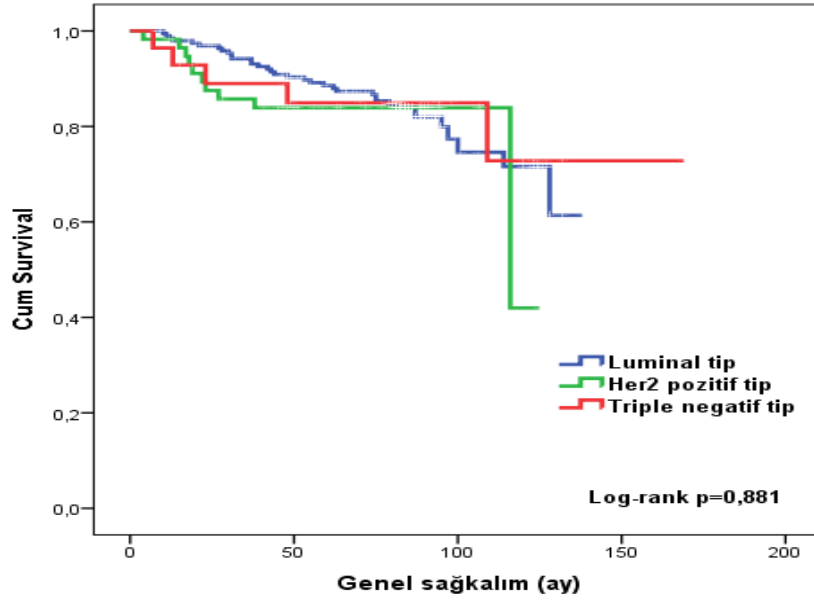
Şekil-1. Histolojik alt tipe göre progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım eğrileri

Moleküler sınıflamaya göre bakıldığında PSK açısından anlamlı fark saptanmadı (Log rank $p=0,357$)(Şekil-2).



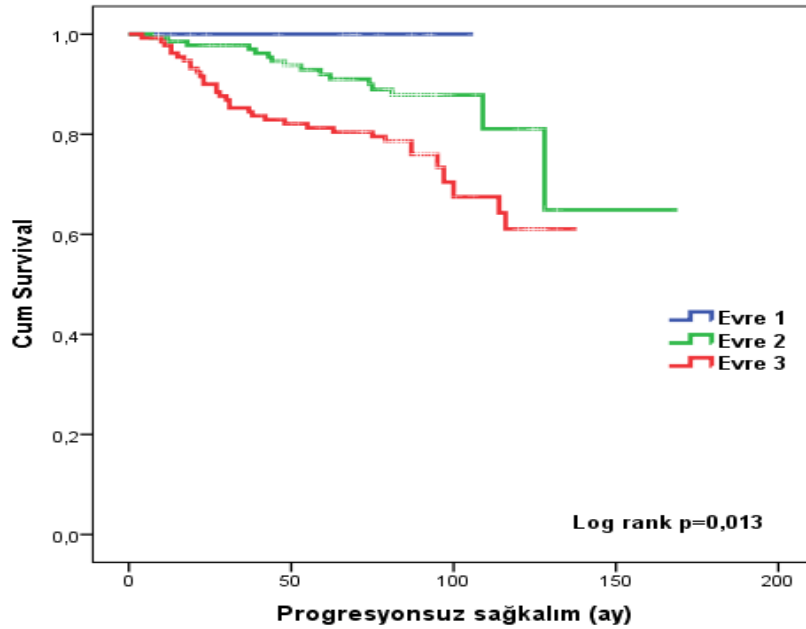
Şekil-2. Moleküler sınıflamaya göre progresyonsuz sağkalım

Moleküler sınıflamaya göre mGSK açısından da anlamlı fark saptanmadı (Log rank $p=0,881$)(Şekil-3).



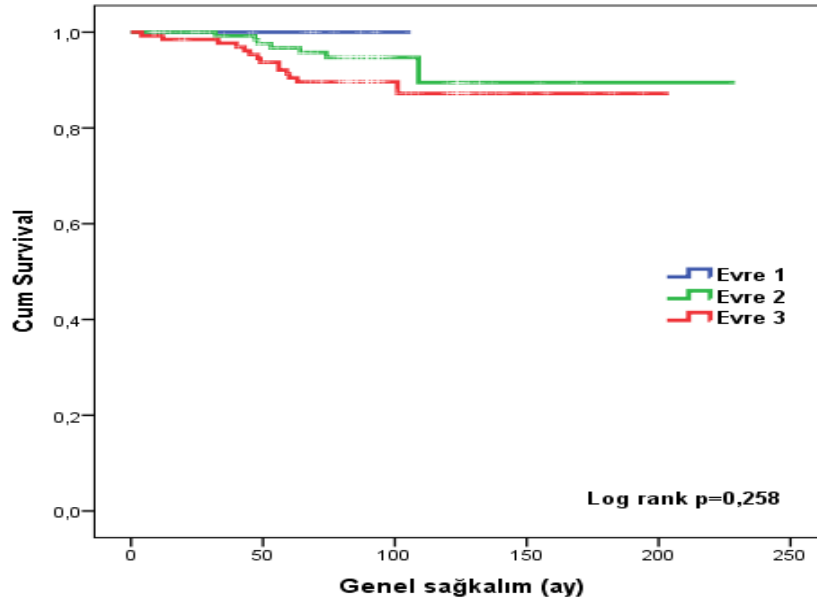
Şekil-3. Moleküler sınıflamaya göre genel sağkalım

Evrelere göre bakıldığında PSK açısından anlamlı fark saptandı (Log rank $p=0,013$)(Şekil-4).



Şekil-4. Evrelere göre progresyonsuz sağkalım

Evrelere göre bakıldığında mGSK açısından anlamlı fark saptanmadı (Log rank $p=0,258$) (Şekil-5).



Şekil 5. Evrelere göre genel sağkalım

Tek değişkenli analizde diğer alt tipler (TO=2.51, GA=1.12-5.65, $p=0.025$), operasyonda çıkarılan lenf nodu sayısı (TO=1.05, GA=1.02-1.08, $p<0.001$), pozitif lenf nodu sayısı (TO=1.08, GA=1.04-1.12) $p<0.001$, tümörün evresi (TO=2.30, GA=1.26-4.18, $p=0.006$) ve adjuvan kemoterapi rejiminde TAC/TEC alması (TO=2.58, GA=1.07-6.22, $p=0.034$) hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptandı(Tablo-9).

Tablo 9. Tek değişkenli analizde hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler

	Özellik	TO	%95 TO için GA		p
Yaş	yıl	0,992	0,967	1,017	0,518
Menapoz	premenapoz vs postmenapoz	1,187	0,677	2,080	0,550
ECOG	1-2 vs 0	1,134	0,619	2,080	0,683
Aile öyküsü	var vs yok	1,657	0,513	5,354	0,399
Cerrahi	mkc vs mrm	0,632	0,345	1,158	0,138
Tm lokalizasyonu	1=Sağ (ref.)	1,00			0,660
	2=Sol	0,772	0,442	1,348	0,362
	3=Bilateral	1,142	0,248	9,040	0,975
	1,00=İDC (ref.)	1,000			0,080
Histolojik alt tip	2,00=İLC	1,016	0,314	3,289	0,978
	3,00=Diğer	2,518	1,121	5,658	0,025
Aksiller diseksiyon	Uygulandı vs Uygulanmadı	2,788	0,252	17,154	0,510
Çıkarılan lenf nodu sayısı	sayı	1,054	1,021	1,089	<0,001

Tablo 9'un devamı arka sayfadadır.

Tablo 9 (devamı). Tek değişkenli analizde hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörleri

	Özellik	TO	%95 TO için GA		p
Pozitif lenf nodu sayısı	sayı	1,087	1,047	1,128	<0,001
Evre	III vs I-II	2,302	1,268	4,180	0,006
Moleküler alt tip	1,00=Luminal (ref.)	1,000			0,882
	2,00=her2 pozitif	1,176	0,580	2,386	0,653
	3,00=triple negatif	0,931	0,363	2,384	0,881
Ki67	%	0,996	0,973	1,019	0,719
PNİ	Var vs Yok	0,976	0,507	1,876	0,942
Anjiyolenfatik invazyon	Var vs Yok	1,142	0,650	2,006	0,644
Grade	1 (ref.)	1,000			0,348
	2	0,930	0,282	3,071	0,906
	3	1,426	0,423	4,808	0,567
Adjuvan kt	Var vs Yok	0,548	0,132	2,277	0,408
Anti-hormonal ilaç	AI vs Tmx	0,889	0,460	1,718	0,725
Adjuvan RT	Var vs Yok	1,027	0,319	3,309	0,965
LHRH kullanımı	var vs yok	1,044	0,595	1,834	0,881
Adjuvan KT rejimi	1=AC/EC+T (ref.)	1,000			0,207
	2=AC/EC+T+H	0,598	0,139	2,570	0,489
	3=FAC/FEC	1,563	0,648	3,766	0,320
	4=TAC/TEC	2,587	1,074	6,228	0,034
	5=TCH	0,000	0,000		0,980
	6=AC/EC	1,426	0,599	3,394	0,423
	7=FEC/FAC+T	0,530	0,196	1,435	0,212
	8=TC	1,167	0,156	8,764	0,880
Antrasiklin alma durumu	Alanlar vs Almayanlar	1,367	0,763	2,447	0,293

Çok değişkenli analizde diğer histolojik alt tip (TO=3.10, GA=1.37-7.01, p=0.006) ve tümörün TNM evresi (TO=2.46, GA=1.32-4.57 p=0.004) hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptandı(Tablo-10).

Tablo 10. Çok değişkenli analizde hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler

Özellik		TO	95,0% TO için GA		P
Histoloji alt tip	İDC (ref.)				0,024
	İLC	1,301	0,398	4,255	0,663
	Diğer	3,109	1,378	7,015	0,006
Evre		2,465	1,329	4,573	0,004

5. TARTIŞMA

Meme kanseri dünyada olduğu gibi Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen kanserdir (1). Kanserden ölümlerin ikinci en sık nedenidir (2). Bu çalışmada metastatik olmayan meme kanseri nedeni ile opere edilmiş ve adjuvan tedavi verilen hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri retrospektif olarak inceledik.

Memenin invazif karsinomlarının yaklaşık %45-75’i invazif duktal karsinomdan oluşmaktadır(74). Hamid ve ark. 1989 ile 1996 yılları arasında tedavi edilen meme kanserli olguları retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, etkilenen meme ve histopatolojik olarak inceledikleri 227 olguda en sık görülen histopatolojik alt tipin (%81.5) invazif duktal karsinom olduğunu belirtmişlerdir (75). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların %87.72’sinin invaziv duktal karsinom olduğu görüldü. %5.96’sının invaziv lobüler karsinom olduğu geriye kalan %6.32’ sinin ise diğer alt tipler olduğu görüldü.

Meme kanserinde tümör boyutu arttıkça sağkalım oranları azalmaktadır (76). Tümör boyutunun nüks dönemine göre etkisini kıyaslayan araştırmalarda büyük tümör boyutunun erken nükslere neden olduğu gösterilmiştir (76-78). 5-10 yıl arasındaki nükslerde de tümör boyutunun etkisi olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (79). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tümör boyutu arttıkça sağkalımın anlamlı olarak azaldığı görüldü.

Meme kanserinde en önemli prognostik belirteçlerden biri de lokal ve aksiller lenf nodu tutulumuna göre belirlenen N evresidir. N evresinin ileri olması prognozu olumsuz etkilemektedir (80). Lenf nodu tutulumu olan hastalarda erken dönemde nüks daha sık görülmektedir (77, 81). Lenf nodu pozitifliğinin 10 yıldan sonraki geç dönem nüksler üzerinde de etkili olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (81, 82). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tümörün N evresinin ileri olmasının sağkalımı anlamlı şekilde kısalttığı görüldü.

Patolojik belirteçlerden lenfovasküler invazyon varlığında hastalarda hem nüks riskinin arttığı hem de hastalıksız sağkalımın azaldığı bilinmektedir (83, 84). Erken ve geç nüksleri karşılaştıran bir araştırmada lenfovasküler invazyon olan hastaların ilk 5 yıllık süreçte nüks ettiği belirtilmiştir(77). Ancak başka bir araştırmada da lenfovasküler invazyon olan hastalarda nüks oranları arasında fark izlenmemiştir (85). Bizim araştırmamızda lenfovasküler invazyon olan hastalarla lenfovasküler invazyonun olmadığı hastalar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi.

Perinöral invazyon varlığı meme kanserli olgularda çok sık rastlanmadığından literatürde nüks ve sağkalım oranları ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Ancak perinöral invazyon varlığında hastalısız sağkalım oranlarının azaldığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (86). Buna karşılık bazı yayınlarda da perinöral invazyon varlığının hastalısız sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (87). Bizim çalışmamızda da perinöral invazyon olan hastalarda hastalısız sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi.

ER ve/veya PR pozitifliği önemli prognostik göstergelerdendir (48). ER pozitifliğinin özellikle erken dönemlerde prognozu olumlu etkilediği uzun yıllardan beri bilinmektedir (88). ER negatif olan tümörlerde erken dönemlerde nüks riski fazla olduğu fakat ilerleyen dönemlerde bu etkinin ortadan kalktığını gösteren araştırmalar mevcuttur (89). Ancak geç dönem nükslere bakıldığında ER pozitif veya negatif olma durumunun etkisi ile ilgili farklı veriler bulunmaktadır. 5 yıldan sonraki süreçlerde ER pozitifliği olan hastalarda prognozun olumsuz yönde etkilendiğini gösteren yayınlar da bulunmaktadır (90). Bizim çalışmada da ER pozitifliği ya da PR pozitifliğinin nüks üzerine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Meme kanser tanısı alan erken evre opere edilebilir hastalarda seçilen cerrahi tipinin nüks üzerine etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada 18 yıllık takip sonucunda mastektomi ve meme koruyucu cerrahi arasında hastalısız sağkalım ve ortalama sağkalım açısından anlamlı fark görülmediği belirtilmiştir (91). 10 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da meme koruyucu cerrahi (+ radyoterapi) ve mastektomi açısından yapılan değerlendirmede meme koruyucu cerrahi (+ radyoterapi)'nin en az mastektomi kadar etkili olduğu izlenmiştir (92). Erken ve geç dönem nükslerin karşılaştırıldığı bir çalışmada 5 yıldan önce nükslerin görüldüğü grup ile 5 yıldan sonra nükslerin görüldüğü grupta meme koruyucu cerrahi ve mastektomi arasında hasta oranları bakımından anlamlı fark izlenmemiş (77). Bizim çalışmamızda da meme koruyucu cerrahi ile mastektomi karşılaştırıldığında hastalısız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Meme kanseri hormon bağımlı bir tümör olduğundan hastaların menapozal durumları da hastalığın prognozu açısından önem teşkil etmektedir. Hastaların menapozal durumlarının nüks zamanı ile olan ilişkisinin araştıran bir çalışmada lenf nodu pozitif premenapozal hastaların daha erken nüks ettiği gösterilmiş (93). 5 yıllık erken dönem ve 5 yıldan sonraki geç dönem nükslerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da premenapozal ve postmenapozal hasta

oranları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüş (77). Bizim çalışmamızda premenapozal ve postmenapozal hasta grupları karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

EBCTCG tarafından yapılan bir meta-analizde, CAF /CEF gibi rejimlerin ya da AC' ye taksan eklenmesinin, standart doz AC' ye kıyasla meme kanseri mortalitesinde daha başarılı olduğu gösterilmiş (94) .Yapılan bir başka çalışmada HER-2 pozitif hastalarda antrasiklin içeren rejimlerin daha etkili olduğu tespit edilmiştir (95). Bizim araştırmamızda verilen kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi. Antrasiklin içeren kemoterapi rejimi alan hastalarla antrasiklin içermeyen rejim alanlar arasında da hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi. Bu durumun araştırmamızın retrospektif olması ve tedavi seçeneklerinin hastanın ve tümörün başlangıç özelliklerine göre seçilmesinden kaynaklandığı düşünüldü.

Ayrıca araştırmamızda ortalama tanı yaşı, ECOG PS, tümör lokalizasyonu gibi faktörlere bakıldığında da hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom dışında kalan diğer histolojik alt tipler(medüller, papiller, müsinöz vb.), tümör boyutu, çıkarılan lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodu sayısı ve tümörün evresi adjuvan tedavi alan opere meme kanserli hastalarda hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak görüldü. Bu bulgular eşliğinde meme kanserinde erken evrede tanı almanın önemli olduğu, bu amaçla da 40 yaşından sonra mamografi ile yapılan meme kanseri taramalarının son derece önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma sonuçlarının prospektif çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dennis L. Kasper AsF, stephen L. Hauser et all. Harrison's principle of internal medicine,19th. 2016;467-760.
2. Rebecca L. Siegel MPH KDMM, Ahmedin Jemal DVM, PhD. Cancer statistics 2016. CA cancer j clin 2016;66. 2016;7-30.
3. Siegel RL MK, Jemal A. Cancer Statistics. CA cancer j clin2017 Jan;67(1). 2017;7-30.
4. Torre LA BF, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015. 2012;65-87.
5. Brent Herron AH, et al. A Review of Radiation Therapy's Role in EarlyStage Breast Cancer and an Introduction to Electronic Brachytherapy. Cancer treatment-conventional and innovative approaches book edited by Leticia Rangel. 2013;ISBN 978-953-51-1098-9, Published: May 9, 2013
6. Marshall LM HD, Connolly JL, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997.6:297.
7. Carolyn D. Runowicz CRLea. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline, journal of clinical oncology, volume 34, number 6 ,february 20, 2016.
8. DeSantis C MJ, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics. CA Cancer J Clin 2014 Jan-Feb;64(1). 2013;52-62.
9. Hortobagyi GN EL, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (Eds). Cancer Medicine. 7th ed London: BC Decker Inc 2006; 1584-643.
10. Berrak Bora Başara CG, Gökalp Kadri Yentür. T.C Sağlık BakanlığıSağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü; Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014; pg. 30-34.
11. T H. Pharmacotherapy for male breast cancer. Expert Opin Pharmacother 2002; 3:701-8.
12. Yancik R RL, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. Cancer. 1989;63(5):976-81.
13. Chlebowski RT MJ, Anderson GL. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. J Natl Cancer Inst. 2013 Apr 17;105(8):526-35.
14. HB M. Meme Kanseri ve Benign Lezyonların Ayırıcı Tanısı. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Medicine. 23 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011,1502,p.1351-1365.
15. Nagata C MTea. Breastfeeding and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol. 2012 Feb;42(2):124-30.
16. Unar-Munguía M T-MG, Colchero MA, González de Cosío T. Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer. J Hum Lact. 2017 Feb.
17. Semih Baskan KA, Erkin Arıbal ve ark. Meme kanserinde tarama ve tanı (istanbul meme kanseri konsensus konferansı 2010). The Journal of Breast Health 2012 Vol: 8 , No: 3.

18. Kevin C. Oeffinger ETHF. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society; JAMA.2015;314(15):1599-1614, Corrected on April 5,2016.
19. Maxine A. Papadakıs SJM, Michael W.Rabow. LANGE-güncel tanı ve tedavi,,akademisyen tıp kitapevi;2016,p.719-744.
20. Vargas HI VM, Eldrageely K, et al. Outcomes of clinical and surgical assessment of women with pathological nipple discharge. Am Surg 2006; 72:124.
21. L J. Management of nipple discharge. Am Surg 1996; 62:119-22.
22. Cheng HD CX, Chen X, Hu L, Lou X. Computer-aided detection and classification of microcalcifications in mammograms: a survey. Pattern,2003. Recognit 36(12):2967–2991.
23. Wolff A. C. DSM, Davidson N. E., Sacchini V.,McCormick B. Cancer of the Breast, "Abeloff's Clinical Oncology", (Ed. J. E. Niederhuber, J. O. Armitage), 'da, 5.Baskı, Elsevier Saunders, 2014. s. 1630-1692.
24. Menezes GLG, ve ark. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. World Journal of Clinical Oncology, 2014. 5(2): s. 61-70.
25. M.E L. Breast Cancer,"Harrison's Hematology and Oncology" (Ed. Longo D.L)'de, 2.Baskı, McGraw Hill Education, 2013, s.488-500.
26. Lee Goldman AIS. Goldman Breast Cancer and Benign Breast Disorders, in: cecil-medicine,25th ed,elsevier saunders;2015,p.1352.
27. A Rasmy WA, S Elsamany ,et al. Correlation of Preoperative Ki67 and Serum CA15.3 Levels with Outcome in Early Breast Cancers - a Multi Institutional Study. Asian Pac J Cancer Prev, 17 (7), 3595-3600.
28. Richard M. Elledge GMC, Gary C. Chamness. Tumor Biologic Factors and Breast Cancer Prognosis Among White, Hispanic, and Black Women in the United States 1, J Natl Cancer Inst (1994) 86 (9): 705-712.
29. Partridge AH HM, Warner ET,et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. J Clin Oncol. 2016;34(27):3308.
30. Bastiaannet E LG, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat. 2010;124(3):801.
31. Ellenson L. H. LSC. Female Genital System and Breast "Robbins Basic Pathology" (Ed. Kumar V., Abbas A. K.)'de, 10.Baskı, Elsevier, 2017. s. 713-747.
32. O'Donnell ME, ve ark. Non-epithelial malignancies and metastatic tumours of the breast. The Ulster Medical Journal, 2009. 78(2): s. 105-112.
33. Sinn H-PaHK. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care, 2013. 8(2): s. 149-154.
34. Pencavel TDaAH. Breast sarcoma – a review of diagnosis and management. International Journal of Surgery, 2009. 7(1): s. 20-23.
35. Catherine Parker MD HKMaMUM. Molecular Targets in Breast Cancer, in Current Surgical Therapy. 2017. s. 671-674.

36. Ernster VL, ve ark. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. J Natl Cancer Inst, 2002. 94(20): s. 1546-54.
37. Ellis EARA. Invasive Ductal Carcinoma of No Special Type and Histologic Grade, in Breast Pathology. 2017. s. 491-507.
38. William J. Gradishar BOA, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2016.
39. İliçin G BK, Süleymanlar G, Ünal S. İçli F. Onkolojik Hastalıklar. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi; 2012. p. 1791-3.
40. Lin NU VA, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. Cancer 2012; 118:5463.
41. Dent R TM, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 2007; 13:4429.
42. Mittendorf E.A HKK. Diseases of the Breast, "Sabiston Textbook of Surgery" (Ed. C. Townsend)'da, 20.Baskı, Elsevier, 2017, s. 819-864.
43. Arriagada R, ve ark. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol, 1996. 14(5): s. 1558-64.
44. Blichert-Toft M, ve ark. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr, 1992(11): s. 19-25.
45. Fisher B, ve ark. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med, 1995. 333(22): s. 1456-61.
46. Veronesi U, ve ark. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. World J Surg, 1994. 18(1): s. 70-5.
47. Morrow M, ve ark. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. CA Cancer J Clin, 2002. 52(5): s. 277-300.
48. Patel S. P. BAU. Breast Cancer, "MD Anderson Manual of Medical Oncology" (Ed. H. M.Kantarjian., R.A.Wolf.,C. A Koller)'de, 2.Baskı, Mc Graw Hill Medical, 2011, s:637-748.
49. Scarth H, ve ark. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (summary of the 2002 update). CMAJ, 2002. 167(2): s. 154-5.
50. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer, 2020, 28.01.2021'de erişildi. Erişim Adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
51. Curigliano G, ve ark. De-escalating and escalating treatments for earlystage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol, 2017. 28(8): s. 1700-1712.
52. Citron ML, ve ark. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol, 2003. 21(8): s. 1431-9.

53. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 2005. 365(9472): s. 1687-1717.
54. Lippman ME. Breast Cancer,"Harrison's Hematology and Oncology" (Ed. D.L Longo)'de, 3.Baskı, McGraw Hill Education, 2016, s.529-541.
55. Martinkovich S, ve ark. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*, 2014. 9: p. 1437-52.
56. Onitilo AA, ve ark. Clustering of venous thrombosis events at the start of tamoxifen therapy in breast cancer: a population-based experience. *Thromb Res*, 2012. 130(1): s. 27-31.
57. Mourits MJ, ve ark. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol*, 2001. 97(5 Pt 2): s. 855-66.
58. Fisher B, ve ark. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2005. 97(22): s. 1652-1662.
59. Davies C, ve ark. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013. 381(9869): s. 805-16.
60. Howell A, ve ark. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 2005. 365(9453): s. 60-2.
61. Cuzick J, ve ark. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(12): s. 1135-41.
62. Jonat W, ve ark. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol*, 2002. 20(24): s. 4628-35.
63. Group IBCS. Adjuvant Chemotherapy Followed by Goserelin Versus Either Modality Alone for Premenopausal Lymph Node– Negative Breast Cancer: A Randomized Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2003. 95(24): s. 1833-1846.
64. Cheer SM, ve ark. Goserelin: a review of its use in the treatment of early breast cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Drugs*, 2005. 65(18): s. 2639-55.
65. Goel S, ve ark. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): s. CD004562.
66. Romond EH, ve ark. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005. 353(16): s. 1673-84.
67. Slamon DJ, ve ark. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001. 344(11): s. 783-92.
68. Mackey JR, ve ark. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol*, 2008. 15(1): s. 24-35.
69. von Minckwitz G, ve ark. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377(2): s. 122-131.

70. Swain SM, ve ark. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2- positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2015. 372(8): s. 724-34.
71. Verma S, ve ark. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2012. 367(19): s. 1783-91.
72. Medina PJaSG. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther*, 2008. 30(8): s. 1426-47.
73. Martin M, ve ark. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(12): s. 1688-1700.
74. Topuz E. AA, Dinçer M. Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevi, 2003.
75. Hamid Abdul G TM, Bawazir AA. Breast cancer in South-east Republic of Yemen. *East Mediterr Health J*. 7(6):1012-6, 2001.
76. Elkin EB, ve ark. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer*, 2005. 104(6): s. 1149-57.
77. Wangchinda PaSI. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World J Surg Oncol*, 2016. 14(1): s. 223.
78. Payandeh M, M. Sadeghi, and E. Sadeghi. Differences in Prognostic Factors between Early and Late Recurrence Breast Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. 16(15): s. 6575-9.
79. Sestak I, ve ark. Factors predicting late recurrence for estrogen receptorpositive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2013. 105(19): s. 1504-11.
80. Carter CL, C. Allen, and D.E. Henson. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989. 63(1): s. 181-7.
81. Chen XL, Y. Fan, and B.H. Xu. [Clinicopathological features and prognosis of HER2-negative luminal-type breast cancer patients with early and late recurrence]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2016. 38(6): s. 448-53.
82. Nishimura R, ve ark. Evaluation of factors related to late recurrence--later than 10 years after the initial treatment--in primary breast cancer. *Oncology*, 2013. 85(2): s. 100-10
83. Sahoo PK, ve ark. Effect of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion on the survival pattern of breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. 15(15): s. 6287-93.
84. Davila-Arias C, ve ark. [Disease-free survival related factors in breast cancer]. *Med Clin (Barc)*, 2014. 143(7): s. 293-9.
85. Takeuchi H, Y. Muto, and H. Tashiro. Clinicopathological characteristics of recurrence more than 10 years after surgery in patients with breast carcinoma. *Anticancer Res*, 2009. 29(8): s. 3445-8.
86. McCready DR, ve ark. Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: use of a log-normal survival model. *Ann Surg Oncol*, 2000. 7(6): s. 416-26.
87. Duraker N, Z.C. Caynak, and K. Turkoz. Perineural invasion has no prognostic value in patients with invasive breast carcinoma. *Breast*, 2006. 15(5): s. 629-34.

88. Hilsenbeck SG, ve ark. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1998. 52(1-3): s. 227-37.
89. Hess KR, ve ark. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat*, 2003. 78(1): s. 105-18.
90. Colleoni M, ve ark. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol*, 2016. 34(9):s. 927-35.
91. Poggi MM, ve ark. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*, 2003. 98(4): s. 697-702.
92. Morris AD, ve ark. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am*, 1997. 3(1): s. 6-12.
93. Demicheli R, ve ark. Menopausal status dependence of the timing of breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumour. *Breast Cancer Research*, 2004. 6(6): s. R689-R696.
94. (EBCTCG) EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: metaanalyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials
Lancet 2012; 379: 432–44 Published Online December 6, 2011.
95. Pritchard KI SL, O'Malley FP, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy *N Engl J Med*.2006 May 18;354(20):2103-11.