



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF HER-2 NEGATİF, OPERE MEME
KANSERLİ HASTALARDA
SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

(UZMANLIK TEZİ)

DR. GİZEM BAKIR KAHVECİ

BOLU 2019



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF HER-2 NEGATİF, OPERE MEME
KANSERLİ HASTALARDA
SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Gizem BAKIR KAHVECİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK

BOLU 2019

ÖNSÖZ

Tez araştırmamı destekleyen, yapımı ve yazımı sırasında katkı ve yardımlarını esirgemeyen ve tezin her aşamasında fikir ve görüşlerinden yararlandığım sevgili hocam Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK' e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, hekimliğin ve iç hastalıklarının temel ilkelerini öğrendiğim anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Haluk ŞAVLI başta olmak üzere diğer tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan ve bize yardımcı olan uzman abla ve abilerimize teşekkür ederim.

Asistanlık dönemi boyunca her zaman yanımda olan, bu dönem boyunca iyi veya kötü her anımda bana destek olan, birlikte olmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Zuhal MERCAN ALBAYRAK, Uzm. Dr. Fatime DEMİR, Dr. Buket Büşra İCİN, Dr. Dicle AYDOĞDU OĞUZ' a çok teşekkür ederim.

Türkiye'de olmamasına rağmen tezime uzaklardan katkı sağlayan Ekin OĞUZ' a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her an yanımda olan desteğini, sevgisini ve en önemlisi bana karşı sabrını esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan canım babam Ahmet Münip BAKIR' a, canım annem Şükran BAKIR' a, hayatının her evresinde beni düşünen, ne yaparsam yapayım yanımda olan, her zor durumda ilk aradığım ve sorunuma çözüm bulduğum bir tanecik ablam Uzm. Dr. Ayten Ceren BAKIR' a, üniversiteye başladığımdan bu yana her zaman, her koşulda yanımda olan, bana her konuda destek veren en yakın arkadaşım, yoldaşım canım eşim Dr. Samet KAHVECİ' ye teşekkür ederim.

Dr.Gizem BAKIR KAHVECİ, 2019

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserler arasında ilk sıradadır. Gelişmekte olan ülkelerde meme kanseri görülme olasılığı yüksektir. Son yıllarda tarama programları ile meme kanserinde erken tanı ve tedavide ilerleme meydana gelmiş ve mortalite oranlarında düşüş saptanmıştır. Prognostik ve prediktif faktörler hastaya uygun tedavi planı oluşturmada hekime yol gösterir. Prognostik faktörler tanı anında tedaviden bağımsız olarak hastanın klinik seyri hakkında bilgi verirken; prediktif faktörler tedaviye bağımlı olarak sağ kalımla ilişkili faktörleri içerir. Tümör boyutu, aksiller lenf nodu metastazı, histopatolojik tümör tipi, grade, hormon reseptörleri, tümör proliferasyon hızı, moleküler prognostik faktörlerdir. Biz bu çalışmamızda hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif opere meme kanserli hastalarda sağ kalımı etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya, 01 Ocak 2012-31 Aralık 2018 tarihleri arasında tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran hormon pozitif, HER2 negatif, opere meme kanserli hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. 18 yaşından küçük, neoadjuvan tedavi alanlar, metastatik evrede olanlar, hormon negatif ve HER2 pozitif olan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Ayrıca dosya bilgisine ulaşılamayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Hastanemizde bu süre içinde hormon pozitif, HER2 negatif opere 165 meme kanserli hasta olduğu bulundu. Hastaların tanı konma yaşı median olarak 55 (minimum 22-maximum 85) yıldı. Hastaların 61'i (%37) premenopozal, 104'ü (%63) postmenopozal idi. Hastaların 124' ü (%75,2) invaziv duktal karsinom, 21' i (%12,7) invaziv lobüler karsinom, 8' i (%4,8) papiller karsinom, 6' sı (%3,6) müsinöz karsinom, 2' si (%1,2) tübüler karsinom patolojisine sahipti. Lenf nodu sayısı (p=0,003), tümörün patolojik evresi (p=0,004) ve TNM (p=0,004) evrelerinde takipte yaşayan ve ölen hasta oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Nüks olan hastaların Ki 67 \geq %20 oranı, nüks olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,002).

Sonuç: Tüm meme kanserli hastaların prognostik faktörleri tanı konduğu andan itibaren belirlenmeli ve tedavi planı bu doğrultuda uygun bir şekilde yapılmalıdır. Aksiller lenf nodu tutulum durumu ve sayısı, tümörün büyüklüğü, östrojen-progesteron reseptör durumu ve HER2 durumu başlıca prognozları belirlemede kullanılacak güvenli belirteçlerdir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde tümör boyutu artışı, lenf nodu tutulum sayısının artışı ve Ki-67 yüzdesinin artışına bağlı sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: hormon pozitifliği, HER2 negatifliği, memem kanseri, sağ kalım



ABSTRACT

Breast cancer is the most common and the most common cause of death among cancers. In developing countries, the risk of breast cancer is high. In recent years, early diagnosis and treatment progressed in breast cancer with screening programs and mortality rates decreased. Prognostic and predictive factors lead the physician to the appropriate treatment plan. Prognostic factors give information about the clinical course of the patient regardless of treatment; predictive factors include survival-related factors associated with survival. Molecular prognostic factors are tumor size, axillary lymph node metastasis, histopathological tumor type, grade, hormone receptors, tumor proliferation rate. In this study, we aimed to investigate the factors affecting survival in patients with hormone receptor positive and HER2-negative breast cancer.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the hormone positive, HER2 negative and operated breast cancer patients who applied to the medical oncology clinic between January 1, 2012 and December 31, 2018. Patients under the age of 18, who received neoadjuvant therapy, those with metastatic stage, hormone negative and HER2 positive were not evaluated. In addition, patients who could not access the file information were excluded from the study.

Results: In this period, we found 165 breast cancer patients who operated HER2 negative hormone positive during this period. The median age of the patients was 55 years (minimum 22-maximum 85) years. 61 (37%) of the patients were premenopausal and 104 (63%) were postmenopausal. Of the patients, 124 (75.2%) were invasive ductal carcinoma, 21 (12.7%) were invasive lobular carcinoma, 8 (4.8%) were papillary carcinoma, and 6 (3.6%) were mucinous carcinoma. 2 (1.2%) had tubular carcinoma pathology. The number of lymph nodes ($p = 0.003$), pathological stage of the tumor ($p = 0.004$) and TNM ($p = 0.004$) showed statistically significant differences in the number of survivors and survivors. The rate of Ki 67 $\geq 20\%$ of the patients with recurrence was significantly higher than the patients without relapse ($p=0.002$).

Conclusion: The prognostic factors of all breast cancer patients should be determined from the time of diagnosis and the treatment plan should be performed

accordingly. Axillary lymph node involvement status and number, size of the tumor, estrogen-progesterone receptor status and HER2 status are the safe markers that can be used to determine the prognosis. Similar to other studies in our study, tumor size increase, increase in the number of lymph node involvement and Ki-67 percentage was found to be adversely affecting survival due to the increase in percentage.

Key words: Hormone positivity, HER2 negativity, breast cancer, survival



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	6
İÇİNDEKİLER	8
KISALTMALAR	10
ŞEKİL DİZİNİ	12
TABLolar	13
1. GİRİŞ	15
2. GENEL BİLGİLER	17
2. 1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	17
2. 2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	18
2. 2. 1. Yaş	18
2. 2. 2. Cinsiyet	19
2. 2. 3. Irk	19
2. 2. 4. Aile Öyküsü	19
2. 2. 5. Erken Menarş Geç Menopoz	20
2. 2. 6. Hamilelik Yaşı	20
2. 2. 7. Emzirme	20
2. 2. 8. Genetik Yatkınlık	20
2. 2. 9. Memedeki lezyonların varlığı ve karakteri	21
2. 2. 10. Özgeçmişte Meme Kanseri Öyküsü Bulunması	22
2. 2. 11. Sigara ve Alkol kullanımı	22
2. 2. 12. Egzojen Hormon Kullanımı	23
2. 2. 13. İyonize Radyasyona Maruz Kalma	23
2. 2. 14. Diyet İle İlişkili Faktörler	23
2. 2. 15. Fiziksel Aktivite	24

2. 3. Meme Kanserinde Tanı ve Klinik Özellikler	24
2. 3. 1. Meme Kanserinde Sınıflama	25
2. 3. 2. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi	30
2. 4. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	39
2. 4. 1. Tümöre Bağlı Özellikler	39
2. 4. 1. 1. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu	39
2. 4. 1. 2. Tümör boyutu	40
2. 4. 1. 3. Histolojik Tip ve Grade	40
2. 4. 1. 4. Hormonal Reseptörler	40
2. 4. 1. 5. HER2/NEU (cerb-B2)	41
2. 4. 1. 6. CA 15-3 ve CEA	41
2. 4. 1. 7. Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon	42
2. 4. 1. 8. Proliferasyon Markırları	42
2. 4. 1. 9. İmmünohistokimyasal Sınıflandırma	42
2. 4. 2. Hastaya Ait Özellikler	44
2. 4. 2. 1. Etnik Farklılıklar	44
2. 5. Meme Kanseri Tedavisi	44
2. 5. 1. Cerrahi Tedavi	44
2. 5. 2. Radyoterapi	45
2. 5. 3. Sistemik Tedaviler	46
2. 5. 3. 1. Hormon Tedavisi	46
2. 5. 3. 2. Kemoterapiler	47
3. MATERYAL METOD	50
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇ	95
7. KAYNAKLAR	96

KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ACS:** American Cancer Society (Amerikan Kanser Derneği)
- AJCC:** American Joint Committee on Cancer
- ALND:** Aksiller lenf nodu diseksiyonu
- ATM:** Ataksi-Telenjektazi Mutasyonu
- BRCA:** Breast Cancer Susceptibility (Meme kanserine yatkınlık geni)
- CA 15-3:** Kanseri antijeni 15-3
- CEA:** Karsinoembriyonik Antijen
- DCIS:** Duktal Karsinoma İn Situ
- DNA:** Deoxyribonucleic acid (Deoksiribo Nükleik Asit)
- EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor
- ER:** Estrogen Receptor (Östrojen reseptör)
- ER(α):** Estrogen Receptor α (Östrojen reseptör)
- HER-2 :** Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
- HR:** Hormon Reseptörü
- HRT:** Hormon replasman tedavisi
- İİAB:** İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
- MKC:** Meme Koruyucu Cerrahi
- MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MRM:** Modifiye Radikal Mastektomi
- NCI:** National Cancer Institute
- PR:** Progesteron Receptor (Progesteron reseptör)
- p53:** Protein 53

PTEN: Fosfataz ve tensin homolog

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator

SLND: Sentinal lenf nodu diseksiyonu

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

TNM : Tumor-Nod-Metastas

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Tüm dünya genelindeki kadın kanser insidans ve mortalitesi (GLOBOCAN 2018)

Şekil 2: Hasta grubunun kümülatif sağkalım oranları

Şekil 3: PR <%10 ve PR %10 ve üstü hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Şekil 4: ER ve PR %10 ve üzeri olan olmayan hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Şekil 5: ER+ & PR <%20 ve ER+ & PR %20 ve üstü hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Şekil 5: ER+ & PR <%20 ve ER+ & PR %20 ve üstü hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Şekil 6 : Luminal A ve Luminal B hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Şekil 7: KI67 <%20 ve KI67 %20 ve üzeri hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları değerleri

Şekil 8: Hasta grubunun hastaliksız sağ kalım oranları

Şekil 9: PR <%10 ve PR %10 ve üstü hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranları

Şekil 10: ER ve PR %10 ve üzeri olan olmayan hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranları

Şekil 11: ER+ & PR <%20 ve ER+ & PR %20 ve üstü hasta gruplarının hastaliksız sağ kalım oranları

Şekil 12: Luminal A ve Luminal Bi hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranları

Şekil 13: KI67 <%20 ve KI67 %20 ve üzeri hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranları

TABLO DİZİNİ

- Tablo 1** : Meme kanserinde tümör boyutuna göre evreleme
- Tablo 2** : Meme kanserinde klinik olarak bölgesel lenf bezine göre evreleme
- Tablo 3** : Meme kanserinde patolojik olarak bölgesel lenf bezine göre evreleme
- Tablo 4** : Meme kanserinde metastaz durumuna göre evreleme
- Tablo 5** : Anatomik evre grupları
- Tablo 6** : Patolojik prognostik evre
- Tablo 7** : Katılımcıların çalışmaya dahil edilme kriterleri
- Tablo 8** : Katılımcıların çalışmadan dışlanma kriterleri
- Tablo 9** : Hastaların yaş, özgeçmiş, soygeçmiş, ailede meme kanseri öyküsü, operasyon öyküsüne göre dağılımı
- Tablo 10** : Hastaların tanı yaşı, tümör çapı, lenf nodu sayısı, kanser yerleşim yeri, operasyon türü, patolojik tanı, grade, patolojik evre ve TNM evreleri
- Tablo 11** : Hastaların tedavi algoritması
- Tablo 12** : Tümör markerları, hormon reseptörleri, proliferasyon markerları
- Tablo 13** : Ki-67 ye göre meme kanseri moleküler subtipleri
- Tablo 14** : Nüks durumu, nüks yeri, nüks biyopsi, nüks kemoterapi, takip süresi, son durum
- Tablo 15** : Hastaların demografik özellikleri
- Tablo 16** : Yaşayan ve ölen hastaların tanı yaşı ve patolojik tümör bilgisi
- Tablo 17** : Hastaların aldığı kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi durumu
- Tablo 18** : Yaşayan ve ölen hastalarda tümör markerı ve hormon reseptör pozitifliğinin karşılaştırılması
- Tablo 19** : Hastaların nüks bilgileri
- Tablo 20** : Hasta grubunun kümülatif sağkalım oranları

Tablo 21 : PR negatif ($<10\%$), pozitif ($\geq 10\%$) hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Tablo 22 : ER ve PR $\geq 10\%$ ve üzeri olan olmayan hasta gruplarının hastalıksız sağkalım oranları

Tablo 23 : PR $< 20\%$ ve $\geq 20\%$ ve üzeri hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Tablo 24 : Ki67 $< 14\%$ ve Ki67 $\geq 14\%$ ve üzeri hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Tablo 25 : Ki67 $< 20\%$ ve Ki67 $\geq 20\%$ ve üzeri hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Tablo 26 : Hastaların demografik özelliklerine göre nüks durumları

Tablo 27 : Hastaların tümör özellikleri, tanı yaşı, operasyon türüne göre nüks durumları

Tablo 28 : Hastaların tedavilerine göre nüks durumları

Tablo 29 : Hastaların tümör markerlarına göre nüks durumları

Tablo 30: Hasta grubunun hastalıksız sağkalım oranları

Tablo 31 : PR negatif ve pozitif hasta gruplarının hastalıksız sağkalım oranları

Tablo 32 : ER ve PR $\geq 10\%$ ve üzeri olan olmayan hasta gruplarının hastalıksız sağkalım oranları

Tablo 33 : PR $< 20\%$ ve $\geq 20\%$ ve üzeri hasta gruplarının hastalıksız sağkalım oranları

Tablo 34 : Ki 67 $< 14\%$ ve Ki 67 $\geq 14\%$ ve üzeri hasta gruplarının hastalıksız sağkalım oranları

Tablo 35 : Ki 67 $< 20\%$ ve Ki 67 $\geq 20\%$ ve üzeri hasta gruplarının hastalıksız sağkalım oranları

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser meme kanseri olup, her iki cinse bakıldığında akciğer kanserinden sonra 2. en sık görülen kanserdir. Görülme oranı yaklaşık %26 olup her geçen yıl yeni tanı meme kanseri sayısı artmakta ve prevalansı % 30'lara çıkmaktadır(1). Genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra yaş, obezite, aile öyküsü olması, erken menarş, geç menopoz, emzirmeme veya geç ve kısa süreli emzirme, geç yaşta doğum ve nulliparite, hormon replasman tedavisi öyküsü olması meme kanseri gelişiminde önemli rol oynar(2).

Meme kanserinde sınıflandırma histopatolojik olarak yapılmaktadır. Aynı zamanda moleküler özelliklerine göre subtipler de belirlenmiştir. Östrojen reseptörü(ER) ne göre meme kanseri subtipleri ilk kez 2000 yılında tanımlanmıştır(3). Gen ekspresyonu farkına göre ER pozitif 1 adet (ER+/luminal) ve ER negatif 3 adet (basal benzeri, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 [HER2 veya c-erbB2] pozitif ve normal benzeri) alt tip tanımlanmış, daha sonra bir üst sınıflama ile ER pozitif olanlar luminal A ve luminal B alt tiplerine ayrılmıştır. Luminal B nin görülme oranı daha az ve prognozu luminal A ya göre daha kötüdür(4).

Meme kanseri, çok faktörlü bir hastalık gurubudur, farklı özelliklere sahip birçok alt tipten oluşur ve uygulanacak tedavi planının değişmesine ayrıca farklı klinik yanıtlara yol açar. Tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, histolojik derece, hastanın yaşı, ER-Progesteron reseptör (PR) oranları ve HER2 durumu gibi geleneksel sınıflandırma sistemleri; hastaya özel tedavi rejimleri açısından farklı yollar izlenmesi sonucunu doğurur. Klinik ve patolojik açıdan birbirlerine benzer tümörler farklı davranış biçimlerine sahip olabilir. Bu nedenle, günümüzdeki tıbbi çalışmalar, hasta risk sınıflandırmasını iyileştirmek ve belirli bir tedavi yönteminden en iyi şekilde fayda sağlamak ve en az yan etkiye neden olmak için daha ayrıntılı biyolojik özellikleri göstermeye odaklanmıştır(5, 6).

Luminal olmayan HER2 negatif olanlar ise ER ve PR de negatif olması dolayısıyla bazal-benzeri(bazal-like) veya triple (üçlü) negatif grup olarak isimlendirilmiştir. Hem bazal hem de HER2-pozitif alt tipleri, en kısa hayatta kalma süreleriyle ilişkilendirilmiştir(7).

Meme kanseri vakalarının çoğunluğu erken bir hastalık evresinde yakalanır standart tedavi alır ve uzun süreli hayatta kalırlar. Ancak, adjuvan tedavide ilerlemeye rağmen, hastaların % 20-30'u uzak metastaz yaşar. Hormon reseptör (HR) pozitif, HER2 negatif hastalar adjuvan hormonoterapi sırasında veya sonrasında nüks gelişebilir ve tedavi rejimleri değişebilir(8).

Biz bu çalışmada hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif meme kanserli hastalarda, demografik, klinik, histopatolojik özelliklerin ve tedavinin prognoza etkisini araştırdık.



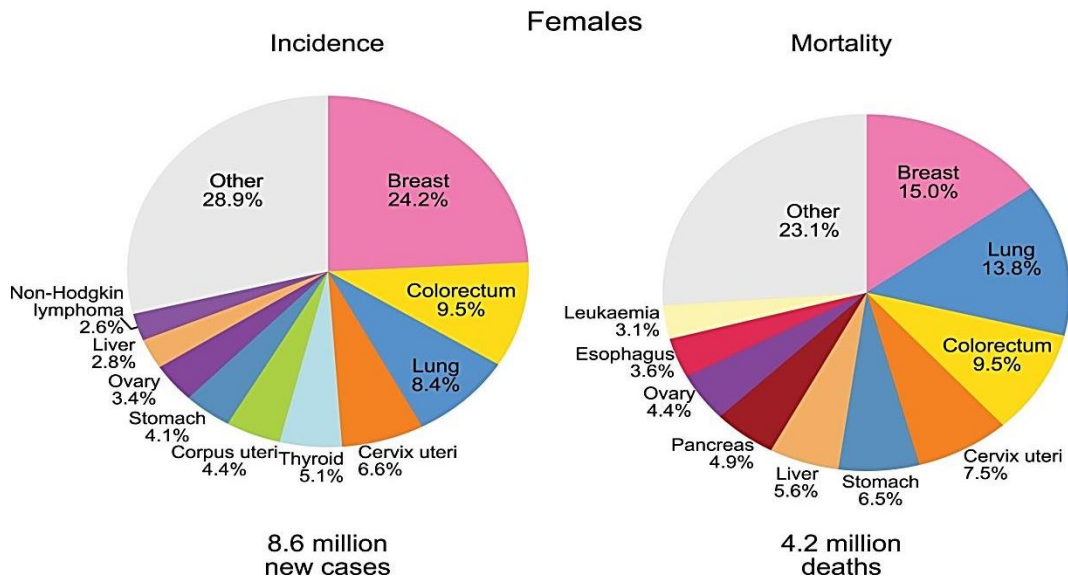
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Epidemiyoloji

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserdir. Dünya çapında, 2018'de yaklaşık 2.1 milyon kadına meme kanseri tanısı konmaktadır(1).

Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde 2018' de tahmini 1.735.350 ya da günlük 4700'den fazla yeni kanser teşhisi olacağı ve 609.640 kanser ölümünün meydana geleceği tahmininde bulunmaktadır(9). Erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerinin tüm kanserlerin %42'sini; kadınlarda ise meme, akciğer ve kolorektal kanserlerinin tüm kanserlerin %50'sini oluşturacağı öngörülmüştür. 2018' de kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra meme kanseri 2. sırada yer almaktadır ve kadınlarda görülecek kanserlerin %30'unun meme kanseri olacağı düşünülmektedir(10).

Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek, meme kanserinden ölüm ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür(11). Aradaki bu önemli fark, gelişmiş olan ülkelere tarama programları ile erken tanı ve daha iyi tedavi olanakları ile açıklanabilir(12). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü(NCI)'nin epidemiyoloji ve sonuçlar programının (SEER) yaptığı çalışmalara göre meme kanserinde tarama programlarının artması ve hastaların bu konuda daha duyarlı olmaları nedeni ile sağ kalım oranları artmaktadır(13).



Şekil 1: Tüm dünyada genelindeki kadın kanser insidans ve mortalitesi (GLOBOCAN 2018)

2.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.1. Yaş

Yaş meme kanserinin en önemli risk faktörlerinden biridir. Meme kanseri insidansı artan yaşla birlikte artmaktadır. En sık beşinci ve altıncı dekatlarda görülür. Meme kanserlerinin %18' i 40-49 yaş aralığındaki kadınlarda tanı almaktadır. Tanı alan kadınların %75' inde aile öyküsü bulunmamaktadır(14). Bu nedenle, 40 yaş ve üstü kadınlarda erken tanı için tarama testleri (mamografi vb.) yapılması gerekmektedir(15).

2.2.2. Cinsiyet

Meme kanseri için kadın olmak en büyük risk faktörüdür. Kadınlarda erkeklerden 100 kat daha fazla görülmektedir.2018 kanser istatistiklerine göre meme kanseri için tahmin edilen yeni vaka sayısı kadınlarda 266,120 iken erkeklerde 2,550' dir. Tahmin edilen meme kanserinden ölüm sayısı kadınlarda 40,920 iken erkeklerde bu sayı 480'dir(9).

2.2.3. Irk

Meme kanserinin görülme insidansı beyaz kadınlarda siyah kadınlara kıyasla daha yüksektir. Ancak son yıllarda insidans oranı birbirine yakındır. Meme kanserinden ölüm oranları ise siyah kadınlarda daha fazladır(16). Sosyo-ekonomik durum, bakıma erişim ve kalitenin yanı sıra tedavideki gecikmeler, biyolojik faktörlerin de olduğu gibi, prognozlar arasındaki farkın potansiyel açıklaması olarak belirtilmiştir(17). Yapılan araştırmalar ER pozitif ve HER2 negatif meme kanserleri arasında, siyah kadınların beyaz kadınlara göre daha yüksek ölüm oranlarına sahip olduğunu göstermektedir(18). Son çalışmalar, ER pozitif / HER2 negatif meme kanserleri arasındaki rekürrens puanlarındaki ırksal farklılıkları vurgulamaktadır, ancak siyah ve beyaz kadınlar arasındaki tümörlerde biyolojik farklılıklar daha yeni anlaşılmaya başlanmıştır(18, 19).

2.2.4. Aile öyküsü

Ailede meme kanseri öyküsü önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Meme kanseri tanısı alan kadınların yaklaşık % 13 ile % 19' unun birinci derece akrabalarında (anne, kız veya kız kardeşi) meme kanseri öyküsü mevcuttur(20). Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri tanısı olması, riski yaklaşık olarak 2 kat artırırken, birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri olması, riski 4–6 kata

yükseltmektedir. Kişinin 1. derece yakınlarında bilateral meme kanseri olması veya genç yaşta (<50 yaş) meme kanseri olması ömür boyu riski %50 ye yükseltebilir(21).

2.2.5. Erken menarş geç menapoz

Erken menarş ve geç menapoz meme kanseri riskini arttırır. 11 yaşından önce menarş olma, 13 yaşında menarş olmaya göre riski yaklaşık %20 arttırırken; 55 veya daha geç yaşta menopoza girme 50 ile 54 yaş arasında menopoza girme meme kanseri riskini %12 arttırmaktadır(22).Endojen hormonlara maruz alma ve reproduktif dönemin uzaması meme kanseri riskini arttırmaktadır(23).

2.2.6. Hamilelik yaşı

Hamilelik ve emzirmenin meme kanseri gelişimi üzerinde çift etkisi olduğu iyi bilinmektedir(24). Nullipar kadınlara kıyasla, ilk doğumu 20 yaşından önce yapan kadınların meme kanseri riski % 50 azalmıştır. Öte yandan, ilk doğumu 35 yaşından sonra olanların riski % 22 artmıştır(25).

2.2.7. Emzirme

Emzirme meme kanserinin önlenmesinde değiştirilebilir risk faktörü olduğu için önemlidir. Uzun süreli emzirme sadece meme kanseri riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda endometriyum ve over kanserinden de korumaktadır(26).

2.2.8. Genetik yatkınlık

Meme kanserine yol açan genler Breast kanser (BRCA)1, BRCA2 daha az sıklıkta görülen ataksi telenjektazi-mutated (ATM), protein 53 (p53), fosfataz ve tensin homolog (PTEN)'dir(27).

Risk faktörleri arasında en iyi bilinen BRCA1 ve BRCA2 genetik mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar over, pankreas, prostat gibi diğer organ kanserlerine de neden olabilmektedir(28). BRCA1 ve BRCA2 genleri tümör baskılayıcı genlerdir. Tümör baskılayıcı genler; hücre büyümesini, çoğalmasını düzenler ve engeller, DNA onarımını sağlar. Bu genlerde işlevsiz proteinlere yol açan mutasyonlar oluşabilir. Mutasyon olduğunda, tümör oluşumu ve malignite riski artar. Bu mutasyonlar, maligniteye yol açan kalıtsal veya sporadik bir süreçte gerçekleşebilir(29).

BRCA-1 östrojen reseptör aktivitesini düzenler, meme dokusunda proliferasyona neden olan östrojeni kontrol eder, DNA hasarlarını onarır ve kromatinin yeniden şekillenmesini sağlar. BRCA-2 ise DNA'yı onarır ve kromatinin yeniden şekillenmesini sağlar. BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %50-85, over kanseri gelişme riski %15-45'tir(30). BRCA-2 mutasyonu olan kişilerde hayatları boyunca meme kanseri gelişme riski %40-70, over kanseri gelişme riski %20'dir(31).

BRCA-2 mutasyonu melanom, meme kanseri, over ve pankreatik kanser ile ilişkilidir. BRCA-2 mutasyonlu meme kanserleri sıklıkla ER pozitifdir. Daha ileri yaşlarda görülmeye eğilimlidirler. BRCA-2 gen mutasyonu erkek meme kanserleri ile ilişkili bulunmuştur(32).

2.2.9. Memedeki lezyonların varlığı ve karakteri

Bening meme lezyonu olan kadınların takiplerinde invaziv meme kanseri gelişme riski 2 kat artmıştır(33, 34). Bu risk lezyonun histolojik özelliklerine göre değişir. Özellikle atipik hiperplazili kadınlarda meme kanseri gelişimi 4-5 kat artmıştır(35).

Artmış risk faktörü olmayan lezyonlar: Fibrokistik değişiklik, soliter papilloma, basit fibroadenoma.

Artmış risk faktörü olanlar: Kompleks fibroadenoma, sklerozan adenozis, intraduktal papillomalar.

Atipik lobüler hiperplazi, atipik duktal hiperplazi gibi proliferatif lezyonlar için ise meme kanseri riski biraz daha artmaktadır(36, 37).

2.2.10. Özgeçmişinde meme kanseri öyküsü olması

Özgeçmişinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda karşı taraf memede nüks oranı diğer kadınlara göre artmıştır(38). Duktal karsinoma in situ (DCIS) tanısı konanlarda 10 yılda karşı memede invaziv kanser meydana gelme olasılığı %5 oranında bildirilmiştir(39).

2.2.11. Sigara ve alkol kullanımı

Meme kanseri geleneksel olarak tütün kaynaklı bir kanser olarak düşünülmesine de, birçok çalışmada, potansiyel bir kanserojen olarak meme kanseri riskini arttırmaktadır. Meme dokusu, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler ve N-nitrozaminler dahil olmak üzere sigara içenlerin vücudunda bulunan kanserojenlerin çoğunu almaya meyillidir. Sigara içen kadınlarda DNA hasarı içmeyenlere göre daha fazladır. Genç yaşta sigara içmeye başlayan veya ilk hamileliklerinden önce uzun süre sigara içen kadınlarda meme kanseri görülme riski artmıştır(40).

Meme kanseri için alkol tüketiminin risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Alkolün yalnızca riski arttırmakla kalmadığı aynı zamanda mevcut kanserlerin agresif özelliklerini de arttırdığı bilinmektedir; yani, alkol kullanımı hem başlangıç / kanserogenez hem de progresyon / prognozu etkileyebilir(41). Östrojen bilindiği üzere meme kanseri etyolojisinde büyük bir rol oynamaktadır. Kronik alkol kullanımı östrojen seviyeleri ve östrojen reseptörü α (ER- α) ekspresyonunu çoğaltarak meme kanseri gelişmesi riskini arttırmaktadır(42).

2.2.12. Eksojen hormon kullanımı

Hormon replasman tedavisi (HRT) alan kadınlarda, verilen tedavinin şeklinden bağımsız olarak hayatı tehdit eden meme kanserine yakalanma riskinin arttığı ortaya konmuştur(43).

Yapılan bir çalışmada görülmüşki hormonal kontraseptif kullanan kadınların, hormonal kontraseptif kullanmayan kadınlara kıyasla göreceli meme kanseri gelişme olasılığını 1.20 kat arttırdığı görülmüştür. Kontrasepsiyonun kesilmesinden sonra, kontraseptifleri 5 yıl veya daha fazla kullanan kadınlarda, hormonal kontraseptif kullanmayan kadınlarda meme kanseri riski daha yüksek bulunmuş. Herhangi bir hormonal kontraseptif yöntemini kullanan ve kullanmayı bırakmış kişiler arasında teşhis edilen meme kanserlerinde genel mutlak artış, 100,000 kişi başına 13 veya 1 yıl boyunca hormonal kontrasepsiyon kullanan her 7690 kadın için yaklaşık olarak 1 ekstra meme kanseri meydana gelmesi olarak bulunmuş(44).

2.2.13. İyonize radyasyona maruz kalma

Meme kanseri oluşumunda iyonize radyasyon; hem tanısal hem de terapötik kullanımda önemlidir. Uzun vadeli görülen bir yan etkisidir. Meme kanseri gelişimi alınan doza, maruz kalma yaşına ve cinsiyete bağlıdır. Genç yaşta yüksek doz radyasyona maruz kalan kadınlar için risk 4,5 kat kadar yüksektir(45).4

2.2.14. Diyet ile ilişkili faktörler

Karbonhidratların tüketimi, glisemik indeks veya glisemik miktar fazlalığı ve meme kanseri riski arasında ilişki bulunmamıştır. Buna karşılık, diyetle yağ tüketimi meme kanseri riskinde bir artış olduğunu düşündürmektedir. Geçtiğimiz otuz yıl boyunca, farklı popülasyon gruplarındaki çalışmalar, Akdeniz Diyetinin temel

özelliklerinin (sağlıklı beslenme düzeni) genel olarak kanserin önlenmesindeki rolünü kanıtlamıştır. Ayrıca, yetişkin dönemde obezite ve kilo alımının, menopoiz sonrası dönemde meme kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Pre-menopozal kadınlarda bu risk yoktur (46).

Meme kanseri riskinin tüm kadınlarda ve menopoiz sonrası kadınlarda diyetle ızgara eti alımı, yüksek kolesterol gıda alımı, tüm kadınlarda ve premenopozal kadınlarda düzensiz beslenme ile orantılı olduğunu göstermiştir. Porsiyon büyüklüğü, hormon reseptör durumu, ızgara etteki her bir kanserojen düzeyi ve besin gruplarının kaynağına göre sınıflandırılması hakkında bilgi içeren daha uzun takip süreleri olan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır(47).

2.2.15. Fiziksel aktivite

Menopoiz öncesi ve menopoiz sonrası kadınlar, en düşük fiziksel aktivite düzeyleriyle karşılaştırıldığında,% 27 ve % 31 oranında tahmini bir risk azalmasına sahiptir. Düzenli olarak egzersiz yapan kadınlarda risk azalmaktadır. Bu etki menopoiz öncesi kadınlarda anormal menstruasyona bağlı östrojen miktarının azalmasına bağlı olduğu, post menapoizal kadınlarda ise vücut kitle indeksi(VKİ)' nin azalmasını sağlayarak meme kanseri gelişme riskinden korumaktadır(48).

2.3. Meme kanserinde Tanı ve Klinik Özellikler

Memede kitle varlığı, meme derisinin portakal kabuğu görünümü (Peau D'Orange) alması, meme başının ve cildinin içe çekilmesi, meme başından kanlı veya kansız akıntı gelmesi, memede kızarıklık ve ağrı olması, aksiller lenf nodlarında şişme olması meme kanserinin klinik özelliklerindedir(49, 50).

Meme kanseri için tanı uygulamaları kendi kendine meme muayenesi klinik meme muayenesi, ultrasonografi (USG), mamografi (MMG), manyetik rezonans (MR) ve biyopsidir(51, 52).

Fizik muayenede veya görüntüleme yöntemlerinden herhangi birinde şüpheli lezyon saptanırsa tanı için ileri tetkikler yapılmalıdır. Memeden alınan biyopsinin histopatolojik olarak incelenmesi tanı için altın standarttır(53). Bu amaçla ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut biyopsi, tel ile işaretli biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yapılabilmektedir(54).

2.3.1. Meme kanserinde sınıflandırma

İnvaziv meme kansinömları çeşitli histolojik alt tiplerden oluşur. En sık görülenler arasında invaziv duktal kansinom, invaziv lobüler kansinom, duktal/lobüler, müsinoz, tübüler, medüller ve papiller kansinömlar bulunmaktadır(55).

Meme kanserinin Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2012 yılında yapılan histopatolojik sınıflandırması(56).

- Epiteyal Tümörler
 - Mikroinvaziv kansinoma
- İnvaziv Meme Kansinomu
 - Özel tipi olmayan invaziv duktal kansinoma
 - Pleomorfik kansinom
 - Osteoklast benzeri stromal dev hücreli kansinoma
 - Koryokansinomatöz kansinoma
 - Melanotik kansinoma
 - İnvaziv lobüler kansinoma
 - Klasik lobüler kansinoma
 - Solid lobuler kansinoma
 - Alveolar lobuler kansinoma

- Pleomorfik lobuler karsinoma
- Tubulo lobuler karsinoma
- Mixed lobuler karsinoma
- Tubuler karsinoma
- Kribiform karsinoma
- Müsinöz karsinoma
- Medüller özellik taşıyan karsinoma
 - Medüller karsinoma
 - Atipik medüller karsinoma
 - Invaziv medüller özellik gösteren NST tip karsinoma
- Apokrin karsinoma
- Taşlı yüzük hücreli karsinoma
- Invaziv mikropapiller karsinoma
- Metaplastik karsinoma
 - Düşük evre adenoskuamöz karsinoma
 - Fibromatozis benzeri metaplastik karsinoma
 - Skuamöz hücreli karsinoma
 - Spindle hücreli karsinoma
 - Mezenkimal diferansiasyon gösteren metaplastik karsinoma
 - Kondroid diferansiasyon
 - Osseoöz differansiasyon
 - Diğer mezenkimal tipler
 - Mikst metaplastik karsinoma
 - Myoepitelyal karsinoma
- Nadir tipler
 - Nöroendokrin tümörler
 - İyi differansiye nöroendokrin tümörler
 - Kötü differansiye nöroendokrin karsinoma (küçük hücreli karsinoma)
 - Sekretuar karsinoma
 - Invaziv papiller karsinoma

- Asinik karsinom
- Mukoepidermoid karsinoma
- Polimorföz karsinoma
- Onkositik karsinoma
- Lipitten zengin karsinom
- Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom
- Sebase karsinom
- Salgı bezi,adneksiyal cilt karsinoma
- Silindroma
- Berrak hücreli hidroadenoma
- Epitelyal-miyoepitelyal tümörler
 - Pleomorfik adnoma
 - Adenomyoepitelyoma
 - Adenomyoepitelyamatöz karsinoma
 - Adenoid kistik karsinoma
- Prekürsör lezyonlar
 - Duktal karsinoma in situ
 - Lobuler neoplazi
 - Lobuler karsinoma in situ
 - Klasik lobuler karsinoma in situ
 - Pleomorfik lobuler karsinoma in situ
 - Atipik lobüler hiperplazi
- Intraduktal proliferatif lezyonlar
 - Yaygın duktal hiperplazi
 - Epitelyal atipi içeren kolumnar hücre hiperplazisi
 - Atipik duktal hiperplazi
- Papiller lezyonlar
 - Intraduktal papilloma
 - Intraduktal papilloma (atipik hiperplazili)
 - Intraduktal papilloma (duktal karsinoma in situ ile birlikte)

- Intraduktal papilloma (lobüler karsinoma in situ ile birlikte)
- Intraduktal papiller karsinoma
- Enkapsüle papiller karsinoma
- Solid papiller karsinoma
 - In situ
 - Invaziv
- Benign epitelyal proliferasyon
 - Sklerozan adenozis
 - Apokrin adenozis
 - Mikroglanuler adenozis
 - Radial Skar sklerozan lezyonlar
 - Adenomalar
 - Tubuler adenoma
 - Laktat adenoma
 - Apokrin adenoma
 - Duktal adenoma
- Mezenkimal tümörler
 - Noduler fasiit
 - Myofibroblastoma
 - Desmoid tip fibromatozis
 - İnflamatuvar myofibroblastik tümör
 - Benign vasküler lezyonlar
 - Hemanjioma
 - Anjiomatozis
 - Atipik vasküler lezyonlar
 - Pseudoanyiyomatöz stromal hiperplazi
 - Granuler hücreli tümör
 - Benign periferel sinir kılıfı tümörleri
 - Nörofibroma
 - Schwannoma

- Lipoma
 - Anjiolipoma
- Liposarkoma
- Anjiyosarkoma
- Rhabdomyosarkoma
- Osteosarkoma
- Leiomyoma
- Leiomyosarkoma
- Fibroepitelyal tümörler
 - Fibroadenoma
 - Phyllodes tümör
 - Benign
 - Borderline
 - Malignant
 - Periduktal stromal tümör (düşük evre)
 - Hamartoma
- Meme başı tümörleri
 - Meme başı adenoma
 - Syringomatöz adenoma
 - Meme başının Paget Hastalığı
- Malignant Lenfoma
 - Diffüz büyük B Hücreli Lenfoma
 - Burkitt lenfoma
 - T hücreli lenfoma
 - Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif
 - Extranodal marginal-zone B hücreli lenfoma (Malt tip)
 - Foliküler Lenfoma
- Metastatik tümörler
- Erkek memesinin tümörleri
 - Jinekomasti

- Karsinoma
 - Invasive karsinoma
 - In situ karsinoma
- Klinik patternler
 - İnflamatuvar karsinoma
 - Bilateral meme karsinoma
- Moleküler ve İmmünohistokimyasal Sınıflama

2.3.2. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi

Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür. Evreleme sistemleri, kanserin yayılımı hakkında belli standartlara göre bilgi edinilmesini sağlamaktadır ve günümüzde yaygın olarak American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in oluşturduğu TNM sistemi kullanılmaktadır.

TNM Evreleme Sistemi'nde tümör sınıflaması için kullanılan kriterler; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına (N) yayılım ve uzak bölgelere (M) yayılımdır. Belirlenmiş olan kriterler doğrultusunda bu üç parametre beraber değerlendirilir ve tümör için TNM Evresi hesaplanır.

Son yıllarda tarama amaçlı mamografi ve diğer tetkiklerin yaygın uygulanması, sentinel lenf nodu diseksiyon tekniklerindeki ilerlemeler sonucunda invaziv meme kanserleri daha erken evrede yakalanmaktadır. Meme kanserinin doğal seyirindeki bu değişiklikler sonucunda evreleme sisteminde bazı değişikliklere gidilmiş ve AJCC tarafından yeni evreleme sistemi oluşturulmuştur (2018/NCCN)

Tablo 1. Meme kanserinde tümör boyutuna göre evreleme

TX	Primer tümör saptanamamaktadır
T0	Primer tümör yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başının kitlesiz Paget hastalığı (Tümör olan Paget hastalığında sınıflama tümörün boyutuna göre yapılır.)
T1	Tümörün en büyük boyutu 20 mm veya daha az
T1mi	En büyük boyutu 1 mm veya daha az olan mikroinvazyon
T1a	En büyük boyutu 1 mm'den büyük olan ancak 0.5 cm'yi geçmeyen tümör
T1b	En büyük boyutu 5 mm'den büyük olan ancak 10 mm'yi geçmeyen tümör
T1c	En büyük boyutu 10 mm'den büyük olan ancak 20 mm'yi geçmeyen tümör
T2	En büyük boyutu 20 mm'den büyük olan ancak 50 mm'yi geçmeyen tümör
T3	En büyük boyutu 50 mm'den büyük olan tümör
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına ve/veya (b) cilde direkt yayılım
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b	Meme cildinde ödem (peau d'orange da dahil) veya ülserasyon, veya aynı memede satellit deri nodülleri
T4c	T4a ve T4b birlikte
T4d	Enflamatuar karsinom

Tablo 2. Meme kanserinde klinik olarak bölgesel lenf bezine göre evreleme (cN)

Cnx	Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır
-----	---

cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)
cN1mi	Mikrometastazlar
cN2	Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin* aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarında metastaz
cN2a	Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz
cN2b	Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığı klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz olduğunda
cN3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı
cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz
cN3b	İpsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(lar)ında metastaz
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

* Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile veya patolojik olarak açıkça görülerek saptanma durumunda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır.

Tablo 3. Meme kanserinde patolojik olarak bölgesel lenf bezine (pN)* göre evreleme

pNX	Bölgesel lenf nodları saptanamamakta
pN0	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı olmayan, izole tümör hücreleri(İTH) için ek inceleme yok
pN0 (i+)	Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif immünohistokimya (İHK), 0.2 mm.den geniş İHK kümesi yok
pN0 (mol+)	Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)
pN1	1-3 arası aksiller lenf nodlarında, ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil**
pN1mi	Mikrometastaz (0.2 mm.den geniş, 2.0 mm.den geniş değil)
pN1a	1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz
pN1b	Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammaryal nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil**
pN1c	1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil**. (3 aksiller lenf nodundan fazla pozitif nod varsa, artmış tümör yükünü göstermek için internal mammaryal lenf nodları pN3b olarak sınıflandırılır). (pN1a + pN1b)
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz, veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin* metastaz
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm.den büyük en az bir tümör odağı)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı yokken, internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin* metastaz

pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda, veya infraklaviküler lenf nodlarında, veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz; veya internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastazla birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm.den büyük en az bir tümör odağı), veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz
pN3b	1 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı; veya sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan** mikroskopik hastalıkla birlikte 3 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz.
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

RT-PCR : ters transkriptaz/ polimeraz zincir reaksiyonu

* Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile veya patolojik olarak açıkça görülerek saptanma durumunda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır.

** Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamayan metastazlarda 'klinik olarak belirgin olmayan' terimi kullanılır.

H&E boyası ile verifiye edilebilen ancak sıklıkla sadece immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler metodlarla saptanan, 0.2 mm.den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri 'izole tümör hücreleri (İTH)' olarak tanımlanır.

Tablo 4. Meme kanserinde metastaz durumuna göre evreleme

M0	Klinik veya radyografik metastaz kanıtı yok
cM1	Klinik veya radyografik olarak tespit edilen uzak metastazlar
pM1	Histolojik olarak kanıtlanmış uzak organ metastazı veya rejyonel olmayan lenf nodlarında 0.2mm 'den büyük metastaz

Tablo 5: Anatomik evre grupları

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 6: Patolojik prognostik evre

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
Tis N0 M0	Any	Any	Any	Any	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	
			Negative	Positive	
				Negative	
		Negative	Positive	Positive	
				Negative	
			Negative	Positive	
				Negative	
	G2	Positive	Positive	Positive	
				Negative	
			Negative	Positive	
				Negative	
		Negative	Positive	Positive	
				Negative	
			Negative	Positive	
				Negative	
	G3	Positive	Positive	Positive	
				Negative	
			Negative	Positive	
				Negative	
		Negative	Positive	Positive	
				Negative	
			Negative	Positive	
				Negative	

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IB
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIB
		Negative	Positive	Positive	IA
				Negative	IB
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIB
	G2	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IB
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIB
		Negative	Positive	Positive	IA
				Negative	IB
			Negative	Positive	IIA
				Negative	IIB
	G3	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IIB
			Negative	Positive	IIB
				Negative	IIB
		Negative	Positive	Positive	IB
				Negative	IIB
			Negative	Positive	IIB
				Negative	IIB

Continued

Tablo 6: Patolojik prognostik evre (devamı)

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IA
				Negative	IIB
			Negative	Positive	
				Negative	
		Negative	Positive	Positive	
				Negative	IIB
	Negative		Positive		
			Negative		
	G2	Positive	Positive	Positive	
				Negative	IIB
			Negative	Positive	
				Negative	
		Negative	Positive	Positive	
				Negative	IIB
	Negative		Positive		
			Negative		
	G3	Positive	Positive	Positive	
				Negative	IIB
			Negative	Positive	
				Negative	
		Negative	Positive	Positive	
				Negative	IIB
	Negative		Positive		
			Negative	IIIA	

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IB
				Negative	IIIA
			Negative	Positive	
				Negative	
		Negative	Positive	Positive	
				Negative	IIIA
	Negative		Positive		
			Negative		
	G2	Positive	Positive	Positive	
				Negative	IIIA
			Negative	Positive	
				Negative	
		Negative	Positive	Positive	
				Negative	IIIA
	Negative		Positive		
			Negative	IIIB	
	G3	Positive	Positive	Positive	
				Negative	IIIA
			Negative	Positive	
				Negative	
		Negative	Positive	Positive	
				Negative	IIIA
	Negative		Positive		
			Negative	IIIC	

Tablo 6: Patolojik prognostik evre (devamı)

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G1	Positive	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Negative	IIIB
		Negative	Positive	Positive	
			Negative	Negative	Positive
	G2	Positive	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Negative	Positive
		Negative	Positive	Positive	IIIA
			Negative	Negative	Positive
	G3	Positive	Positive	Positive	IIIB
			Negative	Negative	Positive
		Negative	Positive	Positive	IIIB
			Negative	Negative	Positive
Any T Any N M1	Any	Any	Any	IV	

2.4. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Kanserlerde prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak tanı anında klinik gidiş ile ilgili bilgi sağlarken; prediktif faktörler tedavi ilişkili yanıtı belirleyenleri

gösterir(57). Meme kanserinin adjuvan tedavisine karar verirken, prognostik faktörler değerlendirilir. Aksiller lenf nodlarının durumu, tümörün boyutu ve histolojik farklılaşma derecesi, hormon reseptörlerinin durumu prognostik faktörler arasına girerken; HER 2'nin ekspresyonu ve son zamanlarda yapılan çalışmalara göre hormon reseptör pozitif ve negatiflikleri prediktif olarak kabul edilen değişkenlerdir(58).

2.4.1. Tümöre Bağlı Özellikler

2.4.1.1 Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Aksiller tutulum invaziv meme kanserinde en güçlü prognostik göstergedir(59).Aksiller tutulum sayısına göre 4 e ayrılabilir.

- 1- Aksiller lenf nodu tutulumu yok
- 2- 1-3 arası lenf nodu tutulumu var
- 3- 4-9 arası lenf nodu tutulumu var
- 4- 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu var

Yapılan çalışmalara göre, aksiler lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %82,8 olarak görülmüştür. 1-3 arası lenf nodu tutulumu olan hastalarda %73, 4-9 arası lenf nodu tutulumu olan hastalarda %45,7, 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan hastalarda ise %28.4 olarak saptanmıştır. Klinik seyir ve metastaz olasılığı tutulan lenf nodu sayısı ile ilişkili bulunmuştur(60).

2.4.1.2 Tümör Boyutu

Tümör boyutu aksiller tutulumdan sonra en önemli ikinci prognostik faktördür. Tümör boyutu arttıkça sağ kalım azalır. Ayrıca yapılan çalışmalarda görülmüştürki tümörün boyutu arttıkça aksiller lenf nodu tutulumu oranı artar. Tümör çapı 1.1 cm'den küçük hastalarda %15, tümör çapı 5,5 cm ve üstü olan hastalarda %60 lenf nodu tutulumu görülür (61)

2.4.1.3. Histolojik Tip ve Grade

Patolojik olarak belirlenen hücre tipi prognoz açısından önemli faktörler arasında yer almaktadır. İnvaziv duktal karsinom (İDK) meme karsinomlarının %75-80'ini oluşturan özel tiplerin herhangi biri içinde sınıflandırılmayan malign meme tümörlerinin en önemli grubudur(62, 63). Özel subtipler ise %20-25'ini oluşturur ve lobüler, tübüler, papiller ve müsinöz tümörler bu grup içinde en yaygın tipleri temsil eder(64).

İnvaziv duktal karsinomun derecelendirilmesinde (grade) en çok kullanılan Bloom ve Richardson skorlama sistemidir. Bu gradeleme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tübül yapılarının oranı ve mitoz sayıları ayrı ayrı 1-3 arasında skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir(65, 66, 67).Grade 1-iyi diferansiye, grade 2-orta derecede diferansiye, grade 3-kötü diferansiye olarak derecelendirilir. Histolojik gradenin potansiyel malignite derecesini yansıttığını belirtmiştir(62, 63)

2.4.1.4. Hormonal Reseptörler

ER ve PR pozitifliği; meme kanseri için önemli prognostik faktörler arasında yer almaktadır(68).Hormon reseptörleri pozitif olan hastaların daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Radikal mastektomi ile tedavi edilmiş meme kanserli hastanın incelenmesinde %76,4 oranında ER pozitifliği saptanmış ve hormonal tedavi sonrası 10 yıllık toplam sağkalım oranlarına bakıldığında

ER (+) hastalarda %65,9, ER(-) hastalarda ise %56'lık sonuçlar elde edilmiştir(69). Hastalık nüksünde PR, ER'ye kıyasla daha etkin olarak değerlendirilmektedir(70).

2.4.1.5. HER2 / NEU (C-erbB-2)

Meme kanserinde en sık amplifiye edilmiş gen 17q12-21 kromozomunda bulunan HER-2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2) genidir. HER-2'nin aşırı ekspresyonu,% 15 ile 20 oranında meme karsinomlarında tanımlanmıştır(71).

HER2 geninin kodladığı CerbB2 olarak da adlandırılan membranöz protein immün histokimyasal boyamalarla gösterilebilmektedir.HER2 intrinsek tirozin kinaz aktivitesiyle hücre büyüme ve çoğalması, hücre farklılaşması, apoptoz, adhezyon, migrasyon benzeri fonksiyonlarda rol oynayan transmembran reseptör proteinini kodlar ve böylece hücre farklılaşmasına ve proliferasyonuna neden olur(72, 73, 74).

HER-2 proteininin artmış gen amplifikasyonu, hastalık ilerlemesinin oranı ve daha agresif ilerlemenin göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle tüm meme kanserlerinde HER-2 gen durumunun patolojik değerlendirmesi, doğru bir tedavi yaklaşımını planlamak için çok önemlidir(75).

2.4.1.6. Kanser Antijeni 15-3 (CA 15-3) ve Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

CA 15-3 meme kanserinde en sık kullanılan tümör markeridir. CA 15-3 bir transmembran glikoproteinidir ve kanserlerde fazlaca salgılanır. Fizyolojik olarak, CA 15-3 hücrelerin adhezyonunda rol oynadığı için meme kanserinde yüksek seviyelerde bulunması metastaza neden olabilmektedir. CA 15-3'ün ana kullanımı prelinik olarak nüks meme kanserinin teşhisi ve ileri meme kanseri olan hastaların takibinde kullanılmaktadır(76).

Ayrıca Avrupa Tümör Belirteçleri Grubu (European Group on Tumor Markers) uzak metastazın erken dönem tanı konmasında CEA' nın da bakılmasını önermektedir. CEA bir adhezyon molekülü olarak metastaz yapmış meme kanserinde kanda yükselmektedir(77).

2.4.1.7. Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyon

Tümör dokusunun çevresindeki lenf, kan damarlarının ve perinöral dokunun invazyonu prognoz açısından önemli olduğu çalışmalarla desteklenmiştir. Meme tümörlerinin yaklaşık %33'ünde lenfatik yayılım görülür. Lenfatik yayılım kötü bir prognostik faktördür. Bazı kaynaklarda lenf nodu metastazının lenfatik yayılımı artırıcı ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Lenf nodu metastazı veya lenfatik yayılım olanlarda kan damarı tutulma riski daha yüksektir. Perinöral yayılım ile lenfatik yayılım genellikle bir arada bulunur(78).

2.4.1.8. Proliferasyon Markerları

Proliferasyon kanser hücrelerinin en temel özelliklerinde biridir. Bu nedenle, hücre proliferasyonunun ölçülmesi, bir hastanın prognozu hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir(79).

Replikasyona katılan birçok protein, normal hücrelere kıyasla kanser hücrelerinde aşırı eksprese edilir, bu da onları kanser teşhisinde faydalı biyobelirteçler yapar. Bazı hücre proliferasyon markerları, Ki67; proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA) ve minikromozom bakım (MCM) proteinleridir. Ki67 proliferasyonu yüksek olan hastaların tümör evreleri ve lenf nodu tutulumları daha yüksek olarak bulunmuştur(80).

2.4.1.9. İmmunhistokimyasal Sınıflandırma

Transkriptomik ve genomik profillemeye meme kanserinin intrinsik moleküler alt tiplere sınıflandırılmasını sağlamıştır ve meme kanseri artık tek bir hastalık olarak kabul edilmemektedir. Alt tipler, spesifik prognostik ve terapötik özelliklere sahip biyolojik olarak farklı özelliktedirler(81).

Bu yaklaşım, östrojen ve progesteron reseptörünün immünohistokimyasal tanımını, HER2 onkogeninin aşırı ekspresyonunun ve / veya amplifikasyonunun

saptanması ve hücre proliferasyonunun bir göstergesi olarak Ki-67 etiketleme indeksini kullanır.

Lüminal A, Lüminal B, HER2, bazal ve normal meme benzeri olmak üzere beş gruba ayrılır(82).

1.Luminal A

ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER2 negatif ve Ki-67 \leq 14%

2.Luminal B

HER2(-); ER pozitif ve/veya PR pozitif HER2 negatif ve Ki-67 $>$ 14 ya da ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki-67 ekspresyonuna bakılmaz

3.Luminal B

HER2(+); ER pozitif ve/veya PR pozitif HER2 pozitif ve Ki-67 $>$ 14 ya da ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER2 pozitif, Ki-67 ekspresyonuna bakılmaz

4.HER-2 pozitif

ER negatif, PR negatif, HER2 pozitif

5.Üçlü negatif:

ER negatif, PR negatif, HER2 negatif

Meme kanserleri içinde en yüksek prevalansa sahip luminal A grubu; proliferatif aktivitesi, mitoz oranı ve histolojik derecesi düşük, Her2 negatif tümörleri kapsar. Luminal A tümörlü hastaların prognozları çok iyi olup, metastazlar çoğu kez kemiklerle sınırlıdır. Luminal-B tümörler, daha agresif seyirli dirler. Bu grubun en önemli farkı tümörlerin yüksek proliferasyon hızına sahip olmalarıdır. Luminal A ile B arasındaki sınır değeri, genellikle immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin %14'ünden azının nükleer Ki67 ekspresyonu göstermesi olarak kabul edilir(83).

2.4.2. Hastaya Ait Özellikler

2.4.2.1. Tanı Anında Yaş

Yapılan çalışmalarda genç kadın hasta grupları, yaşlı hasta grupları ile karşılaştırıldığında 5 yıllık sağ kalım daha kötü bulunmuştur. Tanı konduğunda ileri evrede olması, agresif tümör özelliklerine sahip olması (yüksek dereceli daha ileri evre hastalığı ile ortaya çıkmakta ve daha agresif tümör özelliklerine, yani daha yüksek dereceli tümörlere ve daha östrojen ve progesteron reseptörü negatif tümörlere sahiptirler. Hasta özelliklerini, tümör faktörlerini ve tedavi alımını kontrol ettikten sonra bile, çok değişkenli bir regresyon, genç yaşta ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdi(84)

2.4.2.2. Etnik Farklılıklar

Yapılan çalışmalarda, tüm prognozu etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, prognoz siyah ırk kadınlarda, beyaz ırk kadınlara göre daha kötü saptanmıştır (85).

2.5. Meme Kanseri Tedavisi

2.5.1. Cerrahi Tedavi

Erken evre meme kanserinde cerrahi küratif tedavi seçeneği olup, modifiye radikal mastektomi (MRM) ve meme koruyucu cerrahi (MKC) en sık kullanılan yöntemlerdir. Lokal tedavi seçiminin hastalık ilişkili sağ kalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir(86).

Mastektomi: DCİS ve yaygın hastalığı bulunanlarda (memede iki veya daha fazla kadranı içeren hastalık) tercih edilen tedavi seçeneğidir. Bütün meme dokusu ve bazı durumlarda çevre dokular da bu yöntem kullanılarak çıkarılır. Mastektomi operasyonu nedeniyle lenfatik drenaj paterni değişeceğinden, ilerleyen dönemde sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması teknik olarak mümkün olmayacaktır. Bu nedenle ileride ortaya çıkabilecek aksillar lenf nodu diseksiyonu gereksiniminden kaçınmak için operasyon

planı oluşturulurken mutlaka SNLB uygulaması açısından da değerlendirme yapılmalıdır(87, 88).

Sentinel Lenf nodu biyopsisi: Sentinel lenf nodu, tümörden ilk drenajı alan lenf nodudur. Bu nedenle primer tümörden ilk yayılımın bu lenf noduna olacağı kabul edilir. Bu yöntem, bölgesel lenf nodlarına metastaz olup olmadığının tespitinde kullanılmaktadır. Klinik olarak aksiller lenf nodları negatif olan invaziv meme karsinomu olgularında uygulanmaktadır. Sentinel lenf nodunun saptanmasında kullanılan teknikler; lenfosintigrafi, mavi boya (isosülfan mavisi) yöntemi ve cerrahi gamma prob uygulamasıdır. Genel olarak kabul gören, mavi boya ve gamma prob yöntemlerinin kombine edilerek kullanıldığı lenfatik haritalama metodudur(89).

Meme koruyucu cerrahi (MKC): MKC' nin amacı, memenin kozmetiğini mümkün olabilecek en iyi şekilde korurken, tümör dokusunu tamamen uzaklaştırmak ve negatif cerrahi sınır elde etmektir. Meme koruyucu cerrahi yöntemler kadrantektomi, lumpektomi, tümörektomi, parsiyel mastektomi, segmenter mastektomi olarak sıralanabilir. Lumpektomi, tümöral kitlenin sağlıklı meme dokusu sınırı ile birlikte çıkarılması şeklinde uygulanan bir tekniktir. Lumpektomi, sentinel lenf nodu biyopsisi ve adjuvan radyoterapiyi içeren MKC, günümüzde erken evre meme kanseri için standart tedavi olarak tanımlanmaya başlamıştır(90).

2.5.2. Radyoterapi

Cerrahi sonrası radyoterapi uygulamasının amacı, operasyon sonrası kalan meme dokusunda, ciltte, göğüs ön duvarında ve bölgesel lenfatiklerde bulunan rezidü tümöral hücrelerin yok edilmesidir. Meme koruyucu cerrahi uygulanmış tüm hastalarda postoperatif radyoterapi bugün için standart bir yaklaşımdır. Mastektomi uygulanan hastalarda ise, aksiller tutulum olması durumunda ya da bazı olumsuz faktörlerin varlığında (5cm' den büyük tümör, pectoralis fasya invazyonu, T4 tümör, 4 ve daha fazla lenf nodu metastazı) radyoterapi yapılmaktadır(91).

Randomize çalışmalar, meme koruyucu cerrahi ardından radyoterapi uygulanan olgular ile mastektomi yapılan olgular arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından fark olmadığını göstermiştir (91, 92). Yalnızca meme koruyucu cerrahi uygulanan olgular ile meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan olguların kıyaslandığı çalışmalarda ise, sağkalımda önemli bir fark saptanmamasına rağmen, lokal rekürrens radyoterapi uygulanmayanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (91). Metaanalizlerde postoperatif radyoterapinin lokal hastalık kontrolünü arttırdığı ve bunun yanı sıra uzak metastaz üzerine de olumlu katkılar sağladığı gösterilmiştir (93, 94, 95).

2.5.3. Sistemik Tedaviler

2.5.3.1. Hormon Tedavisi

Hormonlar kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılabilirler. Bunlar genelde prostat, meme ve endometriyum kanserlerinin tedavisinde kullanılan seks hormonlardır. Bu ilaçlar her ne kadar kemoterapi ilaçlarını andırırsalar da en büyük farkları vücudun doğal yollardan ürettiği hormonun hücreye bağlanmasını ve kanser hücrelerinin büyümesini engellemektir. Hormon tedavisinde kullanılan ilaçlar genel olarak 3 alt gruba ayrılabilirler(96).

Aromataz İnhibitörler(AIs): Aromataz enzimi, sitokrom p450 enzim kompleksine ait 19 karbonlu androjenlerin 18 karbonlu östrojenlere dönüşümü sırasında birbirini izleyen üç hidroksilasyon basamağını katalizleyen bir enzimdir. AIs ; androjenlerin östrojenlere aromatazasyonu inhibe eder. Başlıca aromataz inhibitörleri; Anastrozol, Letrozol, Exemestane ‘ dir.(97)

Östrojenler, özellikle postmenopozal kadınlarda, hücre homeostazındaki önemli işlevleri dışında, meme tümörlerinin gelişiminde ve büyümesinde hayati bir rol oynar.Aromataz inhibisyonu yoluyla östrojen fizyolojik konsantrasyonunun azaltılması,

bu kanser tipine karşı en önemli terapötik stratejilerden biridir. Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri postmenopozal kadınlarda erken ve metastatik meme kanseri tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır(98).

Seçici Östrojen Reseptör Modülatörleri: Tamoksifen, östrojen reseptörü pozitif (ER +) meme kanserlerinin tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan seçici bir östrojen reseptörü modülatörüdür (SERM). Tamoksifenin birincil etkisi, meme dokusunda ER bağlanması için estradiol ile rekabet etmektir(99).

Östrojen reseptörü pozitif premenopozal hastaların adjuvan tedavisinde tamoksifen standart endokrin tedavi amacı ile verilmektedir. Tamoksifen adjuvan tedavi olarak 5 yıl verildiğinde nüks ve mortalite oranlarında %50 azalma sağladığı görülmüştür(100).

Over Ablasyonu ya da Supresyonu: Premenapozal kadınlarda östrojenlerin ana kaynağı olan overlerin çıkarılması (ooforektomi) veya çalışmasını durdurmak (over ablasyonu) hastayı başarılı bir şekilde erken menapoza sokar. Over ablasyonu çoğunlukla metastatik meme kanserini tedavi etmek için yapılır. Bu amaçla en çok LHRH (goserelin asetat) analogları kullanılır. Laparoskopik veya açık cerrahi ile alınabilir. Üçüncü yol ise overlere radyoterapi uygulanmasıdır. LHRH analogu bırakılınca hastada menstürasyon tekrar başlar, son ikisinde ise kalıcı menapoz gelişir(101).

2.5.3.2. Kemoterapi

Kemoterapi, tümör eliminasyonu, yayılımının önlenmesi, palyasyon sağlanması ve semptomları kontrol etmek için uygulanan tedavi yöntemidir. Tek başına ya da diğer tedavilerle kombinasyon şeklinde uygulanabilir (102).

Adjuvan Tedavi: Cerrahi tedaviden sonra olası mikrometastazları engellemek ve nüksü önlemek için yapılan sitotoksik veya endokrin tedavi yöntemidir. Bu tedaviler ile nüksüz sağkalım oranının artırılması hedeflenmektedir. Postoperatif dönemde ilk 6 haftada verilmesi önerilen yaklaşımdır(103). Son dönemde mortalite oranlarındaki azalmanın nedenlerinden birinin de, adjuvan tedavilerin gelişimi olduğu düşünülmektedir. Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi ile %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir(104).

HER-2 negatif meme kanserinde kullanılan kemoterapi rejimleri; doksorubisin-siklofosfamid ve takiben paklitaksel veya dosetaksel, dosetaksel-siklofosfamid, siklofosfamid, metotreksat-florourasil (CMF), paklitaksel, dosetaksel, epirubisin-siklofosfamid, dosetaksel-doksorubisin-siklofosfamid olarak sıralanabilir(105).

HER-2 pozitif meme kanserinde kullanılan kemoterapi rejimleri; doksorubisin-siklofosfamid takiben paklitaksel-dosetaksel ve trastuzumab, dosetaksel-karboplatin-trastuzumab, dosetaksel-siklofosfamid-trastuzumab olarak sıralanabilir(105).

Neoadjuvan Tedavi: Lokal ileri evre meme kanserinde operasyon öncesinde uygulanan, tümörü küçülterek lokal tedaviye hazırlamayı ve sistemik metastazları önlemeyi amaçlayan tedavi yöntemidir. Neoadjuvan kemoterapide de adjuvan tedavide kullanılan ajanlar kullanılmaktadır(106).

Metastatik Tedavi: Metastatik meme karsinomunda sistemik tedavide öncelikli hedef sağ kalım süresini uzatmak, semptomları azaltmak ve palyasyon sağlamaktır. Doksorubisin, lipozomal doksorubisin, paklitaksel, kapesitabin, gemsitabin, vinorelbin, eribulin sıklıkla monoterapi olarak kullanılmakla birlikte, seçilmiş hastalarda kombinasyon rejimleri de tercih edilebilmektedir. HER-2 pozitif hastalarda ise tedaviye hedefe yönelik ajanlar (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab, emtansin, lapatinib) ilave edilebilir(107, 108).

Hedefe Yönelik Tedavi: Meme kanserlerinin yaklaşık %15 ile 20'sinde HER2 proteini aşırı ekspresyonu görülmektedir. HER 2 overekspresyonu bulunan tümörlerin prognozu, HER2 proteini üretmeyen tümörlere kıyasla daha kötüdür ve rekürrens oranları daha yüksektir.

Trastuzumab: HER2 proteinini hedef alan Ig G1 türünde insan monoklonal antikorudur (alt domain 4 e bağlanır). Erken evre ve metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Pertuzumab: HER2 proteinini hedef alan insan monoklonal antikorudur (dimerizasyon inhibisyonu). İleri evre ve metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Lapatinib: ErbB1 ve ErbB2'yi inhibe eden oral tirozin kinaz inhibitörüdür, EGFR ve HER-2 homodimerleri ve heterodimerlerini bloke ederek sinyal iletimini engeller. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Trastuzumab-emtansin: Potent mikrotübül inhibitörü ve trastuzumab konjugasyonudur. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır(109).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışmaya, 01 Ocak 2012-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi tıbbi onkoloji polikliniğine opere meme kanserli, hormon pozitif HER 2 negatif hastalar alındı. Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13.12.2018 tarihinde onay alındı. Çalışmaya alınan hasta grubunun, dahil edilme ve dışlama kriterleri tablo 7 ve 8 de belirtilmiştir.

Tablo 7: Katılımcıların çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üstü hastalar
- Opere olan
- Hormon pozitif
- HER2 negatif

Tablo 8: Katılımcıların çalışmadan dışlanma kriterleri

- Metastatik evre olanlar
- Neoadjuvan kemoterapi sonrası opere olanlar
- Hormon negatif
- HER2 pozitif
- Dosya verisi tam olmayanlar

Hastaların özgeçmiş, soygeçmiş, menopoz durumları, operasyon öyküsü, tanı tarihi, kanserin memede yerleşim yeri, operasyon türü, operasyon tarihi, patolojik tanı, tümör çapı, gradı, ki67, luminal, ER, PR, p53, çıkarılan lenf nodu sayısı tanı tarihi,

cerrahi tarihi, kemoterapi tarihi, adjuvan radyoterapi tarihi, hastaların son durumu ve son kontrol tarihleri poliklinik dosya ve bilgisayar kayıtlarından incelendi.

Kanserin ilk tanısı ile lokal nüks veya metastaz arasındaki süre hastalıksız sağkalım, son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar olan süre genel sağkalım süresi olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t test, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Sağkalım Analizleri Kaplan Meier Analizi ile yapıldı. Belirleyici faktörler Cox Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 165 meme kanserli kadın alındı. Meme kanserli hastaların yaşı median 59 (minimum 29-maksimum 86) yılı. Hastaların 84 (%50,9)' ünde özgeçmişinde özellik saptanmadı. 28 (%17) hastada tip 2 Diyabetes Mellitus (tip 2 DM) ve hipertansiyon (HT) birlikte bulunuyordu. 35 (%21,2) hastanın soy geçmişinde ailede malignite öyküsü, 13 (%7,9) hastanın aile bireylerinden birinde meme kanseri öyküsü saptandı. Hastaların 61'i (%37) premenopozal, 104'ü (%63) postmenopozal idi. 13 hastanın ailesinde meme kanseri öyküsü vardı.

Tablo 9. Hastaların yaş, özgeçmiş, soygeçmiş, ailede meme kanseri öyküsü, operasyon öyküsüne göre dağılımı

Yaş (yıl)	59 (29-86)		
	n	%	
Özgeçmiş	Tip 2 DM	14	8,5
	HT	23	13,9
	KAH	5	3,0
	KOAH veya Astım	5	3,0
	Malignite	2	1,2
	Tip 2 DM+HT	28	17,0
	Kr HBV	4	2,4
	Özellik yok	84	50,9
Soy geçmiş	Tip 2 DM	1	0,6
	HT	4	2,4
	Malignite	35	21,2
	KAH	4	2,4
	Özellik yok	121	73,3

Ailede meme kanseri			
Öyküsü		13	7,9
Operasyon öyküsü		41	24,8
Menopoz	Premenapoz	61	37,0
	Postmenapoz	104	63,0

-Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Koroner Arter Hastalığı (KAH), Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Kronik Hepatit B virüsü (Kır HBV)

Tablo 10. Tanı yaşı, tümör çapı, lenf nodu sayısı, kanser yerleşim yeri, operasyon türü, patolojik tanı, grade, patolojik evre ve TNM evreleri

		(Min-Maks)	
Tanı Yaşı (yıl)		28-85	
Tümör Çapı (cm)		2,4 / (0,6-13)	
Çıkarılan LN		17,5 / (1-53)	
Metastatik LN		4 / (1-51)	
		n	%
Operasyon türü	Mastektomi+SLND	13	7,9
	Mastektomi+ALND	110	66,7
	MKC+SLND	16	9,7
	MKC+ALND	21	12,7
	MKC	4	2,4
	Basit mastektomi	1	0,6
Grade	1	29	20,1
	2	83	57,6
	3	32	22,2
	bilinmiyor	21	14,5
T Evresi	T1	58	35,2

	T2	91	55,2
	T3	10	6,1
	T4	6	3,6
N Evresi	N1	38	23,2
	N2	24	14,6
	N3	23	14,0
	N0	78	47,6
	Nx	1	0,6
	Patolojik Prognostik Evre	1A	68
1B		44	27,8
2A		10	6,3
2B		4	2,5
3A		18	11,4
3B		8	5,1
3C		6	3,8
TNM		1	38
	2A	44	27,0
	2B	29	17,8
	3A	23	14,1
	3B	4	2,5
	3C	25	15,3
Patolojik tanı	İDK	124	75,2
	İLK	21	12,7
	TK	2	1,2
	MK	6	3,6
	PK	8	4,8
	KK	4	2,4

-Lenf nodu (LN), Meme koruyucu cerrahi (MKC), Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLND), Aksiller lenf nodu biyopsisi (ALND), Tümör-Nod-Metastaz (TNM), -İnvaziv Duktal Karsinom (İDK), İnvaziv Lobuler Karsinom (İLK), Tübüler karsinom (TK), Müsinöz karsinom (MK), Papiller karsinom (PK), Kribriform karsinom (KK),

Hastaların tanı konma yaşı median olarak 55 (minimum 22-maximum 85) yıldı. Hastaların tümör çapı 0,6 cm ve 13 cm arasında değişmekte olup median tümör çapı 2,4 idi. Çıkarılan lenf nodu sayısı 0 ile 53 arasında değişmekte olup ortalama çıkarılan lenf nodu median 17,5; metastatik lenf nodlarından median 4,6 idi.

Çıkarılan tümörün yerleşim yeri 80 (%48,5) hastanın sağ meme, 83 (%50,3) hastanın sol meme, 2 (%1,2) hastanın tümörü bilateraldi.

Operasyon türü olarak en çok yapılan 110 (%66,7) hastaya yapılan mastektomi+ aksiller lenf nodu diseksiyonuydu.

Hastaların biyopsi veya operasyon sonrası çıkan patolojik tanılarından 124 (%75,2)' ü İDK, 21 (%12,7)' i İLK idi. Patolojik gradelerin 83 (%57,2)' ü grade 2 idi. Hastaların TNM evresine göre 91 (%55,2)' i T2, 58 (%35,2)' i T1 idi.

Tablo 11. Hastaların tedavi algoritması

	n	%
CA	44	26,7
CE	10	6,1
CAF	6	3,6
Adjuvan kemoterapi CEF	1	0,6
CA+dosetaksel	31	18,8
CA+paklitaksel	30	18,2
CMF	2	1,2

	CE+dosetaksel	1	0,6
	CE+paklitaksel	3	1,8
	CAF+dosetaksel	7	4,2
	CAF+paklitaksel	2	1,2
	Endikasyon konmamış.	24	14,5
	KT almak istememiş.	4	2,4
	1	1	0,7
	3	11	8,1
Adjuvan kür sayısı	4	112	83,0
	5	1	0,7
	6	10	7,4
	Yok	53	32,3
Radyoterapi	Var	109	66,5
	Yeni tanı, planlanmış	2	1,2
	Tamoksifen	45	28,0
	Anastrazol	35	21,7
Hormonoterapi	Letrozol	56	34,8
	Tamoksifen+goserelin	21	13,0
	Yeni tanı HRT planlanmış	4	2,5
	Anatrazol	2	16,7
Switch hormonoterapi	Letrozol	10	83,3

-Siklofosfamid- Doksorubusin (CA), Siklofosfamid-Epirubusin (CE), Siklofosfamid + Doksorubusin + Florourasil (CAF), Siklofosfamid + Epirubusin + Florourasil (CEF), Siklofosfamid+Metotreksat+Fluorourasil (CMF)

Adjuvan kemoterapide 44 (%26,7) hastada ilk tercih edilen siklofosfamid-adriamisin kemoterapisi olarak görüldü. 109 (%66,5) hasta radyoterapi almıştı. Hormonoterapi alan hastaların 56 (%34,8)'sı letrozol, 45 (%28,0)' i tamoksifen, 35

(%21,7)' i anastrazol aldığı görüldü. 3 hasta yeni tanı aldığı için hormonoterapi planlanmasına rağmen daha başlanmamıştı. Takiplerinde menopoza giren 10 (%83,3) hastada letrozole, 2 (%16,7) hastada anastrazole geçildiği görüldü.

Tablo 12. Tümör markerları, hormon reseptörleri, proliferasyon durumu

		(Min-Maks)	
CEA		(0,5-89,9)	
CA153		(4,8-255,9)	
Ki 67		(0-80)	
		n	%
Ki 67 n (%)	<%20	51	54,3
	%20 ve üstü	43	45,7
p53 n (%)	Negatif	6	3,6
	Pozitif	2	1,2
	Bilinmiyor	157	95,2
ER		90/ (1-100)	90/(1-100)
	Pozitif	149	99,3
	<%10	5	3,0
ER n (%)	%10 ve üstü	159	97,0
		53,6±34,7 (0-100 / 60)	
PR n (%)	Negatif	21	12,7
	Pozitif	144	87,3
PR n (%)	<%10	31	18,8
	%10 ve üstü	134	81,2
ER&PR n (%)	ER ve PR %10 ve üzeri	31	18,8
	değil		
ER&PR n (%)	ER ve PR %10 ve üzeri	134	81,2
	ER + & PR < %20	38	23,2

ER + & PR %20 ve üstü	126	76,8
-----------------------	-----	------

- Karsinoembriyonik Antijen (CEA), Kanser antijeni 15-3 (CA 15-3), Protein 53 (p53), Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR)

Tablo 13. Ki-67 ye göre meme kanseri moleküler subtipleri

	n	%
Luminal A/B n (%)	Luminal A (ER+/-,PR+/-;HER2 Negatif; Ki-67≤%14)	44 46,8
	Luminal B (ER+/-,PR+/-;HER2 Negatif; Ki-67>%14)	50 53,2

-Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR)

Tablo 14. Nüks durumu, nüks yeri, nüks biyopsi, nüks kemoterapi, takip süresi, son durum

	n	%
Metastaz	21	12,7
Metastaz yeri	Akciğer	4 19
	Karaciğer	2 9,5
	Kemik	9 42,9
	Meme	3 14,3
	Beyin	3 14,2
Biyopsi	Yok	6 28,6
	Var	10 47,6
Kemoterapi	Yok	11 52,4

	Var	2	18,2
İkinci sıra hormonoterapi	Yok	9	81,8
	Var	4	19,0
Takip Süresi (ay) Median (Min-Maks)		39 (1-232)	
Son Durum	Yaşıyor	151	91,5
	Exitus	14	8,5

Kümülatif Sağkalım Oranları

Takipte yaşayan ve ölen hastaların yaş ortalamalarında, özgeçmiş, soygeçmiş özelliklerinde, ailede meme ca ve operasyon öyküsü oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların demografik Özellikleri

		Son durum				
		Yaşıyor		Exitus		
		Median	(Min- Median	Median	(Min-Maks	
		Maks)))	
Yaş (yıl)		59(29-86)		61 (41-85)		0,724
		n	%	n	%	
Özgeçmiş	Tip 2 DM	13	8,6	1	7,1	0,283
	HT	21	13,9	2	14,3	
	KAH	5	3,3	0	0,0	
	KOAH veya Astım	5	3,3	0	0,0	
	Malignite	1	0,7	1	7,1	
	Tip 2 DM+HT	23	15,2	5	35,7	

	Kr HBV	4	2,6	0	0,0	
	Özellik yok	79	52,3	5	35,7	
Soy geçmiş	Tip 2 DM	1	0,7	0	0,0	1,000
	HT	4	2,6	0	0,0	
	Malignite	32	21,2	3	21,4	
	KAH	4	2,6	0	0,0	
	Özellik yok	110	72,8	11	78,6	
Ailede meme kanseri öyküsü		12	7,9	1	7,1	1,000
Operasyon öyküsü		37	24,5	4	28,6	0,750

-Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Koroner Arter Hastalığı (KAH), Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Kronik Hepatit B virüsü (Kr HBV)

Takipte yaşayan ve ölen hastaların tanı yaşı, tümör çapı, çıkarılan ve metastatik LN sayısı ortalamalarında ve tümör özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. N evresi, Evre ve TNM evrelerinde takipte yaşayan ve ölen hasta oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,003 p=0,004 p=0,004). Evre arttıkça exitus oranı yüksekti. (Tablo 16).

Tablo 16. Yaşayan ve ölen hastaların tanı yaşı ve patolojik tümör bilgisi

		Son durum		
		Yaşıyor	Exitus	
		Median-Min-Maks	Median-Min-Maks	
Tanı Yaşı (yıl)		55/(28-85)	56/(34-77)	0,750
Tümör Çapı (cm)		2,2/(0,6-13)	3/(1-6)	0,054

Çıkarılan LN		16,5/(0-53)		22/(2-52)		0,068
Metastatik LN		4/(1-42)		13,5/(2-51)		0,002
		n	%	n	%	
Kanser yerleşim yeri	Sağ	72	47,7	8	57,1	0,654
	Sol	77	51,0	6	42,9	
	Bilateral	2	1,3	0	0,0	
Operasyon türü	Mastektomi+SLND	13	8,6	0	0,0	0,906
	Mastektomi+ALND	99	65,6	11	78,6	
	MKC+SLND	15	9,9	1	7,1	
	MKC+ALND	19	12,6	2	14,3	
	MKC	4	2,6	0	0,0	
	Mastektomi	1	0,7	0	0,0	
Patolojik tanı	İDK	116	76,8	8	57,1	0,165
	İLK	16	10,6	5	35,7	
	TK	2	1,3	0	0,0	
	MK	6	4,0	0	0,0	
	PK	7	4,6	1	7,1	
	KK	4	2,6	0	0,0	
Grade	1	29	21,8	0	0,0	0,229
	2	75	56,4	8	72,7	
	3	29	21,8	3	27,3	
	Bilinmiyor	19	2			
T Evresi	T1	55	36,4	3	21,4	0,125
	T2	83	55,0	8	57,1	
	T3	9	6,0	1	7,1	
	T4	4	2,6	2	14,3	
N Evresi	N1	38	25,3	0	0,0	0,003
	N2	19	12,7	5	35,7	
	N3	18	12,0	5	35,7	

	N0	74	49,3	4	28,6	
	Nx	1	0,7	0	0,0	
Patolojik	1A	67	45,9	1	8,3	0,004
prognostik Evre	1B	41	28,1	3	25,0	
	2A	9	6,2	1	8,3	
	2B	4	2,7	0	0,0	
	3A	15	10,3	3	25,0	
	3B	7	4,8	1	8,3	
	3C	3	2,1	3	25,0	
TNM evre	1	37	24,8	1	7,1	0,004
	2A	43	28,9	1	7,1	
	2B	28	18,8	1	7,1	
	3A	19	12,8	4	28,6	
	3B	3	2,0	1	7,1	
	3C	19	12,8	6	42,9	

-Lenf nodu (LN), Meme koruyucu cerrahi (MKC), Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLND), Aksiller lenf nodu biyopsisi (ALND), İnvaziv Duktal Karsinom (İDK), İnvaziv Lobuler Karsinom (İLK), Tübüler karsinom (TK), Müsinöz karsinom (MK), Papiller karsinom (PK), Kribriform karsinom (KK), Tümör-Nod-Metastaz (TNM)

Takipte yaşayan ve ölen hastaların tedavi özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların aldığı kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi durumu

		Son durum				
		Yaşıyor		Exitus		
		n	%	n	%	
Adjuvan kemoterapi	CA	42	27,8	2	14,3	0,395
	CE	10	6,6	0	0,0	
	CAF	5	3,3	1	7,1	
	CEF	1	0,7	0	0,0	
	CA+dosetaksel	28	18,5	3	21,4	
	CA+paklitaksel	27	17,9	3	21,4	
	CMF	2	1,3	0	0,0	
	CE+dosetaksel	1	0,7	0	0,0	
	CE+paklitaksel	3	2,0	0	0,0	
	CAF+dosetaksel	5	3,3	2	14,3	
	CAF+paklitaksel	1	0,7	1	7,1	
	Endikasyon konmamış.	22	14,6	2	14,3	
	KT almak istememiş.	4	2,6	0	0,0	
	Adjuvan kür sayısı	1	1	0,8	0	0,0
3		7	5,7	4	33,3	
4		107	87,0	5	41,7	
5		1	0,8	0	0,0	
6		7	5,7	3	25,0	
Radyoterapi	Endikasyon Yok	50	33,3	3	21,4	0,627
	Var	98	65,3	11	78,6	
	Yeni tanı, planlanmıştır	2	1,3	0	0,0	
Hormonoterapi	Tamoksifen	41	27,7	4	30,8	0,456
	Anastrozol	31	20,9	4	30,8	

	Letrozol	54	36,5	2	15,4	
	Tamokisfen+goserelin	18	12,2	3	23,1	
	Yeni tanı HRT planlanmış	4	2,7	0	0,0	
Switch	Anatrazol	1	12,5	1	25,0	1,000
hormonoterapi	Letrozol	7	87,5	3	75,0	

--Siklofosfamid- Doksorubusin (CA), Siklofosfamid-Epirubusin (CE), Siklofosfamid + Doksorubusin + Florourasil (CAF), Siklofosfamid + Epirubusin + Florourasil (CEF), Siklofosfamid+Metotreksat+Fluorourasil (CMF)

Takipte yaşayan ve ölen hastaların özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Yaşayan ve ölen hastalarda tümör markeri ve hormon reseptör pozitifliğinin karşılaştırılması

		Son durum		P		
		Yaşiyor	Exitus	değeri		
		Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)			
CEA		1,7 (0,5-39,5)	2,24 (0,68-89,9)	0,372		
CA153		16,54 (8-255,9)	22,3 (8,2-233,5)	0,117		
Ki 67		15 (0-80)	27,5 (14-80)	0,136		
Luminal A/B	nLuminal A	43	47,8	1	25,0	0,620

(%)	Luminal B	47	52,2	3	75,0	
Ki 67 n (%)	<%20	50	55,6	1	25,0	0,329
	%20 ve üstü	40	44,4	3	75,0	
p53 n (%)	Negatif	6	4,0	0	0,0	0,235
	Pozitif	1	0,7	1	7,1	
	Bilinmiyor	144	95,4	13	92,9	
ER		90 (1-100)		80 (50-95)		0,115
	Pozitif	149	99,3	14	100	
ER n (%)	<%10	5	3,3	0	0,0	1,000
	%10 ve üstü	145	96,7	14	100,0	
PR		60 (60-100)		32,5 (60-80)		0,023
PR n (%)	Negatif	19	12,6	2	14,3	0,694
	Pozitif	132	87,4	12	85,7	
PR n (%)	<%10	28	18,5	3	21,4	0,728
	%10 ve üstü	123	81,5	11	78,6	
ER&PR n (%)	ER ve PR %10 ve üzeri değil	28	18,5	3	21,4	0,728
	ER ve PR %10 ve üzeri	123	81,5	11	78,6	
ER&PR n (%)	ER + & PR < %20	32	21,3	6	42,9	0,094
	ER + & PR %20 ve üstü	118	78,7	8	57,1	
Menopoz	Premenopoz	55	36,4	6	42,9	0,633
	Postmenopoz	96	63,6	8	57,1	

- Karsinoembriyonik Antijen (CEA), Kanser antijeni 15-3 (CA 15-3), Protein 53 (p53),

Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR)

Takipte ölen hastaların yaşayan hastalara göre nüks oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,030$).

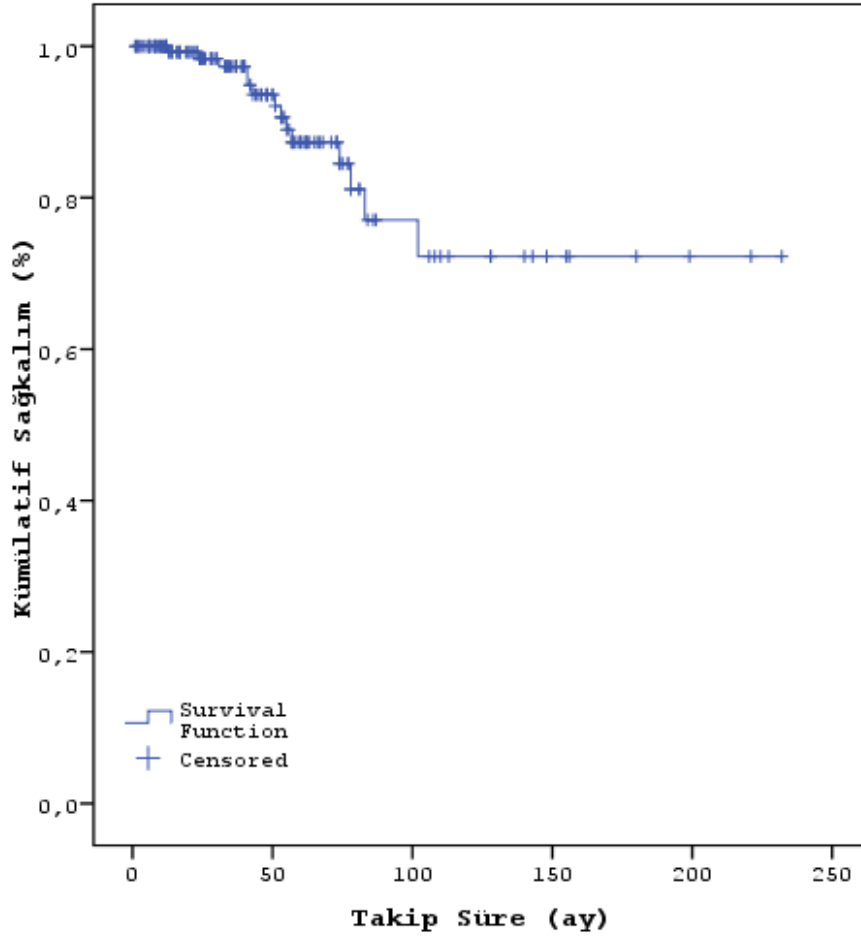
Tablo 19. Hastaların nüks bilgileri

		Son Durum				p
		Yaşıyor		Exitus		
		n	%	n	%	
Metastaz		11	7,3	10	71,4	<0,001
Metastaz yeri	Akciğer	2	18,2	2	20,0	0,758
	Karaciğer	2	18,2	0	0,0	
	Kemik	4	36,4	5	50,0	
	Meme	2	18,2	1	10,0	
	Beyin	1	9,1	2	20,0	
Biyopsi	Yok	6	54,5	9	90,0	0,149
	Var	5	45,5	1	10,0	
Kemoterapi	Yok	8	72,7	2	20,0	0,030
	Var	3	27,3	8	80,0	
İkinci sıra hormonoterapi	Yok	1	14,3	1	25,0	1,000
	Var	6	85,7	3	75,0	

Tablo 20. Hasta grubunun kümülatif sağkalım oranları

Kümülatif Sağkalım (%)	
12 ay	% 100

36 ay	%97,3
60 ay	%87,3
120 ay	%72,2
232 ay	%72,2

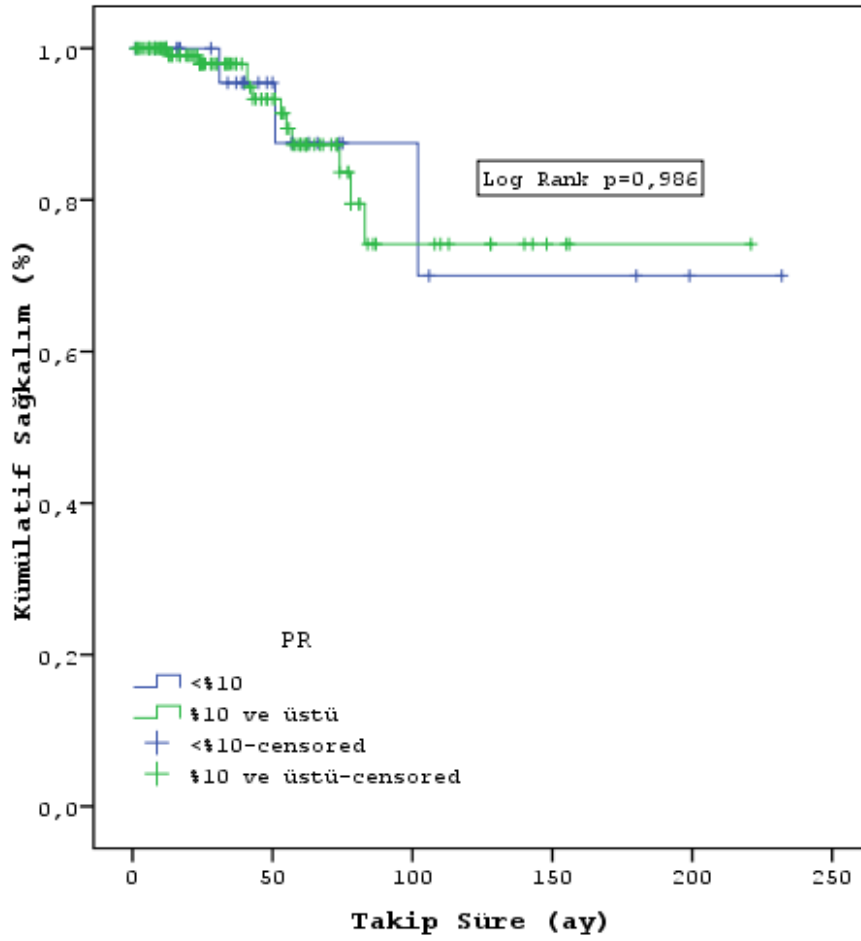


Şekil 2. Hasta grubunun kümülatif sağkalım oranları

PR <%10 ve PR %10 ve üstü hasta gruplarının kümülatif sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,986)

Tablo 21. PR negatif (<%10), pozitif (\geq %10) hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım (%)	
	PR <%10	PR %10 ve üstü
12 ay	%100	%100
36 ay	%95,5	%98
60 ay	%87,5	%87,3
120 ay	%70	%74,2
232 ay	%70	-

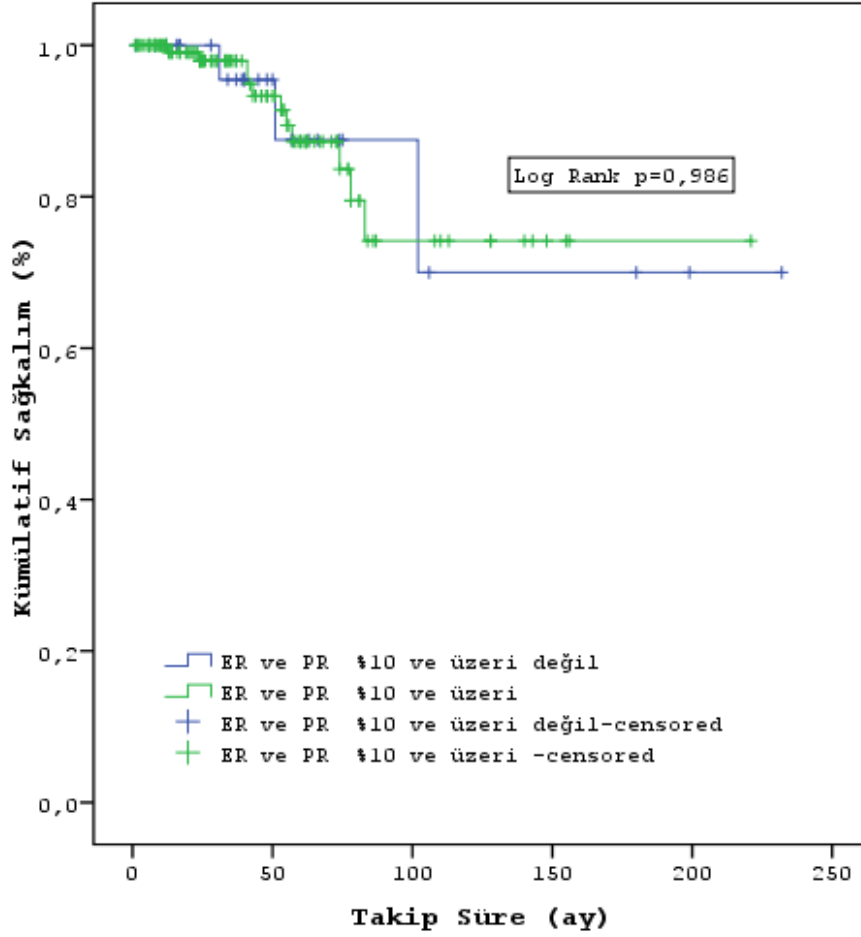


Şekil 3. PR <%10 ve PR %10 ve üstü hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

ER ve PR %10 ve üzeri olan olmayan hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,986)

Tablo 22. ER ve PR %10 ve üzeri olan olmayan hasta gruplarının hastalısız sağkalım oranları

Hastalısız Sağkalım (%)		
	ER ve PR %10 ve üzeri değil	ER ve PR %10 ve üzeri
12 ay	%100	%100
36 ay	%95,5	%98,0
60 ay	%87,5	%87,3
120 ay	%70	%74,2
237 ay	%70	-



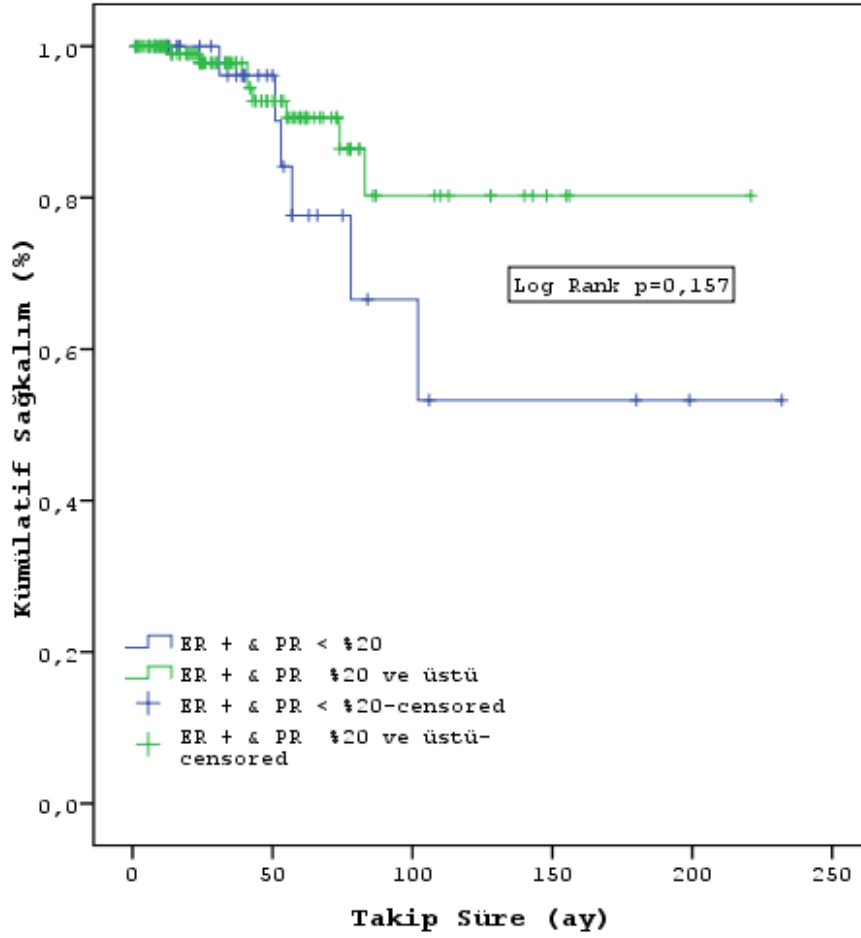
Şekil 4. ER ve PR %10 ve üzeri olan olmayan hasta gruplarının kümülatif sağ kalım oranları

ER+ & PR <%20 ve ER+ & PR %20 ve üstü hasta gruplarının kümülatif sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,157)

Tablo 23. PR <%20 ve %20 ve üzeri hasta gruplarının kümülatif sağ kalım oranları

Kümülatif Sağkalım (%)		
	ER+ & PR <%20	ER+ & PR %20 ve üstü
12 ay	%100	%100
36 ay	%96,2	%97,8
60 ay	%77,7	%90,6

120 ay	%53,3	%80,3
232 ay	%53,3	-

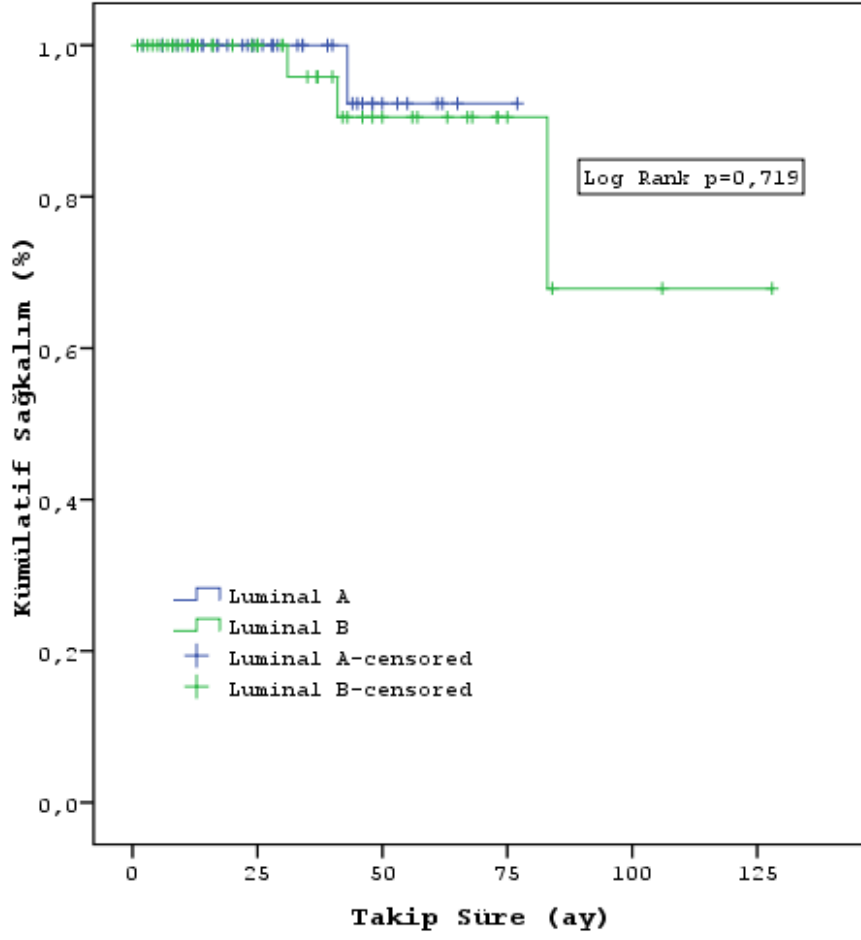


Şekil 5. ER+ & PR <%20 ve ER+ & PR %20 ve üstü hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Kİ67 %14 ve altı (Luminal A) ve Ki-67 %14 üzeri (Luminal B) hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,719)

Tablo 24. Kİ-67 <%14 ve Ki-67 %14 ve üzeri hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Kümülatif Sağkalım (%)		
	Luminal A	Luminal B
12 ay	%100	%100
36 ay	%100	%95,8
60 ay	%92,3	%90,5
120 ay	-	%67,9
232 ay	-	-

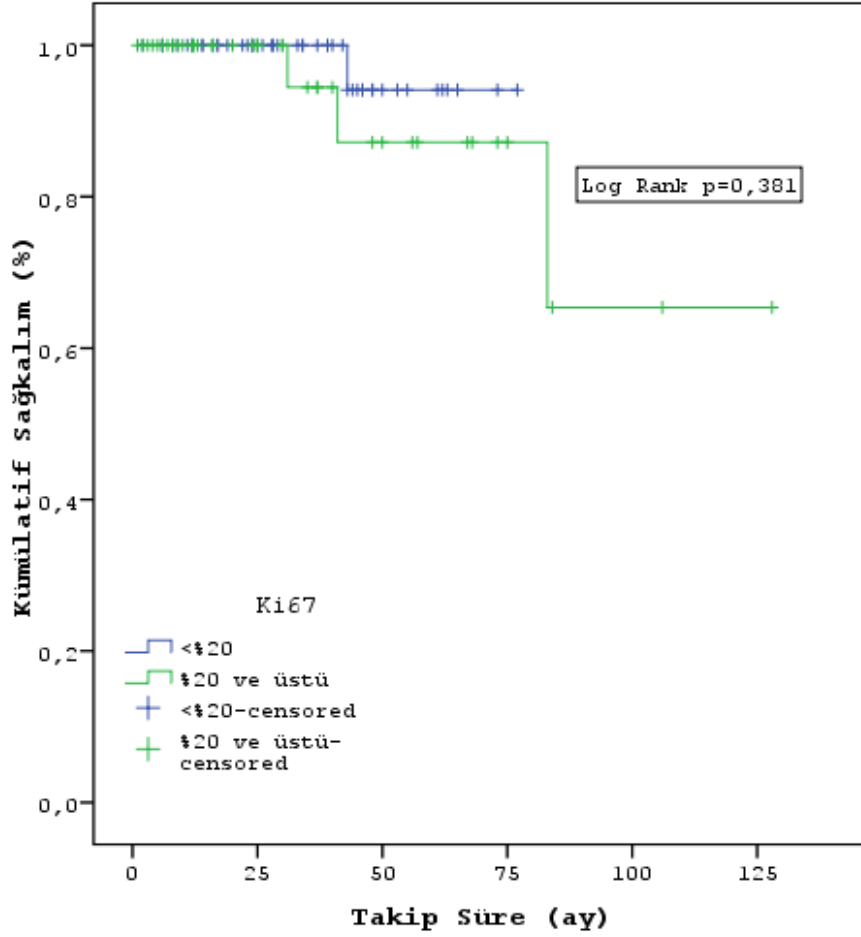


Şekil 6. Luminal A ve Luminal B hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Kİ67 <%20 ve Ki67 %20 ve üzeri hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,381)

Tablo 25. Kİ67 <%20 ve Ki67 %20 ve üzeri hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Kümülatif Sağkalım (%)		
	Kİ67 <%20	Ki67 %20 ve üzeri
12 ay	%100	%100
36 ay	%100	%94,4
60 ay	%94,1	%87,2
120 ay	-	%65,4
232 ay	-	-



Şekil 7. Ki67 ≤ 20 ve Ki67 ≥ 20 ve üzeri hasta gruplarının kümülatif sağkalım oranları

Hastalısız Sağkalım Oranları

Takipte nüks olan olmayan hastaların yaş ortalamalarında, özgeçmiş, soygeçmiş özelliklerinde, ailede meme ca öyküsü oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Nüks olan hastaların operasyon öyküsü oranı nüks olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,010$) (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların demografik özelliklerine göre nüks durumları

		Nüks				
		Yok		Var		
		Median(Min-Maks)		Median) (Min-Maks)		p
Yaş (yıl)		59 (34-86)		60 (29-75)		0,316
Özgeçmiş	Tip 2 DM	11	7,6	3	14,3	0,644
	HT	21	14,6	2	9,5	
	KAH	5	3,5	0	0,0	
	KOAH veya Astım	5	3,5	0	0,0	
	Malignite	1	0,7	1	4,8	
	Tip 2 DM+HT	24	16,7	4	19,0	
	Kr HBV	4	2,8	0	0,0	
	Özellik yok	73	50,7	11	52,4	
Soy geçmiş	Tip 2 DM	1	0,7	0	0,0	0,708
	HT	4	2,8	0	0,0	
	Malignite	30	20,8	5	23,8	
	KAH	106	73,6	15	71,4	
	Özellik yok	3	2,1	1	4,8	
Ailede meme ca		12	8,3	1	4,8	1,000
Operasyon öyküsü		31	21,5	10	47,6	0,010

-Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Koroner Arter Hastalığı (KAH), Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Kronik Hepatit B virüsü (Kr HBV)

Takipte nüks olan hastaların operasyon tümör çapı, metastatik LN sayısı ortalamaları nüks olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,002 p=0,022) Takipte nüks olan olmayan hastaların tanı yaşı çıkarılan LN sayısı ortalamalarında ve tümör özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. T evresi, Evre ve TNM evrelerinde takipte nüks olan olmayan hasta oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,015 p=0,012 p=0,005).(Tablo27).

Tablo 27. Hastaların tümör özellikleri, tanı yaşı, kanser yerleşim yeri, operasyon türüne göre nüks durumları

		Nüks				
		Yok	Var			
		Median(Min-Maks)	Median	(Min-Maks)		
Tanı Yaşı	(yıl)	55,5/ (29-85)	53/ (28-68)	0,234		
Tümör Çapı	(cm)	2,2/ (0,6-10)	3/ (1,5-13)	0,002		
Çıkarılan LN		17/ (0-53)	22/ (1-52)	0,183		
Metastatik LN		1/(1-42)	3/ (0-51)	0,022		
Kanser yerleşim yeri	Sağ	69	47,9	11	52,4	0,230
	Sol	74	51,4	9	42,9	
	Bilateral	1	0,7	1	4,8	
Operasyon türü	Mastektomi+SLND	12	8,3	1	4,8	0,760
	Mastektomi+ALND	97	67,4	13	61,9	
	MKC+SLND	13	9,0	3	14,3	
	MKC+ALND	17	11,8	4	19,0	

	MKC	4	2,8	0	0,0	
	Mastektomi	1	0,7	0	0,0	
Patolojik tanı	İnvaziv duktal karsinom	110	76,4	14	66,7	0,540
	İnvaziv lobuler karsinom	17	11,8	4	19,0	
	Tübüler karsinom	2	1,4	0	0,0	
	Müsinöz karsinom	5	3,5	1	4,8	
	Papiller karsinom	6	4,2	2	9,5	
	Kribriform karsinom	4	2,8	0	0,0	
Grade	1	29	22,3	0	0,0	0,084
	2	74	56,9	9	64,3	
	3	27	20,8	5	35,7	
T Evresi	T1	56	38,9	2	9,5	0,015
	T2	76	52,8	15	71,4	
	T3	8	5,6	2	9,5	
	T4	4	2,8	2	9,5	
N Evresi	N1	36	25,2	2	9,5	0,061
	N2	20	14,0	4	19,0	
	N3	16	11,2	7	33,3	
	N0	70	49,0	8	38,1	
	Nx	1	0,7	0	0,0	
Patolojik prognostik Evre	1A	65	46,1	3	17,6	0,012
	1B	40	28,4	4	23,5	
	2A	9	6,4	1	5,9	
	2B	4	2,8	0	0,0	
	3A	12	8,5	6	35,3	
	3B	7	5,0	1	5,9	

	3C	4	2,8	2	11,8	
TNM evresi	1	38	26,8	0	0,0	0,005
	2A	38	26,8	6	28,6	
	2B	26	18,3	3	14,3	
	3A	20	14,1	3	14,3	
	3B	3	2,1	1	4,8	
	3C	17	12,0	8	38,1	

-Lenf nodu (LN), Meme koruyucu cerrahi (MKC), Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLND), Aksiller lenf nodu biyopsisi (ALND), İnvaziv Duktal Karsinom (İDK), İnvaziv Lobuler Karsinom (İLK), Tübüler karsinom (TK), Müsinöz karsinom (MK), Papiller karsinom (PK), Kribriform karsinom (KK),

Takipte nüks olan hastaların RT oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,034). Takipte nüks olan olmayan hastaların diğer tedavi özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Hastaların tedavilerine göre nüks durumları

		Nüks				
		Yok		Var		
		n	%	N	%	
Adjuvan	CA	39	27,1	5	23,8	0,180
kemoterapi	CE	9	6,3	1	4,8	
	CAF	4	2,8	2	9,5	
	CEF	1	0,7	0	0,0	
	CA+dosetaksel	24	16,7	7	33,3	
	CA+paklitaksel	28	19,4	2	9,5	
	CMF	2	1,4	0	0,0	
	CE+dosetaksel	0	0,0	1	4,8	

	CE+paklitaksel	3	2,1	0	0,0	
	CAF+dosetaksel	5	3,5	2	9,5	
	CAF+paklitaksel	2	1,4	0	0,0	
	Endikasyon konmamış.	23	16,0	1	4,8	
	KT almak istememiş.	4	2,8	0	0,0	
Adjuvan	1	1	0,9	0	0,0	0,074
kürsayısı	3	7	6,1	4	20,0	
	4	99	86,1	13	65,0	
	5	1	0,9	0	0,0	
	6	7	6,1	3	15,0	
Radyoterapi	Endikasyon yok	51	35,7	2	9,5	0,034
	Var	90	62,9	19	90,5	
	Yeni tanı,planlanmış	2	1,4	0	0,0	
Hormonoterapi	Tamoksifen	38	27,0	7	35,0	0,468
	Anastrazol	32	22,7	3	15,0	
	Letrozol	51	36,2	5	25,0	
	Tamokisfen+goserelin	16	11,3	5	25,0	
	Yeni tanı HRT planlanmış	4	2,8	0	0,0	
Switch	Anatrazol	0	0,0	2	40,0	0,152
hormonoterapi	Letrozol	7	100	3	60,0	

-Siklofosamid- Doksorubusin (CA), Siklofosomid-Epirubusin (CE), Siklofosamid + Doksorubusin + Florourasil (CAF), Siklofosamid + Epirubusin + Florourasil (CEF), Siklofosamid+Metotreksat+Fluorourasil (CMF)

Takipte nüks olan hastaların Ki 67 ortalaması ve Ki 67 %20 ve üstü oranı nüks olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,002 p=0,022). Takipte nüks olan

olmayan hastaların hormonal özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 29).

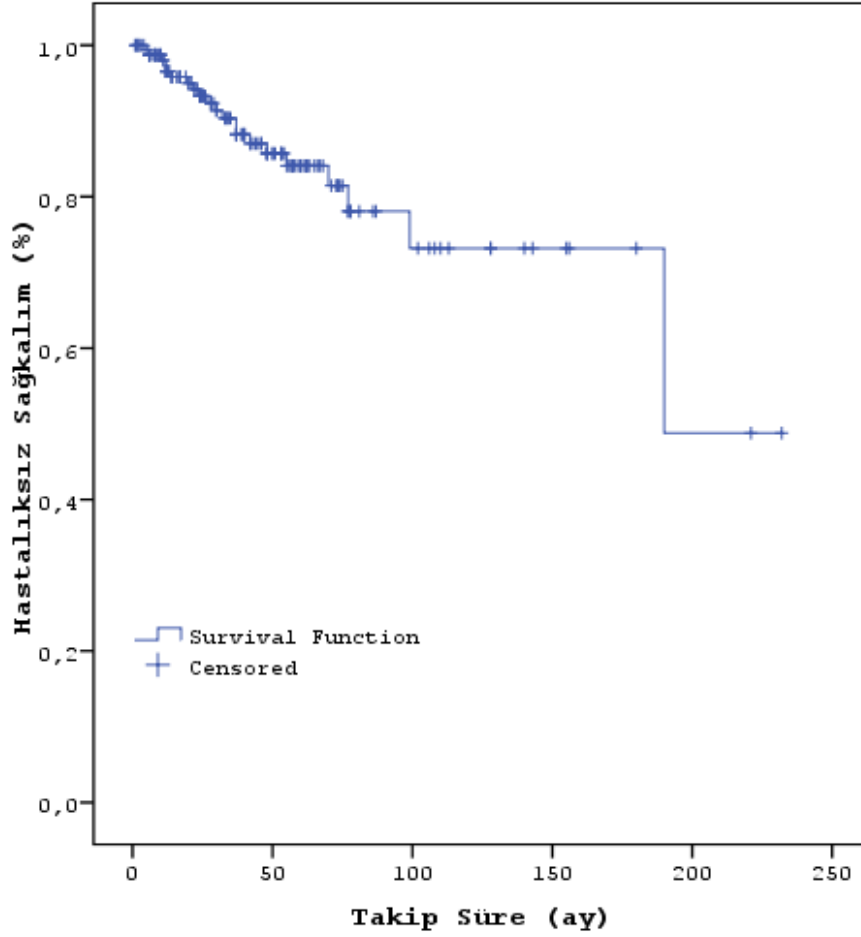
Tablo 29. Hastaların tümör markerlarına göre nüks durumları

		Nüks				
		Yok		Var		
		Median (Min-Maks)		Median (Min-Maks)		
CEA		1,76 / (0,5-39,5)		1,57 / (0,68-89,9)		0,573
CA153		16,6 / (4,8-255)		20,2 / (6,7-233,5)		0,684
Ki 67		14,5 (0-70)		40 / (14-80)		0,002
Luminal	Luminal A	43	50,0	1	12,5	0,063
n (%)	Luminal B	43	50,0	7	87,5	
Ki 67	n < %20	50	58,1	1	12,5	0,022
(%)	%20 ve üstü	36	41,9	7	87,5	
p53	n Negatif	6	4,2	0	0,0	1,000
(%)	Pozitif	2	1,4	0	0,0	
	Bilinmiyor	136	94,4	21	100	
ER		90 (1-100)		80 / (50-100)		0,305
	Pozitif	144	99,3	20	100	
ER	n (%) < %10	5	3,5	0	0,0	1,000
	%10 ve üstü	139	96,5	20	100	
PR		54,8±34,9 (0-100 / 60)		45,0±32,5 (0-100 / 50)		0,162
PR	n (%) Negatif	18	12,5	3	14,3	0,734
	Pozitif	126	87,5	18	85,7	
PR	n (%) < %10	27	18,8	4	19,0	1,000
	%10 ve üstü	117	81,3	17	81,0	
ER&PR	ER ve PR %10 ve	27	18,8	4	19,0	1,000
n (%)	üzeri değil					

	ER ve PR %10 ve üzeri	117	81,3	17	81,0	
ER&PR	ER + & PR < %20	32	22,4	6	28,6	0,581
n (%)	ER + & PR %20 ve üstü	111	77,6	15	71,4	
Menapoz	Premenapoz	51	35,4	10	47,6	0,279
	Postmenapoz	93	64,6	11	52,4	

Tablo 30. Hasta grubunun hastalısız sağ kalım oranları

	Hastalısız Sağkalım (%)
12 ay	%96,6
36 ay	%90,4
60 ay	%84,1
120 ay	%73,2
232 ay	%48,8



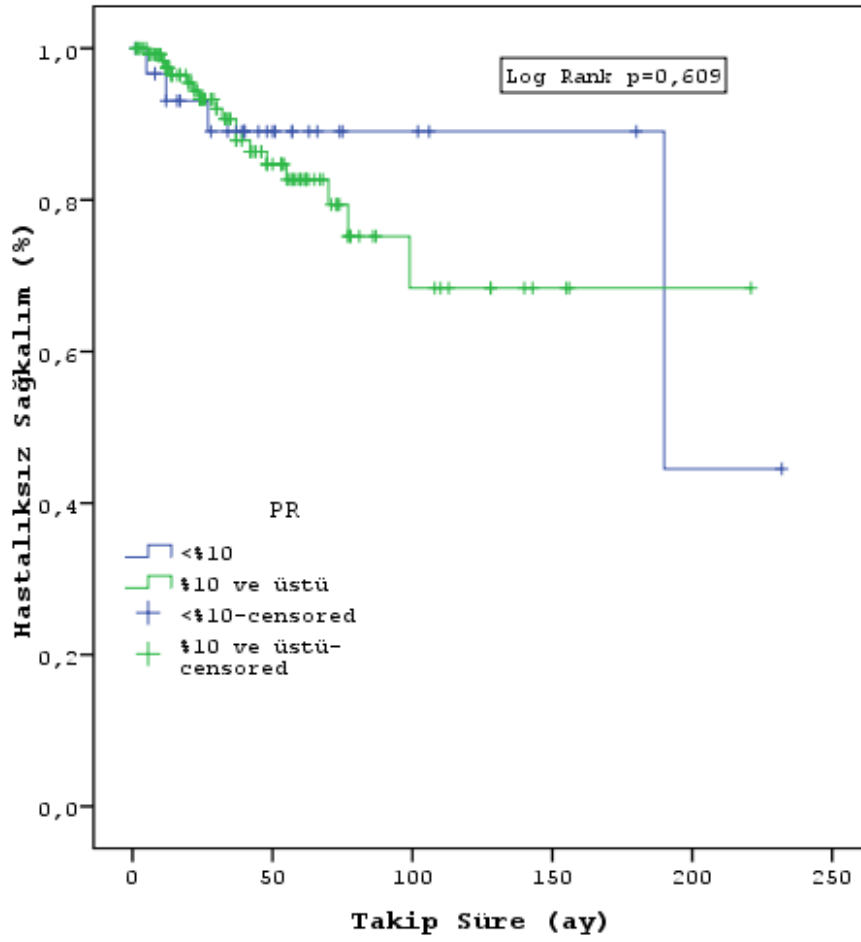
Şekil 8. Hasta grubunun hastaliksız sağ kalım oranları

PR <%10 ve PR %10 ve üstü hasta gruplarının hastaliksız sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,609$)

Tablo 31. PR negatif (<%10) ve pozitif (\geq %10) hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranları

	Hastaliksız Sağkalım (%)	
	PR <%10	PR %10 ve üstü
12 ay	%93,1	%97,4
36 ay	%89	%90,7
60 ay	%89	%82,7

120 ay	%89	%68,4
232 ay	%44,5	-

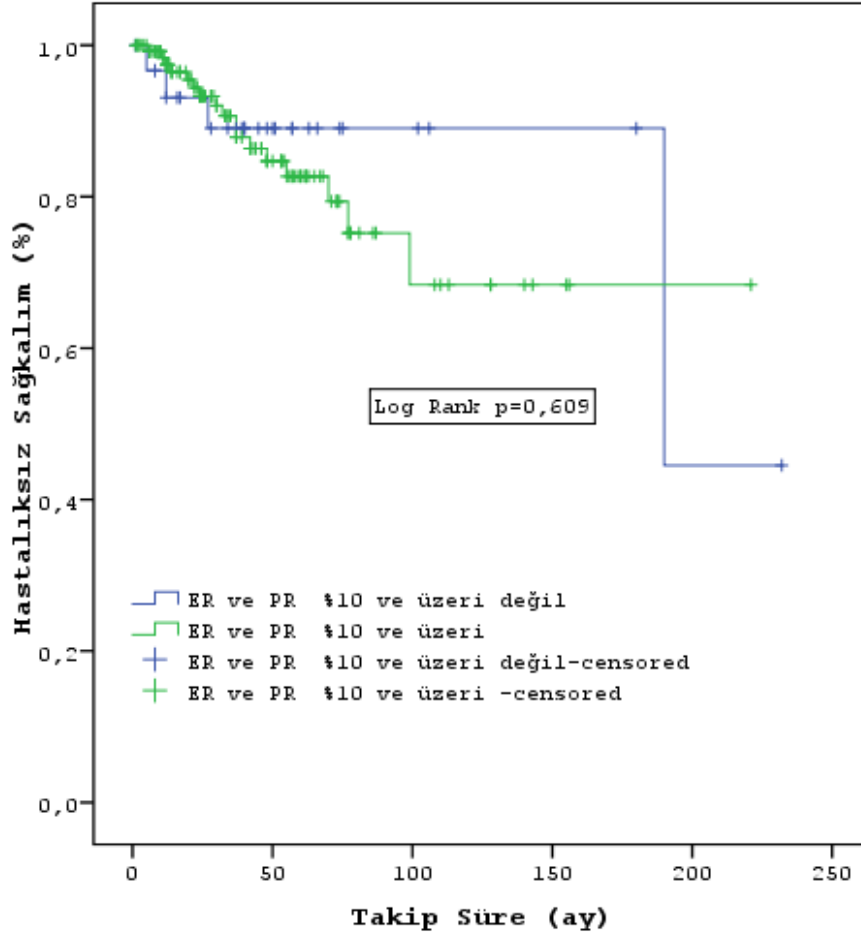


Şekil 9. PR <math>< 10\%</math> ve PR $\ge 10\%$ hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranları

ER ve PR %10 ve üzeri olan olmayan hasta gruplarının hastaliksız sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,609)

Tablo 32. ER ve PR %10 ve üzeri olan olmayan hasta gruplarının hastaliksız sağ kalım oranları

	Hastaliksız Sağkalım (%)	
	ER ve PR %10 ve üzeri değil	ER ve PR %10 ve üzeri
12 ay	%93,1	%97,4
36 ay	%89,0	%90,7
60 ay	%89,0	%82,7
120 ay	%89,0	%68,4
237 ay	%44,5	-



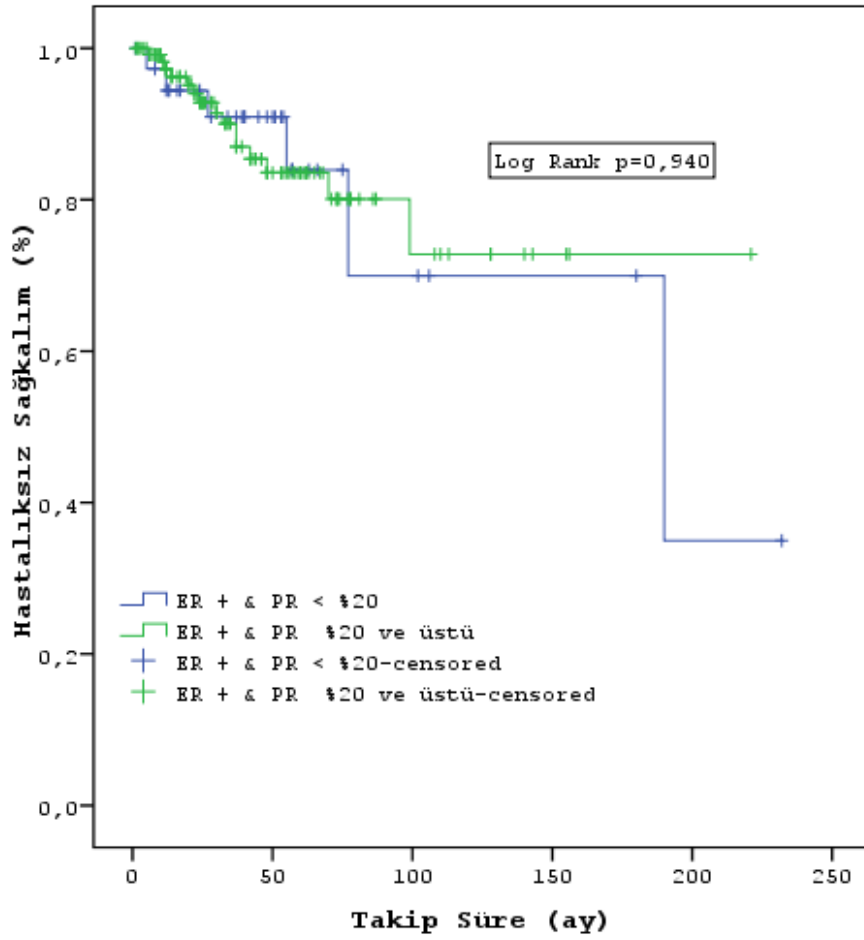
Şekil 10. ER ve PR ≥ 10 ve üzeri olan olmayan hasta gruplarının hastaliksız sağ kalım oranları

ER+ & PR < 20 ve ER+ & PR ≥ 20 ve üstü hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,940)

Tablo 33. PR < 20 ve ≥ 20 ve üzeri hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranları

Hastaliksız Sağkalım (%)		
	ER+ & PR < 20	ER+ & PR ≥ 20 ve üstü
12 ay	%94,4	%97,2
36 ay	%90,9	%90,0

60 ay	%83,9	%83,6
120 ay	%70,0	%72,8
232 ay	%35,0	-

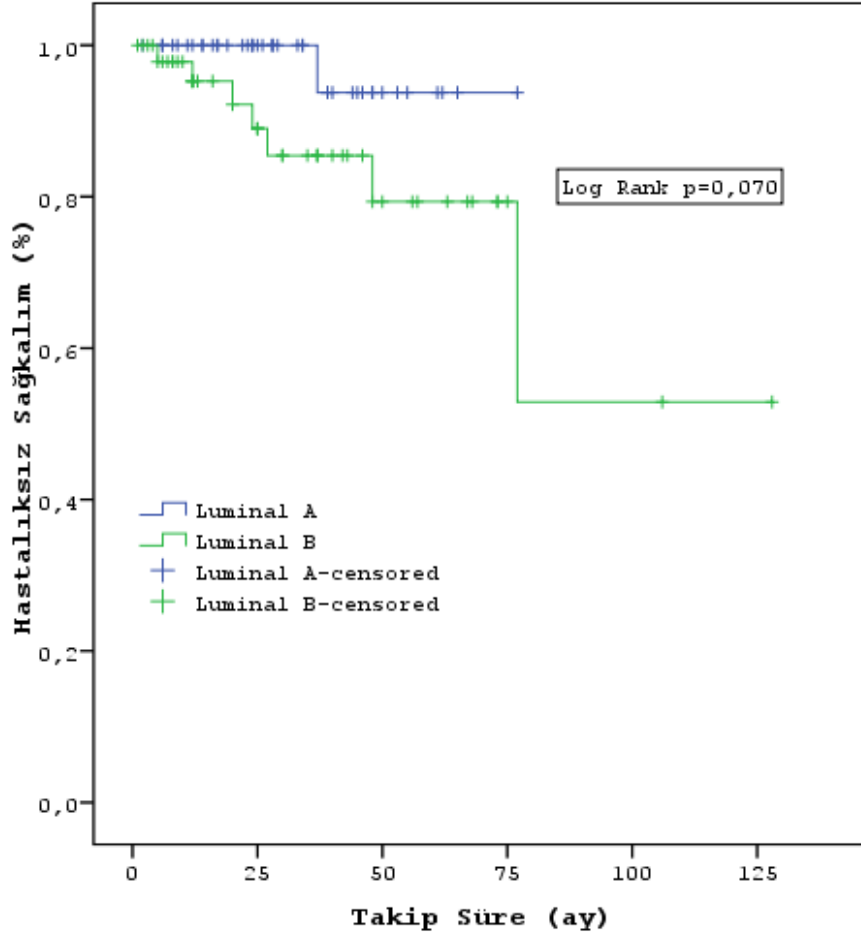


Şekil 11. ER+ & PR <20 ve ER+ & PR ≥20 ve üstü hasta gruplarının hastalısız sağkalım oranları

Kİ67 %14 ve altı (Luminal A) ve Ki67 %14 üzeri (Luminal B) hasta gruplarının hastalıksız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,719)

Tablo 34. Kİ67 <%14 ve Ki67 %14 ve üzeri hasta gruplarının hastalıksız sağkalım oranları

	Hastalıksız Sağkalım (%)	
	Luminal A	Luminal B
12 ay	%100	%95,3
36 ay	%100	%85,4
60 ay	%93,8	%79,3
120 ay	-	%52,9
232 ay	-	-

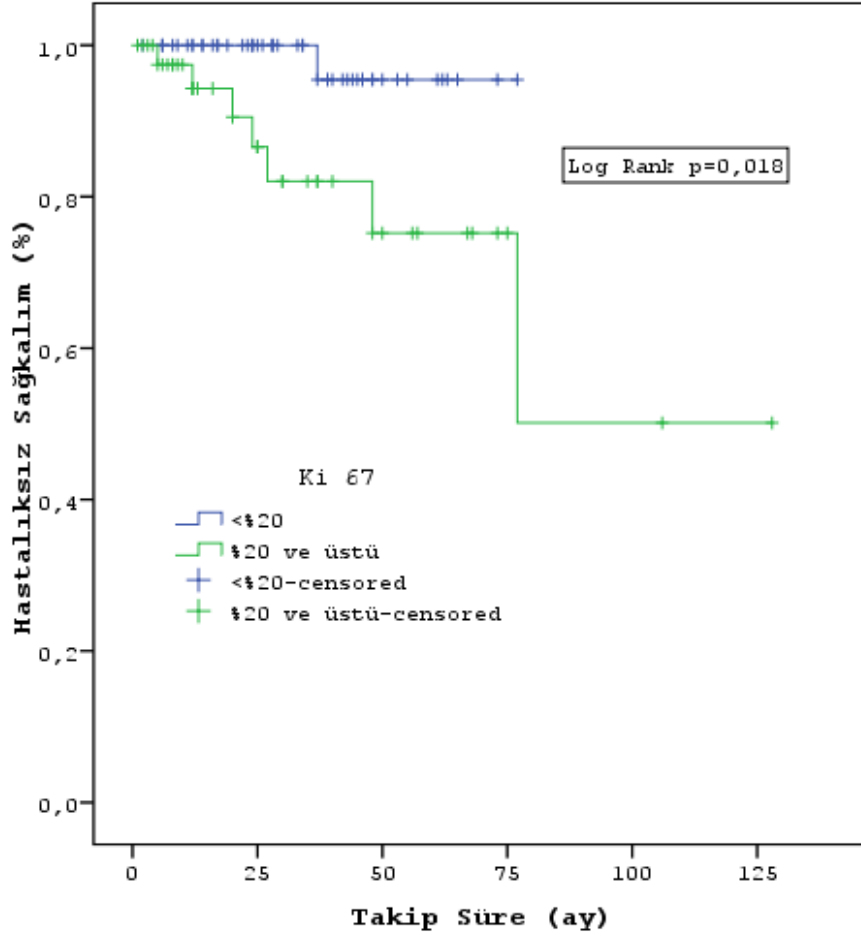


Şekil 12. Luminal A ve Luminal B hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranları

Ki67 %20 ve üzeri hastaların hastaliksız sağ kalım oranı Ki67 <%20 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,018)

Tablo 35. Ki67 <%20 ve Ki67 %20 ve üzeri hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranları

	Hastaliksız Sağkalım (%)	
	Ki67 <%20	Ki67 %20 ve üzeri
12 ay	%100	%94,3
36 ay	%100	%82,0
60 ay	%95,5	%75,2
120 ay	-	%50,1
232 ay	-	-



Şekil 13. Ki67 < 20 ve Ki67 ≥ 20 ve üzeri hasta gruplarının hastaliksız sağkalım oranları

5.TARTIŞMA

Meme kanseri hastalarının tedavi ve sağ kalım oranını arttırmak için araştırma çalışmaları, prognostik ve prediktif biyobelirteçlerin tanımlanmasına odaklanır. Erken evre meme kanserinde ana prognostik biyobelirteçler tümör büyüklüğü, grade, metastatik lenf nodu sayısı, ER, PR durumu ve HER2 statüsüdür. Bu değişkenler hormonal terapiden ve adjuvan kemoterapiden faydalanma olasılığı daha yüksek olan hastaları tanımlamak için kullanılır(110).

Biri Seul, Güney Kore, diğer ikisi ABD olmak üzere daha önce yapılan 3 merkezli prospektif çalışmada, meme kanseri risk faktörleri ile sağ kalımlar arasındaki fark, moleküler alt tiplerine göre değerlendirildi. Bu çalışmaların sonuçları geç menarş ve emzirme, yüksek VKİ ile meme kanserinde sağ kalım arasındaki ilişkilerin moleküler alt tipe göre farklılık gösterebileceğini göstermektedir(111).

Profil çalışmalarından elde edilen bulgular, meme kanserlerini iç alt tiplerine (luminal A, lüminal B,HER2 ile zenginleştirilmiş, bazal ve normal benzeri alt tiplere) sınıflandırmak için kullanılmıştır ve farklı prognostik durumlar ile ilişkilidir.Bu farklı prognoz ilişkileri hormon reseptörleri (yani ER, PR) ve HER2 gibi immünohistokimyasal markırlar ile desteklenebilir.

Son yıllarda, erken evre meme kanserlerinde mortalite oranlarında büyük bir düşüş ve metastatik hastalığı olanlarda sağ kalım oranlarda iyileşme görülmüştür.Bu iyileşme tedavilerdeki yenilik ve gelişmelere bağlanabilir.Ayrıca meme kanserindeki biyolojik prognoz belirteçlerindeki bilgilerin büyük oranda artması buna katkı sağlamıştır.Prognozun daha iyi şekilde belirlenmesi için evreleme sistemine sahip olmak kritik derecede önemlidir(112).

Bizim çalışmamızda baktığımız hormon reseptörü pozitif(HR+) , HER2 negatif hastaların TNM evrelerinde, takipte yaşayan ve ölen hasta oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,004$). Ayrıca patolojik evrelere bakıldığında da sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi($p=0,004$). Evreler arttıkça ölüm oranının yükseldiği saptandı. Kasım 2017’ de Mariana Chavez-MacGregor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 43.938 meme kanserli hastada, meme kanseri alt tiplerine göre evrelerde 5 yıllık sağ kalım da anlamlı farklılıklar gözlenmiş olup en olumlu sonuçlar HR+ hastalarda alınmıştır(113).

Tümör büyüklüğü ve LN metastazı sayısı meme kanserinin en önemli prognostik faktörleri olarak bilinir.2016’ da Kore’de yapılan bir çalışmada,39.826 meme kanserli hastada lenf nodu metastazı ve tümör boyutunun sağ kalıma etkisi incelenmiş ve lenf nodu metastazı olanlarda tümör boyutu küçük olsa da sağ kalımın daha düşük olduğu görülmüş.Çalışmada lenf nodu metastazı olan T1 tümörlerin, lenf nodu metastazı olmayan T2 evre tümörlere kıyasla daha agresif seyrettiği gösterilmiş(114).Bizim çalışmamıza baktığımızda nüks olan ve olmayan hastaların lenf nodu metastaz oranlarına bakıldığında, nüks olanlarda lenf nodu metastazının, nüks olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğu saptandı($p=0,0022$).Ayrıca çalışmamızda tümör çapı arttıkça anlamlı olarak meme kanseri nüks oranının arttığı da görüldü($p=0,002$).

Meme kanserinde Ki-67 bir tümör proliferasyon markırı olarak kullanılan, hücre döngüsünün tüm aşamalarında(G0 hariç), eksprese edilen bir proteindir. Ki-67 indeksi belirli bir histolojij alan içerisindeki pozitif nükleer boyanma gösteren tümör hücrelerinin yüzdesi olarak tanımlanır ve mitozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalar yüksek Ki-67 indeksi olan durumlarda meme kanserinde nüks ve tedavi yanıtı riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir(115).

Ki-67 nin yaygın kullanılan klinik cutoff değeri % 14’ tür. Dixon JM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada invaziv lobüler karsinom tanımlı hastalarda Ki-67 nin

cut off değeri % 20 den düşük olanlarda sağ kalımın yüksek olanlara göre daha uzun olduğu bulunmuştur(116).

Biz çalışmamızda Ki-67 değerini %14 ve %20 olarak değerlendirdik. Nüks olan ve olmayan hastaların Ki-67 yüzdeleri cutoff değeri %20 den yüksek olanlarda olmayanlara göre nüks oranı daha yüksek bulundu. Cutoff değeri %14 alındığında ise nüks veya hastalısız sağ kalımda gruplara rasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Meme kanserlerinin yaklaşık % 80 kadarı ER ve/veya PR pozitifdir. Endokrin tedaviler HR pozitif hastaların tedavisinin temelini oluşturur ve erken evre kanserlerdeki nüks oranını azaltır. Hormonoterapideki ilerlemelere rağmen birçok kadın adjuvan tedaviyi tamamlarken ya da tamamladıktan sonra nüks gelişir. Bu hastalarda tamoksifen veya aromataz inhibitörleri ile tek ajan tedavisi sınırlı klinik fayda göstermiştir. Bu da bu populasyondaki endokrin tedaviye dirençle ilişkilidir(117). Endokrin tedavilerdeki direncin altında genomik ve nongenomik faktörler yatmaktadır. Bu tedavi direncinin altta yatan mekanizması belirsizliğini korumaktadır(118). Bizim çalışmamızda da HR+ hastalarda uygulanan hormonoterapi ve kemoterapi protokolleri karşılaştırıldı ve sağ kalım üzerinde ki etkileri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Yapılan bir çalışmada PR negatifliğinin, lenfovasküler invazyonla ilişkisi ve bu durumda HSK olan olumsuz etkisi tespit edilmiştir. Bu çalışmadan yola çıkarak PR negatifliği, meme kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkilendirilebilir(119). Bir başka çalışmada endokrin duyarsızlığını gösteren nedenler arasında düşük seviyedeki hormon reseptör immünreaktivitesi(genellikle hücrelerin %10' undan azının pozitif olduğu durumlar) ve östrojen reseptör durumuna bakılmaksızın, progesteron reseptörlerinin eksikliği gösterilmiştir(4). Bizim hastalarda PR yüzdesinin hastaların sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü.

Bizim çalışmamızda hastaların tümör boyutları, lenf nodu metastazları ve Ki-67 yüzdelerinin HSK üzerinde etkili olduğu bulundu.

6.SONUÇ

Hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif opere meme kanserli hastaları aldığımız çalışmamızda hastaların sağ kalımına etkili olan faktörlerden tümör boyutu, lenf nodu sayısı, Ki-67 yüzdesinin önemli olduğu bulundu.

Ki-67 düzeyine etki edemediğimiz için, tümör boyutu küçük, lenf nodu sayısının az olmasının hastaların sağ kalımları üzerine etkisinden dolayı tarama programlarına önem verilmesi, tümör boyutu küçük lenf nodu metastazı yokken hastalığın yakalanmasının önemli olduğu sonucunu bulduk.

7.KAYNAKLAR

1.World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. who.int/gho/database/en/. Accessed June 21, 2018.

Google Scholar

2. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening.

Winters S¹, Martin C¹, Murphy D¹, Shokar NK². Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;151:1-32. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.002. Epub 2017 Oct 10. Review.

3. Evaluation Of Clinicopathological Features Of Breast Cancer According To The Molecular Subtypes. Tepecik Eđit Hast Derg. 2015; 25(3): 151-156.) Melek Üñel, Gamze Aköz, Zübeyde Yıldırım, Gönül Pişkin, Mustafa Değirmenci, Dudu Solakoğlu Kahraman, Duygu Ayaz, Gökhan Akbulut, Gülden Diniz.

4. Association between breast cancer risk factors and molecular type in postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jan 2. doi: 10.1007/s10549-018-05115-6. Wunderle M¹, Pretscher J¹, Brucker SY², Volz B¹, Hartmann A³, Fiessler C⁴, Hein A¹, Häberle L¹, Jud SM¹, Lux MP¹, Janni W⁵, Loehberg CR¹, Hartkopf AD², Walter CB², Baake G⁶, Fridman A^{7,8}, Malter W⁷, Wuerstlein R⁹, Harbeck N⁹, Hoffmann O¹⁰, Kümmel S¹¹, Martin B¹², Thomssen C¹³, Graf H¹⁴, Wolf C¹⁵, Bayer CM¹, Hack CC¹, Almstedt K¹⁶, Gass P¹, Heindl F¹, Brodkorb TF¹, Nabieva N¹, Lindner C¹⁷, Kolberg HC¹⁸, Krabisch P¹⁹, Weigel M²⁰, Steinfeld-Birg D²¹, Kohls A²², Brucker C²³, Schulz V²⁴, Fischer G²⁵, Pelzer V²⁶, Wallwiener D², Rack B⁵, Fehm T²⁷, Rody A²⁸, Maass N²⁹, Beckmann MW¹, Fasching PA³⁰, Rauh C¹.)

5. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:698–707. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A.
6. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Adv Anat Pathol.* 2011;18:255–267. Rakha EA, Ellis IO.
7. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications Ozlem Yersal and Sabri Barutca) (*World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10; 5(3): 412–424. Published online 2014 Aug 10. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412
8. Response to First-line Recurrence Treatment Influences Survival in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer: A Multicenter Study JUN YAMAMURA^{1,2†}, SHUNJI KAMIGAKI¹, MASAKI TSUJIE¹, JUNYA FUJITA¹, HIROKI OSATO¹, CHIHIRO HIGASHI², HIROFUMI KANAIZUMI², YUMIKO TANAKA², MIKA HAMADA², WATARU SHINZAKI², YUKIHIKO HASHIMOTO² and YOSHIFUMI KOMOIKE²
9. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442. Epub 2018 Jan 4. Siegel RL¹, Miller KD², Jemal A³.
10. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries Freddie Bray BSc, MSc, PhD, Jacques Ferlay ME, Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD Rebecca L. Siegel MPH, Lindsey A. Torre MSPH, Ahmedin Jemal PhD, DVM First published: 12 September 2018
11. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. Ghoncheh M¹, Pournamdar Z, Salehiniya H. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(S3):43-6

12. Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu S. Koçak¹ , L. Çelik² , S. Özbaş³ , S. Dizbay Sak⁴ , A. Tükün⁵ , B. Yalçın⁶ 1
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA: a cancer journal for clinicians. 2008;58(2):71-96.
14. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. Smith RA¹, Andrews KS², Brooks D³, Fedewa SA⁴, Manassaram-Baptiste D², Saslow D⁵, Brawley OW⁶, Wender RC⁷. CA Cancer J Clin. 2018 Jul;68(4):297-316. doi: 10.3322/caac.21446. Epub 2018 May 30.
15. Houssami N, Irwig L, Ciatto S. Radiological surveillance of interval breast cancers in screening programmes. Lancet Oncol. 2006 Mar;7(3):2- 59-65. Review.
16. Race-associated biological differences among luminal A and basal-like breast cancers in the Carolina Breast Cancer Study. Parada H Jr¹, Sun X², Fleming JM³, Williams-DeVane CR³, Kirk EL², Olsson LT², Perou CM⁴, Olshan AF², Troester MA⁵. Breast Cancer Res. 2017 Dec 11;19(1):131. doi: 10.1186/s13058-017-0914-6.
17. Daly B, Olopade OI. A perfect storm: how tumor biology, genomics, and health care delivery patterns collide to create a racial survival disparity in breast cancer and proposed interventions for change. CA Cancer J Clin. 2015;65:221–38. doi: 10.3322/caac.21271.
18. Troester MA, Sun X, Allott EH, Geradts J, Cohen SM, Tse C-K, et al. Racial differences in PAM50 subtypes in the Carolina Breast Cancer Study. J Natl Cancer Inst. 2018;110:djx135. doi: 10.1093/jnci/djx135.

19. Huo D, Hu H, Rhie SK, Gamazon ER, Cherniack AD, Liu J, et al. Comparison of breast cancer molecular features and survival by African and European ancestry in the Cancer Genome Atlas. *JAMA Oncol.* 2017;144:689–99.
20. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. Shiyanbola OO¹, Arao RF², Miglioretti DL^{2,3}, Sprague BL⁴, Hampton JM⁵, Stout NK⁶, Kerlikowske K⁷, Braithwaite D⁸, Buist DSM², Egan KM⁹, Newcomb PA¹⁰, Trentham-Dietz A^{11,5}. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Dec;26(12):1753-1760. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0531. Epub 2017 Oct
21. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1389-99.
22. GMacMahon B, Cole P, LinTM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and risk of breast cancer. *Bull World Health Organization.* 1970; 43 (2): 209-221.
23. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res.* 2006;8(4):R43. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin
24. Woods KL, Smith SR, Morrison JM. Parity and breast cancer: Evidence of double effect. *Br Med J.* 1980; 281 (6237): 419-421. doi: 10.1136 / bmj.281.6237.419.
25. . Lee SH, Akuete K, Fulton J, Chelmow D, Chung MA, Cady B. Increased risk of breast cancer after delay of the first pair. *Am J Surg.* 2003; 186 (4): 409-412. doi: 10.1016 / S0002-9610 (03) 00272-1.
26. D.W. Cramer The epidemiology of endometrial and ovarian cancer

Hematol Oncol Clin North Am, 26 (1) (2012), pp. 1-12, 10.1016/j.hoc.2011.10.009

27. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000 Sep 9;321(7261):624-628.

28. Pegram MD, Casciato DA. Breast cancer. In: Casciato DA. *Manual of clinical oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. s237–262.

29. Conzen SD, Grushko TA, Olopade OI. Cancer of the Breast. Section 1: The Molecular Biology of Breast Cancer. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1595–1605.

30. Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer*. 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. p26-53.

31. BRCA 1 ve 2 .Yazarlar Casaubon JT , Regan JP 1 .Kaynak StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Yayıncılık; 2018-. 2018 Ekim 27.

32. *Biomed Res Int*. 2015;2015:341723. doi: 10.1155/2015/341723. Epub 2015 May 17. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. Toss A¹, Tomasello C¹, Razzaboni E¹, Contu G², Grandi G², Cagnacci A², Schilder RJ³, Cortesi L¹.

33. Goldacre MJ, Abisgold JD, Yeates DGR, Vessey MP (2010) Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. *J Public Health Med* 32:565–571. doi: 10.1093/pubmed/fdq001

34. Tice JA, O'Meara ES, Weaver DL, Vachon C, Ballard-Barbash R, Kerlikowske K (2013) Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 105:1043–1049. doi : 10.1093/jnci/djt124
35. Cuzick J, Sestak I, Thorat MA (2015) Impact of preventive therapy on the risk of breast cancer among women with benign breast disease. *Breast* 24(Supp 2):S51–S55. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.013
36. Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Cheng J, Wolman SR. Multiplicity of benign breast lesions is a risk factor for progression to breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Sep 15;13(18 Pt 1): 5474–5479
37. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2671-2677.
38. Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A Prospective study of the development of breast cancer in 16 692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol*. 1988;128(3):467-477.
39. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RHTamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B–24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169): 1993–2000.
40. *Int J Cancer*. 2015 May 1;136(9):2204-9. doi: 10.1002/ijc.29266. Epub 2014 Oct Active cigarette smoking and risk of breast cancer. Catsburg C¹, Miller AB, Rohan TE.

41. *Pharmacol Res.* 2017 Jan;115:299-308. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.005. Epub 2016 Dec 8.

Cellular and molecular mechanisms underlying alcohol-induced aggressiveness of breast cancer. Wang Y¹, Xu M¹, Ke ZJ², Luo J³.

42. Y. Liu, N. Nguyen, G.A. Colditz Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence *Womens Health (Lond.)*, 11 (1) (2015), pp. 65-77

43. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. Chlebowski RT¹, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. *JAMA.* 2003 Jun 25;289(24):3243-53.

44. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2228-2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. Mørch LS¹, Skovlund CW¹, Hannaford PC¹, Iversen L¹, Fielding S¹, Lidegaard Ø¹.

45. *Cancer Treat Rev.* 2015 Feb;41(2):187-96. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.002. Epub 2014 Dec 8. Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature. Drooger JC¹, Hooning MJ², Seynaeve CM², Baaijens MH³, Obdeijn IM⁴, Sleijfer S², Jager A².

46. Diet and breast cancer: a systematic review Niki Mourouti, Meropi D. Kontogianni, Christos Papavagelis & Demosthenes B. Panagiotakos Pages 1-42 | Received 15 Mar 2014, Accepted 21 Jul 2014, Published online: 08 Sep 2014

47. Dietary Factors and Female Breast Cancer Risk: A Prospective Cohort Study. Kim JH¹, Lee J², Jung SY³, Kim J⁴. *Nutrients.* 2017 Dec 7;9(12). pii: E1331. doi: 10.3390/nu9121331.

48. Menopause. 2017 Mar;24(3):322-344. doi: 10.1097/GME.0000000000000745. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by menopause status: a systematic review and meta-analysis. Neilson HK¹, Farris MS, Stone CR, Vaska MM, Brenner DR, Friedenreich CM
49. Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. Radiology. 2002 Jun;223(3):829-838. 52
50. Parthasarathy V, Rathnam U. Nipple discharge: an early warning sign of breast cancer. Int J Prev Med. 2012 Nov;3(11):810-814.
51. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. Radiology 2000; 215: 267–279
52. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert US. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. BMC Cancer 2009; 9: 335.
53. American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2010). Medical Oncology Self-Evaluation Program, Chapter 6, Breast Cancer, Second Edition. p.:1-14. Athens.
54. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011 Sep;22 Suppl 6:12-24.

55. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046.
56. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC; 2012
57. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer *Didem ÇOLPAN ÖKSÜZ^a*
^aRadyasyon Onkolojisi AD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul
Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics 2015;1(2):7-12
58. *Med Clin (Barc)*. 2016 Feb 19;146(4):167-71. doi: 10.1016/j.medcli.2014.12.019. Epub 2015 Feb [Prognostic factors of early breast cancer].[Article in Spanish] Almagro E¹, González CS², Espinosa E³. Author information
59. *Breast*. 2016 Jun;27:175-81. doi: 10.1016/j.breast.2016.02.006. Epub 2016 Apr 26. Predictors for extensive nodal involvement in breast cancer patients with axillary lymph node metastases. Verheuel NC¹, Ooms HW², Tjan-Heijnen VC³, Roumen RM⁴, Voogd AC⁵.
60. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52 (9):1551-7.
61. Toncred M, Stylibo, Wood WC. Meme kanserinde klinik olarak belirlenmiş prognostik faktörler. çev: Colakoglu KIn: Bland KI, Copeland EM, editors,: *Meme: Benign ve malign hastalıklarına kapsamlı yaklaşım*. Ankara: Palme yayıncılık; 2011: 455-61.

62. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-77.
63. Bloom HJ. Prognosis in carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1950;4:259-88.
64. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way *J Breast Health* 2015; 11: 59-66 DOI: 10.5152/tjbh.2015.1669
65. Elston CW, Ellis IO. 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.
66. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol* 2005;18:1067-78.
67. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res* 2010;12:207.
68. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. 1984
69. The Relationship Between Hormone Receptor Status and C-erbB-2 Level with Treatment Results of 640 Breast Cancer Patients Fatih Demirciođlu1 , Yücel Pak2 , Müge Akmansu2 , Hüseyin Bora2 1 Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Rize, Türkiye 2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, Ankara, Türkiye

70. Allred D, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 1998;11(2):155-68.

71. Hyesil S, Hyun Ju L, Yoomi C et al (2012) Intratumoral heterogeneity of HER-2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod Pathol* 25:938–948

72. Pala EE, Bayol Ü, Özgüzer A, Küçük Ü, Yıldız Akdeniz Ç, Sezer Ö. Meme kanserinde Her2 durumunu belirlemedeki sorunlar. *J Breast Health* 2015;11:10-16. <http://dx.doi.org/10.5152/tjbh.2014.2103>

73. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82. <http://dx.doi.org/10.1126/science.3798106>

74. Irkkan SÇ. Mide kanserlerinde HER2 değerlendirmesi. *Acta Oncologica Turcica* 2014;47(3):42-51. <http://dx.doi.org/10.5505/aot.2014.24633>

75. Ji H, Xuan Q, Nanding A, Zhang H, Zhang Q (2015) The Clinicopathologic and prognostic value of altered chromosome 17 centromere copy number in HER-2 Fish equivocal breast carcinomas. Wikman H, ed. *PLoS One* 10(7):e0132824

76. Benchimol, S., Fuks, A., Jothy, S., Beauchemin, N., Shirota, K., and Stanners, C.P. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell*. 1989; 57: 327–334

77. Galper S, Recht A, Silver B, et al: Factors associated with regional nodal failure in patients with early stage breast cancer with 0-3 positive axillary nodes following tangential irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

45::1157,1999-1166

78. Clark GM(1), McGuire WL *Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer.. Semin Oncol.* 1988 Apr;15(2 Suppl 1):20-5.

79. Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144 (5), 646–674

80. Buxant, F., Anaf, V., Simon, P., Fayt, I., Noël, J.C., 2002. Ki-67 immunostaining activity is higher in positive axillary lymph nodes than in the primary breast tumour. *Breast Cancer Res. Treat.* 75(1), 1–3.

81. Molecular subtyping of breast cancer improves identification of both high and low risk patients Maria Rossing, Olga Østrup, Wiktor W. Majewski, Savvas Kinalis, Maj-Britt Jensen, Ann Knoop, show all Pages 58-66 | Received 15 Sep 2017, Accepted 24 Oct 2017, Published online: 22 Nov 2017

82. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47. doi: 10.1093/annonc/mdr304. Epub 2011 Jun 27. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Goldhirsch A1, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members.

83. Evaluation of clinicopathological features of breast cancer according to molecular subtypes Melek Ünce1 , Gamze Aköz1 , Zübeyde Yıldırım1 , Gönül Pişkin2 , Mustafa Değirmenci3 , Dudu Solakoğlu Kahraman1 , Duygu Ayaz1 , Gökhan Akbulut4 , GülDen DİNİZ

84. Kırk yaş ve altı ile yetmiş yaş ve üstü meme kanserli olguların değerlendirilmesi
Evaluation of patients with breast cancer 40 years of age and under and 70 years of age

and older Tepecik Eđit. ve Arařt. Hast. Dergisi 2016; 26(2):127-132 Klinik Araştırma
doi:10.5222/terh.2016.127

85. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. J Natl Cancer Inst. 2005 Mar 16;97(6):439-448.

86. Ann Surg Oncol. 2000 Oct;7(9):665-8. Postexcision mammography is indicated after resection of ductal carcinoma-in-situ of the breast. Waddell BE¹, Stomper PC, DeFazio JL, Hurd TC, Edge SB.

87. J Natl Compr Canc Netw. 2003 Apr;1(2):199-206. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. Cody HS 3rd¹, Van Zee KJ.

88. J Clin Oncol. 2017 Feb 10;35(5):561-564. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0947. Epub 2016 Dec 12. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Lyman GH¹, Somerfield MR¹, Bosserman LD¹, Perkins CL¹, Weaver DL¹, Giuliano AE¹.

89. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220:391.

90. N Engl J Med. 2002 Aug 22;347(8):567-75. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. Fisher B¹, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N.

91. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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;347:1233–41.
92. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227–32
93. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer. *Lancet* 2000;355:1757-1770.
94. Levitt SH: Is there a role for postoperative adjuvant radiation in breast cancer? Beautiful hypothesis versus ugly facts: 1987 Gilbert H. Fletcher Lecture. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:787-796.
95. Ragaz J, Jackson SM, Le N et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer, *N Engl J Med*; 1997;337:956-62.
96. CURRENT MODALITIES IN TREATMENT OF CANCER Onur Baykara İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Kabul Tarihi: 14 Temmuz 2016 doi: 10.5505/bsbd.2016.93823
97. *Aromatase Inhibitors* Evolution as Potential Class of Drugs in the Treatment of Postmenopausal Breast Cancer Women. Avvaru SP¹, Noolvi MN¹, Aminbhavi TM¹, Chkraborty S², Dash A², Shukla SS³. *Mini Rev Med Chem.* 2018;18(7):609-621. doi:10.2174/1389557517666171101100902.
98. A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen. Thomson CA^{1,2}, Chow

HHS³, Wertheim BC³, Roe DJ^{3,4}, Stopeck A⁵, Maskarinec G⁶, Altbach M⁷, Chalasani P³, Huang C⁸, Strom MB⁹, Galons JP^{3,7}, Thompson PA^{5,10}. Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug;165(1):97-107. doi: 10.1007/s10549-017-4292-7. Epub 2017 May 30.

99. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. J Clin Oncol. 1996;14(1):78.

100. Hormone Therapy in Breast Cancer Mădălina Drăgănescu, Codruța Carmocan “Prof. Dr. Al. Trestioreanu” Institute of Oncology, Bucharest, Romania Chirurgia (2017) 112: 413-417 No. 4, July - August Copyright© Celsius
<http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.112.4.413> Chirurgia, 112 (4), 2017
www.revistachirurgia.ro 413 Received: 10.06.2017 Accepted: 12.07.2017

101. <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-kanseri/kemoterapi/>

102. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. Cancer 2007; 110:973.

103. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365(9472):1687-717.

104. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. Breast Cancer Res Treat 2009; 117:199.

105. NCCN Guidelines Breast Cancer Version 1.2018 March 20.2018
www.nccn.org/patients
106. N Engl J Med. 2017 Dec 7;377(23):2287-2289. doi: 10.1056/NEJMcibr1711545.
Mechanisms of Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer.
DeMichele A¹, Yee D¹, Esserman L¹.
107. Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy:
objective tumor response is associated with symptom improvement in patients
with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18:2395.
108. Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler MR. How long have I got?
Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting
first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of
recent randomized trials. J Clin Oncol 2011; 29:456.
109. Lancet. 2017 Jun 17;389(10087):2415-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32417-
5. Epub 2016 Dec 7. HER2-positive breast cancer. Loibl S1, Gianni L2.
110. Associations of angiogenesis-related proteins with specific prognostic factors,
breast cancer subtypes and survival outcome in early-stage breast cancer patients. A
Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) trial Anna Goussia ,
Conceptualization, Resources, Visualization, Writing – original draft, Writing
111. Breast Cancer Res. 2018; 20: 114. Published online 2018 Sep
18. doi: 10.1186/s13058-018-1033-81. Breast cancer risk factors, survival and
recurrence, and tumor molecular subtype: analysis of 3012 women from an indigenous
Asian population Mustapha Abubakar,¹ Hyuna Sung,^{1,2} Devi BCR,³ Jennifer
Guida,⁴ Tieng Swee Tang,³ Ruth M. Pfeiffer,¹ and Xiaohong R. Yang^{1,2}. PLoS One.

2018; 13(7): e0200302. Published online 2018 Jul

31. doi: 10.1371/journal.pone.0200302

112. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System Mariana Chavez-MacGregor, Elizabeth A. Mittendorf^c, Christina A. Clarke^{d, e}, Daphne Y. Lichtensztajn^d, Kelly K. Hunt^c and Sharon H. Giordano^{a, b}

113. Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):771-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8. Epub 2011 Jul 28. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R.

114. Breast Cancer Research and Treatment October 2016, Volume 159, Issue 3, pp 489–498 | Cite as Breast cancer-specific mortality in small-sized tumor with node-positive breast cancer: a nation-wide study in Korean breast cancer society Jai Min Ryu, Hyouk Jin Lee, Tae in Yoon, Eun Sook Lee, Soo Jung Lee, Jin Hyang Jung Byung Joo Chae Seok Jin Nam, Jeong Eon Lee, Se Kyung Lee, Soo Youn Bae, Jonghan Yu, Seok Won Kim, Korean Breast Cancer Society Consortium

115. J Pathol Transl Med. 2016 Mar; 50(2): 129–137. Published online 2016 Feb 15. doi: 10.4132/jptm.2015.12.24 Interobserver Variability of Ki-67 Measurement in Breast Cancer Yul Ri Chung,¹ Min Hye Jang,² So Yeon Park,^{1,2} Gyungyub Gong,³ Woo-Hee Jung,⁴ and The Korean Breast Pathology Ki-67 Study Group

116. Histopathology. 1982 Mar;6(2):149-61. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW.

117. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270. Epub 2015 Jun Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Turner NC¹, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group.

118. Future Med Chem. 2015 Aug; 7(12): 1511–1519.doi: 10.4155/fmc.15.93Endocrine therapy resistance in breast cancer: current status, possible mechanisms and overcoming strategies Weimin Fan,*¹ Jinjia Chang,¹ and Peifeng Fu

119. Asian J Surg. 2018 Dec 11. pii: S1015-9584(18)30519-0. doi:10.1016/j.asjsur.2018.10.009. Prognostic factors predicting recurrence in invasive breast cancer: An analysis of radiological and clinicopathological factors. Chung SR¹, Choi WJ², Cha JH¹, Kim HH¹, Shin HJ¹, Chae EY¹, Yoon GY¹.