

**T.C.**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**LOKAL İLERİ MEME KANSERLİ OLGULARDA NEOADJUVAN  
KEMOTERAPİ SONRASI HASTALIKSIZ VE GENEL SAĞKALIMI  
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Turan ACAR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Kemal Erdiñ KAMER**

**İZMİR**

**2013**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	1-2
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	3
TABLolar DİZİNİ .....	4
ÖZET .....	5
ABSTRACT .....	6
1. GİRİŞ .....	7
2. GENEL BİLGİLER	
2.1.MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ .....	8
2.2.MEMENİN ANATOMİSİ .....	8-9
2.2.1.Memenin Arterleri ve Venleri .....	9-11
2.2.2.Memenin Sinirleri .....	11
2.2.3.Memenin Lenfatik Sistemi .....	11-12
2.2.4.Aksiller Lenf Nodülleri .....	12
2.3.MEME KANSERİ OLUŞUMUNDA ÖNEMLİ RİSK FAKTÖRLERİ	
2.3.1.Yaş, Irk/Etnik Köken .....	12
2.3.2.Aile Hikayesi .....	13
2.3.3.Endojen Hormonal Faktörler .....	13
2.3.4.Ekzojen Hormonal Faktörler .....	14
2.4.MEME LEZYONLARI	
2.4.1.Benign Lezyonlar .....	14-17
2.4.2.Premalign Lezyonlar .....	18-19
2.4.3.Malign Lezyonlar .....	20-22
2.5.MEMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	
2.5.1.Non invaziv Yöntemler .....	22
2.5.2.İnvaziv Yöntemler .....	22-26
2.6.MEME KANSERİNDE EVRELEME .....	26-30
2.7.MEME KANSERİNDE PROGNOStİK FAKTÖRLER .....	30-31
2.8.MEME KANSERİNDE TEDAVİ .....	31-36
2.9.LOKAL İLERİ MEME KANSERİ	
2.9.1.Tanımı .....	36
2.9.2.Epidemiyolojisi .....	36-37
2.9.3.LİMK Tedavi Seçenekleri .....	38-39
2.10.NEOADJUVAN KEMOTERAPİ .....	40
2.10.1.Neoadjuvan KT Sonrası Yanıt Değerlendirilmesi .....	40-42
3. MATERYAL VE METOD	
3.1.HASTALAR .....	43
3.2.YAPILAN TETKİKLER .....	43
3.3.PATOLOJİK TETKİKLER .....	43
3.4.İSTATİSTİKİ ANALİZ .....	44
4. BULGULAR	
4.1.HASTA ÖZELLİKLERİ .....	44-48
4.2.TEDAVİ YÖNTEMLERİ .....	48-50
4.3.SAĞKALIM .....	50-58
5.TARTIŞMA .....	59-64
6.SONUÇ .....	64
7.KAYNAKLAR .....	65-74

## SİMGELER VE KISALTMALAR

PKY : Patolojik komplet yanıt

BRCA1/2 : “Breast cancer 1” ve “ Breast cancer 2”

P53 : Tümör protein 53

ATM : “Ataksia telangiectasia mutated” geni

MG: Mamagrofi

US: Ultrasonografi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi

TNM : Tümör boyutu, aksiller lenf noduna yayılım, uzak metastaz

LİMK : Lokal İleri Meme Kanseri

DCIS: Duktal Karsinoma İn Situ

LCIS: Lobüler Karsinoma İn Situ

FA: Fibroadenom

ER : Östrojen Reseptörü

PR : Progesteron Reseptörü

HR : Hormon Reseptörü

CERBB2 (HER/neu): “Human epidermal growth factor receptor”

BIRADS : “Breast Imaging Reporting and Data System”

AJCC : “American Joint Committee on Cancer”

LN : Lenf Nodu

LVI: Lenfovasküler İnvazyon

IHK : İmmunohistokimya

MKC : Meme Koruyucu Cerrahi

MRM : Modifiye Radikal Mastektomi

İDK : İnvaziv Duktal Karsinom

HG : Histolojik Grade (derece)

İLK : İnvaziv lobüler karsinom

GSK : Genel Sağkalım

HSK: Hastaliksız Sağkalım

HE : Hematoksilen-eozin

WHO : World Health Organization (Dünya sağlık örgütü)

IARC: International Agency on Cancer for Research

CA 15-3: Kanser antijen 15-3

KT : Kemoterapi

RT : Radyoterapi

ASCO : American Society of Clinical Oncology

AC : Doksorubisin-Siklofosfamid

TC : Doksetaksel-Siklofosfamid

P : Paklitaksel

H : Trastuzumab

PCNA: Prolifer Hücre Nükleer Antijeni

EG-FR: Epitelyal Büyüme Faktör Reseptörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Memede Süt Kanalları Sistemi .....	9
Şekil 2. Memenin Arteriyel Dolaşımı.....	10
Şekil 3. Memenin Derin Lenfatikleri.....	12
Şekil 4. Yaşa ve ırka göre meme kanseri görülme oranları.....	13
Şekil 5. Radikal mastektomi.....	32
Şekil 6. İnflamatuvar meme kanserinin tipik görünümü.....	37
Şekil 7. Neoadjuvan kemoterapiye karşı olan klinik yanıtı hastaların dağılımı.....	49
Şekil 8. Uygulanan cerrahi prosedürlerin dağılımı.....	49
Şekil 9. Genel Sağkalım Grafiği.....	50
Şekil 10. KT rejimine göre genel sağkalım grafiği.....	53
Şekil 11. Hastaliksız sağkalım grafiği.....	53
Şekil 12. Meme kanseri subtipi, hastaliksız sağkalım ilişkisi.....	56
Şekil 13. Lokal/bölgesel nüksüz sağkalım grafiği.....	56

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> AJCC (American Joint Commission on Cancer) kanser evreleme sistemi.....	26
<b>Tablo 2.</b> Meme kanserinin TNM sistemine göre son evrelemesi AJCC 7. Versiyon, 2010..	29
<b>Tablo 3.</b> NAKT sonrası Klinik Yanıt Değerlendirilmesi.....	41
<b>Tablo 4.</b> NAKT'ye yanıtı belirlemede prediktif faktörler.....	42
<b>Tablo 5.</b> Hastaların Neoadjuvan KT öncesi evreleri ve klinikleri dağılımı.....	44
<b>Tablo 6.</b> Hastaların NAK sonrası patolojik evreleri dağılımı.....	45
<b>Tablo 7.</b> Hasta ve tümöre ait özellikler.....	46
<b>Tablo 8.</b> Neoadjuvan KT protokollerinin dağılımı ve klinik yanıt oranları.....	48
<b>Tablo 9.</b> Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler.....	50
<b>Tablo 10.</b> Hastaliksız sağkalımı etkileyen prognostik faktörler.....	54
<b>Tablo 11.</b> Lokal/bölgesel nüksüz sağkalımı etkileyen prognostik faktörler.....	57
<b>Tablo 12.</b> Tedavi rejimine göre tedaviye verilen patolojik cevap, lokal/bölgesel nüks ve uzak metastaz oranları.....	58

## ÖZET

**Acar T. Lokal İleri Meme Kanserli Olgularda Neoadjuvan Kemoterapi Sonrasında Hastaliksız Ve Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler** . Bu çalışmada LİMİK hastalarında neoadjuvan kemoterapiye yanıt ve hastaların genel - hastaliksız sağkalımı üzerinde klinikopatolojik faktörlerin etkisi araştırıldı. 2005 - 2013 yılları arasında LİMİK tanısıyla neoadjuvan kemoterapi almış 96 kadın hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların KT öncesi ve sonrası , klinikopatolojik özellikleri incelendi. Hastaların NAK sonrası patolojik evre dağılımlarında %11,8'inde (n=11) rezidü tümör dokusunun olmadığı, %22,6 'sında (n=21) ise tümörün mikroskobik odaklar halinde olduğu gözlemlendi. 96 olgunun genel sağkalım oranı istatistiksel olarak %75 olarak saptandı. NAKT sonrasında değerlendirilen parametrelerden sadece nüks varlığı genel sağkalım üzerine olumsuz etki eden bağımsız risk faktörü olarak bulundu (**p=0,001**) . Meme, aksilla ve hem meme hemde aksillada patolojik tam yanıt olan hastaların genel sağkalım sürelerinde uzama olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaliksız sağkalım süreleri ise %68,8 olarak saptandı. KT öncesi ileri evrenin (**p=0,033**) , opere olabilen ancak meme başı tutulumu olan hastaların (**p=0,009**) , multisentrik tümör odağı varlığının (**p<0,0001**) hastaliksız sağkalım üzerinde olumsuz etki oluşturduğu gözlemlendi. Ayrıca meme kanseri subtiplerine göre hastaliksız sağkalım süresi değerlendirildiğinde en kısa hastaliksız sağkalım süresi sırasıyla HR(-)HER2(+) ve HR(-)HER2(-) hastalarda saptanırken (medyan 13,9 ay ve 16,2 ay) en uzun hastaliksız sağkalım süresi HR(+)HER2(-) hastalarda (59,8 ay) saptandı. Hastaların lokal/bölgesel nüksüz sağkalım oranı %92 idi. Kemoterapiye yanıt (**p=0,026**) ve ER pozitifliği (**p=0,020**) lokal/bölgesel nüksüz sağkalım üzerinde olumsuz risk faktörü olarak bulundu.

Çalışmamızda ; tek değişkenli analizde, nüks varlığı, KT öncesi evre, kemoterapiye yanıt, meme başı tutulumu, multisentrisite ve ER pozitifliği genel ve hastaliksız sağkalım üzerine etkili bulunmuştur. Tek değişkenli analizde diğer parametreler ( genç yaş ( $\leq 40$ ), tümör büyüklüğü, aksilla pozitifliği, kemoterapi rejimi, LVI ve PR negatifliği) sağkalımı etkileyen bir faktör olarak bulunmamıştır. Çok değişkenli analizde ise, hastaliksız ve genel sağkalım üzerine hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri; neoadjuvan kemoterapi; genel sağkalım; hastaliksız sağkalım

## ABSTRACT

**Acar T. Factors Affecting Disease Free and Overall Survival in Patients With Locally Advanced Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy.** All of the clinicopathologic parameters before and after neoadjuvant chemotherapy of 96 female patients with local breast carcinoma treated by neoadjuvant chemotherapy between years of 2005 and 2013 were analyzed retrospectively. Pathologic stages were found as no residual tumor in 11 patients (%11,8), microscopic tumor foci in 21 patients (%22,6). Overall survival rate of all patients was obtained as 75%. Among all of the clinicopathologic parameters, only recurrence was found to be statistically related to survival (**p=0.001**). However, the relationship between survival of patients with complete pathologic response of breast only, axilla only and breast-axilla together was found to be higher, this relationship was not statistically significant. Survival rate of the patients with complete pathologic response was found as %68,8. Pre- chemotherapy advanced stage, nipple involvement and multicentricity were found to be inversely affecting the disease free survival (**p=0.033; 0.009; <0.0001 respectively**). According to the subtypes of breast cancer; the shortest disease free survival was found in hormone receptor(-) HER2(+) and hormone receptor(-) HER2 (-) patients with median survey of 13,9 months and 16,2 months whilst the longest disease free survival was determined in hormone receptor(+) HER2(-) cases (median survey 59,8 months). Local recurrence free survival rate was calculated as %92. Response to chemotherapy and estrogen positivity was found to inversely affect on local recurrence free survival (**p=0.026; 0.020 respectively**).

In our study; recurrence, pre-chemotherapy stage, response to chemotherapy, nipple involvement, multicentricity, and estrogen receptor positivity are established as effective on overall and disease free survival. Other parameters such as young age (<40), tumor size, axillary involvement, chemotherapy type, lymphovascular invasion and progesteron receptor positivity are found to be ineffective on survival.

**Keywords:** Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, overall survival, disease free survival



## 1.GİRİŞ

Meme kanseri, kadınların en sık görülen kanseri olup, sıklığı ve mortalitesi gelişmiş ülkelerde azalırken, düşük-orta gelirli ülkelerde artmaktadır (1). Bu artışın en önemli nedenleri, yaşam süresinin uzaması, yaşam tarzının (reproduktif fonksiyonlar, çevresel faktörler, beslenme, egzersiz azlığı, stres, hormonlarla ve katkılı maddelerle daha fazla temas vs.) batıya benzemesi (Westernizing Life) ve fırsatçı mamografik taramanın artmasıdır (2,3). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSO) bağlı International Agency on Cancer for Research(IARC )'in 2008 yılı verilerine göre, yeni tanı konulan 1.400.000 meme kanserli hastanın yarısı düşük-orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (1).

Lokal ileri meme kanseri (LİMİK), gelişmiş ülkelerde yeni tanı almış meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturmaktadır (3-5). Düşük orta gelirli ülkelerde LİMİK oranı ise, %50'nin üzerindedir (4-5). Tarama programlarının olmaması, etkin tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşamama, farkındalığın olmaması ve eğitim düzeyinin düşüklüğü bu yüksek oranların önemli nedenleridir (3-5). Tanının geç evrede konulması, meme kanserine bağlı mortalite oranının da yüksek olmasına neden olmaktadır. Yine IARC'in (International Agency for Research on Cancer) verilerine göre, meme kanserine bağlı ölümlerin %59'u gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (1). Bugün 17.000 hastaya ulaşan Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyon'u (MHDF) Meme Kanseri Kayıt Program'ı verilerine göre, ülkemizde LİMİK oranı %20 civarındadır (3-5). Bu oran İstanbul Tıp Fakültesi Meme Ünitesi verilerinde %14, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %50'nin üzerindedir (5).

LİMİK lokal/bolgesel ve sistemik yineleme riski oldukça yüksek ve evreleme açısından heterojen bir gruptur. Klinik evre IIB (T3N0M0) ve evre IIIA, B, C'yi içermektedir. Bu hastalarda sistemik metastaz oranının yüksek olması, tedaviye öncelikle kemoterapi ile başlanmasını gündeme getirmiş, son 20 yılda neo-adjuvan kemoterapi (NAK), LİMİK saptanan hastalarda standart bir tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır (6-10). Yeni jenerasyon kemoterapotik ilaçlarla, kemoterapiye patolojik tam cevap oranı %30'lara ulaşmıştır (8-9). Yapılan prospektif randomize çalışmalar, LİMİK tanısı alan hastalarda kemoterapinin primer veya adjuvan olarak uygulanmasının sağkalımda farklılık oluşturmadığını göstermektedir (8-9). Ancak, kemoterapinin cerrahi tedaviden önce uygulanmasının tümörün kemoterapiye duyarlılığının belirlenmesi ve tümörde küçülmeye yol açarak bazı secilmiş olgularda meme koruyucu cerrahiye izin vermesi gibi avantajları vardır. Neo-adjuvan kemoterapinin en önemli dezavantajı ise, kemoterapiye duyarsız hastalarda tümörün progresyonu ve cerrahi tedavinin güçleşmesidir (8).

Bu çalışmada, İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ , Genel Cerrahi Kliniğinde, klinik olarak LİMİK tanısı almış, neoadjuvan kemoterapi uygulanmış ve takip edilebilen 96 olgunun tedavi sonrası sonuçları değerlendirildi, hastaliksız ve genel sağkalıma etkili faktörler belirlendi.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ

Meme gelişimi embriyonal hayatın 6. haftasında gövdenin antero-lateralindeki ektodermden epidermin altındaki mezenşime doğru solid büyümesi olarak başlar. Bu değişimler mezenşimden gelen indüktif etkiye cevap olarak çıkar. Meme tomurcukları aşağıya doğru büyüyen kalın meme çıkıntılarından gelişir. Bu çıkıntılar, ektodermin kalınlaşmış şeritlerinin koltuk altından inguinal bölgeye kadar olan uzantılarıdır ve meme kristası adını alır (Crista mammaria). Meme çıkıntıları normalde göğüslerin geliştiği pektoral alanda kalıcı olur. Daha sonra kalınlaşan ektodermden derininde mezoderme çöküntüler oluşarak meme taslağı gelişir.

Yedinci haftadan sonra, meme kristasının sadece bu çöküntülerinin olduğu yerlerde meme gelişir. Kısa sürede her primer meme tomurcuğu birkaç sekonder meme tomurcuklarını meydana getirir ve bunlar büyüyerek süt kanalları ve dallarını oluştururlar. Varyasyonel olarak süt kristası boyunca rudimenter bezler gelişebilir. Fetal hayatın geri kalan döneminde epitel hücreleri tela subcutanea da yavaş yavaş çoğalarak belirgin hale gelir (11,12).

Meme glandı süt üretimi gibi önemli bir görevi olan modifiye bir apokrin salgı bezidir. Kadın genital sisteminin sekonder karakterleri arasında yer alır. Salgıladığı süt sayesinde yeni doğanın beslenmesini sağlar. Erkeklerde rudimenter olarak bulunur. Genç erişkin kadınlarda büyük oranda toraks ön duvarında yer almakla birlikte her bireyde değişik miktarlarda laterale ve aksiller bölgeye uzanım gösterebilir. Vertikal olarak 2-3. kosta seviyesinden 6.kosta seviyesine kadar, transvers olarak medialde sternum kenarından orta aksiller çizginin lateraline kadar uzanır. Üst dış kadranın küçük bir uzantısı pektoralis majör kasının alt dış kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır ve derin fasya boyunca aksillanın apeksine kadar uzanım gösterebilir (aksiller kuyruk) (12).

Gebelikle birlikte meme proliferatif ve gelişimsel mutasyonlara uğrar. Hormonal uyarıya yanıt olarak bağ dokularında lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofiller birikir. Alveolar epitelde 2 farklı madde üretilir (menokrin salgı: Sütün protein bileşeni, Apokrin salgı: Sütün lipit bileşeni). Doğumdan sonra ki ilk birkaç gündeki salgılanan süte kolostrum denir. Kolostrumun lipit içeriği düşük , antikor içeriği yüksektir(11).

### 2.2.MEMENİN ANATOMİSİ

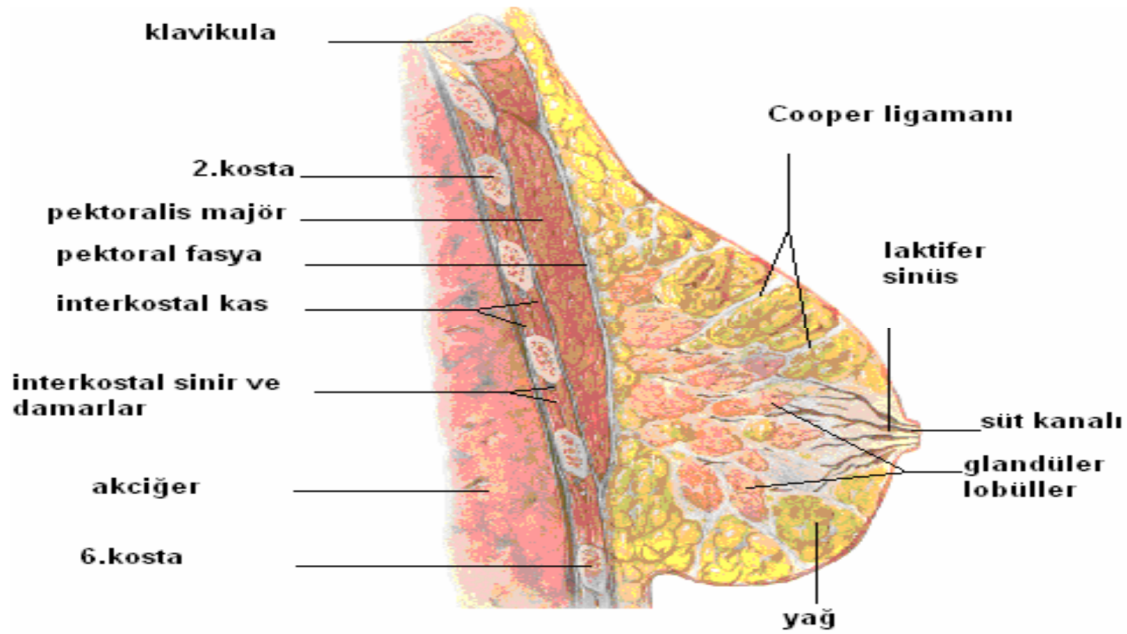
Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (13). Memeler 2. İle 7. kaburgalar arasında yer alırlar. İçte sternumun kenarından dışta ön ve orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar.

Memenin üst-dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler elaman içerdiği için bu kadranda selim ve habis meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru bir uzantısı vardır. Buna “Spence'nin aksiller kuyruğu” denilir. Bu yapı derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır. Memede oluşan tüm fizyolojik olaylar koltuk altı kuyruğunda da kendini gösterir.

Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdiğinden rengi koyudur. Rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (14).

Memede meme dokusundan çevreye doğru uzanan diş gibi fibröz çıkıntılar mevcuttur. İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasial septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmişlerdir (15). Bu ligamanlar yüzeyle; yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derinde de yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır (16). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir.

Memede süt kanalları sistemi asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar (**Şekil 1**).



**Şekil 1:** Memede Süt Kanalları Sistemi (17)

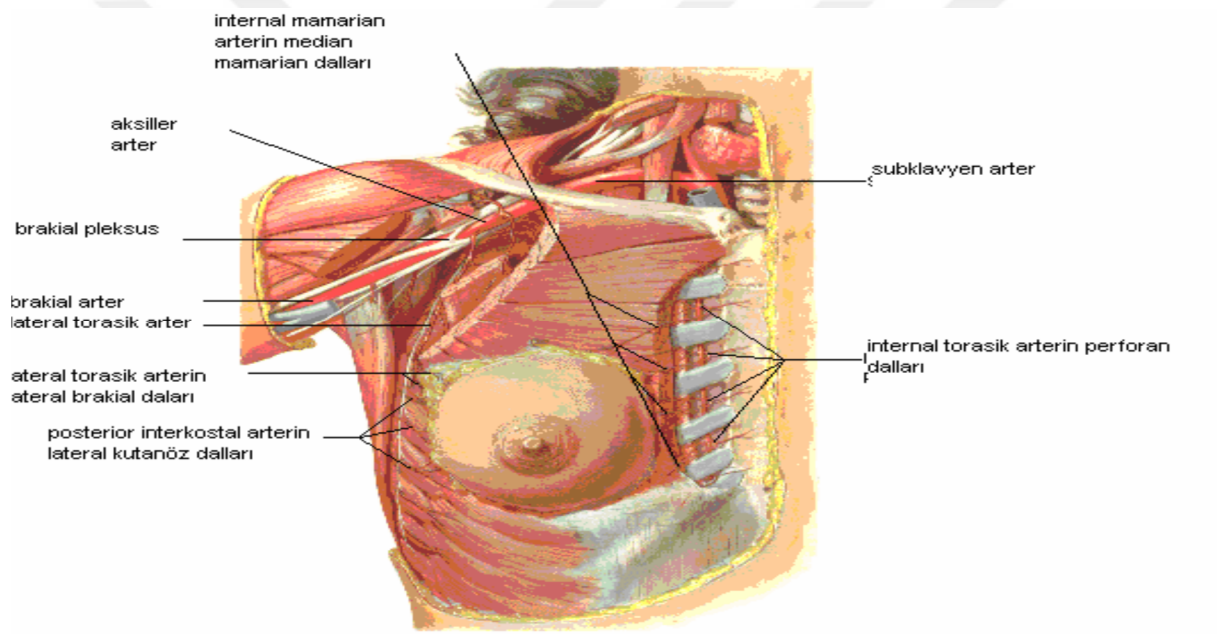
Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır (18). Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar. Aktif olmayan bir memede ampulla dökülmüş epitelyum hücrelerinin artıklarıyla doludur ve bunlar duktus ağızlarını bir tıkaç gibi kapatırlar. Her bir lobu drene eden laktifer duktusların çapı 2-4 mm. ve subareolar bölgedeki laktifer sinüslerin çapı da 5-8 mm. dir (19).

### 2.2.1.Memenin Arterleri ve Venleri

Meme kanlanması iyi olan ve bir çok kaynaktan beslenen bir organdır.

Memenin arteriyel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları şunlardır (13,16,20):

1. İnternal mamarian arterin ön perforan dalları (Subclavian arterin yan dalı)
2. Lateral torasik arter (Eksternal meme arteri) (Axiller arterin dalı)
3. Torako akromial arterin pektoral dalı (Axiller arterin dalı)
4. En üst torasik arter (Supreme torasik arter) (Axiller arterin dalı)
5. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
6. Subskapuler arter (Axiller arterin en büyük dalı)
7. Torakodorsal arter (**Şekil 2**).



**Şekil 2:** Memenin Arteriyel Dolaşımı (17)

Memenin yaklaşık %60'ı (özellikle medial ve santral kısımları) subklavian arterin bir dalı olan internal mamarian arterin ön perforan dalları ile beslenir (21).

Memenin yaklaşık % 30'u özellikle üst ve dış kadrantlar lateral torasik arterden kan alır (21). Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar ve memenin lateral kısmına ulaşır.

Subskapuler arter; aksiller arterin en büyük dalıdır. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerlerken torakodorsal arter adını alır. Torakodorsal arter memenin kanlanmasında önemli bir rol oynamaz; ancak sıklıkla metastaz içeren santral ve skapular lenf nodülleri ile çok yakın ilişkileri olduğundan aksiller disseksiyon sırasında bu artere dikkat edilmelidir.

Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin de

yolculuğunu dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler (16,19). Buna göre:

1. İnternal mamarian ven - İnnominate ven-V.C.S (Vena Cavea Superior) –Akciğer Kapiller Ağı
2. Aksiller ven - İnnominate ven -V.C.S. -Akciğer kapiller ağı
3. İnterkostal venler- Azygos venleri- V.C.S. - Akciğer Kapiller Ağı
4. İnterkostal venler - Vertebral venöz pleksuslar - Vertebra metastazları (22)

Batson teorisine göre kaydedilen bu son ilişki sonucunda; içinde kapakçık olmayan sistemde basıncın da düşük olması nedeniyle retrograd kan akımı kolayca oluşur. Böylece meme kanserindeki metastatik elemanlar vertebralarda retrograd olarak metastaza neden olabilirler.

### **2.2.2.Memenin Sinirleri**

Memenin duysal inervasyonu başlıca 2. , 3. , 4. , 5. ,ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır (19,23). Aksiller disseksiyon sırasında genelde skapuler ve santral lenf nodlarından geçerek yol aldığı için korunması pek mümkün olmayan torakodorsal sinirin esasen kesilmesinin de pek fazla sakıncası yoktur. Özellikle dikkat edilecek sinir ise serratus anterior kasını inerve eden nervus torasikus longustur (Charles Bell siniri). Aksiller disseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi serratus anteriorun felcine ve “skapula alata ” durumunun ortaya çıkmasına neden olur (16).

### **2.2.3.Memenin Lenfatik Sistemi**

İki grup altında incelenebilir:

1. Yüzeysel lenfatikler (Deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)

#### **Memenin Yüzeysel Lenfatikleri:**

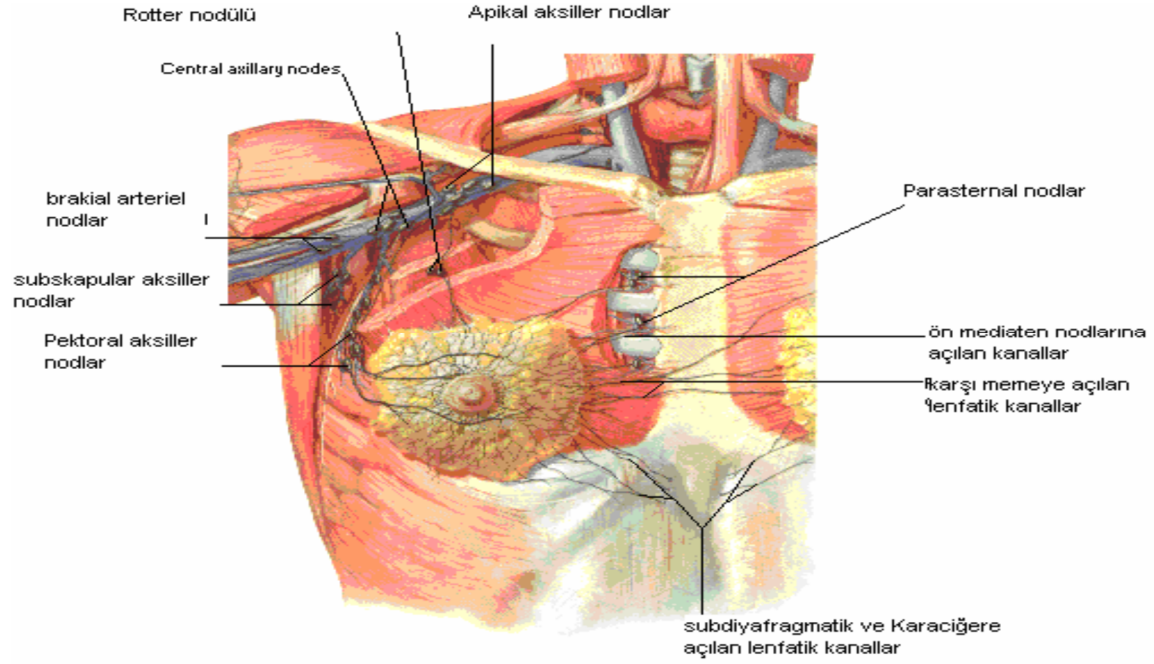
Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Areolanın altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

#### **Memenin Derin Lenfatikleri:**

Laktifer duktusların lenf damarları (periduktal lenfatikler) meme lobüllerinin civarında ince bir şebeke oluştururlar. Bu şebekeden çıkan bir çok toplayıcı lenfatik trunkus mevcuttur. Halsel, lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin sentrifugal olarak areolar bölgeden aksilaya doğru seyrettiğini göstermiştir (24).

Bugün kabul edilen görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammer lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve internal meme lenf nodüllerine doğru olduğudur (**Şekil 3**).

Hultbarn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au 198) injeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler memedeki lenfin yaklaşık % 97'sinin aksiller nodüllere ve % 3'nün internal meme zincirine aktığı kanaatine varmışlardır (25).



**Şekil 3: Memenin Derin Lenfatikleri (17)**

#### **2.2.4. Aksiller Lenf Nodülleri**

Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmasına karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir (26). Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ila 40 arasında değişir (13).

1. Eksternal meme nodülleri
2. Skapuler nodüller
3. Santral nodüller
4. İnterpektoral (Rotter) nodülleri
5. Aksiller ven nodülleri
6. Subklavikuler nodüller

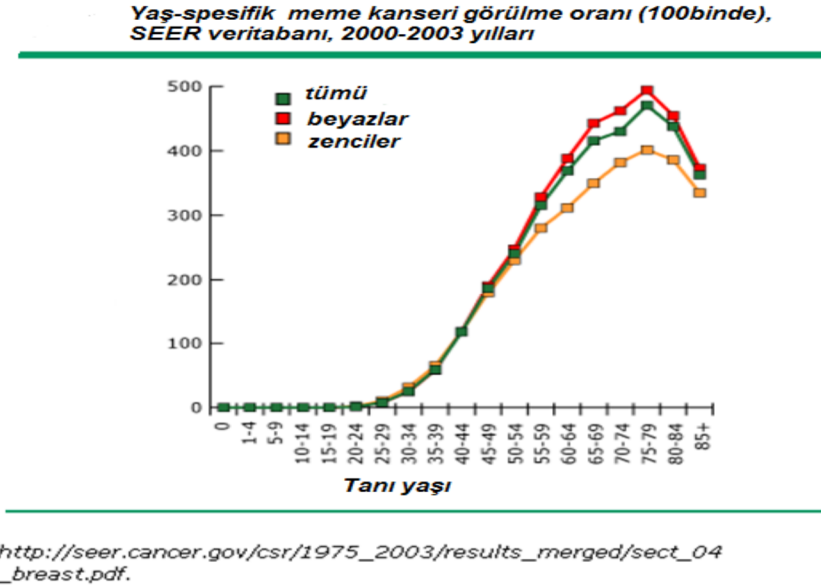
### **2.3. MEME KANSERİ OLUŞUMUNDA ÖNEMLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

#### **2.3.1. Yaş, Irk/Etnik Köken**

Yaş en önemli bağımsız risk faktörüdür. Meme kanseri menapoz öncesi dönemde nispeten azdır. Yaşla insidans artmaktadır. İnsidans eğrisi menapoza kadar her on yılda iki katı artarak dik bir şekilde yükselir, 50 yaşında plato yapar ve sonradan yine dik bir şekilde yükselir

(Şekil 4). Bu yaşla ilgili insidans eğrisinin şekli önemli ölçüde over aktivitesi ile etkilenmektedir (27).

Beyazlarda zencilerden daha fazla görünmektedir; buna rağmen zencilerde prognoz daha kötüdür ve meme kanseri görülme yaşı daha küçüktür; bu daha çok sosyoekonomik ve kültürel nedenlere bağlanmaktadır; ancak zencilerde daha agresif seyreden hormon reseptörü negatif tümörlerin daha sık görüldüğüne ilişkin veriler de vardır.



**Şekil 4:** Yaşa ve ırka göre meme kanseri görülme oranları

### 2.3.2.Aile Hikayesi

Ailesinde meme kanseri olanlarda meme kanseri olma riski vardır. Bu risk özellikle birinci derece akrabalarında (anne, kızkardeş, kızı) meme kanseri olanlarda iki kat artar (28). İki veya daha fazla birinci derecede akrabasında meme kanseri varsa bu risk çok daha fazla artar. Akrabalarında meme kanseri oluşumu ne kadar erkense o kişide risk o kadar artar, 50 yaşını geçen birinde artık ailesel hastalığa yüksek risk periyodu geçmiştir. Meme kanserinin genç yaşta ortaya çıkması genetik yatkınlığın en önemli göstergesidir (29).

### 2.3.3.Endojen Hormonal Faktörler

Birçok araştırma meme kanseri insidansı ile menarş, menapoz ve ilk doğum yaşı arasında ilişki kurmuştur. Menarş yaşı ve düzenli ovulatar sikluslar ile meme kanseri riski arasında sıkı bir ilişki vardır (30). Olgu kontrollü çalışmalarda menarşın geciktirildiği her yıl meme kanseri riski yılda %20 azalmaktadır (31). Menarşın geç oluşması ile düzenli ovulatar siklusların olmasında gecikmektedir. Menapoz yaşı meme kanseri için diğer bir risk faktörüdür (32). 50 yaşından önce ooferektomi meme kanseri riskini azaltır ve ooferektomi yaşı azaldıkça bu risk daha da azalır (33). Böylece total menstrual hayat süresi meme kanseri oluşumunda önemli bir faktördür.

### **2.3.4.Ekzojen Hormonal Faktörler**

Oral kontraseptif ve postmenapozal östrojen kullanımı ile meme kanseri ilişkisi geniş olarak incelenmiştir. Oral kontraseptiflerle yapılan 27 çalışmanın sadece ikisinde riskin arttığı gösterilmiştir ve oral kontraseptifler kullanımı riski ancak küçük bir oranda artırabilir. Birçok çalışmada uzun süreli oral kontraseptif kullanımı riski arttırmaktadır (34). Oral kontraseptif meme kanseri ilişkisinde kullanım yaşı da önemli bir faktördür. 35 yaş altında oral kontraseptif kullanımı meme kanseri riskini arttırmaktadır (35). Özellikle 35 yaş altında ve 6 aydan uzun süre kullanım hiç kullanmayanlara kadın meme kanseri riskini % 70 arttırmıştır, bu risk 18 yaş altında oral kontraseptif kullanımında daha da artmaktadır (36). Özellikle ailesinde meme kanseri olanlar ve benign meme hastalığı olanlar oral kontraseptif kullanımının fayda ve risklerini danışmalıdır.

Postmenapozal östrojen tedavisi ile meme kanseri riski meta analiz çalışmalarında ufak bir oranda artmaktadır (37). Meta analiz çalışmaları daha sınırlı gruplarda yapıldığında 15 yıldan uzun süre kullananlarda nispi risk 1,3'tür, ailesinde meme kanseri olanlarda bu risk 3,4 bulunmuştur (38). Postmenapozal östrojen replasman tedavisinin endometrium kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (39). Ancak bu tedaviye progesteron ilave edildiğinde riskin hiç östrojen kullanmayanlar ile aynı olduğu görülmüştür. Meme kanseri oluşumu ile progesteron ilişkisi mevcuttur ve tek başına progesteron meme kanseri riskini arttırabilir (40).

Ayrıca; obezite, sigara-alkol ve kırmızı et tüketimi de riski artıran faktörler arasındadır.

## **2.4.MEME LEZYONLARI**

### **2.4.1.Benign Lezyonlar**

#### **Papillom**

Papillomlar, histopatolojik olarak santralde fibrovasküler bir alanı çevreleyen benign epitel hücreleri ile örtülü intraduktal tümörlerdir (41,42).

Papillomlar, tüm benign meme lezyonlarının % 1-2'sini oluşturur. Hayatın dördüncü ve beşinci dekadlarında daha sık saptanır. Klinik olarak spontan ya da provokasyon ile seröz, sarı renkli, kahverengi ya da kanlı meme başı akıntısına neden olur.

İnaduktal sisteme iyotlu kontrast madde verilerek elde edilen galaktografik incelemede intraduktal dolun defekti olarak ya da duktusda ani kesilme görülmesi ile tanı konur.

#### **Adenom**

Memenin oldukça nadir, benign lezyonudur (41). Genç kadınlarda izlenen bu lezyonlarda fibroadenoma dönüşüm gözlenebilir. Malign dönüşüm konusunda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Klinik olarak hareketli, ağrısız ve iyi sınırlı olarak ele gelen kitlelere neden olur. Mamagrofi de (MMG); iyi sınırlı, homojen dansitede, yuvarlak, oval veya lobüle şekilli lezyonlar olarak izlenir. "Halo" bulgusu gözlenebilir. İç yapısında mikrokalsifikasyonlar görülebilir ki bu



bulgu fibroadenomlara göre daha nadirdir. Ultrasonografi de (USG) bu lezyonlar iyi sınırlı, oval şekilli ve homojen internal ekopaterndedirler (43).

### **Fibroadenom**

Fibroadenomlar (FA) kadınlarda en sık gözlenen benign meme kitleleridir. Tüm kadınların yaklaşık %10'unda gözlenir. En sık 2. ve 5. dekadlar arasında olmakla birlikte tüm yaş gruplarında izlenebilir. Ancak bu ayrımın klinik olarak bir önemi yoktur. Malignite olasılığı oldukça düşüktür (normal popülasyona oranla 1.3-1.9 kat artış izlenir). Olguların % 10-15'inde bu lezyon multifokal olma eğilimindedir (45).

Klinik olarak iyi sınırlı, ağrısız ve hareketli bir lezyon olarak palpe edilirler. MMG de homojen dens görünümde olan bu lezyonlarda, halo bulgusu gözlenebilir. FA'lar özellikle ileri yaş grubunda endotümöral patlamış mısır benzeri kaba kalsifikasyonlar gösterebilir. Bu tümörler USG olarak iyi sınırlı, düzgün konturlu, oval şekilli, hareketli ve homojen internal eko paternde izlenirler. Juvenil fibroadenom adolesan yaş grubunda hızla boyutsal artış gösteren lezyonlardır ve tüm FA'ların %0,5 - %2'sini oluşturur. Dev fibroadenomlar ise çok büyük (5 cm'nin üzerinde) boyutlara ulaşan lezyonlardır. Bu lezyonlar özellikle gebelik ve laktasyon döneminde sık olarak izlenirler (46).

### **Filloides Tümör (Sistosarkoma Filloides, Periduktal Stromal Tümör)**

Sadece meme dokusunda oluşabilen fibroepitelyal bir tümördür. Periduktal stromadan kaynaklanır ve kistik boşluklar içerisinde yaprağa benzer proliferasyon oluşturur. Tüm meme tümörlerinin % 0,3'ünü oluşturur. 3. ve 5. dekadlar arasında en sık rastlanır. Hızlı boyutsal artış gösterir ve sıklıkla 10 cm boyuta ulaşır. Tüm Filloides tümörlerin yaklaşık % 80'i benign karakterdedir (43-47). Filloides tümörlerde, rezeksiyon sonrası rekürrens riski yüksektir (yaklaşık: % 30).

Olguların en sık klinik başvuru yakınması ele gelen meme kitesidir. Fizik muayenede düzgün ya da irregüler konturlu, 10 cm'nin üzerinde boyutlara ulaşan kitle lezyonu palpe edilir. MMG'de kenarları düzgün, lobüle konturlu, yuvarlak ya da oval şekilli, homojen ve yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenir. Nadiren mikrokalsifikasyon ya da makrokalsifikasyon gözlenebilir. Bu tümörler USG'de iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekilli tümörler olarak izlenir. İç yapısında kistik odakların saptanması önemli bir özelliğidir (48). Benign, borderline ve malign olarak üçe ayrılırlar.

### **Hamartom (Adenofibrolipom)**

Normalde meme glandı içerisinde bulunan tüm dokuların anormal bir şekilde bir araya gelmesi ile oluşan bir tümördür. Boyutu 1,5 - 10 cm arasında değişkenlik gösterir. Tüm meme benign lezyonlarının % 4-8'ini oluşturan bu lezyon pseudokapsül ile çevrelenir ve malign dönüşüm riski taşımaz. Klinik olarak sıklıkla palpe edilemez. MMG olarak saptanabilen lezyonlardır ve tanı bu yolla konur. USG, kuşkulu durumlarda, özellikle yoğun meme dansitesi arasında net olarak değerlendirilemeyen lezyonların demarkasyonunda yardımcı bir yöntemdir. İyi sınırlı ve iç yapısında yağ lobülleri içeren ve hipoekoik halosu bulunan

lezyonlar olarak izlenir. Manyetik Rezonansın (MR) hamartom tanısında yeri yoktur (43, 49,50).

### **Lipom**

Yağ dokusundan oluşmuş, sıklıkla ince bir kapsül içeren memenin nadir benign lezyonlarıdır. Klinik olarak ele gelen, düzgün konturlu, yumuşak ve hareketli lezyonlardır. Tanıda en önemli yöntem mamografidir. Yağ dansitesinde, iç yapısında ince septalar içeren bir lezyon gözlenmesi radyolojik tanı için tipiktir. Böyle bir lezyon izlendiğinde USG ve MR ile ileri inceleme endike değildir.

### **Kistler**

Meme kistleri kadın meme dokusunda en sık izlenen lezyondur. Kistler histolojik olarak, periferik duktal segmentlerin lokal genişlemesi ve sıvı ile dolması sonucu gelişir. Genellikle fibrokistik değişiklikler ile terminal duktal lobüller ilişkilidir. Üçüncü ve dördüncü dekadlardaki kadınların yaklaşık yarısında, değişik boyutlarda tek ya da multipl kistlerin varlığı ile karakterize fibrokistik değişiklikler izlenir (51,52).

Komplike kist terimi memenin radyolojik incelemesi sırasında saptanan konglomerasyon oluşturan kistleri tanımlar. Bu durum kistin enfeksiyonu, kist içine kanama ya da kist duvar ya da lümeninde gelişmiş neoplastik sürece sekonder olarak gelişir (52).

Klinik olarak sıklıkla asemptomatiktir ve MMG veya meme USG incelemesi sırasında rastlantısal olarak saptanır. Nadiren, özellikle premenstrüel dönemde ağrıya neden olabilirler (51).

USG kist tanısı koymada ilk tercih edilecek yöntem olmalıdır (43). MG'de kistler yağ dokusu ile çevrelendiklerinde, sferik ya da oval şekilli, iyi sınırlı lezyonlar olarak izlenir. Kistlerin duvarında ince semisirküler kalsifikasyon saptanabilir. Bu görünüm kalsifiye yağ kistine, kalsifiye sebace kiste, kalsifiye basit kiste sekonder gelişebileceği gibi nadiren kist duvarından kist içi kanamaya sekonder gelişebilir; ancak düşük bir olasılık da olsa intrakistik tümör ultrasonografi ile ekarte edilmelidir (43, 52).

### **Galaktosel**

Galaktosel uni ya da multiloküle, süt dolu retansiyon kistleridir. Gebelik ya da laktasyon döneminde, yenidoğan ve infantlarda anne hormonlarına sekonder gelişebilir. MMG'de dens meme dokusu içerisinde gizlenebileceği gibi, oval veya sferik şekilli basit kist benzeri lezyonlar olarak karşımıza gelebilirler. Tipik bulgu 90° lateral mammogramda yağ-sıvı seviyesinin izlenmesidir. Galaktoselin süt içeriğine bağlı olarak iç yapısı anekoik ya da hipoeoik olarak gözlenir (43). Lezyonun posteriorunda posterior akustik güçlenme çoğu kez izlenir.

### **Benign Fibrozisler**

Diyabetik mastopati ve fibrozis rölatif olarak nadir bir durumdur. İnsülin bağımlı diyabetik hastalarda izlenir. Diğer oto-immün hastalıklarda da izlenebilir. Olguların büyük çoğunluğu

40 yaş altındadır. Klinik olarak bilateral ya da unilateral, meme kitlesi ile gelen olguların MMG'lerinde asimetrik dansite varlığı izlenir. Bu hali ile neoplazileri taklit edebilir ve ayırıcı tanı yapmak oldukça güçtür. USG'de yoğun posterior akustik gölge oluşturan düzensiz sınırlı lezyonlar olarak izlenirler (53).

### **Adenozis**

Terminal duktal segmentlerin non-neoplastik proliferasyonu sonucu gelişir. Başlıca dört ana gruba ayrılır: **Künt ("blunt") duktal adenozis**, duktusların intraglandüler proksimal kesimlerinin küçük kistik ekspansiyonu sonucu gelişen ve içleri sekresyon dolu genişlemeleridir. Genelde tüm adenozislerde görüldüğü gibi, bu küçük keseciklerin de içi hafif hiperplazi gösteren yassı epitel ile döşelidir. Bu grup adenozisler intra-glandüler yerleşimli olup duktal segmentler ile ilişkisi bulunmaz. **Sklerozan adenozis** dezmozoplazinin eşlik ettiği glandüler lobüllerin epiteli ve myoepitelinden kaynaklanan proliferatif değişikliklerdir. Fokal, generalize ve tümör benzeri proliferasyon olmak üzere başlıca üç alt gruba ayrılır. Sklerozan adenozis sıklıkla FA, papilloma veya duktal adenom gibi diğer benign stromal meme lezyonları ile birlikte izlenir. Nadiren de olsa atipik lobüler hiperplazi ya da lobüler karsinoma in situ ile birliktelik gösterebilir. Bu grup adenozisde genel popülasyona oranla malignite riski yaklaşık 1,5–2 kat fazladır. **Mikroglandüler adenozis** küçük boyutlu tubüllerin bağ ve yağ dokusu içerisine doğru büyüme gösterdiği benign bir adenozis grubudur. MMG incelemede dansitesi yüksek, tümör benzeri lezyonlar şeklinde gözlenir ancak nadiren generalize formda izlenebilir. **Radyal skar** tek ya da multipl sayıda, fibröz ve elastoid bir merkez çevresinde non-neoplastik fokal tubuler proliferatif değişiklikleri ifade eder. Santral fibröz merkezden periferde doğru radyal şekilde genişler ve bu alanda sıklıkla bulgulara intraduktal epitelyal hiperplazi eşlik eder. MMG incelemede sıklıkla spiküler konturlu ve yüksek dansiteli alanlar olarak izlenir ve bu görünümü ile invaziv karsinomları taklit eder. Bu lezyon içerisinde yer alan atipik hiperplazi alanlarından tubuler, duktal ya da lobüler karsinoma gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

### **İntramamarian Lenf Nodları**

Meme parankimi ve konnektif dokusu içerisinde izlenen lenf nodlarının MMG'de saptanma insidansı oldukça yüksektir. Asemptomatik olgularda, intramamarian lenf nodlarının izlenmesi normal olarak kabul edilir. Olgunun, arşivde bulunan kendisine ait önceki MMG incelemeleri ile yapılan karşılaştırma gereksiz biyopsileri önler. Altta yatan malignite bulunan durumlarda, intramamarian lenf nodları malign depozitler taşıyabilir.

Malignitesi bulunan olgularda, lenf nodlarının konturlarında silinme, dansitesinde artış ve hilusun izlenememesi makroskopik malign tutulum açısından anlamlı olarak değerlendirilir. Ancak lenf nodlarının mikroskopik tutulumu, herhangi bir görüntüleme yöntemi ile ekarte edilemez. Küçük lenf nodları USG ile saptanamaz ancak yeterince büyük boyutlu olanlar hipoekoik, düzgün sınırlı yer kaplayıcı lezyonlar olarak karşımıza gelirler. Tipik olarak hiperekojen hilus içerirler (54).

## 2.4.2.Premalign Lezyonlar

Benign meme lezyonlarının meme karsinomu riskini artırdığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bu lezyonların tümünün etkisi aynı oranda olmayıp, bazılarının meme karsinomu riskini artırıcı etkisi yok ya da yok denecek kadar azdır. Nonproliferatif lezyonlar risk oluşturmaz iken, atipisiz proliferatif meme hastalıkları hafif derecede, atipik hiperplaziler ise daha yüksek risk oluşturur.

Yanlış konulan yüksek riskli lezyon tanısı, gereksiz işlemler sonucu hastayı anksiyeteye sokabileceği gibi, tersine yanlış konulan düşük riskli lezyon tanısı hastaya yapılacak işlemlerin eksik olmasına yol açacaktır. Meme lezyonlarında invaziv karsinom gelişme riski:

### **Risk artışı yok (rölatif risk:1)**

Adenozis

Duktal ektazi

Fibroadenom (kompleks özellikler içermeyenler)

Fibrozis

Mastit

Hafif epitel proliferasyonu

Basit kistler

Basit apokrin metaplazi

Skvamöz metaplazi

### **Hafif derecede risk artışı (rölatif risk: 1.5-2)**

Orta ve ağır epitel proliferasyonu

Kompleks özellikler gösteren fibroadenom

Sklerozan adenozis

Kompleks sklerozan lezyon (radial skar)

İntraduktal papillom

Orta derecede risk artışı (rölatif risk 4-5)

Atipik duktal hiperplazi

Atipik lobüler hiperplazi

### **Yüksek derecede risk artışı (rölatif risk 8-10)**

In situ duktal karsinom (düşük grade'li)

In situ lobüler karsinom

### **Karsinoma In Situ**

#### **Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS)**

En önemli tanısal özelliği, duktal karsinoma in situ (DCIS)' dan farklı olarak MMG olan mikrokalsifikasyon ile birliktelik göstermemesidir. Gerçek bir karsinom olmamakla birlikte ciddi derecede lobüler atipik hücrelerin varlığını ifade eder. Genel toplumda sıklığı % 0,8-6 arası değişkenlik gösterir. Tanısı hem mamografik olarak hem de klinik olarak oldukça güçtür. Normal fibroglandüler parankim ya da benign meme değişikliklerinden ayırım yapabilmek için bir kriter mevcut değildir. Genellikle başka bir nedenle gerçekleştirilmiş meme biyopsilerinde rastlantısal bir bulgu olarak karşımıza gelir. Bu parankimal değişiklik sıklıkla multisentrik (% 50) ve bilateral (% 30) olarak izlenir (55).

Klinik olarak önemi, biyopsiyi takip eden yıllar içerisinde invaziv lobüler ya da duktal karsinom gelişme riskindeki rölatif artıştır. Biyopsi ile LCIS tanısı alan olguların karsinom gelişimindeki kümülatif risk artışı, ilk 5 yıl için % 10, ilk 10 yıl için ise %15 olarak bildirilmiştir. MMG ve USG ile saptanabilir bir bulgu olmamasına karşın MR mamografi incelemelerde bazı olgularda LCIS sahalarında diffüz kontrast tutulumu varlığı bildirilmiştir (55,56).

#### **Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)**

MMG taramalarında ve biyopsi materyallerinde izlenme sıklığı % 2 ile % 29 arası değişkenlik gösteren bu histolojik durum duktal sistemde bazal membran destrüksiyonu olmaksızın izlenen atipik değişimi ifade eder. Tüm DCIS'ların % 30'u multisentrik yerleşimli ve % 60'dan fazlası geniş alanlara yayılan lezyonlar olarak izlenir. Rastlanma sıklığı 40 ve 60 yaşlar arasında zirve yapar. Nadiren palpasyon bulgusu verir. MMG olguların tama yakınında mikrokalsifikasyon varlığı izlenir (57). Bununla birlikte histolojik biyopsilerde rastlantısal olarak, kalsifikasyon içermeyen DCIS alanları izlenebilir. Histolojik olarak komedo karsinoma, solid karsinoma, kribriiform karsinoma, mikropapiller karsinoma ve papiller karsinoma olmak üzere 5 alt tipi bulunur. Komedo karsinoma en malign tiptir ve bu tipinde mikrokalsifikasyon varlığı daha siktir.

MMG incelemede en önemli gösterge, mikrokalsifikasyon varlığıdır. Ancak bazı olgularda MMG incelemede mikrokalsifikasyon olmaksızın DCIS varlığı da izlenebilir. Nadiren düzgün, irregüler ya da spiküler konturlu lezyonlar saptanabilir. MMG incelemelerde saptanan her mikrokalsifikasyon DCIS anlamına gelmez. Vermiküler ve irregüler tip ve “v” veya “y” şeklinde, bir duktus boyunca uzanan ve dallanma gösteren ince lineer mikrokalsifikasyonlar (BI-RADS tip V) ile birliktelik gösterme olasılığı oldukça yüksektir (%50-72). Mikrokalsifikasyonlar intraduktal hücrelerin nekrozuna sekonder oluşmuş kalsifikasyonlardır.

MR mamografi incelemede komedo tip DCIS lezyonlarının çoğunluğu erken arteriyal dönemde paramanyetik kontrast madde tutulumu gösterir ve bu davranış şekli invaziv karsinoma benzerlik gösterir. Non-komedo tip DCIS lezyonlarının çoğunluğu yavaş ve ılımlı kontrast madde tutulum paterni sergiler ve bu görünümü ile diğer benign patolojilerden ayırt edilemez (57,58).

### **2.4.3.Malign Lezyonlar**

#### **İnvaziv Duktal Karsinoma**

En sık izlenen invaziv meme karsinomu alt grubu olup tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %60-80'ini oluşturur. Terminal duktalobüler segmentten kaynaklanır. DCIS sık izlenen bir bulgu olmasına karşın tüm duktal invaziv karsinomların yaklaşık % 30- 40'ı MMG incelemede mikrokalsifikasyon içerir. Görüntüleme yöntemlerinde duktal karsinomların büyük çoğunluğu irregüler konturlu nodüler lezyon ya da spiküler konturlu kitle lezyonu olarak izlenir (59). MMG olarak tüm meme karsinomlarının da olduğu gibi duktal invaziv karsinomlar, fokal lezyon oluşturduklarında yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenir. Nadiren düzgün konturlu yuvarlak şekilli lezyonlar şeklinde inceleme yöntemlerine yansiyabilir. Lezyon varlığı halinde USG inceleme ile sıklıkla arkasında akustik gölgelenme gösteren hipoekoik iç yapıda izlenir. Varlığı halinde mikrokalsifikasyonlar, fokal lezyon içinde ya da komşuluğunda multipl hiperekojen noktacıklar olarak izlenebilir. Diffüz büyüme paterni gösteren duktal karsinomlar, görüntüleme yöntemleri ile güçlüklerle saptanır ve MMG olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme olasılığı düşüktür. Bu zeminde lokalize kitle lezyonu oluşmadığı sürece MMG ya da USG ile malignite varlığı saptanamaz ve bu olguların tanısında MR inceleme önem taşır (58,59).

#### **İnvaziv Lobüler Karsinoma**

Tüm meme karsinomları arasında ikinci sıklıkta izlenen alt gruptur (% 15). Tipik olarak diffüz büyüme paterni ya da yapısal distorsiyon oluşturarak büyürler. Ancak sık olmayarak lobüle ya da spiküler konturlu kitle lezyonu oluştururlar. Çok nadir olarak düzgün konturlu kitle lezyonu olarak inceleme yöntemlerinde izlenebilir. Sıklıkla histolojik olarak LCIS alanları taşırlar. İnvaziv lobüler karsinoma mamografik olarak mikrokalsifikasyon içermez ancak nadiren LCIS alanları komşuluğunda bulunan DCIS alanlarında mikrokalsifikasyon bulunabilir. MMG incelemede genellikle kitle oluşturmadıkları ve fibrozis ile birliktelik göstermedikleri için yansımaz. Bu nedenle de tarama MMG'lerinde saptanamayabilirler. Olguların büyük çoğunluğunda diffüz büyüme paterni gösteren bu grup lezyonlar USG inceleme ile de saptanamaz. Lobüler invaziv karsinoma sıklıkla multisentrik ya da bilateral olarak izlenir (55,59,60).

## **İnvaziv Duktal ve Lobüler Karsinoma(Miks Tip) (%7)**

### **Medüller Karsinoma**

İnvaziv duktal karsinomun histolojik olarak yüksek sellüerite gösteren özel bir alt grubudur. Görülme sıklığı yaklaşık % 3-4 olarak rapor edilmektedir. Karakteristik olarak bu tümör, düzgün konturludur ancak kontur özellikleri makro ya da mikrolobülasyon gösterebilir. MMG olarak düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon olarak izlenir. USG incelemede bu lezyonlar hipoeoik iç yapıda, homojen ve düzgün konturlu olduklarında FA'dan ayırt etmek güçleşir. USG olarak özellikle medüller tip karsinomların ekojenitesinin bazı olgularda kistler ile karışacak şekilde oldukça hipoeoik olabileceği akılda tutulmalıdır. Çok büyük boyutlara ulaştığında santralde nekroz ile uyumlu kistik alan ve bu bölgede kalsifikasyon izlenebilir (59,61).

### **Müsinöz Karsinoma**

Tipik olarak ileri yaşlarda izlenen ve müsinöz komponent üreten nadir bir duktal karsinoma alt grubudur. Düzgün konturlu büyüme gösterir. MMG incelemede düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon şeklinde izlenen bir diğer karsinoma grubudur. Lezyonun kontur özellikleri mikrolobülasyon gösterebilir. Mikrokalsifikasyon gelişimi oldukça nadirdir.

### **Papiller Karsinoma**

İnvaziv duktal karsinomun diğerlerine göre daha nadir bir alt gruptur. Genellikle nodüler büyüme gösterir. Kist duvarından köken alan papiller tümörler, inceleme yöntemlerine kist duvarında kontur düzensizliği ve irregüleritesi olarak yansır. Böyle durumlarda kist içeriği sıklıkla hemorajiktir. MMG incelemede medüller ve müsinöz tip karsinoma benzer şekilde düzgün sınırlı yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenirler. Ancak belirtilen diğer iki grup karsinoma alt grubundan farklı olarak MMG incelemede sıklıkla mikrokalsifikasyon içerir. USG olarak görünür olduklarında, duktus veya kist içerisine doğru büyüme gösteren nodüler lezyonlar olarak izlenirler (62).

### **Tubuler Karsinoma**

İyi diferansiye bu grup karsinomların prognozu oldukça iyidir. Sıklıkla radyal skar alanlarından kaynaklanır. Histolojik olarak iyi diferansiye parankim benzeri tubullerden oluşur. MMG olarak büyük fibrotik alanlar ile birliktelik gösteren spiküler konturlu lezyonlar izlenirler. Ayrıca MMG incelemede mikrokalsifikasyonların varlığı izlenebilir.

Diğer daha nadir karsinoma alt grupları; kribriform karsinoma, adenoid kistik karsinoma, skuamöz hücreli karsinoma ve mukoepidermoid karsinoma olarak sayılabilir.

### **Memenin Paget Hastalığı**

Meme başı ya da areoler epidermis hücrelerinden kaynaklanan özel bir malignite alt grubudur. Klinik olarak meme derisinde eritem ve ülserasyonlarla seyirlidir. MMG olarak olguların büyük bölümünde meme başında anormallik izlenmez. Meme başı ve areolada bazen fokal değişiklikler izlenebilir ancak MMG incelemenin Paget Hastalığında temel amacı altta yatan

ve tabloyu oluşturan meme karsinomunu dışlamaktır. Meme MR incelemede var olan lezyonun kontrast tutulum paterni hiç kontrast tutulumu olmaması ile malign tip yoğun ve hızlı kontrast tutulum paterni arasında değişkenlik göstermektedir. Tanı meme başından sürüntü örneği veya biyopsi ile konur (63,64).

### **İnflamatuvar Karsinoma**

Prognozu ileri derecede kötü bir meme malignite alt grubudur. Klinik tablo meme derisinde diffüz ödem, eritem ve hipertermidir. MMG olarak meme derisinde diffüz kalınlaşma, subkutanöz dokuda ve parankimde yer alan trabeküler yapılarda belirginleşme ve nadiren malign tip mikrokalsifikasyonlar izlenir. USG incelemede meme cilt kalınlığında belirgin artış, Cooper ligamalarında kalınlaşma ve subkutanöz dokuda ödematöz değişiklikler izlenir. MR incelemede, kalınlaşmış meme cildi ve parankimal yapılarda yoğun kontrast tutulumu gözlenir. Olguların büyük çoğunluğunda fokal bir kitle lezyonu izlenmez. Cerrahi yöntemler uygulanamayan bu grup karsinomlar radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilmeye çalışılır (65,66).

## **2.5.MEMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

### **2.5.1.Non invaziv Yöntemler:**

1. Klinik muayene
2. Mammografi
3. Meme ultrasonografisi ve doppler ultrasonografi
4. Digital mammografi
5. Manyetik rezonans görüntüleme
6. Bilgisayarlı tomografi
7. Mamosintigrafi (Talyum-201, TC-99m tetrafosmin, Tc-99m sestamibi)
8. Pozitron emisyon tomografi

### **2.5.2.İnvaziv Yöntemler:**

1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (FNAB)
2. Kesici iğne biyopsisi
3. İnsizyonel biyopsi
4. Eksizyonel biyopsi
5. Sterotaktik biyopsi (ultrasonografi veya mamografi esliğinde)



## **Mamografi, Ultrasonografi**

Mamografi, günümüzde meme kanserine bağlı ölümleri azalttığı gösterilen tek tarama testidir. 40-49 yaş grubunda meme kanser mortalitesinde %15,  $\geq 50$  yaş grubunda meme kanser mortalitesinde %22 azalma sağladığı gösterilmiştir (67). Meme kanseri tanısında en duyarlı (%85-90) görüntüleme yöntemi olan mamografinin seçiciliği düşüktür. Mamografi ve USG'nin düşük seçiciliği yeni inceleme yöntemlerini gündeme getirmektedir.

Silik, düzensiz ışımsal sınırlı ya da mikrobüle şekilli, pleomorfik mikrokalsifikasyon içeren kitlelerde malignite olasılığı %80'in üstündedir. Malignitelerin %5-30'u mamografi ile izlenememektedir (68).

Mamografinin özellikle dens memelerde duyarlılığı düşmektedir. Kolb ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dens memelerde mamografinin tek başına meme kanserini saptama oranı %48 iken mamografi ve sonografi birlikte kullanıldığında oran %97 olarak saptanmıştır (69). May ve arkadaşları tarafından yapılan 374 olguluk bir çalışmada mamografi ve sonografi birlikte kullanıldığında yanlış negatiflerin oranı % 2,6 saptanmıştır (70).

Mamografinin dezavantajları; meme kompresyonuna bağlı ağrı ve rahatsızlık, radyasyon riski, ek görüntülemeler için hastanın tekrar çağrılmasıdır. Periferik yerleşimli lezyonların, görüntüleme alanına girmemesi, hatalı pozisyonlama, yetersiz kompresyon, yorumlama hataları ve dens memelerde değerlendirmenin güçleşmesi diğer olumsuz faktörlerdendir. Mamografinin duyarlılığı,  $\geq 50$  yaş kadınlarda; yağlı memede %98, dens memede %84,  $< 50$  yaş kadınlarda yağlı memede %81, dens memede %30-69 olarak gösterilmiştir (69).

Ultrasonografi, palpabl ve nonpalpabl lezyonların saptanması ve karakterizasyonu, klinik ve mamografik bulguların ileri değerlendirilmesi, girişimsel işlemlere kılavuzluk, meme implantları ile ilişkili problemlerin değerlendirilmesinde önemlidir. Laktasyondaki kadınlarda, 30 yaş altı kadınlardaki palpabl kitlelerde, erkek memesi değerlendirmesinde ilk görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon kullanılmaması, ağrısız ve pratik olması, girişimsel işlemlerde kolaylık sağlaması gibi avantajları mevcuttur. USG'nin sınırlamaları ise uygulayıcıya bağımlılığı, mikrokalsifikasyonlar ve 5 mm'den küçük lezyonları göstermekte sınırlı olması ve uzun zaman gerektirmesidir.

Mamografik olarak normal dens memelerde yapılan 3860 olguluk bir çalışmada tarama ultrasonografisi ile saptanan kanser prevalansı %0,25 bulunmuştur (71). Kullanıcı bağımlılığı, inceleme tekniğinin standardize edilmesi ve teknik olanaklar tarama sonografinin başarısında önem kazanmaktadır.

Mamografide DKİS'nun en erken bulgusu mikrokalsifikasyonlardır. Mikrokalsifikasyonlar DKİS olgularının %80-85'inde izlenmekte ve asemptomatik olgularda erken tanının konmasını sağlar. Bu nedenle kalsifikasyonların değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Mikrokalsifikasyonların tipik olan formları segmental duktal kalsifikasyonlar şeklinde izlenmektedir. Lineer, dallanan şekillerde kalsifikasyonlar olabilir. Çubuk şeklinde casting tip kalsifikasyonlar izlenebilir. Bunlar küçük laktiferöz duktuslarda V veya Y şeklinde izlenmektedir. Pleomorfik kaba granüler kalsifikasyonlar ise çapları 2 mm kadar olabilir.

Meme lezyonlarını değerlendirmede standardizasyonu sağlamak amacıyla, ACR (American Collage of Radiology) tarafından BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflaması yapılmıştır ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **Mamografide BIRADS Sınıflaması (72)**

**BIRADS-0:** Ek mamografik inceleme gereklidir.

**BIRADS-1:** Negatif: Normal meme, hiçbir lezyon bulunmamaktadır. Memeler simetriktir ve kitle, distorsiyon veya şüpheli kalsifikasyonlar yoktur. Bu gruptaki lezyonlarda yıllık mamografik tarama yeterlidir.

**BIRADS-2:** Benign bulgular: Kalsifiye fibroadenom, multipl sekretuar kalsifikasyonlar, yuvarlak kalsifikasyonlar, lipom, yağ kisti gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel ve miks dansiteli hamartomlar gibi benign bulgular mevcuttur. Yaşa göre rutin yıllık izlem yeterlidir.

**BIRADS-3:** Yüksek olasılıkla benign bulgular: Kesin tanısal olmayan ancak benign özellikler gösteren, nonkalsifiye yuvarlak solid kitleler, fokal asimetri ve yuvarlak (pункtat) mikrokalsifikasyon kümeleri gibi lezyonlardır. Bu grupta %2 den az oranında malignite olasılığı vardır ve bu nedenle ilk tespitinden sonraki 6. Ayda kontrol edilmeli değişiklik olmazsa 1 yıl sonra rutin kontrollere devam edilmelidir. Takipte amaç benign morfolojiye sahip malignitelere erken tanı koymak ve gereksiz biyopsileri önlemektir.

**BIRADS-4:** Şüpheli bulgular: Malignite için klasik bulgular göstermeyen ancak kategori 3'e göre artmış malignite olasılığı olan lezyonlardır. Nonpalpable ve biyopsi yapılan lezyonların çoğu bu gruba girer. Bu grup lezyonlarda malignite oranı %35'e ulaşmaktadır.

**BIRADS-5:** Yüksek olasılıkla malign bulgular: Morfolojik olarak tipik malign görünümde, malignite olasılığı %95 ve üstü olan ve kesin biyopsi endikasyonu bulunan lezyonlardır. Düzensiz ve ışınsal sınırlı kitle lezyonu, pleomorfik kalsifikasyon kümeleri örnek olarak verilebilir.

**BIRADS-6:** Kanıtlanmış malignite: Biyopsi ile doğrulanmış kanserlerdir.

### **Ultrasonografide BIRADS Sınıflaması (73)**

**BIRADS-0:** Değerlendirme tamamlanmamıştır, mamografi ve MRG gibi ek incelemeler gereklidir.

**BIRADS-1:** Negatif: Normal meme. Kitle, distorsiyon veya mikrokalsifikasyonlar ya da ciltte kalınlaşma gibi hiçbir lezyon bulunmamaktadır.

**BIRADS-2:** Benign bulgular: Basit kistler, meme implantları, stabil postoperatif değişiklikler, US takibiyle değişmediği gösterilen fibroadenomlar bu gruptadır.

**BIRADS-3:** Yüksek olasılıkla benign bulgular: Yuvarlak ya da oval şekilli, horizontal yerleşimli solid kitleler, nonpalpable komplike kistler ve kümelenmiş mikrokistler bu gruptadır. Bu grupta %2 den az oranında malignite olasılığı vardır ve bu nedenle ilk

tespitinden sonraki 6. ayda kontrol edilmeli değişiklik olmazsa 1 yıl sonra rutin kontrollere devam edilmelidir.

**BIRADS-4:** Şüpheli bulgular: Kategori 3'ten fazla ancak kategori 5'ten daha az malignite riski taşıyan ve doku örnekleme gerektiren, fibroadenomlar ve diğer benign lezyonların özelliklerini göstermeyen lezyonlardır.

**BIRADS-5:** Yüksek olasılıkla malign lezyonlar. Malignite olasılığı %95 ve üstü olan ve kesin biyopsi endikasyonu bulunan lezyonlardır. Düzensiz sınırlı lezyon, lenf nodu metastazı gibi. Şekil olarak düzensiz multilobüle, kenarları ışınal ve belirsiz, transfers/anteroposterior çap oranı 1,4'ün altında, kenar gölgesi olmayan kümelenmiş lineer mikrokalsifikasyon odakları ve posterior ekosu azalmış lezyonlar malign olarak değerlendirilmektedir.

**BIRADS-6:** Kanıtlanmış malignite: Bilinen, biyopsi ile doğrulanmış kanserlerdir.

### **Meme MR Endikasyonları (74)**

- 1) Protezli memelerde (Protez rüptürü ya da kitle varlığında)
- 2) Aksiller lenf nodu metastazı ile ortaya çıkan okkült karsinomlarda
- 3) Cerrahi sonrası mamagrofi ve USG ile sonuç alınmayan olgularda nüks değerlendirilmesinde
- 4) MKC planlanan yoğun memelerde, multifokalite – multisentrisite araştırması için
- 5) Klinik, mamagrofi ve USG ile kesin değerlendirilmesi yapılamayan, problemlili olgularda.

Hem negatif bir mamagrofi hem de negatif bir fizik muayene durumunda MR görüntüleme ile meme kanseri tanısı koyma olasılığı düşüktür. Güçlü ailesel meme kanseri öyküsü olan ya da bilinen bir genetik mutasyon taşıyan kadınlarda erken yaşta tarama yapılması gerekir. Ancak genç yaşdaki kadınlarda meme yoğunluğu artmış olduğundan mamagrofi değerlendirilmesi sınırlıdır. Bu hastalarda MR ile değerlendirme daha uygundur. Bilinen bir meme kanseri bulunan kadınlarda kontralateral memeye yönelik MR görüntülemesiyle bu kadınların %6 sında kontralateral meme kanseri görülmektedir.(74)

### **Meme Biyopsisi:**

**1) Palpe Edilemeyen Lezyonlar:** Palpe edilemeyen lezyonlara tanı konulmasında sıklıkla görüntüleme klavuzluğunda meme biyopsileri gerekmektedir. Stretotaktik tekniklerde en çok tercih edilen tel iğne sistemidir. Mamagrofi eşliğinde ki işaretlemelerden sonra yapılan cerrahi biyopsilerde lezyon kaçırma oranı %2,5, kanser kaçırma oranı ise ortalama %2 dir. Lezyon boyutunun 10 mm den küçük olması, çıkarılan dokunun 10 cm<sup>3</sup> veya daha küçük olması, aynı memede birden fazla lezyona işaretleme yapılması, telin lezyon içinden geçmemesi lezyon kaçırma nedenleridir(75)

**2) Palpe Edilen Lezyonlar:** Palpe edilen bir meme kitlesine ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilir. Perkütan biyopsi en çok kategori 4 (şüpheli) lezyonlara uygulanmaktadır. Malign patoloji oranı yaklaşık %33 dür. Kategori 5 (büyük olasılıkla malign ) lezyonu olan hastalarda ise tanısal cerrahi biyopsinin yerini alabilir. Kategori 3 (büyük olasılıkla benign) lezyonlarda perkütan biyopsilerin yeri tartışmalıdır (75).

## **2.6.MEME KANSERİNDE EVRELEME**

Meme kanserinde evreleme yalnızca hastaya hangi tedavinin seçileceği ve prognozun nasıl olacağı konusunda bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda farklı tedavi tiplerinin kıyaslanmasına da imkan sağlar. Hastalığın anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene, çeşitli labaratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerine göre belirlenen klinik evreleme hastalarda prognoz hakkında her zaman en doğru bilgiyi vermemektedir. Zira klinik evreleme tümörün hormon reseptör durumu, grade'i ve büyüme hızı göstergeleri gibi önemli prognoz ölçütlerini içermemektedir. Oysa cerrahi olarak çıkartılan materyalin incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme gerçekte prognoz tayininde daha değerlidir.

Bugünkü kriterlerimize uygun ilk klinik evrelemeyi Steintal 1905'te tanımlamış ve meme kanserini bölgesel anatomik yayılımına göre üç gruba ayırmıştır. Fakat tamamen klinik değerlendirmeye dayalı bu sınıflama invaziv ve non invaziv tümörleri ayıramaması ve erken evre kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini gözardı ettiği için eleştirilmiştir. Bu nedenle 1960'lardan itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir (76-78).

**Tablo 1 :** AJCC (American Joint Comission on Cancer) kanser evreleme sistemi

### **Primer Tümör Boyutu (T)**

**Tx:** Primer tümör değerlendirilemiyor

**T0:** Primer tümöre ait bulgular yok

**Tis:** İnsitu karsinom, intraduktal karsinom, lobuler karsinoma in situ; ya da tümörsüz meme başının Paget hastalığı

**T1:** Tümör 0 ila 2 cm arasında

**T1mic:** Mikroinvazyon tümör 0,1 cm'den küçük

**T1a :** Tümör 0,1-0,5 cm arasında

**T1b :** Tümör 0,5-1 cm arasında

**T1c :** Tümör 1-2 cm arasında

**T2:** Tümör 2-5 cm arasında

**T3:** Tümör 5 cm'den fazla

**T4:** Herhangi bir boyuttaki tümörde

**T4a :** Göğüs duvarına yayılım

**T4b :** Ödem (peau d' orange dahil), cilt ülserasyonu, ya da ipsilateral memede sınırlı satellit cilt nodülleri

**T4c :** 4a + 4b

**T4d:** İnflamatuar meme kanseri

### **Bölgesel lenf nodları (N)**

**Nx:** Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil)

**N0:** Bölgesel nod metastazı yok

**N1:** Mobil ipsilateral aksiller level I, II lenf nodu(ları)nın tutulumu

**N2a:** Bir diğerine ya da diğer yapılara fikse "konglomere" ipsilateral aksiler level I, II lenf nodu tutulumu

**N2b:** İpsilateral aksiler tutulum olmadan sadece internal mamarian lenf nodlarına metastaz

**N3a:** İpsilateral infraklaviküler (level III) LN tutulumu

**N3b:** İpsilateral intramamarian ve aksiller lenf nodunun birlikte tutulumu

**N3c:** İpsilateral supraklaviküler lenf nodu tutulumu

### **Lenf Nodlarının Patolojik Sınıflaması (pN)**

**pNx:** Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil)

**pN0:** Bölgesel nod metastazı yok

**pN0(i-):** Bölgesel LN metastazı histolojik olarak olmayan, immunohistokimyasal (IHK) olarak negatif olan

**pN0(i+):** 0,2 mm'den büyük olmayan bölgesel ipsilateral LN(ları) metastazı (Hematoksilen eozin ya da IHC olarak izole tümör hücreleri)

**pN0(mol-):** Bölgesel LN metastazı histolojik olarak olmayan, RT-PCR ile moleküler bulgu olmaması

**pN0(mol+):** RT-PCR ile moleküler pozitif bulgular olan ancak IHK ya da HE ile histolojik negatif olan

**pN1:** Mobil ipsilateral aksiller LN metastazı

**pN1a mi:** Yalnızca mikrometastazlar ( 0,2 - 2mm arasında)

**pN1a:** En az biri 2 mm'den büyük olan 1-3 aksiller LN metastazı

**pN1b:** İnternal mammaryan LN mikrometastazı ya da sentinel LN makrometastazı yapan ancak klinik olarak görülmeyen LN metastazı

**pN1c:** 1-3 noda yayılım ve internal mammaryan LN mikrometastazı ya da sentinel LN makrometastazının birlikte görülmesi

**pN2a:** En az biri 2 mm'den büyük olan 4-9 aksiller LN tutulumu

**pN2b:** Aksiller LN tutulumu olmadan klinik aşikar internal mammaryan LN tutulumu

**pN3a:** 10 ya da daha fazla en az biri 2 mm'den büyük LN metastazı ya da ipsilateral infraklaviküler LN tutulumu olması

**pN3b:** Bir ya da daha fazla aksiller LN tutulumu ve klinik aşikar internal mammaryan LN tutulumunun birlikte olması; ya da en az 3 aksiller LN tutulumu ile birlikte internal mammaryan LN mikrometastazı ya da sentinel LN makrometastazı.

**pN3c:** İpsilateral supraklaviküler LN tutulumu olması

### **Uzak Metastaz**

**M0:** Uzak metastaz yok

**cM0(i+):** Radyolojik ya da klinik olarak uzak metastazın saptanamaması ancak kanda ya da kemik iliğinde ya da nonrejonel LN'da 0,2 mm'den büyük olmayan tümör hücrelerinin saptanması

**M1:** 0,2 mm'den büyük olan en az 1 uzak metastaz odağının olması

**Tablo 2:** Meme kanserinin TNM sistemine göre son evrelemesi AJCC 7. Versiyon, 2010

<b>EVRELER</b>	<b>TÜMÖR</b>	<b>NOD DURUMU</b>	<b>METASTAZ</b>
<b>EVRE 0</b>	Tis	N0	M0
<b>EVRE 1A</b>	T1	N0	M0
<b>EVRE 1B</b>	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
<b>EVRE 2A</b>	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>EVRE 2B</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>EVRE 3A</b>	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>EVRE 3B</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>EVRE 3C</b>	T (HERHANGİ)	N3	M0
<b>EVRE 4</b>	T (HERHANGİ)	N (HERHANGİ)	M1

\*: T1 mic dahil

## **TNM SİSTEMİ**

### **Tümör Boyutu (T)**

Primer tümör değerlendirilmesi fizik muayene, mamografi ve ultrasonografi ile yapılabilir. Fizik muayenede aşıkâr tümör saptansa da, mamografi yapılmalı ve hem aynı hem de karşı memede gizli başka kanser varlığı araştırılmalıdır. Fizik muayenede saptanan tümör çapı ile patolojik incelemede belirlenen gerçek tümör çapının aynı olma oranı %54 iken görüntüleme yöntemleri kıyaslandığında bu oran %59 dur (79).

### **Bölgesel Lenf Nodülleri ( N )**

İnvaziv kanserli hastalarda tutulan aksiller lenf düğümü sayısı hayatta kalımdaki en önemli prognostik belirleyicidir. 10 yıllık sağ kalım oranı aksiller lenf düğümü tutulumu negatif olgularda %65 iken 4 ya da daha fazla lenf düğümü tutulumu olan olgularda bu oran %15 tir. Ayrıca level 3 te çapı 2cm'den daha büyük metastatik lenf düğümünün olması prognozu daha kötü hale getirmektedir.

Son yıllarda, baştan komplet aksiller disseksiyon yapmak yerine, vital mavi boya ya da gama kamera kullanılarak yapılan sentinel lenf düğümü haritalaması ve buna göre komplet aksiller disseksiyon yapıp yapmama kararının alınması bu girişimin yaratabileceği morbiditeden hastayı sakınmak açısından da giderek klinik kullanıma girmektedir.

## **Metastaz ( M )**

Meme kanseri saptanan hastalarda klinik evrelemenin bir parçası olarak uzak metastaz aranmasının nasıl yapılacağına dair sorulara klinik pratikte farklı yanıtlar verilmektedir. Görüş birliği olan bir nokta invaziv olmayan tümörlerde uzak metastaz aranmasına gerek olmadığıdır. Meme kanserleri en sık kemik metastazı yapar. Ancak erken evre meme kanserlerinde kemik metastazı oranı son derece düşüktür.

## **2.7.MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Meme kanserinde tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken diğerleri sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır (80-84).

**1) Aksiller Lenf Nodlarının Durumu:** Aksiller lenf nodlarına metastaz en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu pozitif hastalara sistemik adjuvan tedavisi yapılmaktadır. Hem nüks hem de sağkalımla yakından ilişkilidir (80,81).

**2) Histolojik Tip:** Meme kanserlerinde en sık karşılaşılan histolojik tip infiltratif duktal karsinomdur ve prognozları kötüdür. Tübüler karsinom ve müsinöz karsinomların ise prognozları iyidir (81).

**3) Tümörün Boyutu:** Tümör boyutu meme kanseri nüksünü öngörmeye en güçlü faktördür. San Antonio verilerine göre 3-6 cm çapında tümörlerde hastalısız sağkalım oranının hemen hemen aynı olduğu, daha büyük tümörlerde ise belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir.

**4) Tümörün Diferansiyon Derecesi:** Diferansiyasyon derecesi pleomorfizm ve mitotik indeks ile değerlendirilir. İyi, orta, kötü olarak sınıflandırılır.

**5) Tanı Yaşı:** Bazı çalışmalar genç hastalarda, bazı çalışmalar da ise yaşlı hastalarda prognozun kötü olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında; Nixon ve Albain yaptıkları çalışmalarda gençlerde (30 yaş altı) prognozun kötü olduğunu göstermiştir.

**6) Etnik Özellik:** Siyah ırkta prognoz kötüdür.

**7) Mitotik İndeks:** Proliferasyon özelliğini gösteren, mitoz sayısını belirten bir yöntemdir. Mitotik indeks diğer histopatolojik özelliklerle değerlendirildiğinde daha güçlü bir prognostik faktör olabilmektedir.

**8) Timidin İşaretleme İndeksi:** Lenf nodu negatif hastalarda, hastalısız sağkalım için iyi bir öngörüm kriteridir.

**9) S Faz Fraksiyonu:** Yüksek S Faz fraksiyonu ile diğer kötü prognostik faktörler arasında güçlü bir ilişki vardır.

**10) Kİ 67 İndeksi:** Yüksek saptanması, nüks riskinde artış saptanmıştır.



**11) PCNA (Prolifere Hücre Nükleer Antijeni):** Zayıf bir prognostik faktördür.

**12) ER-PR:** ER + hastalarda ER – hastalara göre daha uzun bir hastalısız sağkalım süresi olduğu gözlenmiştir (%10). Lenf nodu negatif hastalarda PR durumun belirleyiciliği net değildir (82).

**13) EG-FR (Epitelyal Büyüme Faktör Rezestörü):** Önemli bir prognostik faktördür. EG-FR ekspre eden tümörlerin endokrin tedaviye dirençli olduğu gösterilmiştir (82).

**14) c-Erb B-2:** Tedaviye direnci gösteren prediktif bir faktördür. Aşırı ekspresyonu olan hastalarda Tamoksifene yanıtın çok daha düşük olduğu belirlenmiştir(83,84).

### 15) p53

**16) Katepsin–D:** Tümör invazyonun etkin bir glikoproteindir. İnvazyon ve metastaz gelişiminde rol oynadığı düşünölmektedir (84).

## 2.8.MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanserinin cerrahi tedavisi son 25 yılda büyük oranda değişikliğe uğramıştır. Meme kanserinin güncel cerrahi tedavisi hastalıklı organın kısmen veya tamamen çıkarılması yanında koltukaltı disseksiyonuna dayanır. Bununla hem hastalığın bölgesel tedavi hem de tümörün evresi yapılabilmekte, ayrıca yardımcı tedavinin gerekli olup olmadığı kararı verilebilmektedir. Hastalığın yararlı biçimde cerrahi tedavisinin yapılabilmesi için klinik olarak çok ilerlememiş olması gerekmektedir.

Eğer hastalarda:

- Kol ödemi (meme ca'ya bağlı)
- İnflamatuvar Meme Kanseri
- Uzak metastazlar
- Parasternal bölgede tümöre ait kitleler
- Supraklavikular ganglionlar
- Meme derisinde satellit tümörler
- Meme derisinde karsinoma bağlı ülserasyonlar
- Meme derisinde yaygın ödem
- Koltuk altında 2,5 cm'den daha büyük, çevre dokulara fikse lenf nodülleri saptanırsa, hastalık inoperabl kabul edilir (85).

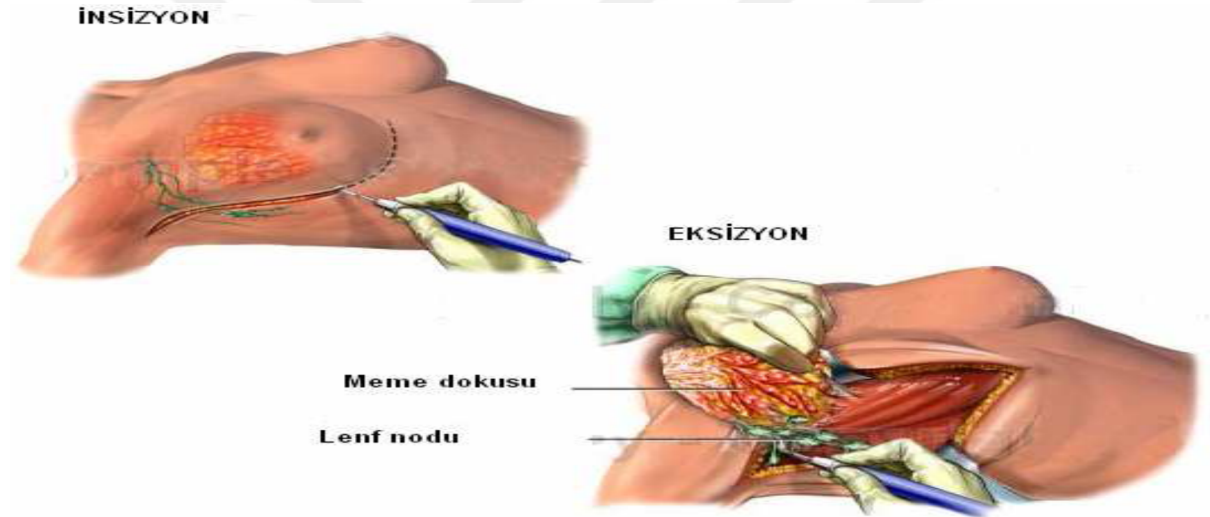
Meme kanseri tedavisinde uygulanmış ve uygulanmakta olan mastektomileri şu şekilde sıralayabiliriz:

- Radikal Mastektomi (RM)

- Genişletilmiş veya Süper Radikal Mastektomi
- Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)
- Total (Basit) Mastektomi
- Kurtarma (Salvage) Mastektomi
- Subkutanöz Mastektomi

### Radikal Mastektomi (Şekil 5)

Tarihsel önemi dışında uygulama alanı olan bir tedavi yöntemi değildir. Radikal mastektomi lokal ve bölgesel kontrolde etkili olmasına karşın ciddi biçimde fiziksel bozukluklara sebep olmaktadır. Girişim, tüm meme dokusu, m.pektoralis major, minör ve aksiller dokunun çıkarılması esasına dayanır. İlk defa 1884 yılında Halsted tarafından yapılmış ve yüzyıla yakın T1, T2, T3 tümörlere yaygın olarak uygulanmıştır. Günümüzde erkek meme kanserleri yanında bazı kliniklerce m.pektoralis major'e infiltrate karsinomlarda önerilmektedir (86).



Şekil 5: Radikal mastektomi(85)

### Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)

İlk kez 1948'de Patey ve Dyson tarafından yapılmıştır (87). Tüm meme dokusu, m.pektoralis major'un fasiası, m.pektoralis minor ve koltuk altı lenf dokusu çıkarılır.

Auchincloss ve Madden m.pektoralis minor'u bırakarak bu yöntemi modifiye etmişlerdir. Bu yeni girişim simple mastektomi + aksiller küretaj olarak da tanımlanmaktadır.

Rekonstrüksiyon için uygun olması, morbiditenin düşük olması, kozmetik yönden iyi sonuçlar vermesi, ameliyat süresinin kısa olması ve survi yönünden diğer radikal girişimlerle eşdeğer olması MRM'yi popülerize etmiştir (88).

Modifiye radikal mastektomi endikasyonları:

- Evre I-II tümörlerde
- Evre III tümörlerde (ancak m.pektoralis major'e fikse olmayan ve kitlesel aksiller metastazı olmayanlarda)
- Değişik kadranlarda hastalığın mammografik olarak saptanması durumlarında
- Konservatif tedavi ile emniyetli sınır sağlanamayan lezyonlarda
- Büyük tümör, ancak küçük memeye sahip olanlarda
- Hastanın tercih etmesi durumunda
- Gerek tümör büyüklüğü, gerekse lokalizasyon bakımından, tümör çıkarıldıktan sonra kozmetik yönden uygun şeklin sağlanamaması durumunda
- Tümörün yaygın intraduktal komponenti olması
- Postoperatif dönemde hastayı takip etme zorluğunun olması
- Radyoterapiye kontrendike bir durumun olması (hamilelik, ileri akciğer hastalığı)
- Tümörün 5 cm'den büyük olması
- Memeye daha önceden radyoterapi yapılmış olması
- Ciddi kollajen bir hastalığın varlığı
- Multifokal, multisentrik lezyonların olması ve mammografide diffüz mikrokalsifikasyonların bulunması hallerinde, modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılabilir.

### **Total Mastektomi (TM)**

Simple veya basit mastektomi olarak da isimlendirilir. Bu girişimle, meme başı, areola, meme cildinin büyük bir kesimi, tüm meme dokusu ve m.pektoralis major fasiası çıkarılır. Ayrıca meme kuyruğunun diseksiyonu sırasında birkaç tane L1 seviyesinde lenf bezi de çıkartılabilir.

Total mastektomi (TM) endikasyonları:

- Erken veya operabl meme kanserlerinde primer tedavi olarak
- Meme koruyucu tedavi yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan karsinomlarda
- Eksülsere olmuş veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini arttırmak için (tuvalet mastektomisi)
- Yaşlılarda veya ameliyat riski olan, aksillası negatif genç hastalarda ve bazı olgularda proflaktik amaçla yapılabilir (89).
- Sentinal lenf nodu biyopisi (SLNB) negatif gelmesi durumunda (90)

-DCIS (Duktal karsinoma in situ) varlığında (aksiller metastaz oranı %2 olduğu için) (91,92)

### **Proflaktik Mastektomi**

Bu tedavi yöntemi 1920'den önce yapılmasına karşın, ancak silikonlu protezlerin gelişmesi ile daha geniş uygulama alanı bulmuştur. Tüm meme dokusunun çıkartılması amaçlanır (93).

Bu girişim:

- Yüksek kanser riski taşıyanlarda
- Fizik ve mammografik muayene ile ciddi mastoplasti olanlarda
- Değişik nedenlerle cerrahi dışı takip ve tedavileri istemeyenlerde yapılmaktadır.

### **Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)**

Meme kanserinin, meme koruyucu cerrahi (MKC) ile tedavisi çok eski tarihlere dayanmaktadır. Başlangıçta tek başına parsiyel mastektomi veya lokal eksizyon ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks (LN) oranları genellikle % 25 dolayında ve hatta %33-37'lerde gerçekleşmiş ve ancak zamanla geriye kalan memenin ışınlanmasının da gerekli olduğunun anlaşılmasıyla MKC geniş bir uygulama alanına kavuşabilmiştir (94).

MKC, Londra'daki Guy's hastanesinde 1961 yılında başlayan ve 10 yıllık bir takip süresinden sonra 1972 yılında yayınlanan bu konudaki ilk randomize klinik çalışma ile bilimsel temellere oturmaya başlamıştır (95). Bu çalışmada "T1, T2" ve "N0, N1" meme tümörleri olan 50 yaş ve üstü kadınlar radikal mastektomi ve lumpektomi (Tilektomi) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve her iki gruba da postoperatif radyoterapi uygulanmıştır. 10 yıl sonunda ki sağkalım istatistikleri, Evre I kanserlerde iki grup arasında hiçbir fark olmadığını göstermiştir. Evre II kanserlerde ise radikal mastektomi grubunun daha üstün olduğunu saptamıştır. Sonradan yapılan değerlendirmeler ile lumpektomi grubundaki sağkalımdaki fark ve yüksek lokorejonel nüks (LRN) oranı radyoterapi dozlarının düşük olmasına bağlanmıştır. MKC'nin MRM kadar iyi sonuçlar verdiğini kanıtlayan ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yürütülen bir çalışma 1995'te yayınlanmıştır (96). Bu ve buna benzer diğer çalışmalar MKC'nin toplam ve hastalısız sakalım açısından MRM kadar iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir. Lokal nüks gelişimi her iki teknikte de istatistiksel olarak farklı değildir. Bu çalışmaların açıklamakta yetersiz kaldığı önemli bir husus "sağkalımı artırmak için lokal tümör kontrolünü iyileştirmeye yönelik yeni çalışmaların ve çabaların gerekli olup olmadığıdır" (97).

İnvaziv duktal kanserli hastalarda MKC kararı verilirken gözönünde bulundurulması gereken önemli hususlar:

- Hastanın tercihi
- Tıbbi nedenler
- Kozmetik sonuçlar

- Hastanın yaşı
- Tümörün boyutu ve sayısı
- Aksiller lenf düğümlerinin durumu
- Histopatolojik bulgular
- Mammografik bulgular
- Postoperatif radyoterapi
- Adjuvan kemoterapi ve hormonoterapi

#### **MKC kontredikasyonları:**

- 1) Memeye ya da göğüs duvarına radyasyon alma öyküsü
- 2) Cerrahi sınır pozitifliği ya da reeksizyon sonrası cerrahi sınır durumunun belirlenememesi
- 3) Multisentrik hastalık
- 4) Skeleroderma veya diğer bağ doku hastalıkları, gebelik
- 5) Yaygın mikrokalsifikasyon

#### **SNLB**

Primer tümörün lenfatik kanallar aracılığıyla drene olduğu ilk lenf nodu veya nodlardır. Sentinal (bekçi düğüm) örneklemeyi ilk Cabanas penil kanserde lenfatik haritalamada kullanmıştır. Sonrasında malign melanomda ve 1990 larda ise memede kullanılmaya başlanmıştır.

SLNB için hasta seçim önerileri ASCO (American Society Of Clinical Oncology) 2005 yılında yayınlanan klavuzla bildirilmiştir.

#### **Önerilenler:**

- 1) T1 – T2 tümörler
- 2) Multisentrik tümörler (kanıt düzeyi düşük)
- 3) Mastektomi planlanan DCIS (sınırlı)
- 4) İleri yaş (sınırlı)
- 5) Erkek meme kanseri (sınırlı)
- 6) İnternal mamarial lenf nodu değerlendirilmesi (sınırlı)
- 7) Daha öncesinde biyopsi yapılan memelerde (sınırlı)

8)Preop sistemik tedavi öncesi(sınırlı)

Önerilmeyenler:

1)T3-T4 tümörler (sınırlı)

2)İnflamatuvar meme ca

3)Palpabl aksiller lenf nodu olanlar

4)Gebelik

5)Daha öncesinde aksiller cerrahi geçirenler

6)Daha öncesinde onkolojik olmayan meme cerrahisi geçirenler

7)Preop sistemik tedavi sonrasında

## **2.9.LOKAL İLERİ MEME KANSERİ**

### **2.9.1.Tanımı**

Memede lokal olarak ilerlemiş ancak henüz rejyonel lenf nodları ve meme dışında başka bölgeye ulaşmamış, uzak metastaz yapmamış evredeki tümörler lokal ileri meme kanseri (LİMİK) kapsamına girer.

Meme kanserinin 2010 yılında AJCC-UICC tarafından yapılan en son TNM evrelemesi sonrasında LİMİK'nin evre III hastalığı içerdiği bildirilmiştir (98) . Buna göre:

- Tümör çapının >5 cm olması (T3)

- Göğüs duvarı ve/veya deriye direkt yayılımın olması: ülserasyon, deri nodülleri, ve/veya ödem (peau d'orange)

- İnflamatuvar meme kanseri (T4d)

- İpsilateral klinik fiksasyon ya da yapışık düzey I, II aksiller lenf nodları tutulumu ya da aksiller lenf nodları tutulumunun olmadan sadece klinik olarak internal mammaryan lenf nodu tutulumu olması (N2)

- İpsilateral infraklaviküler (düzey III) lenf nodları, ya da ipsilateral internal mammaryan ve aksiller lenf nodlarının birlikte tutulumu ya da ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarının tutulumu olması (N3)

Dolayısıyla yukarıda ki durumlardan herhangi biri varlığında lokal ileri meme kanserinden bahsedilir.

### **2.9.2.Epidemiyolojisi**

En son 2006 A.B.D. verilerine göre LİMİK tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 10'unu oluşturmaktadır. Tarama yöntemlerinin yaygınlaştığı gelişmiş bölgelerde bu %5' lerin altına düşerken, Afrika ve benzeri gelişmemiş ülkelerde bu oran daha yüksektir (99,100).

LİMİK'nin bir alt tipi olan inflamatuvar meme kanseri ise tüm meme kanserlerinin %2'sinden azını oluşturmakta olup insidansı giderek artmaktadır. A.B.D.'de inflamatuvar meme kanseri insidansının özellikle beyaz kadınlarda artmakta olduğu bildirilmektedir (101). LİMİK'nin diğer tiplerine göre inflamatuvar meme kanseri daha erken yaşta (59'a karşın 66 yaş), siyah kadınlarda daha fazla ve erkeklerde ise daha ileri yaşta görülmektedir. Tanı esnasında genellikle tüm inflamatuvar meme kanserli hastalarda lenf nodu tutulumu vardır ve yaklaşık olarak 1/3 ünde uzak metastaz vardır (102,103). Primer inflamatuvar meme kanseri, diğer LİMİK'lerinden daha farklı biyolojik özelliklere sahiptir. Primer inflamatuvar meme kanseri, hızlı progresif, yüksek derecede anjiojenik ve anjioinvasivdir. Bunlar da metastatik potansiyelinin yüksek olmasına neden olur. Agresif davranış ve damarsallık eğilimi tümörün intrinsik özelliklerindedir. Bu gözlemlerden sonra 2011'de meme kanseri panellerinde inflamatuvar meme kanserinin tanısı için aşağıdaki kriterler tanımlanmıştır (104):

- Alta yatan palpabl lezyon olsun olmasın hızlı başlayan meme eritemi, ödem ve/veya peau de orange, ve/veya sıcak meme (**şekil 6**)
- Hikayenin 6 aydan kısa sürede gelişmesi
- Memenin en azından 1/3 ünü kaplayan kızarıklık olması
- İnvaziv meme kanserinin patolojik olarak konfirme edilmesi

#### İNFLAMATUAR MEME KANSERİ



*Courtesy of Sofia D Meraşver, MD, PhD. Up to date*

**Şekil 6.** İnflamatuvar meme kanserinin tipik görünümü

### **2.9.3.LİMİK Tedavi Seçenekleri**

Lokal ileri meme kanserinin tedavisi, sistemik (kemoterapi) ve lokorejyonel tedaviyi (cerrahi ve radyoterapi) birarada kullanan “multimodal tedavi”dir. Neoadjuvan kemoterapi LİMİK’inde standart tedavi haline gelmiştir. Lokal ileri ancak operabl meme kanseri hastalarında kitlede küçülme sağlayarak meme koruyucu yöntemle opere edilebilme şansını artırması yanında, inflamatuvar meme kanseri gibi baştan inoperabl ve uzak metastaz riskinin fazla olduğu durumlarda patolojik komplet yanıt gelişen hastalarda hastalısız (HSK) ve genel sağkalım (GSK; overall survival–OS) sürelerinin daha iyi olduğu bilinmektedir. Ancak total mastektomiyle opere olabilir LİMİK hastalarında meme koruyucu cerrahide (MKC) ısrarlı olmayanlarda total mastektomi (modifiye radikal mastektomi) ve ardından standart adjuvan KT ve radyoterapi halen geçerli bir yaklaşımdır. Neoadjuvan KT alan hastalarda operasyon öncesi 4-6 kür antrasiklin ya da taksan bazlı kemoterapiyi tamamlayanlar için mastektomi sonrası radyoterapi ve HER2 ve HR durumuna göre adjuvan endokrin tedavi ve/veya trastuzumab önerilmektedir.

Multimodal tedavi yaklaşımı uygulanan hastaların yaklaşık olarak %50 ‘sinde uzun dönem sağkalım sağlanabilmektedir. Yaş, menopoz durumu, hormon reseptör durumu, tümör evresi, nodal durum, histolojik derece ve neoadjuvan sistemik tedaviye olan yanıt prognostik faktörler arasında yer almaktadır (105,106).

#### **Neoadjuvan Sistemik Tedavi (Kemoterapi)**

Postoperatif ya da adjuvan sistemik tedaviye göre neoadjuvan sistemik tedavinin gösterilmiş primer klinik faydası büyük çaptaki tümörlerin “downstage” edilerek cerrahi seçeneğini artırmasıdır.

Lokal ileri inoperabl hastalar için, neoadjuvan sistemik tedavinin ana amacı tümör yanıtını ve lokal-sistemik kontrolü hızlandırmaktır. Opere olabilir LİMİK hastalarında ise neoadjuvan sistemik tedaviyle oluşan uzun dönem uzak metastazsız sağkalım ve genel sağkalım süreleri adjuvan sistemik tedaviye olan ile benzerdir. Fakat yanıtı olan hastalarda MKC oranını artırdığından opere edilebilir halde olanlar için de neoadjuvan sistemik tedavi (kemoterapi) önerilmektedir.

Neoadjuvan KT olarak standart bir rejim yoktur; genellikle postoperatif kemoterapide kullanılan antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır. Ancak kardiyak problemleri olan hastalarda CMF (Siklofosfamid, 5-Fluorourasil, Metotrexat) gibi bir kombinasyon rejimi de verilebilir. Optimal süresi bilinmemekle birlikte 4-6 kür kemoterapi sonrası yanıt alınanlarda operasyon önerilmektedir. Operasyon sonrası HER2 pozitif hastalıkta ek olarak 1 yıllık adjuvan trastuzumab tedavisi de verilmesi önerilmektedir.

#### **Lokorejyonel Tedavi**

Neoadjuvan sistemik tedaviyi takiben yapılan lokorejyonel tedavi mastektomi ya da MKC şeklinde olabilen cerrahi ve ardından postoperatif (adjuvan) radyoterapiyi içermektedir.



Multisentrik hastalık, yaygın mammografik mikrokalsifikasyon bulgusu olması, yaygın deri değişiklikleri ve inflamatuvar meme kanseri meme koruyucu cerrahi için kontrendike durumları teşkil eder. RT meme koruyucu yaklaşımla opere edilen hastalar için rutindir. Radikal mastektomi olanlarda ise neoadjuvan sistemik tedavi öncesi hastalığın evresine göre radyoterapi kararı verilir. Patolojik komplet tam yanıtı olanlarda dahi ilk evresi ileri ise mutlaka postoperatif RT önerilmektedir.

### **Primer Cerrahi**

Lokal ileri evre ancak opere edilebilir boyuttaki meme kanserinde primer cerrahi ve takiben adjuvan KT ve radyoterapi de diğer bir tedavi yaklaşımıdır. MKC'yi tercih eden kadınlar için neoadjuvan sistemik tedavi sonrası cerrahi daha ön planda düşünüldüğü halde, uzun dönemdeki sağkalım oranları benzer olduğundan primer cerrahi de tercih edilebilir.

Primer cerrahi sonrası hastalar lokorejyonel rekürrens ve sağkalımı iyileştirmesi nedeniyle mutlaka adjuvan (postoperatif) radyoterapi önerilmektedir. Genellikle 4 ve üzerinde aksiller lenf nodu tutulumu olan ve radikal mastektomi yapılan hastalarda adjuvan RT önerilmektedir. Ancak 3 ve daha az aksiller LN tutulumu olanlarda ya da T3 tümörlerde aksiller LN tutulumundan bağımsız olarak adjuvan RT verilip verilmemesi konusu net değildir.

### **Adjuvan Kemoterapi**

Primer olarak cerrahi olan LİMK hastalarında mutlaka adjuvan 4 ya da 6 kür taksan içeren antrasiklin bazlı kombinasyon kemoterapisi verilmesinin meme kanseri rekürrensini ve meme kanserine bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. HER2 pozitif olan hastalarda adjuvan KT sonrası 1 yıllık adjuvan trastuzumab tedavisinin de hastalıksız sağkalım süresini ve genel sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir.

Neoadjuvan sistemik tedavi alan ancak 4-6 kürü tamamlamayan hastalarda mutlaka KT operasyon sonrası tamamlanmalıdır. Ancak neoadjuvan kemoterapisini tamamlayanlarda postoperatif tekrar adjuvan KT verilmesinin sağkalımı uzattığına ilişkin klinik veri olmadığından ek kemoterapi önerilmemektedir.

### **Adjuvan Endokrin Tedavi**

Primer cerrahi olanlarda adjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonrası, neoadjuvan sistemik tedavi alanlarda ise postoperatif radyoterapi sonrasında, Hormon Reseptörü (HR) (+) hastalarda mutlaka adjuvan endokrin tedavi önerilmektedir.

Adjuvan endokrin tedavi seçeneği hastanın premenopozal ya da postmenopozal olmasına göre değişir. Premenopozal olanlarda tamoksifen ya da kontrendikasyon halinde LHRH analogu (goserelin, leuprolid asetat) önerilmektedir. Tamoksifen ve LHRH kombinasyonunun tek başına tamoksifene üstün olup olmadığı net değildir. Bu nedenle kombinasyonları standart olarak önerilmemektedir. Postmenopozal olanlarda aromataz inhibitörleri ya da 2 yıl tamoksifenden sonra aromataz inhibitörlerinin verilmesi (switch) tek başına tamoksifene göre üstün bulunmuştur. Postmenopozal hastalarda adjuvan endokrin tedavi 8-10 yıl önerilmektedir.

## **2.10.NEOADJUVAN KEMOTERAPİ**

Neoadjuvan KT ya da diğer adlarıyla “primer” ya da “preoperatif” KT lokal ileri meme kanserinde ya da operabl olan ancak meme koruyucu stratejiyi seçen hastalarda uygulanan bir sistemik tedavi yaklaşımıdır. İlk defa 1970’li yıllarda LİMK hastalarında sonuçları iyileştirmek amaçlı geliştirilmiştir (107,108). Zaman içerisinde taksanlar gibi daha etkili KT ajanları içeren kombinasyonlarının gelişmesiyle birlikte neoadjuvan kemoterapiyle %60-90’lara varan klinik yanıt oranları ve %10-30 arasında patolojik komplet yanıt oranlarına ulaşılabilmektedir (109,110).

Neoadjuvan kemoterapinin operabl meme kanseri hastalarında adjuvan kemoterapiyle karşılaştırıldığı çalışmalarda genel sağkalım ya da HSK farkı görülmezken, MKC oranlarında artma olduğu görülmüştür. En önemli 2 çalışmadan biri olan NSABP B-18 çalışmasında 1523 T1-3 N0-1 hasta, neoadjuvan 4 AC ya da adjuvan 4 AC olarak randomize edilmişler; 9 yıllık izlem sonunda genel sağkalım (%69 a karşı %70) ya da HSK da (her ikisi içinde %53) anlamlı fark görülmemiştir (111,112). EORTC 10902 çalışmasında ise 698 T1c-T4b meme kanseri hastası neoadjuvan ya da adjuvan 4 kür FEC olarak randomize edildiklerinde medyan 56 aylık izlem döneminden sonra 4 yıllık genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve lokorejyonel relaps oranlarında fark görülmemiştir. Neoadjuvan KT grubundaki hastaların %23 ‘ü “downstage” olmuş ve MKC yapılabilmektedir (113).

### **2.10.1.Neoadjuvan KT Sonrası Yanıt Değerlendirilmesi**

Neoadjuvan kemoterapiye olan yanıtın değerlendirilmesi hem klinik hem de patolojik değerlendirmeleri içerir. Klinik ve patolojik komplet yanıtlar sağkalım için prognostik belirteçlerdir.

#### **Klinik yanıt değerlendirilmesi (Tablo 3)**

Neoadjuvan KT sonrası belli aralıklarla düzenli olarak klinik yanıt değerlendirilmesi yapılmalıdır. Klinik yanıt değerlendirilmesi yapılırken WHO (World Health Organization-International Union Against Cancer- WHO-UICC) ve RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) kriterleri kullanılmaktadır(114,115). Klinik yanıt değerlendirmesinde palpasyonla muayene, ultrasonografi ve mammografi birlikte kullanılmaktadır. Meme MR’ı ve PETCT ile ilgili de çalışmalar olmakla birlikte bu yöntemlerin hiçbiri %100 doğruluk oranı yoktur.

**Tablo 3.** NAKT sonrası Klinik Yanıt Değerlendirilmesi /Revize RECİST versiyon 1.1 kriterleri Eur J Cancer 2009;45:228-247.

YANIT	AÇIKLAMA
<b>Komplet (tam) yanıt</b>	Tüm hedef lezyonların kaybolması, herhangi patolojik lenf nodu varlığında kısa aksının < 10 mm e gerilemesi
<b>Parsiyel yanıt</b>	Hedef lezyonların çap toplamında %30 ve üzerinde azalma olması
<b>Stabil yanıt</b>	Parsiyel ya sa progresif yanıtta uymayan durumlar
<b>Progresif yanıt</b>	Hedef lezyonların çap toplamında en az %20 artış olması ya da yeni lezyonun ortaya çıkması

### Patolojik yanıt değerlendirmesi

AJCC-UICC (The American Joint Committee on Cancer and the International Union for Cancer Control) meme kanseri TNM evreleme sistemi tedavi sonrası (pT) patolojik evreyi belirtmek için “y” harfini kullanmaktadır. Tümör yatağındaki en büyük tek tümör odağını fibrozisi göz önüne almadan ölçülmesi ile ypT belirtilir.

Patolojik komplet yanıt meme ya da aksiller lenf nodlarında histopatolojik olarak rezidü tümör odağının görülememesi halidir. Patolojik komplet yanıt oranları değişik yazılarda bazen meme ve aksilla için ayrı ayrı bildirilebilmektedir.

### Patolojik ve Klinik Yanıtın Prognostik Önemi

Pek çok çalışmada klinik ve patolojik yanıt ile sonlanım noktaları arasında ilişki saptanmıştır. Klinik yanıtlıların yanıtı olmayanlara göre hastalık kontrolü ve sağkalımlarının daha iyi olduğu saptanmıştır (116,117).

Meme ve aksilladaki patolojik komplet tam yanıtın klinik komplet yanıtından daha iyi bir pozitif prediktör olduğu düşünülmektedir.

NSABP B-18 çalışmasının 9 yıllık sonuçlarında patolojik komplet yanıt olanların patolojik rezidü tümörü olanlara göre genel sağkalımlarının anlamlı şekilde daha iyi olduğu bulunmuştur (113). NSABP B-27 neoadjuvan çalışmasında ise antrasiklin bazlı tedaviye dozetaksel eklenmesiyle patolojik komplet yanıt oranlarının arttığı, patolojik komplet yanıtı olan hastalarda ise hastaliksız ve genel sağkalım sürelerinin daha iyi olduğu fakat bu iyileşmenin patolojik komplet yanıtı (PKY) daki kadar anlamlı olmadığı görülmüştür (118).

Bir başka çalışmada tüm meme kanseri subtiplerinde PKY hastaların patolojik komplet yanıtı olmayan hastalara göre hastaliksız sağkalım sürelerinin anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmış; ancak HR(+) grupta, PKY olmayanlarda dahi patolojik komplet yanıtı diğer

subtiplerden daha iyi RFS süresine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca neoadjuvan KT alıp MKC yapılan 595 hastaya ilişkin diğer bir çalışmada ise triple negatif grupta daha fazla PKY olduğu ve PKY görülenlerde lokorejyonel kontrolün anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır(119). Neoadjuvan sistemik tedaviden sonra persiste eden aksiller LN tutulumunun memedeki rezidüel hastalığa göre daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülmektedir (120,121).

### Neoadjuvan Tedaviye Yanıtta Prediktif Faktörler

Neoadjuvan kemoterapiye her tümörün yanıtı farklı olabilmektedir. Çalışmalarda son yıllarda özellikle yanıtı predikte eden faktörler araştırılmaktadır (**Tablo 4**).

**Tablo 4.** NAKT'ye yanıtı belirlemede prediktif faktörler

Prediktif faktör	İyi yanıt	Kötü yanıt
Primer tümör büyüklüğü	Küçük	Büyük
Tümör grade'i	Yüksek	Düşük
Ki-67 proliferasyon indeksi	Yüksek	Düşük
S faz fraksiyonu	Yüksek	Düşük
MDR fenotipi	Düşük	Yüksek
HER-2 ekspresyonu		
Doksorubisin	Yüksek	Düşük
Mitoksantron	Düşük	Yüksek
Apoptotik indeks	Yüksek	Düşük
Tümör tipi	İnvazif duktal	İnvazif lobüler
Menopoz durumu	Premenopozal	Postmenopozal
NAKT'ye yanıt	Erken	Geç
ER	Negatif	Pozitif

### **3. MATERYAL VE METOD**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde, 9 yılda (2005 Eylül-2013 Ocak arasında ) klinik olarak evre III meme kanseri tanısı almış, neoadjuvan kemoterapi uygulanmış ve takip edilebilen 96 olgunun tedavi öncesi ve sonrası sonuçları incelendi. Hastalar yapılacak olan çalışma, çalışmada yapılması planlanan ileri patolojik incelemeler, dosyalardan alınacak bilgiler konusunda bilgilendirildi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (Sayı no:B.30.2.İKÇ.0.05.06.00/123, Tarih:31.05.2013).

#### **3.1.HASTALAR**

Meme kanseri olduğu biyopsi materyali ile histolojik olarak dökümanente edilen hastalardan, evreleri Evre IIIA, Evre IIIB ile Evre IIIC arasında değişen hastalar çalışmaya alındı. Erken evre meme kanseri ve metastatik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara ait veriler hastaların kendilerinden ve dosyalarından elde edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek yaş, menapoz durumu, metastaz bölgesi, hormon reseptör durumları, klinik ve patolojik evreleri, cerrahi tedavi uygulanıp uygulanmadığı, cerrahi tedavi uygulanan hastalarda tespit edilen tümör çapları ve 1 Ocak 2013 itibari ile sağ kalım süreleri değerlendirildi. Tüm hastalara cerrahi öncesinde neoadjuvan KT tedavisi 14 günde bir 6-8 veya 3-5 kür verildi.

#### **3.2.YAPILAN TETKİKLER**

Hastalığın tanı anındaki evresi klinik muayene, mammografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve kemik sintigrafisi yöntemleriyle tespit edildi. Hastalara kemoterapi aldıkları süre boyunca rutinde uygulanması gereken kan biyokimya ve hemogram değerleri her kemoterapi siklusu öncesinde uygulandı. Hastaların kemoterapi aldıkları süre boyunca gelişen hematolojik, karaciğer ve böbrek toksisiteleri yönünden değerlendirmeleri bu tetkik sonuçlarına göre yapıldı.

#### **3.3.PATOLOJİK TETKİKLER**

Hastaların tanı anında alınan tümör biyopsilerinde ER, PR, KI-67 proliferasyon indeksleri tümör preparatları değerlendirildi. Hastaların aldıkları doz dense tedavi sonrasında gerçekleştirilen cerrahi ile residü tümör tespit edilen hastaların, residü tümörlerinde de ER, PR, KI-67 proliferasyon indeksleri çalışıldı. Aldıkları bu kemoterapi sonrasında yapılan cerrahi ile residü tümörü bulunmayan hastaların operasyon materyalleri üzerinde herhangi bir patolojik inceleme yapılmadı, bu hastaların verileri kemoterapiye alınan yanıt açısından değerlendirildi.

#### **3.4.İSTATİSTİKİ ANALİZ**

Sonuçların değerlendirilmesinde “ Statistical Package for Social Science (SPSS) 16.0 “ programı kullanıldı. Analizler yapılırken sürekli sayısal değişkenlerden normal dağılım

gösterenler ortalama± SD; normal dağılmayanlar ise ortanca, minimum-maximum değerler olarak gösterildi. Nominal veriler (%) oran olarak ifade edildi. Sayısal verilerin karşılaştırmaları bağımsız örneklerde t-testi ve Mann-Whitney U-testi ile, nominal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Bağımlı gruplardaki karşılaştırmalar verilerin normal dağılıp dağılmamasına göre paired sample T-test ve Wilcoxon testleri ile değerlendirildi. Korelasyon analizleri Sperman korelasyon testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında p< 0.05 değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1.HASTA ÖZELLİKLERİ

#### Klinik Özellikler

Çalışmaya Eylül 2005-Ocak 2013 tarihleri arasında LİMİK tanısı almış hastalar alındı. Hastaların medyan izlem süresi  $27,7 \pm 18,9$  ay (5.7-90,9 ay)'dı. Medyan tanı yaşı 49 yaş (25-86) saptanırken, tanı sırasında hastaların %22,9'u (n=22) 40 yaş ve altında, %77,1'i (n=74) ise 40 yaş üzerindediydi. 51 hasta tanı esnasında menopozal, 45 hasta premenopozaldı. NAK öncesi klinik ve sonrası patolojik TNM sınıflaması **Tablo 5 ve 6**'da gösterilmiştir. Bu veriler incelendiğinde, tanı sırasında hastaların %5,3'ü evre IIIC (n=5), %74,7'si evre IIIB (n=71), %20 'si ise (n=19) evre IIIA hastalığa sahipti. 1 hastanın preop MMG sine ulaşamadığından evre sınıflamasına alınmadı. Hastaların NAK sonrası patolojik evre dağılımlarında %11,8'inde (n=11) rezidü tümör dokusunun olmadığı, %22,6 'sında (n=21) ise tümörün mikroskopik odaklar halinde olduğu gözlemlendi. Tanı sırasında görüntüleme yöntemleriyle saptanan tümör odağı, hastaların %43'ünde multisentrik (n=41), %57'sinde (n=55) ise tek kitle halindeydi. 18 hastada (%18,8) klinik olarak aksiller tutulum görülmezken, 31 hastada (%32,3) N1, 43 hastada (%44,7) N2a, 4 hastada (%4,2) ise N2b tutulum vardı. Hastaların %28,9'unda (n=26) tanı sırasında serum CA15-3 düzeyi normalin üzerinde, %71,1'inde (n=64) ise normal değerler içinde saptandı (referans değerler: 4,5-29 U/ml ).

**Tablo 5:** Hastaların Neadjuvan KT öncesi evreleri ve klinikleri dağılımı

		n	%
<b>STAGE</b>	STAGE IIIA	19	20,0
	STAGE IIIB	71	74,7
	STAGE IIIC	5	5,3
<b>Klinik N</b>	N0	18	18,9
	N1	31	32,6
	N2a	42	44,2
	N2b	4	4,2

<b>KlinikT</b>	T1	3	3,2
	T2	9	9,5
	T3	9	9,5
	T4a	24	25,3
	T4b	25	26,3
	T4c	4	4,2
	T4d	21	22,1

**Tablo 6:** Hastaların NAK sonrası patolojik evreleri dağılımı

		n	%
<b>Patolojik T</b>	T1	13	14,0
	T2	25	26,9
	T3	23	24,7
	MİKROSKOPİK ODAKLAR HALİNDE	21	22,6
	REZİDÜ TM YOK	11	11,8

### Patolojik ve İmmunohistokimyasal Özellikler

Tanı konan hastaların %85,4'ünde (n=82) tümör histolojik tipi invaziv duktal karsinom, %5,2'sinde (n=5) invaziv lobüler karsinom, %4,2'sinde (n= 4) miks tip (invaziv duktal +invaziv lobüler) karsinom idi. Diğer 5 hastada ise nadir histolojik tip morfolojisinde tümör saptandı. 28 olguda (%31,5) lenfovasküler invazyon (LVİ) pozitif bulundu. Tümör histolojik derecesi (HG) bakılan 83 hastadan, 3 hastada HG I, 58 hastada HG II, 22 hastada ise HG III ile uyumluydu.

İmmunohistokimyasal olarak hastaların %40,4'ü ER kuvvetli pozitif, %16'sı zayıf-orta derecede pozitif, %43,6'sı ise ER negatif idi. Hastaların % 31,2'sinde PR kuvvetli pozitif, %22,6'sı zayıf-orta derecede pozitif, %46,2'si ise PR negatif idi. Hastaların %29,0'unda (n=27) cerbB2 immünohistokimyasal olarak 3+ , % 12,9'unda (n=12) cerbB2 2+, % 12,9 unda (n=12) cerbB2 1+ ve % 45,2 inde (n=42) cerbB2 negatif saptandı. Aksiller diseksiyon yapılan hastalardan %18,9 'unun (n=18) aksillasında LAP'a rastlanmamıştır (**Tablo 7**).

**Tablo 7:** Hasta ve Tümöre ait özellikler

		n	%	Ortanca	Aralık
<b>Exitus</b>		24	25,0		
<b>Yaş</b>				49	25-86
	≤40	22	22,9		
	>40	74	77,1		
<b>Menopoz durumu</b>	premenopozal	45	46,9		
	menopoz	51	53,1		
<b>Histolojik tip</b>	İDK	82	85,4		
	İLK	5	5,2		
	İnvaziv mikropapiller karsinom	1	1,0		
	Mikst (İDK+İLK)	4	4,2		
	Diğer	4	4,2		
<b>Vasküler invazyon</b>	Var	28	31,5		
	Yok	61	68,5		
<b>Histoloji grade</b>	Grade I	3	3,6		
	Grade II	58	69,9		
	Grade III	22	26,5		
<b>Östrojen Reseptörü</b>	Negatif	41	43,6		
	Zayıf pozitif	15	16,0		
	Güçlü pozitif	38	40,4		
<b>Progesteron Reseptörü</b>	Negatif	43	46,2		
	Zayıf pozitif	21	22,6		
	Güçlü pozitif	29	31,2		



<b>C-erb B2 yoğunluk</b>	Negatif	42	45,2		
	1+	12	12,9		
	2+	12	12,9		
	3+	27	29,0		
<b>KT öncesi TM büyüklüğü</b>	<2 cm	5	5,7		
	2-5 cm	29	33,0		
	≥5 cm	54	61,4		
<b>KT sonrası TM büyüklüğü</b>	≤ 2 cm	45	48,4		
	>2 cm	48	51,6		
<b>KT sonrası Aksilla pozitifliği (Klinik N)</b>	Negatif	18	18,9		
	Pozitif	77	81,1		
<b>Nüks</b>	YOK	58	60,4		
	VAR	38	39,6		
<b>İlk nüks yeri</b>	Lokal nüks	5	13,2		
	Kontralateral meme	1	2,6		
	Lokal nüks+Kontralateral meme	2	5,3		
	Uzak organ metastazı	23	60,5		
	Uzak metastaz+ lokal nüks	5	13,2		
	Kontralateral meme+uzak metastaz	2	5,3		
<b>Cerrahi tedavi</b>	MKC	6	6,3		
	MRM	89	93,7		

## 4.2.TEDAVİ YÖNTEMLERİ

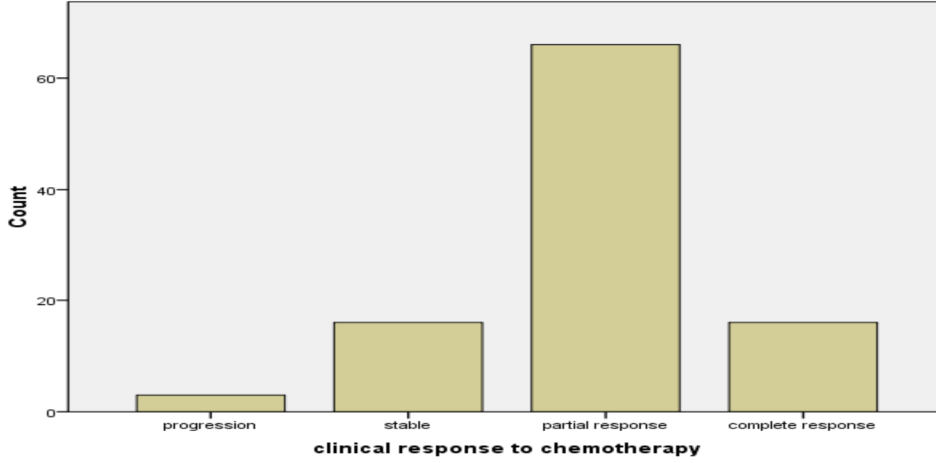
### A) Kemoterapi

Hastaların % 66'sına (n= 63) neoadjuvan KT protokolü olarak TEC protokolü(Taksanlar, Adriamycin, siklofosfamid), %26'sına (n=25) ise FEC(5-fluorourasil, Adriamycin, siklofosfamid) protokolü uygulandı. Toplam 32 hastanın HER2 pozitif olmasına rağmen, büyük bir kısmına Trastuzumab'ın endikasyon kapsamında olmadığı dönemde izlenmeleri nedeniyle neoadjuvan trastuzumab verilmedi.

Neoadjuvan trastuzumab sadece son 1 yıl içerisinde tanı alan HER2 pozitif hastalardan sadece 3'üne verilebildi. Hastaların neoadjuvan KT kür sayıları incelendiğinde, büyük çoğunluğunun (n= 52, %54,16) preoperatif 6-8 kür kemoterapi aldığı, %45,83'ünün (n= 44) ise 3-5 kür KT aldığı saptandı. 51 hastaya operasyondan sonra postoperatif (adjuvan) olarak KT uygulandı (%50,5). Hastaların %25,7 sine (n=26) postoperatif adjuvan trastuzumab tedavisi verildi (Tablo 8) (Şekil 7).

**Tablo 8:**Neoadjuvan KT protokollerinin dağılımı ve klinik yanıt oranları

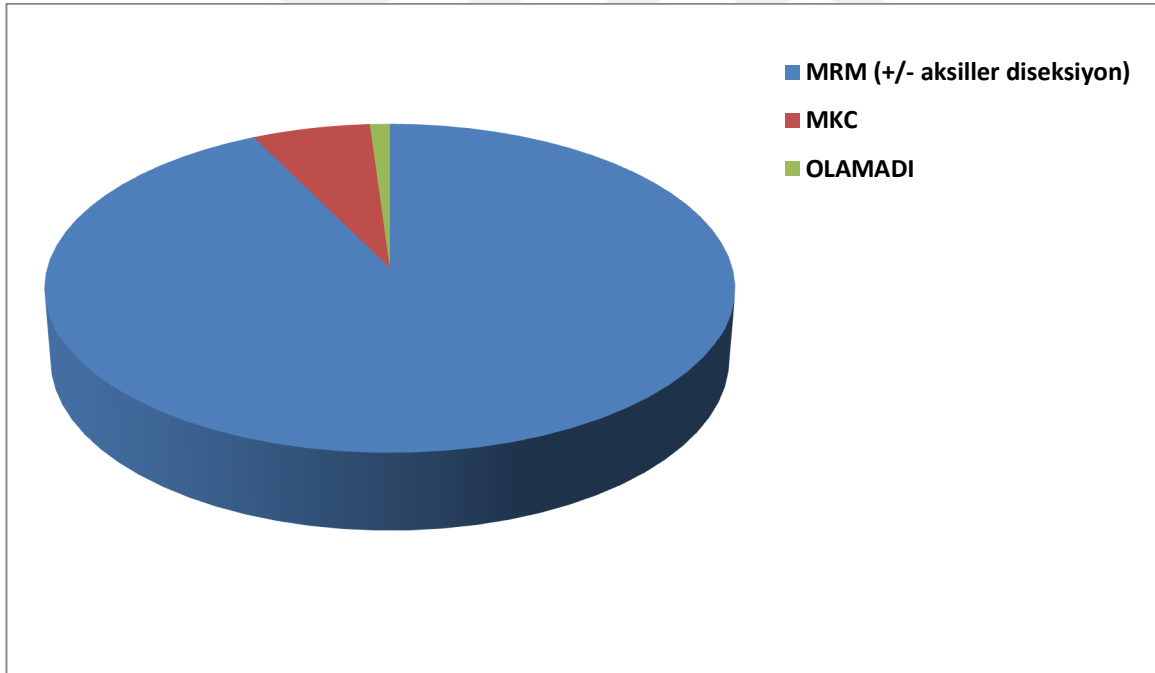
NEOADJUVAN KT PROTOKOLÜ	N	%	TAM YANIT	PARSİYEL YANIT	STABİL YANIT	PROGRESYON
FEC	25	26	1	15	7	2
TEC	63	66	14	40	8	1
ET	2	2	0	2	0	0
4 kür FEC + 4 kür Dosetaksel	1	1	0	1	0	0
TC	1	1	0	1	0	0
4 AC + 4 P	1	1	0	0	1	0
4 kür AC + 4 kürTH	2	2	0	1	0	0
3 kür TEC + 3 kür TC+H	1	1	0	2	0	0
TOPLAM	96	100	15	62	16	3
YÜZDE			15.6	64,6	16,7	3.1



**Şekil 7:** Neoadjuvan kemoterapiye karşı olan klinik yanıtı hastaların dağılımı

### **B) Cerrahi Prosedür**

Hasta klinik takiplerinden neoadjuvan kemoterapi almış bu 96 hastanın %93,7'ine (n= 89) MRM (+/- aksiller diseksiyon) operasyonu yapıldığı, %6,3'sına (n= 6) MKC yapıldığı, 1 hastanın ise kendi isteğiyle opere olmadığı saptandı (**Şekil 8**).



**Şekil 8:** Uygulanan cerrahi prosedürlerin dağılımı

### **C) RADYOTERAPİ**

Hastaların adjuvan RT tedavi oranı incelendiğinde taranan 96 hastanın %88,5'inin (n= 85) postoperatif (adjuvan) radyoterapiyi tamamladığı görüldü.

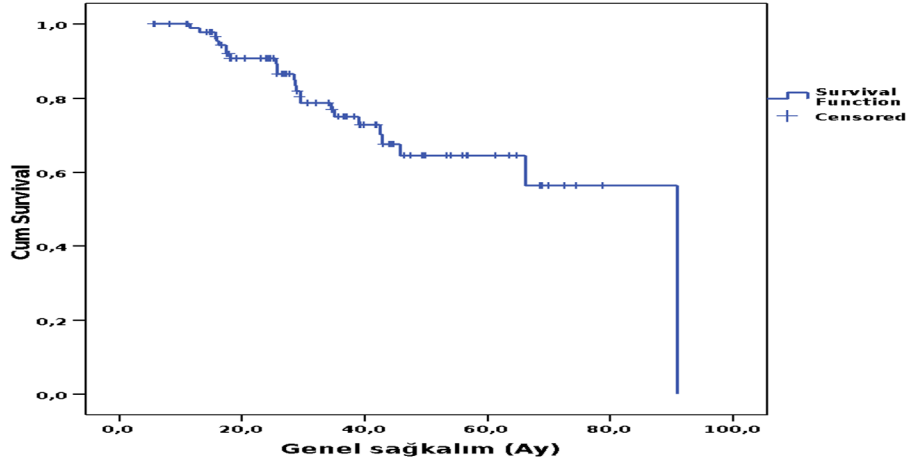
### **D)ENDOKRİN TEDAVİ**

Hastaların %62,4'üne (n=63) adjuvan hormonoterapi verildi; 23 hastaya sadece tamoksifen, 8 hastaya tamoksifen ve LHRH analogu birlikte, 32 hastaya ise aromataz inhibitörü verildi.

### 4.3.SAĞKALIM

#### Genel Sağkalım

Kaplan-Meier analizinde, çalışmaya dahil edilen 96 olgunun 9 yıllık genel sağkalım oranı %75'dir (Şekil 9).



Şekil 9: Genel Sağkalım Grafiği

Tek değişkenli analizde sadece nüks varlığı ( $p=0,001$ ) genel sağkalıma olumsuz etki eden bağımsız risk faktörü olarak bulundu (Log Rank Chi-Square:27,071  $p<0,05$ ). Meme, aksilla ve hem meme hemde aksillada patolojik tam yanıtı olan hastaların genel sağkalım sürelerinde uzama olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer değişkenlerde genel sağkalım üzerine olumsuz risk faktörleri olarak bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

Tablo 9: Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

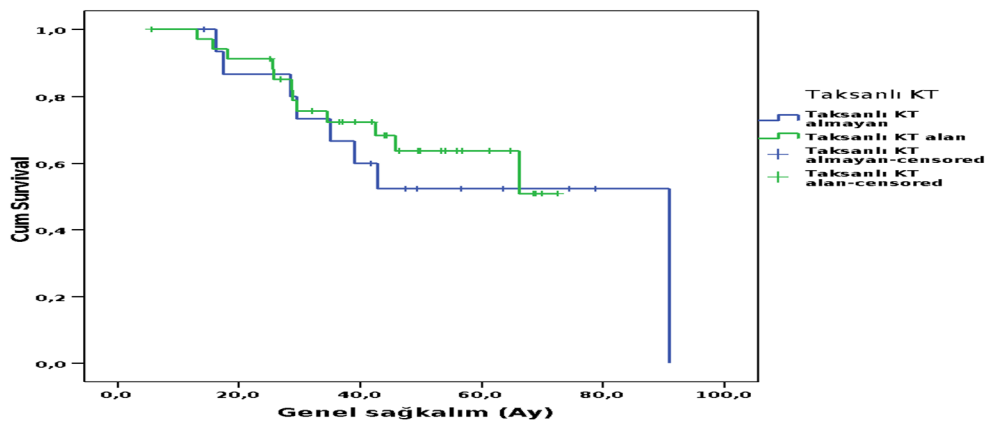
	Genel sağkalım %	Tek değişkenli analiz (Log-Rank analizi p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
<b>Yaş</b>		0,634	0,581
≤40	81,8		
>40	73,0		
<b>KT öncesi TM büyüklüğü</b>		0,515	0,614
<2 cm	100,0		
2-5 cm	79,3		

>=5 cm	72,2		
<b>KT sonrası TM büyüklüğü</b>		0,239	0,613
<= 2 cm	82,2		
>2 cm	66,7		
<b>KT öncesi aksiller tutulum</b>		0,906	0,716
Negatif	66,7		
Pozitif	76,6		
<b>Patolojik T</b>		0,074	0,957
T1	76,9		
T2	84,0		
T3	47,8		
<b>MİKROSKOPİK ODAKLAR HALİNDE</b>	81,0		
<b>REZİDÜ TM YOK</b>	90,9		
<b>Histolojik tip</b>		0,089	0,337
İDK	79,3		
İLK	60,0		
İnvaziv mikropapiller karsinom	100,0		
Mikst (İDK+İLK)	0,0		
Diğer	75,0		
<b>Histoloji Grade</b>		0,237	0,826
grade I	100,0		
grade II	81,0		
grade III	68,2		
<b>Vasküler invazyon</b>		0,255	0,613
Yok	78,7		
Var	60,7		

<b>Östrojen Reseptörü</b>		0,100	0,687
Negatif	63,4		
Zayıf pozitif	73,3		
Güçlü pozitif	86,8		
<b>Progesteron Reseptörü</b>		0,179	0,748
Negatif	72,1		
Zayıf pozitif	90,5		
Güçlü pozitif	69,0		
<b>NÜKS*</b>		<b>0,001**</b>	-
Yok	98,3		
Var	39,5		
<b>İLK NÜKS YERİ</b>		0,386	0,093
Lokal Nüks	80,0		
Kontralateral Meme	0,0		
Lokal Nüks+Kontralateral Meme	0,0		
Uzak Organ Metastazı	36,7		

\*Serbestlik derecesi "0" olduğu için çok değişkenli analize alınmadı.

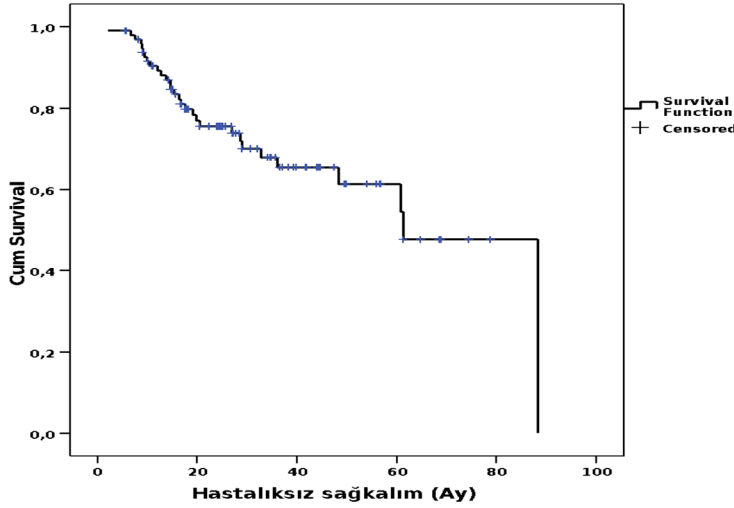
Ayrıca Kaplan-Meier sağkalım analiz hesaplamalarında NAK protokollerine taksan eklenen grubun 9 yıllık genel sağkalım oranı %65,7; eklenmeyen grubun ise %50 olarak hesaplanmıştır (p=0,638). Genel sağkalım üzerine anlamlı bir fark bulunmamaktadır.(Şekil 10).



Şekil 10: KT rejimine göre genel sağkalım grafiği

## Hastaliksız Sağkalım

Ortalama 9 yıllık takip süresinde 96 olgunun 38'inde (%39,6) lokal/bölgesel nüks ve uzak organ metastazı görüldü. Uzak metastaz yerlerine göre en fazla tutulum yeri beyin %60 (n=15), ardından sırasıyla akciğer metastazı %52 (n=13), kemik metastazı %48 (n=12), karaciğer metastazı %32 (n=8), plevra metastazı %32 (n=8) gelmekteydi. Bunlardan %47,4 (n=18) hastada çoklu organ tutulumu mevcut idi. Kaplan-Meier sağkalım analizinde hastaliksız sağkalım oranı %68,8 bulundu (şekil 11).



şekil 11: Hastaliksız sağkalım grafiği

Modele alınan değişkenlerden tek değişkenli analizde KT öncesi evre ( $p=0,033$ ) hastaliksız sağkalım açısından risk faktörü olarak bulundu. Opere olabilen ancak meme başı tutulumu olan hastaların hastaliksız sağ kalım süresi olmayanlara göre anlamlı şekilde kısa saptandı (medyan 18,4 58 ay a karşı 59,8 ay; %95CI;  $p=0,009$  ). Postop patolojide multisentrik tümör odağı içeren hastalar multisentrik olmayanlara göre anlamlı olarak daha kısa ortalama hastaliksız sağ kalım süresine sahiptiler (28,7 aya karşı 57,3 ay, %95 CI;  $p<0,0001$ ). Perinodal infiltrasyonu olanlarda istatistiksel anlamlı olmasa da hastaliksız sağ kalım süresi perinodal infiltrasyonu olmayanlara göre kısa saptandı. Diğer tüm değişkenler tek değişkenli ve çok değişkenli analizde önemsiz risk faktörü olarak bulundu ( $p>0,05$ ). (Tablo 10)

Tablo 10: Hastaliksız sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

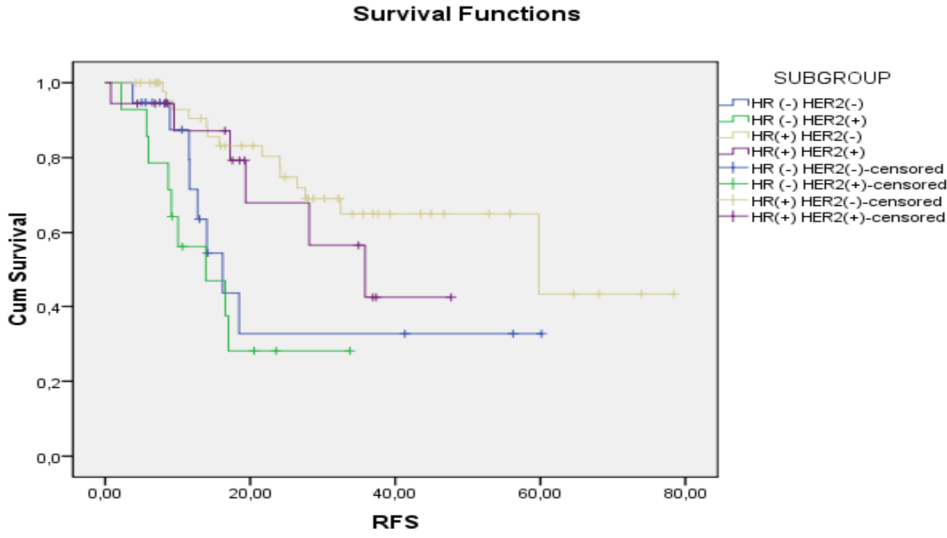
				Hastalık sız sağkalı m %	Tek değişkenli analiz (p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
Yaş					0,694	0,169
≤40	22	6	16	72,7		
>40	74	24	50	67,6		

<b>KT öncesi T evresi</b>					<b>0,033**</b>	0,971
T0-2	12	0	12	100,0		
T2-4	83	30	53	63,9		
<b>KT öncesi aksiller tutulum</b>					0,461	0,953
Negatif	18	8	10	55,6		
Pozitif	77	22	55	71,4		
<b>KT sonrası TM büyüklüğü</b>					0,150	0,566
<= 2 cm	45	9	36	80,0		
>2 cm	48	20	28	58,3		
<b>KT sonrası Aksilla pozitifliği</b>					0,202	-
Negatif	18	8	10	55,6		
Pozitif	77	22	55	71,4		
<b>Patolojik T</b>					0,347	0,568
T1	13	3	10	76,9		
T2	25	9	16	64,0		
T3	23	11	12	52,2		
MİKROSKOPİK ODAKLAR HALİNDE	21	5	16	76,2		
REZİDÜ TM YOK	11	1	10	90,9		
<b>Neo2.bas kt protokolü</b>					0,074	-
TAXOTER	3	1	2	66,7		
HERCEPTİN	1	1	0	-		
HORMONOTERAPİ	1	1	0	-		
<b>Histolojik tip</b>					0,296	0,989
İDK	82	24	58	70,7		
İLK	5	2	3	60,0		
İnvaziv mikropapiller karsinom	1	0	1	100,0		



Mikst (İDK+İLK)	4	3	1	25,0		
Diğer	4	1	3	75,0		
<b>Cerrahi tedavi</b>					0,979	0,531
MKC	6	2	4	66,7		
MRM	89	27	62	69,7		
<b>Vasküler invazyon</b>					0,394	0,775
var	28	10	18	64,3		
yok	61	16	45	73,8		
<b>Östrojen Reseptörü</b>					0,325	0,104
NEGATİF	41	15	26	63,4		
ZAYIF POZİTİF	15	6	9	60,0		
GÜÇLÜ POZİTİF	38	9	29	76,3		
<b>Progesteron Reseptörü</b>					0,198	0,753
NEGATİF	43	16	27	62,8		
ZAYIF POZİTİF	21	4	17	81,0		
GÜÇLÜ POZİTİF	29	9	20	69,0		

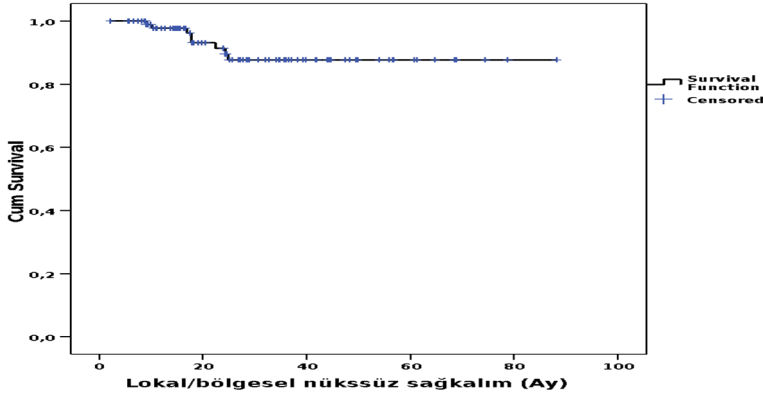
Meme kanseri subtiplerine göre hastalısız sağkalım süresi değerlendirildiğinde en kısa hastalısız sağkalım süresi sırasıyla HR(-)HER2(+) ve HR(-)HER2(-) hastalarda saptanırken (medyan 13,9 ay ve 16,2 ay) en uzun hastalısız sağkalım süresi HR(+)HER2(-) hastalarda (59,8 ay) saptandı. Meme kanseri alt tipleri arasındaki hastalısız sağkalım süresi farkı istatistiki olarak anlamlı saptandı (**p=0,001**) (Şekil 12).



**Şekil 12:** Meme kanseri subtipi, hastalıksız sağkalım ilişkisi

### Lokal/Bölgesel Nüksüz Sağkalım

96 olgunun 8'inde (%8,3) Lokal/bölgesel nüks görüldü. Kaplan-Meier sağkalım analizinde Lokal/bölgesel nüksüz sağkalım oranı %92 idi (**Şekil 13**).



**Şekil 13:** Lokal/bölgesel nüksüz sağkalım grafiği

Tek değişkenli analizde kemoterapiye yanıt ( $p=0,026$ ) ve ER pozitifliği ( $p=0,020$ ) lokal/bölgesel nüksüz sağkalım üzerinde olumsuz risk faktörü olarak bulundu. Diğer değişkenler lokal/bölgesel nüksüz sağkalım üzerinde olumsuz risk faktörleri olarak bulunmadı ( $p>0,05$ ). (**Tablo 11**)

**Tablo 11:** Lokal/bölgesel nüksüz sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

	Lokal/bölge sel nüksüz sağkalm %	Tek değişkenli analiz (p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
<b>Yaş</b>		0,825	0,408
≤40	90,9		
>40	91,9		
<b>KT öncesi TM büyüklüğü</b>		0,644	0,360
<2 cm	100,0		
2-5 cm	89,7		
≥5 cm	92,6		
<b>KT sonrası TM büyüklüğü</b>		0,780	0,704
≤2 cm	91,1		
>2 cm	91,7		
<b>KT sonrası Aksilla pozitifliği</b>		0,172	0,789
Negatif	83,3		
Pozitif	93,5		
<b>KT Klinik Yanıt</b>		<b>0,026**</b>	0,244
Progresyon	0,0		
Stabil	88,2		
Parsiyal Yanıt	91,9		
Komplet Yanıt	100,0		
<b>ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ</b>		<b>0,020**</b>	0,415
NEGATİF	85,4		
ZAYIF POZİTİF	86,7		
GÜÇLÜ POZİTİF	100,0		
<b>PROGESTERON RESEPTORÜ</b>		0,555	0,459

NEGATİF	90,7		
ZAYIF POZİTİF	95,2		
GÜÇLÜ POZİTİF	89,7		

Neoadjuvan KT rejimi olarak taksan kombinasyonu alanlar ve almayanlar da karşılaştırıldı; ancak patolojik yanıt, lokal/bölgesel nüks, uzak metastaz açısından anlamlı fark görülmedi (**Tablo 12**).

**Tablo 12:** Tedavi rejimine göre tedaviye verilen patolojik cevap, lokal/bölgesel nüks ve uzak metastaz oranları

	Taksanlı KT almayan		Taksanlı KT alan		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Patolojik yanıt</b>							
Parsiyel+stabil cevap	15	93,8	32	94,1	47	94,0	1,000*
Patolojik tam cevap	1	6,3	2	5,9	3	6,0	
<b>Lokal/bölgesel nüks</b>							
Var	3	18,8	4	11,4	7	13,7	0,664*
Yok	13	81,3	31	88,6	44	86,3	
<b>Lokal/bölgesel nüks ve Uzak metastaz</b>							
Var	6	37,5	13	37,1	19	37,3	0,980**
Yok	10	62,5	22	62,9	32	62,7	
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>31,4</b>	<b>35</b>	<b>68,6</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	

\*Fisher's Exact test, \*\*Pearson Chi-Square

## 5.TARTIŞMA

Lokal İleri Meme Kanseri (LİMİK) tanımı asıl olarak evre III meme kanserlerini ifade eder. Heterojen bir hastalık grubu olup bu grup içinde yavaş seyirli tümörler olabildiği gibi biyolojik olarak agresif tümörler de bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde LİMİK tüm yeni meme kanserlerinin %5-20'si iken, gelişmemiş toplumlarda bu oran %73'lere (Nijerya) kadar çıkabilmektedir. Bu farklılıkta, toplumun eğitim düzeyi, iletişim araçlarının etkinliği, ülkede tarama programlarının bulunup bulunmaması rol oynamaktadır (1,2).

Tanının geç evrede konulması ve etkin tedavinin yapılamaması, meme kanserine bağlı mortalite oranının da yüksek olmasına neden olmaktadır. IARC'in verilerine göre, meme kanserine bağlı ölümlerin %57,8'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir(3). Bugün 17.000 hastaya aşan Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyon'u (TMHDF) Meme Kanseri Kayıt Program'ı verilerine göre, ülkemizde tanı sırasında ortalama tümör çapı 2,7 cm, klinik evreler ise sırası ile Evre 0 %5, Evre I %25, Evre II %52, Evre III %16 ve Evre IV %2'dir (3). Yine tüm hastalarda uygulanan cerrahi tedavinin ancak %34'ünü meme koruyucu cerrahi oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da tanı sırasında hastaların %5,3'ü evre IIIC (n=5), %74,7'si evre IIIB (n=71), %20 'si ise evre IIIA (n=19) hastalığa sahipti ve tüm hastalarda uygulanan cerrahi tedavinin sadece %6,3'ünü meme koruyucu cerrahi oluşturmaktadır.

LİMİK de sadece radyoterapi ile tedavi uygulamaları 1950'li yıllarda yapılmıştır ve sadece lokal kontrol oranlar dahil % 13-64 oranlarında saptanmıştır. Lokal kontrol da sınırlı etki oluşması hasta seçimi, RT dozu ve RT teknikleri gibi faktörlere bağlanmaya çalışılmıştır (122-124). İlk olarak Fisher'in, meme kanserinin tanı konulduğu andan itibaren sistemik bir hastalık olduğunu ileri sürmesi ve bunun kemoterapi verilerek kontrol altına alınabileceğini göstermesiyle lokal ileri evredeki hasta grubunda primer olarak sistemik tedaviler ön plana çıkmış ve lokal kontrol oranları, hastaliksız sağkalım ile ortalama sağkalım oranları artmıştır (125-127).

Neoadjuvan kemoterapi(NAK) ilk olarak 1980 li yıllardan sonra kullanılmaya başlanmıştır ve neoadjuvan kemoterapi, LİMİK tanısı alan hastalarda son 20 yıldır standart bir tedavi olarak kabul edilmektedir (128-131). Bu hastalar sistemik hastalık ve standart tedavi sonrası lokal nüks gelişmesi açısından yüksek riske sahiptir. Neoadjuvan kemoterapi tedavisinin temel olarak avantajları şunlardır:

1. İnoperabl tümörün operabl hale gelmesi
2. Sistemik hastalığın erken kontrolüyle mikrometastazların eliminasyonu
3. Tümörün tedaviye yanıtını izlemeye imkan verdiği için in vivo duyarlılık testi yerine geçmesi
4. Tümörün vasküler yapısı bozulmadan tedavi uygulanabilmesi
5. Prediktif markırları belirleyebilmek

6. MKC' ye olanak sağlamak

7. Sağkalımı uzatabilmek, olarak sıralanabilir.

NAKT de ilk tercih edilen rejimler genellikle antrasiklin içeren kombinasyon tedavileri olmuştur. Ancak daha sonraki yıllarda taksanların (paklitaksel ve dosetaksel) ilk olarak metastatik meme kanserinde etkinliklerinin gösterilmesinden sonra adjuvan ve neoadjuvan tedavide kullanımları ortaya çıkmış ve etkinlikleri gösterilmiştir. Taksanlar bugün meme kanseri tedavisinde metastatik, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin temel ajanlarındandır. Bizde NAKT alan hastalarımızın tedavi protokollerinin %68,6 inde taksan grubu kemoterapik ajanı kullandık.

Lokal ileri evre meme kanserli olgularda şu ana kadar yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağ kalımın %33-75 olduğu bildirilmiştir (132-134). 5 yıllık hastalısız sağ kalım ise %30-70 olarak rapor edilmiştir (132, 135, 136). Bizim çalışmamızda ise 9 yıllık genel sağ kalım %75 , 9 yıllık hastalısız sağ kalım ise %68,8 olarak bulunmuştur. Literatür sonuçları ile kıyaslandığında, genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım oranlarımız literatür oranlarından yüksektir.

Tanı anındaki tümör boyutu hastalığın seyri açısından en önemli faktörlerden biridir. Tümör boyutunun artışı bölgesel ve uzak nükslerin aksiller lenf nodu durumundan sonraki en önemli ikinci faktör olduğu bir çok çalışma sonucunda açıklanmıştır(137,138). Tümör boyutundaki artışın hastalısız sağ kalım ve tüm sağ kalım açısından kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir (139,140). Bizim çalışmamızda da veriler tek değişkenli analize sokulduğunda tümör çapının (kemoterapi öncesi T evresi) hastalısız sağ kalım üzerine olumsuz etki ettiği gözlenmiştir. Ancak tümör çapı ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir.

Memenin invazive kanserleri içerisinde en sık rastlanan histolojik tip invazive duktal karsinomdur. İnvazive duktal karsinom daha ender rastlanan diğer tiplere göre kötü prognozlu bir tiptir (139-141). Olgularımızın %85,4' ünün histopatolojik tanısı invazive duktal karsinom idi. İnvazive lobuler karsinom %5,2, Mikst (İDK+İLK) %4,2, diğer tipler de %5,2 oranında tespit edildi.

Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli kriter koltukaltı lenf bezlerinde metastaz olup olmadığı ve metastaz varlığında metastatik lenf nodu sayısıdır. LİMK'li olgularda da aksiller lenf nodu metastazı önemli bir prognostik göstergedir (137, 140, 142). Bu nedenle aksiller diseksiyon prognostik bilgi verecek önemli bir prosedürdür (137,143). Öte yandan aksiller lenf nodu metastazı ile ilgili bilgileri sağlamak amaçlı aksiller diseksiyonun gereksiz olduğunu savunan çalışmalar da vardır. Günümüzde çoğu merkezde sentinel lenf bezi biyopsileri aksiller lenf nodu diseksiyonunun yerini almıştır.

Koltukaltı lenf nodları pozitif olan meme kanserinin prognozu, pozitif lenf nodlarının sayısına göre değişir. Lenf nodu metastazındaki sayısal artış hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkiler (144). Bizim çalışmamızda aksilladaki lenf nodu metastazının genel sağ kalım ve

hastaliksız sağ kalım üzerine örneklem büyüklüğü yeterli olması nedeniyle fark var ama istatistiksel olarak anlamlı bir farkının bulunmadığı gözlenmiştir.

LİMK tanısı alan hastalarda uygulanan NAK'ye alınan patolojik cevap, ortalama ve hastaliksız sağkalım oranlarının tahmin edilmesinde önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (145,146). Antrasiklinleri içeren birinci jenerasyon kemoterapötik ilaçlar ile NAK sonrası patolojik tam cevap (pTC) oranları %5-15, patolojik parsiyel cevap (pPC) oranları ise %50-80 arasında değişmektedir(147,148). Bu tedaviye taksanların eklenmesi ile pTC oranları %20-30'lara ulaşmıştır (152). HER-2 neu reseptörü pozitif olan olgularda, tedaviye trastuzumabın eklenmesi ile pTC oranı %50'nin üzerine çıkmıştır (148). Bizim serimizde, TEC ağırlıklı kemoterapi uygulanmış olup, tüm hastalarda patolojik tam cevap oranı %14, parsiyel cevap ise %40'dür. Neoadjuvan KT rejimi olarak taksan kombinasyonu alanlar ve almayanlar da karşılaştırıldığında patolojik yanıt açısından anlamlı fark görülmedi.

Meme kanserinde prognostik faktörler hastalığın prognozunun ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu prognostik faktörlerin çoğunluğunda patolojik prognostik faktörler oluşturmaktadır. Neoadjuvan çalımlarda da kemoterapiden elde edilecek yanıtı önceden tahmin edebilmek için ER, PR, c-erb B2, p53, Ki67, bcl-2 ve tümör belirteçleri gibi parametreler incelenmiştir. Shien T ve arkadaşlarının yayınladığı lokal ileri meme kanser içeren retrospektif çalımlarında prognostik faktörlerin tedavi yanıt ile ilişkileri değerlendirilmiştir ve sadece tümör gradenin neoadjuvan tedavi yanıt ile bağımsız belirleyici faktör olabileceği saptanmıştır(150). Ayrıca meme kanserinde c-erbB 2 pozitifliğinin neoadjuvan kemoterapiye yanıtı olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Makris ve ark. c-erb B2 pozitif olan hastaların negatif olanlara göre kemoterapiye yanıt oranlarının daha düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir (%57 vs %93), ancak bu çalımda antrasiklin içermeyen bir kemoterapi protokolü uygulanmıştır (151). Jarvinen ve ark. ise epirubisin kullanarak c erb B2 pozitif ve negatif olan hastalarda, sırasıyla, %32 ve %65 oranında yanıt elde etmişlerdir (152). Buna karşın, neoadjuvan kemoterapide antrasiklinlerin kullanıldığı başka çalımlarda c-erbB 2 pozitif ve negatif olan hastalar arasında yanıt farkı gösterilememiştir (153-155). c-erb B2 pozitif hastalarda antrasiklin veya taksanlarla daha iyi yanıt elde edilebilmektedir. Bizim olgularımız içerisinde de c-erb B2 pozitifliğinin kemoterapiye yanıtta ve lokal/bölgesel nükste herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Tümör grade yüksek olan hastalarda hücre proliferasyonunun hızlı olması nedeniyle kemoterapiye yanıtın da daha fazla olması beklenir. Ayrıca meme kanserinde grade yüksekliği kötü bir prognostik faktördür ve tek başına nüksü belirlemede kullanılabilir. Bizim olgularımız arasında gradin yüksek olan hastaların kemoterapiye verdiği yanıt daha iyidir fakat tek başına genel sağkalım ve hastalık nüksü üzerine etkinliği gösterilememiştir.

Neoadjuvan kemoterapide yanıt belirlemeye yönelik araştırılan parametrelerden bir diğeri de hormon reseptörleridir. Bizim çalımlarımızda nüks gelişen olgularda daha kötü prognostik faktörler olabileceği ve kötü prognostik faktörlerin nüks saptanan hastalarda daha çok oranda saptanabileceği düşüncesinden hareketle ER, PR, tümör boyutu, grad gibi patolojik prognostik faktörler hastalık nüksü saptanan ve saptanmayan olgular karşılaştırılarak belirlenmeye

çalışıldı. Sonuç olarak; kemoterapiye yanıt ve ER pozitifliği lokal/bölgesel nüksüz sağkalım üzerinde olumsuz risk faktörü olarak bulundu. Diğer değişkenler üzerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Yapılan çalışmalarda ise ER/PR negatif olan hastalarda kemoterapiye klinik yanıtın ve patolojik tam yanıtın daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (156-158). ER/PR negatif olan hastalarda klinik yanıt %82 iken patolojik tam yanıt %22 dir (159). Buna karşın, ER/ PR pozitif olan hastalarda klinik yanıt %56 ve patolojik tam yanıt %7 dir. Önceki çalışmalar ER pozitif tümörlerde de kemoterapiyle yanıt alınabileceğini, ancak bu yanıtın ikinci kürden sonra yavaşlayacağını göstermiştir(160).

HER2'nin (Human epidermal growth factor receptor 2), tüm meme kanserlerinin %20-25'inde fazla ekspresyonu görülmektedir ve genellikle kötü klinik seyir ile ilişkilidir (161). Buna rağmen HER2'nin adjuvan antrasiklin bazlı kemoterapiye yanıtı predikte etmedeki rolü karmaşıktır(161,162-164). Yakın zamanda yapılan bir çalışma sonucunda HER2(-) tümörlerin adjuvan antrasiklin tedavisinden HER2(+) tümörlere göre daha fazla fayda gördüğü bildirilmiştir (163). Operabl ancak neoadjuvan antrasiklin bazlı tedavi alan hastalarda yapılan bir çalışmada benzer şekilde HER2 negatif kadınların HER2(+) olanlara göre antrasikline daha iyi yanıt verdiği ve patolojik yanıt oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (165). Bizim çalışmamızda ise HER2(+) tümörlerin meme ve total PKY (patolojik komplet yanıt) için olmasa da nodal PKY oranlarının HER2(-) hastalara göre belirgin yüksek olduğu görüldü (p=0,024). Neoadjuvan trastuzumab verdiğimiz hastalar toplam HER2(+) hastaların (n=29) sadece %10,3 (n=3) ünü içerdiğinden bu sonuç da özellikle HER2 pozitifliğinin aksiller PKY'ı predikte edebilmesi açısından ilgi çekicidir.

Essermann ve ark. tarafından I-SPY 1/CALBG 150007/150012 çalışmasının retrospektif analizi yapılmış [166] ve patolojik komplet yanıtın en fazla HR(-)HER2(-) ve HR(-)HER2(+) hastalarda olduğu saptanmıştır. Houssami ve ark. (167) tarafından yapılan bir metanaliz sonucunda da benzer şekilde patolojik yanıt oranlarının özellikle triple negatif ve HR(-) HER2(+) hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da meme kanseri subtiplerinden en fazla patolojik tam yanıt oranı HR(-)HER2(+) hastalarda saptandı. Bu yükseklik özellikle nodal (ya da aksiller) patolojik tam yanıt için anlamlıydı.

Çalışmalar sonucunda patolojik komplet yanıt olan hastaların genellikle daha iyi prognoz ve sağkalım sürelerinin olduğu görüşü vardır (167). Ancak meme kanseri subtiplerinden triple negatif ve HR(-)HER2(+) tümörlerin neoadjuvan kemoterapiye yanıtlarının iyi olması ve patolojik komplet yanıt oranlarının Luminal A subtipine göre anlamlı yüksek olduğunun literatürde bilinmesine rağmen bu sonuçların NSABP B-27 neoadjuvan çalışmasında (168) ve diğer bir analizde (166) rekürrensiz sağkalım ve genel sağkalım sürelerine yansıyamadığı saptanmıştır. Çalışmamızda meme, nodal ve total patolojik tam yanıtı olan hastaların sağkalıma katkısı olup olmadığına bakıldığında hem rekürrensiz sağkalım süresi hem de genel sağkalım süresi açısından patolojik komplet yanıtı olanların daha iyi olduğu ancak bunun istatistiki anlamlılığa ulaşamadığı görüldü. Ayrıca meme kanseri alt tiplerinden HR(-)HER2(+) alt tipin daha yüksek nodal patolojik komplet yanıt ile anlamlı ilişkisi gösterilmesine rağmen, rekürrensiz sağkalım süresinin bu tipte en kötü olduğu saptandı. Bu nedenle meme kanseri alt tipi ve tümör biyolojisinin patolojik komplet tam yanıtından daha anlamlı bir prognostik faktör oluşu görüşüne varıldı.



Keam ve ark. tarafından yapılan bir analizde (169) 50 yaş altı ve üstü hastalarda, KI 67 düşük ve yüksek proliferasyonlu, P53 mutasyonu düşük ve yüksek olan hastalarda kemoterapiye yanıt açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada iyi ve kötü histolojik dereceli tümörler arasında da yanıt oranı farkı saptanmamıştır. Yine Li ve ark. (170) tarafından dosetaksel ve epirubisin kombinasyonu alan LİMK hastaları üzerinde yapılan başka bir retrospektif analiz sonucunda negatif ER/PR durumu ve kötü differansiasyonun patolojik komplet yanıtı en fazla predikte eden faktörler arasında olduğu, ancak KI67'nin çok değişkenli analizde PKY prediktivitesi olmadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da klinik ve patolojik yanıt oranlarının yaş, menopozal durum, histolojik tip, KI67 proliferasyon indexi, P53 mutasyonu gibi faktörlerden etkilenmediği, ancak yüksek histolojik dereceli tümörlerin anlamlı olarak artmış nodal patolojik tam yanıt oranı ile ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca ER(-) ve PR(-) olan hastaların nodal PKY oranları pozitif olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,007$  ve  $p=0,003$ ).

NAK sonrası tedaviye iyi cevap alınması, iyi seçilmiş olgularda meme koruyucu cerrahi oranlarını %30-40'a çıkarmaktadır (149). Ancak, bu hastalarda lokal nüks oranının yüksek olması, MKC'ye daha dikkatli yaklaşılmasını gerektirmektedir. MD Anderson Kanser Merkezi, NAK sonrası MKC yapılacak olan hastalar için bir prognostik indeks (MDAPI) yayımlamıştır (145). Klinik N2-3 hastalık, rezidüel tümör çapı  $>2$  cm, multifokal kanser ve lenfovasküler invazyon varlığı bu indekste yer alan kriterlerdir. Bu kriterlerin hiçbirini taşımayanlar Skor 0, hepsini taşıyanlarda Skor 4 olarak belirlenmiştir (Skor 0-4). 5 yıllık lokal nüksüz sağkalım oranları; Skor 0-1 olanlarda %94, Skor 2 olanlarda %83, Skor 3-4 olanlarda %58'dir. Tümör çapı ve N2 nodal tutulum lokal nüksle ilgili bulunmuştur. Bir diğer çalışma; NSABP B28 da, MKC uygulanan hastalarda neoadjuvan ve adjuvan gruplar arasında nüks açısından anlamlı bir fark yoktur (%10.7 vs %7.6), ancak tedavinin başında mastektomi düşünülüp MKC uygulanan hastalarda diğerlerine göre nüksler daha fazladır (%15.9 vs %9.9) (171).

MKC uygulanan hastalarda nüks oranının yüksek olması nedeniyle hastalarımızın %6,3'üne (6 olgu) meme koruyucu cerrahi yapılmıştır. 9 yıllık takip süresinde, MKC veya MRM yapılan olgular arasında hastaliksız sağkalım açısından bir fark görülmemiştir (%66,7 ve %69,7). Fakat MKC yaptığımız hasta sayısı az olduğundan lokal nüks oranlarımız literatürlerde belirtilen oranlardan daha düşüktür. Buda hastalarımıza loakl nüks yönünden bir avantaj sağlamıştır. Tümör çapı, histolojik grad ve LVİ varlığının lokal-bölgesel nüksüz sağkalıma herhangi bir olumsuz etkileri olmamıştır fakat kemoterapiye yanıt etki eden bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. Özellikle tümörün tedaviye tam cevap vermesi, tek analizde önemli bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmaktadır.

LİMK olan hastalarda genç yaş, primer ve NAK sonrası tümör çapı ve aksilladaki pozitif lenf nodülü sayısı, menopozal durum, uygulanan kemoterapi rejimi, lenfovasküler invazyon varlığı, ortalama ve hastaliksız sağkalımı belirleyen önemli prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (129-131).

Cerrahi ve klinik yaklaşımdaki ilerlemelere karşın, primer tümörün komplikasyonlarından çok, özellikle akciğer, karaciğer, kemik ve beyine olan metastazlar meme kanserinde esas

ölüm nedenidir. Meme kanseri sonrası görülen uzak metastazlar sırasıyla; kemik, akciğer, karaciğer ve beyin metastazlarıdır(172). Bizim çalışmamızda da, uzak metastaz yerlerine göre en fazla tutulum yeri beyin %60 (n=15), ardından sırasıyla akciğer metastazı %52 (n=13), kemik metastazı %48 (n=12), karaciğer metastazı %32 (n=8), plevra metastazı %32 (n=8) gelmekteydi.

Olgularımızda görülen en kötü prognozlu metastaz bölgesi ortalama 15,6 ay ile beyindir. Literatürde beyin metastazlarının meme kanserli olgularda %10-25 oranında karşılaştığı ve metastaz tanısı sonrası sağ kalımın ortalama 13 ay olduğu bildirilmiştir(172). Bizim olgularımızın %15,6'sında beyin metastazı tespit edildi.

Kemik metastazları ise direk olarak sağ kalım üzerine olumsuz etki göstermez. Öte yandan kemik metastazının ortaya çıkması, hastalığın sistemik olduğunun göstergesi olup, bu hastalar daha ölümcül olan diğer uzak organ metastazları için riskli gruptadır. Nitekim bizim çalışmamızda da ilk uzak metastazı kemik olan olguların %53,9'unda kısa süre sonra ikinci bir uzak metastaz ortaya çıktı.

## 6.SONUÇ

Sonuç olarak LİMİK bölgesel ve uzak yayılım açısından riskli hastalık grubunda oluşu, kısa sağ kalım süreleri nedeniyle yakın takip ve agresif tedavi gerektiren kanserlerdir. Çalışmamızda da lokal ve uzak yayılım üzerine etkili olan ve sağ kalımı etkileyen faktörleri inceledik. Tek değişkenli analizde, nüks varlığı, KT öncesi evre, kemoterapiye yanıt, meme başı tutulumu, multisentrisite ve ER pozitifliği genel ve hastalısız sağkalım üzerine etkili bulundu.

Lokal ileri evre tümör ile başvuran meme kanserli olgularda da, NAK standart bir tedavi olmalıdır. Uygun seçilmiş hasta grubunda MKC yapılabilir,fakat hasta seçimi dikkatli yapılmalıdır. Çünkü NAKT sonrasında MRM yapılan hastalarda lokal nüks oranı daha az görülmektedir.

Çalışmamız göz önüne alındığında, olguların ileri evreye ulaşmadan eğitim ve tarama çalışmaları ile erken evrelerde yakalanarak, lokal ileri meme kanserinin bu kötü seyrinin önüne geçilebileceği kanaatindeyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-2917. (PMID: 21351269)
2. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, et al. Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low-Income and Middle-Income Countries. *Cancer* 2008;113:2221-2243. (PMID: 18816619)
3. Ozmen V, Anderson BO. The Challenge of Breast Cancer in Low- and Middle-income Countries—Implementing the Breast Health Global Initiative Guidelines. *US Oncology* 2008, 76-79.
4. Ozmen V. Breast Cancer in the world and Turkey. *The Journal of Breast Health* 2008; 4:7-12.
5. Ozmen V. Locally advanced breast cancer: Controversial Issues. *The Journal of Breast Health* 2011; 7:191-195.
6. Chavez-MacGregor M, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy and residual disease. *Clin Transl Oncol* 2010; 12:461-467. (PMID:20615822)
7. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ;20:3628-3636. (PMID:12875597)
8. Goel S, Chirgwin J, Francis P, Stuart-Harris R, Dewar J, Mileskin L, Snyder R, Michael M, Koczwara B. Rational use of trastuzumab in metastatic and locally advanced breast cancer: implications of recent research. *Breast* 2011;20:101-110. (PMID:21183347)
9. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26:778-785. (PMID:18258986)
10. NCCN Guidelines 2011. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
11. Richard S. Snell. George Washington Üniversitesi; Tıp fakültesi öğrencileri için klinik anatomi, çeviri editörü Dr. Mehmet Yıldırım, 5. baskı 2001: 383–84.
12. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. In: Thorax Breast. Moore KL. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 72-9.
13. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*, 4th edition. Philadelphia. London: W.B.Saunders, 1995: 22-42.
14. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1. Türkiye, İstanbul: Nobel, 2002: 537-42.
15. Cooper sir AP. The anatomy and disease of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1999: 1845.
16. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. *Disease of the breast*, 3rd edition. Philadelphia, London: W.B.Saunders, 1986: 516-76.
17. Netter FH, Interactive Atlas of Clinical Anatomy. California: D&R Development Group, 1998.
18. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*, 4th edition. Philadelphia, London: W.B.Saunders, 1995: 16-21.

19. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. *The breast comprehensive management of benign and malignant disease*, 2nd edition. Philadelphia, London: W.B.Saunders, 1995: 16-21.
20. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *J Surg Oncol* 1977; 9: 71-85.
21. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Hellemen S, Henderson IC, Kinve DW, eds. *Breast Disease* 2nd edition. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1991: 1-13.
22. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic process of the breast cancer. *Ann Int Med* 1942: 16-38.
23. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. *Anat Rec* 1959; 135: 153-67.
24. Halsell JT, et al. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. *Ann Surg* 1963; 162: 221-6.
25. Hultbarn KA, Lorsen KG, Raghult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiologica (Stockholm)* 1955; 43: 52-4.
26. Rouviere H. *Anatomic des lymphatiques de l'hamme*. Paris: Mason, 1932: 16-22.
27. Henderson B, Ross R, Bernstein L. Estrogen As a Cause of Human Cancer. *Cancer Res*: 1988; 246-253.
28. Henderson IC. Risk Factors For Breast Cancer Development. *Cancer* 1993; 71: 2127-2140.
29. Slattery ML, Kerber RA. A Comprehensive Evaluation of family History and Breast cancer Risk. *JAMA* 1993; 270: 1563-1568.
30. MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer. A Review. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 21-42.
31. Fisher E, Sacs R, Fisher B. Biologic considerations regarding the one and two step procedures in the management of patients with invasive carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* , 1978; 61: 245-249.
32. Harris JR, Morrow M, Bonnadonna G. Cancer of The Breast. In: Devita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. JB Lippincott, Philadelphia, 1993; 1264-1332.
33. Trichopoujlos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 1972: 48: 605-613.
34. Miller D, Rosenberg I, Kaufmann D. Breast Cancer Before Age 45 and Oral Contraceptive Use. *am J Epidemiol* 1989; 29: 269-280.
35. Brintom LA, Daling JF, Liff JM. Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk Among Younger Women. *J Natl Cancer Inst*, 1995; 7: 827-835.
36. Rookus MA, van Leeuwen FE. Oral Contraceptive and Risk of Breast Cancer in Women Aged 20-54 Years. *Lancet*, 1994; 44: 844-851.
37. Dupont WD, Page DL, Menopausal Estrogen Replacement Therapy and Breast Cancer. *Arch Intern Med*, 1991; 51: 67-72.
38. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ. A Meta Analysis of the Effect of Estrogen Replacement Therapy. *JAMA*, 1991; 65: 1985-1990.

39. Ernster V, Bush T, Huggins G. Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and/or Progestin Hormone Use. *Prev Med*, 1988; 17:201-233.
40. Henderson IC. What Can A Woman Do About Her Risk of Dying of Breast Cancer?. *Curr Probl Cancer*, 1990; 4: 165-230.
41. Fisher U. Practical MR Mammography. In: *Benign and Malign Changes*. pp.Georg Thieme Verlag, 1st edition. Stuttgart, 2004: 50-136.
42. Francis A, England D, Rowlands D and Bradley S. Breast papilloma: Mammogram, ultrasound and MRI appearances. *The Breast* 2002; 11: 394-7.
43. Murillo Ortiz B, Botello Hernandez D, Ramirez Mateos C, Reynaga Garcia FJ. Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70: 613-8.
44. Houssami N, Cheung MN, Dixon JM. Fibroadenoma of the breast. *Med J Aust* 2001; 174: 185-8.
45. Markopoulos C, Kouskos E, Mantas D, et al. Fibroadenomas of the breast: is there any association with breast cancer? *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 495-7.
46. Zacharia TT, Lakhar B, Ittoop A, Menachery J. Giant fibroadenoma. *Breast J* 2003; 9: 53.
47. Kinoshita T, Fukutomi T, Kubochi K. Magnetic resonance imaging of benign phyllodes tumors of the breast. *Breast J* 2004;10: 232-6.
48. Franceschini G, Masetti R, Brescia A, et al. Phyllodes Tumor of the Breast. Magnetic Resonance Imaging Findings and Surgical Treatment. *Breast J* 2005; 11: 144-5.
49. Watson L. Breast hamartoma. *Radiol Technol*. 2001; 72: 611-3.
50. Georgian-Smith D, Kricun B, McKee G, et al. The mammary hamartoma: appreciation of additional imaging characteristics. *J Ultrasound Med* 2004;23: 1267-73.
51. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic Lesions of the Breast: Sonographic- Pathologic Correlation. *Radiology* 2003; 227: 183-91.
52. Venta LA, Kim JP, Pelloski CE, Morrow M. Management of complex breast cysts. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1331-6.
53. Balan P, Turnbull LW. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in diabetic mastopathy. *Breast* 2005; 14: 68-70.
54. Sigal R, Vogl T, Casselman J, et al. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR): Results of a phase-III multicenter clinical trial. *Eur Radiol* 2002; 12: 1104-13.
55. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 55-60.
56. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. *Am J Roentgenol* 1991;157: 257-65.
57. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004;182: 101-10.
58. Liberman L, Morris EA, Dershaw D, Abramson AF, Tan LT. Ductal enhancement on MR Imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 2003; 181:519-25.

- 59.Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: Correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003; 13: 2425-35.
- 60.Schelfout K, Goethem MV, Kersschot E, et al. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* 2004; 14: 1209-16.
- 61.Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, et al. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance *Radiology* 1989; 170: 79-82.
- 62.Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, et al. Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology* 2003; 65: 311-5.
63. Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005; 40: 363-7.
64. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993; 189: 89-94.
65. Lee KW, Chung SY, Yang I, et al. Inflammatory breast cancer: imaging findings. *Clin Imaging* 2005; 29: 22-5.
- 66.Belli P, Costantini M, Romani M, Pastore G. Role of magnetic resonance imaging in inflammatory carcinoma of the breast. *Rays* 2002; 27: 299-305.
67. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force 2002;137: 347-60.
- 68.Majid S, Paredes E, Doherty R, Sharma R, Salvador X: Missed breast carcinoma: Pitfalls and Pearls. *Radiographics* 2003; 23: 881-95
69. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225: 165-75.
70. May L, Slanetz PJ, Moore R, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. *Radiology* 2002; 225: 176-81.
71. Ozdemir A, Kahraman E, Voyvoda NK. US screening in asymptomatic women with mammographically normal dense breasts. oral presentation, Chicago RSNA 2005.
- 72.ACR, BI-RADS-mammography, fourth edition, 2003: 194-7.
73. ACR, BI-RADS-US, first edition, 2003: 77-9.
- 74.Engin K, Meme Kanserleri, 1.baskı; Bursa: Nobel Tıp Kitapevi; (2005)
- 75.İlvan Ş. Cerrahi meme patolojisinde patoloğun yaşadığı sorunlar ve klinisyenlerin beklentileri, Cerrahi meme patolojisi günleri, İstanbul: 2005.:4-7:
- 76.Donegan WL. Staging and primary treatment. In: Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the breast*, 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders 1995: 375-442.
77. Ciatto S, Pacini P, Axini J, et al. Preoperative staging of primary breast carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1038-40.
- 78.Fleming ID. For the American Joint Commission on Cancer. In: CooperJS, Henson DE. *AJCC Cancer staging manual*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 45-9.

79. Sener SF, Lee LH. Staging of Breast Cancer. In: Singletary SE, Robb GL. *Advanced Therapy of Breast Disease*. Philadelphia: BC Decker Inc 2000: 113-9.
80. Fisher B, Boyer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-7.
81. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45: 2917-24.
82. Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. *Histopathology* 1989: 574-84.
83. Paik S, Byyant J, Park C et al. Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Cancer Inst* 1998; 90: 1361-70
84. Altomare V, Guerrico G, Giacomeli L, et al. Management of nonpalpable breast lesions in a modern function at breast unit. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93: 85-9.
85. Kinne W.D. *Primary Treatment of Breast Cancer*. Breast Disease, Harris J: J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1987
86. Rippon B.M. *Invasive Breast Cancer Staging and Treatment. A Practical Approach to Breast Disease*. Grady F.L.: Little Brown and Company, Boston, 1995
87. Patey DH, Dyson WH. The Prognosis of Carcinoma of Breast in Relation to The Type of Operation Performed. *Br. J. Cancer*, 1948; 2:7.
88. Giulliano E.A. : *Breast: Way W.L. Current Surgical Diagnosis and Treatment*. Librairie of Libnan, Beirut, 1994
89. Cotton L, Lafferty K. *A New Textbook of Surgery*. Hodden and Stoughton, London, 1988.
90. Crile G, Y.R. , Cooperman A. Results of Partial Mastectomy in 173 Patients. *Surg. Gyn. Obst.* ,1980; 150:563.
91. Fisher B, Montague E., Redmond C. Comparison of Radical Mastectomy With Alternative Treatments, The Clinical and Biologic Significance of Medial-central Breast Cancer. *Cancer* , 1981;48:1863.
92. Marchant JD. Invasive Breast Cancer Surgical Treatment Alternatives. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* , 1994; 21: 659-672.
93. Frazier G.T. Surgical Treatment of Breast Cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1994;531-587.
94. Harris JR, Morrow M. Treatment of Early Stage Breast Cancer in Harris JR et al(Ed): *Diseases of The Breast*. Philadelphia, Lippincott, 1996; pp487-578
95. Atkins H, Hayward JLI, Klaufman DL. Treatment of Early Breast Cancer, A Report of Ten Years Clinical Trial. *Brit. Med. J.* 1972; 2: 423-429.
96. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KM. Ten Year Results of Comparison of Conservation With Mastectomy in The Treatment of Stage I and II Breast Cancer. *New Eng J Med* 1995;1332:907-911.
97. Rovere GQ, Benson JR. Ipsilateral Local Recurrence of Breast Cancer: Determinant or Indicator of Poor Prognosis? *Lancet Onco.* 2002; 3:183-187.
98. *Cancer staging manual, AJCC, Seventh Edition, Springer, 2010.*

99. Newman LA Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19(4):195.
100. Hortobagyi, GN, Sinigletary, SE, Strom, EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: *Diseases of the Breast*, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M, Osborne, CK (Eds) 2nd Ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000.
101. Anderson, WF, Schairer, C, Chen, BE, et al. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Dis* 2005; 22: 9.
102. Walshe, JM, Swain, SM. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2006; 22: 35.
103. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):1014.
104. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2011;22(3):515.
105. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001;19: 628.
106. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994;30A:645.
107. Krutchik AN, Buzdar AU, Blumenschein GR, et al. Combined chemoimmunotherapy and radiation therapy of inflammatory breast carcinoma. *J Surg Oncol* 1979; 11: 325.
108. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer* 1983;51: 763.
109. Guarneri V, Frassoldati A, Giovannelli S, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer: a review of clinical trials and perspectives. *Cancer Lett* 2007;248:175.
110. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006;11: 574.
111. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 96
112. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778.
113. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to oxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2474.
114. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228.
115. Hayward JL, Carbone PP, Heuson JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. *Cancer* 1977;39(3):1289.



116. Ellis P, Smith I, Ashley S, et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16: 107.
117. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16: 93.
118. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24: 2019-2027.
119. Caudle AS, Yu T, Tucker SL, Bedrosian I, et al. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer Res* 2012;14:R83.
120. Escobar PF, Patrick RJ, Rybicki LA, Hicks D, Weng DE, Crowe JP. Prognostic significance of residual breast disease and axillary node involvement for patients who had primary induction chemotherapy for advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006 Jun;13(6):783-7.
121. Machiavelli MR, Romero AO, Pérez JE, et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am*. 1998;4(2):125-31.
122. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-2917. (PMID: 21351269)
123. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, et al. Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low-Income and Middle-Income Countries. *Cancer* 2008;113:2221-2243. (PMID: 18816619)
124. Ozmen V, Anderson BO. The Challenge of Breast Cancer in Low- and Middle-income Countries—Implementing the Breast Health Global Initiative Guidelines. *US Oncology* 2008, 76-79.
122. Bedwinek J, Venkata Rao D, Perez CA, et al. Stage III and localized stage IV breast cancer: irradiation alone vs. irradiation plus surgery. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys*. 1982;8: 31-36.
123. Bruckman JE, Harris JR, Levene MB, et al. Results of treating Stage III carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Cancer* 1979;43: 985-993.
124. Sheldon T, Hayes DF, Cady B et al. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 60: 1987;1987:1219-1225.
125. Gunduz N, Fisher B, Saff er EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39: 3861-3865.
126. Fisher B, Gunduz N, Saff er EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983; 43: 1488-1492.
127. Apffelstaedt JP. Locally advanced breast cancer in developing countries: the place of surgery. *World J Surg* 2003; 27: 917-920.
128. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:283-291. (PMID: 20187061)
129. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Babiera G, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103:689-695. (PMID: 15641036)

- 130.Eralp Y, Keskin S, Akışık E, Akışık E, İgci A, Müslümanoğlu M, Yılmaz S, Tunac M, Camlıca H, Tuzlalı S, Saip P, Dalay N, Ozmen V, Topuz E. Predictive Role of Midtreatment Changes in Survivin, GSTP1, and Topoisomerase 2 $\alpha$  Expressions for Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* 2012; Mar 20: Published Ahead-of-Print (PMID:22441341)
- 131.Keskin S, Muslumanoglu M, Saip P, Karanlık H, Guveli M, Pehlivan E, Aydoğan F, Eralp Y, Aydın A, Yavuz E, Ozmen V, Igci A, Topuz E. Clinical and pathological features of breast cancer associated with the pathological complete response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Oncology* 2011;81: 30-38. (PMID: 21912195)
- 132.Valero V V,Buzdar AU. Locally advanced breast cancer. *Oncologist*. 1996;1: 8-17.
- 133.Tırnaksız MB, Yorgancı K,Sayek İ. Yerel İlerlemiş Meme Kanserlerinde Cerrahi Tedavi. *Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi*.2004:970-973.
- 134.Eltahir A, Heys SD, et al. Treatment of large and locally advanced breast cancers using neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 1998 Feb;175:127-32.
- 135.Graham MV, Perez CA. Locally advanced (noninflammatory) carcinoma of the breast: results and comparison of various treatment modalities. *Int J Radiol Oncol Biol Phys*.1991 Jul;21: 311-8.
- 136.Toubel E, Lefranc JP, et al. Multidisciplinary approach to locally advanced noninflammatory breast cancerusing chemotherapy and radiotherapy with or without surgery. *Radiother Oncol*. 1992 Nov;25: 167-75.
- 137.Çam R. Meme kanserinde prognostik faktörler. *Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi*.2004: 953-8.
- 138.Beenken SW,Bland KI. Breast cancer genetics, in Ellis N:Inherited Cancer Syndroms. Springer-Verlag 2003:112.
- 139.Murakami M,Kuroda Y,et al. Intraarterial infusion chemotherapy and radiotherapy with or without surgery for patientswith locally advanced or recurrent breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2001 Apr:185-91.
- 140.Özmen V. Meme kanserinde prognostik faktörler. *Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi*. Cilt I. 2002;574-80.
- 141.Unal A. Meme Kanserleri. In *Klinik Cerrahi Onkoloji*. (ed Unal A.). 1997:389-404.
- 142.Saner H. Tümörün evresi, tümörün büyüklüğü ve aksiler lenf nodülleri ile prognoz arasındaki iliğki. In *Meme Hastalıkları*. Nobel Kitabevi. 2001:291-7.
- 143.Kuerer HM, Newman LA, et al. Role of aksillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol*.1998 Dec;5: 673-80.
- 144.Dağoğlu T. Selim ve Habis meme hastalıkları cerrahisi. *Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi*. Cilt I. 2002;594-606.
- 145.Steene JV, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival. *Radiother Oncol* 2000;55: 263 72.
- 146.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.
- 147.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials [published erratum appears in *N Engl J Med* 1996;334:1003]. *N Engl J Med* 1995;333:1444 55.

148. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;19: 1143-50.
149. 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.
150. Tadahiko Shien, Sadako Akashi-Tanaka, Kuniyoshi Miyakawa, Takashi Hojo, et al. Clinicopathological Features of Tumors as Predictors of the Efficacy of Primary Neoadjuvant Chemotherapy for Operable Breast Cancer. *World J Surg* DOI 10.1007/s00268-008-9800-9.
151. Makris A, Powles TJ, Dowsett M, Osborne CK, Trott PA, Fernando IN, Ashley SE, Ormerod MG, Titley JC, Gregory RK, Allred DC. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997; 3:593-600.
152. Jarvinen TA, Holli K, Kuukasjarvi T, Isola JJ. Predictive value of topoisomerase II and other prognostic factors for epirubicin chemotherapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77:2267-2273.
153. Vargas-Roig LM, Gago FE, Tello O, Martin de Civetta MT, Ciocca DR. c-erbB-2 (HER-2/neu) protein and drug resistance in breast cancer patients treated with induction chemotherapy. *Int J Cancer* 1999; 84:129-134.
154. Rozan S, Vincent-Salomon A, Zafrani B, Validine P, de Cremoux P, Bernoux A, Nieruchalski M, Fourquet A, Clough K, Dieras V, Pouillart P, Sastre-Garau X. No significant predictive value of c-erbB-2 or p53 expression regarding sensitivity to primary chemotherapy or radiotherapy in breast cancer. *Int J Cancer* 1998; 79:27-33.
155. Geisler S, Lonning PE, Aas T, Johnsen H, Fluge O, Haugen DF, Lillehaug JR, Akslen LA, Borresen-Dale AL. Influence of TP53 gene alterations and HER-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61:2505-2512.
156. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, Nole F, Peruzzotti G, Rocca A, Viale G, Orlando L, Ferretti G, Curiqliano G, Veronesi P, Intro M, Goldhirsch A. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumours not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol* 2000; 11:1057-1059.
157. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Saran A, Wickerham DL, Wolmark N. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-4174.
158. Buzdar AU, Singletary E, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, Smith TL, Asmar L, Frye D, Manuel N, Kau SW, McNeese M, Strom E, Hunt K, Ames F, Hortobagyi GN. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:3412-3417.
159. Colleoni M, Zarieh D, Gelber RD, Viale G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Galimberti V, Renne G, Goldhirsch A. Preoperative systemic treatment: prediction of responsiveness. *Breast* 2003; 12:538-542.
160. Thomas A, Ohlinger R, Hauschild M, Mustea A, Blohmer JU, Kümmel S. Options and limits of surgery after pre-operative chemotherapy in breast cancer. *Anticancer Res* 2006;26:1677-1682.
161. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
162. Revillion F, Bonnetterre J, Peyrat JP. ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur J Cancer* 1998;34:791-808.

163. Tubbs R, Barlow WE, Budd GT, et al. Outcome of patients with early-stage breast cancer treated with doxorubicin-based adjuvant chemotherapy as a function of HER2 and TOP2A status. *J Clin Oncol* 2009;27:3881-3886.
164. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:14-20.
165. Bartlett JM, Munro A, Cameron DA, et al. Type 1 receptor tyrosine kinase profiles identify patients with enhanced benefit from anthracyclines in the BR9601 adjuvant breast cancer chemotherapy trial. *J Clin Oncol* 2008;26:5027-5035.
166. Esserman LJ, Berry DA, Cheang MCU, et al. Chemotherapy response and recurrence-free survival in neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALBG 150007/150012;ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:1049-1062.
167. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012 Jul 3. [Epub ahead of print]
168. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-2027
168. Keam B, Im S-A, Kim H-J, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:203.
170. Li XR, Liu M, Zhang YJ, et al. ER, PgR, HER-2, Ki-67, topoisomerase II  $\alpha$ , and nm23-H1 proteins expression as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Med Oncol* 2011;28(1):S48-54.
171. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
172. Gazioglu E. Uzak metastazlarda cerrahi tedavinin yeri. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli tıp Eğitimi Etkinlikleri, Meme Kanseri Sempozyumu Dizisi No:54, Aralık 2006:143-7.*